



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Medicina **e Biomedicina 2**

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Medicina e Biomedicina 2

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: Lorena Prestes
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)	
M489	Medicina e biomedicina 2 [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (Medicina e Biomedicina; v. 2) Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-497-9 DOI 10.22533/at.ed.979192407 1. Biomedicina – Pesquisa – Brasil. 2. Medicina – Pesquisa – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. II. Série. CDD 610.69
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

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

APRESENTAÇÃO

Temos o privilégio de apresentar o segundo volume do livro “Medicina e Biomedicina”, um e-book de amplo espectro formado por trinta capítulos que envolvem conceitos e fundamentos inerentes a cada uma dessas duas áreas relevantes na pesquisa científica da saúde brasileira.

É de conhecimento de todos que as ferramentas disponíveis para a pesquisa no campo da saúde nem sempre são adequados para resolver os problemas existentes, necessitando assim de inovações em áreas como a medicina e biomedicina que possam de gerar novas informações e desenvolver maneiras melhores, e mais efetivas, de proteger e promover a saúde.

Cada uma das áreas aqui representadas possui características específicas que podem ser visualizadas ao longo dos capítulos produzidos por profissionais biomédicos e médicos, assim como semelhanças em atividades que corroboram para um conceito de integração multidisciplinar, haja vista que novas tecnologias para prevenção, diagnóstico, e tratamento complementam essas duas grandes áreas.

O livro “Medicina e Biomedicina – volume 2”, aborda em cada capítulo, de forma específica conceitos aplicados à cada uma dessas duas grandes áreas evidenciando dados relevantes gerados em todo território nacional por acadêmicos e docentes destes dois cursos. Tendo em vista que são diversas as subáreas tanto da medicina quanto da biomedicina, neste livro agregamos conteúdo que abrange temáticas como proteômica, infecção fúngica, diagnóstico, acupuntura, esclerodermia sistêmica, tratamento, síndrome, saúde pública; serviços de atendimento, patologia clínica, unidade de terapia intensiva pediátrica, epidemiologia, infecção hospitalar, hipertensão pulmonar, lúpus eritematoso sistêmico, relatos de casos, febre reumática, Indicadores de morbimortalidade, anatomia por imagens de ressonância magnética, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos e sistema nervoso.

Nossa expectativa é que esse material possa contribuir tanto com a comunidade acadêmica, quanto para com aqueles que pretendem ingressar em uma dessas duas áreas tão significativas. Parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

Desejo a todos uma excelente leitura!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ACUPUNTURA NA ESCLERODERMIA SISTÊMICA: RELATO DE CASO	
Carmindo Carlos Cardoso Campos	
Lígia Tomaz de Aquino	
Dayvson Diogo de Santana Silva	
José Luiz Gomes	
Emerson Luiz Ferreira de Lima	
Jaqueline Leite Batista	
Iaponan Macedo Marins Filho	
Fernando Leonel da Silva	
Rene Ribeiro Soares	
DOI 10.22533/at.ed.9791924071	
CAPÍTULO 2	9
AVALIAÇÃO DO ATENDIMENTO EM PATOLOGIA CLÍNICA SOB A VISÃO DOS USUÁRIOS DE UMA UNIDADE PÚBLICA DO INTERIOR BAIANO	
Samuel José Amaral de Jesus	
Eliane Oliveira da Silva	
Keyte Evans Carneiro de Almeida	
Camilla da Cruz Martins	
DOI 10.22533/at.ed.9791924072	
CAPÍTULO 3	21
CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DO EXTREMO NORTE DO BRASIL	
Manuela Mendes Andraos	
Naiá Lauria da Silva	
Andressa Rodrigues Ribeiro	
Ayslanne Medeiros de Oliveira	
Lana Akemy Lira Matsubara	
João Pedro Soares de Macedo	
Wallace Bruno Ferreira Garcia	
Wagner do Carmo Costa	
Fabiana Nakashima	
Ana Iara Costa Ferreira	
Leila Braga Ribeiro	
Bianca Jorge Sequeira	
DOI 10.22533/at.ed.9791924073	
CAPÍTULO 4	34
CARACTERIZAÇÃO DOS ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS NOTIFICADOS NO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL, ASSUNÇÃO PARAGUAI (2017)	
Elder Oliveira da Silva	
Denilson Pontes Guedes	
Geiel Silva dos Passos	
Maria Gorete do Nascimento Silva	
Jéssica Janayna Ferreira	
Marcos Antonio de Farias	
Patrícia Rojas Ruiz Diaz	
Pasionaria Rosa Ramos Ruiz Diaz	
DOI 10.22533/at.ed.9791924074	

CAPÍTULO 5	46
CONTROLE DE DISPOSITIVOS RESIDENCIAIS POR MEIO DA CAPTAÇÃO DE SINAIS ELETROMIOGRÁFICOS	
Ingrid Alves de Paiva Barbosa Santa Rita do Sapucaí Juliano Teófilo Fonseca Filipe Bueno Vilela Ellen Pereira Zambalde Rani de Souza Alves	
DOI 10.22533/at.ed.9791924075	
CAPÍTULO 6	57
DEFICIÊNCIA DE ENZIMA GLICOSE 6 FOSFATO DESIDROGENASE: EXSANGUÍNEOTRANSFUSÃO COMO TERAPIA	
Fabiana Guerra Nogueira Rodrigues	
DOI 10.22533/at.ed.9791924076	
CAPÍTULO 7	70
DOENÇAS RELACIONADAS ÀS MUTAÇÕES NO GENE <i>PLP1</i>	
Tamyris Lima da Silva Weslly Palhano Paz Maria Lúcia Pereira Torres	
DOI 10.22533/at.ed.9791924077	
CAPÍTULO 8	74
HIPERTENSÃO PULMONAR PRECOCE EM PACIENTE JOVEM PORTADORA DE DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO	
Igor André Telles da Cunha Fernando César da Costa Duarte Leandro Bonecker Lora João Renato Cardoso Mourão Priscilla Souza da Cruz Leonardo Motta Ramos Alessandra Cardoso Pereira	
DOI 10.22533/at.ed.9791924078	
CAPÍTULO 9	78
EFEITOS VASORELAXANTES E HIPOTENSORES DA PIPERINA, COMPONENTE MARJORITÁRIO DA PIMENTA DO REINO, EM MODELOS ANIMAIS	
Fátima Virgínia Gama Justi Juan de Sá Roriz Caminha Gabriella Araújo Matos Robson Salviano de Matos Júlio Cesar Chaves Nunes Filho Marília Porto Oliveira Nunes Cristhyane Costa Aquino Leonardo Lobo Saraiva Barros Ronaldo Pereira Dias Dyego Castelo Branco Holanda Gadelha Pereira Cássia Rodrigues Roque Daniel Vieira Pinto	
DOI 10.22533/at.ed.9791924079	

CAPÍTULO 10 86

ESTUDO DESCRITIVO SOBRE MORTALIDADE POR CÂNCER DE COLO UTERINO EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL E SUAS VARIAÇÕES REGIONAIS COM ENFOQUE PARA A REGIÃO NORTE DO BRASIL

Naiá Lauria da Silva
Manuela Mendes Andraos
Júlio Gomes do Nascimento Neto
Lucivan Sousa dos Santos
Andressa Rodrigues Ribeiro
Ayslanne Medeiros de Oliveira
Lana Akemy Lira Matsubara
Antônio Gelson de Oliveira Nascimento
Wagner do Carmo Costa
Ana Iara Costa Ferreira
Leila Braga Ribeiro
Bianca Jorge Sequeira

DOI 10.22533/at.ed.97919240710

CAPÍTULO 11 98

HISTOPATOLOGIA EM FÍGADO DE *Astyanax Lacustris* (TELEOSTEI, CHARACIDAE) COMO BIOMARCADOR DE POLUIÇÃO AMBIENTAL AQUÁTICA NO SUBMÉDIO SÃO FRANCISCO NORDESTE DO BRASIL

Geiza Rodrigues dos Santos
Edimária da Silva Braga
Leonardo Barros Ribeiro
Kyria Cilene de Andrade Bortoleti
Jadilson Mariano Damasceno
Vanúzia Gonçalves Menezes
Auriana Miranda Walker
Giancarlo Arrais Galvão
Ana Catarina Luscher Albinati

DOI 10.22533/at.ed.97919240711

CAPÍTULO 12 107

INCIDÊNCIA DE PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS NO EXAME PARASITOLÓGICO REALIZADO NO LABORATÓRIO CENTRAL DE BIOMEDICINA NO PRIMEIRO SEMESTRE DE 2018

Luana Tenorio Olímpio
Flávia Karen Carvalho Garcia
Larissa Lisboa Rêgo Brito
Janaína Fontes Ribeiro
Marcos Emanuel Vilanova da Costa
Leonan Oliveira de Souza
José Hugo Romão Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.97919240712

CAPÍTULO 13 113

INFECTION BY KOCH'S BACILLUS AS A CAUSE OF AORTITIS EXTENSIVE TUBERCULOSIS: A CASE REPORT

Thiago De Oliveira Silva,
Paula Araruna Bertão
Germana Ribeiro Araújo Carneiro De Lucena
Jeann Carlos De Oliveira Santiago
Thiago De Oliveira Silva

DOI 10.22533/at.ed.97919240713

CAPÍTULO 14	115
LUXAÇÃO CONGÊNITA DE JOELHO: UM RELATO DE CASO	
Matheus Magno da Silva Néo Tânia Santi Monteiro do Amaral Michele Maria Martins Vasconcelos Frederico Eduardo Ribeiro Bezerra Monteiro Lucas Lima Ellery Francisco Wellington Lopes Guimarães Filho Felipe Câmara Barros Pinto Alexandre Mourão Feitosa Freitas Vitoria Souto Galvão de França	
DOI 10.22533/at.ed.97919240714	
CAPÍTULO 15	119
MELORREOSTOSE: UM RELATO DE CASO MELORHEOSTOSIS: CASE REPORT	
Hanna Beatriz Avelino de Andrade Isabella Cristina Muniz Honorato José Humberto de Oliveira Lisboa Júnior Vitor Henrique Campoy Guedes Rafaella Maria de Freitas Estrela Teresa Patricia Acebey Crespo Pablo Duarte Lima	
DOI 10.22533/at.ed.97919240715	
CAPÍTULO 16	124
MORBIMORTALIDADE DE FEBRE REUMÁTICA E VALVULOPATIA REUMÁTICA NO PERÍODO DE 2008 A 2017 NO ESTADO DO PARÁ	
Ana Carolina Fonseca Tavares Ana Paula Ramos de Souza Caio Henrique de Souza Almeida João Pedro Nunes Aquime Leonardo Teixeira de Mendonça Médico Reumatologista Vitória Silva Rodrigues	
DOI 10.22533/at.ed.97919240716	
CAPÍTULO 17	129
NANOPARTÍCULAS: UTILIZAÇÃO NA INDUÇÃO DE MORTE EM CÉLULAS TUMORAIS E TERAPÊUTICA CONTRA O CÂNCER	
Juliana Carvalho Lopes Maria Lúcia Pereira Torres	
DOI 10.22533/at.ed.97919240717	
CAPÍTULO 18	141
O USO DE LINHAGENS LEUCÊMICAS E A SUA IMPORTÂNCIA NA ONCOLOGIA EXPERIMENTAL	
Lívia de Oliveira Sales Beatriz Maria Dias Nogueira Emerson Lucena da Silva Maria Elisabete Amaral de Moraes Raquel Carvalho Montenegro Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes	
DOI 10.22533/at.ed.97919240718	

CAPÍTULO 19 153

PAPEL DO GENE *BCR-ABL* NO PROCESSO LEUCEMOGÊNICO

Beatriz Maria Dias Nogueira
Lívia de Oliveira Sales
Emerson Lucena da Silva
Maria Elisabete Amaral de Moraes
Raquel Carvalho Montenegro
Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes

DOI 10.22533/at.ed.97919240719

CAPÍTULO 20 168

T1 E T1 IR GRE NA IDENTIFICAÇÃO DAS ESTRUTURAS ANATÔMICAS DA FACE LATERAL DO CÉREBRO

Sergio Murilo Georgeto
Heraldo de Oliveira Mello Neto
Munir Antônio Gariba
Luiz Roberto Aguiar

DOI 10.22533/at.ed.97919240720

CAPÍTULO 21 179

POLIFARMÁCIA: TABELA COMO FERRAMENTA PARA O USO ADEQUADO DE MEDICAMENTOS ENTRE IDOSOS

Bruna França Silva
André Ludolf Lacerda di Pierro Ortiz
Eduardo Sterman Campos
Julia Busana da Costa
Rafael Correia Naletto
William Hideki Nishimura

DOI 10.22533/at.ed.97919240721

CAPÍTULO 22 185

PREVALÊNCIA DE ENTEROPARASIToses EM CRIANÇAS MATRICULADAS NAS CRECHES PÚBLICAS DE UM MUNICÍPIO DO RECÔNCAVO DA BAHIA

Jasielle Bastos de Souza
Taniele Correia Damasceno Santana
Shirley Nascimento Costa
Cássia Vargas Lordêlo
Lara Cristine da Silva Vieira

DOI 10.22533/at.ed.97919240722

CAPÍTULO 23 193

PREVALÊNCIA DE LOMBALGIA/CERVICALGIA EM ESTUDANTES DE MEDICINA EM UMA FACULDADE PARTICULAR DE TERESINA

Joelma Moreira De Norões Ramos
Gleycianne da Silva Oliveira Dumont Vieira
Angélica Maria Assunção da Ponte Lopes
Gabriela Grabowski Amorim
Guilherme Miranda Correia
Jôyce Reis Costa

DOI 10.22533/at.ed.97919240723

CAPÍTULO 24 210

PRIMEIRO CASO DE SÍNDROME DE BAGGIO-YOSHINARI NO ESTADO DE MATO GROSSO

Maíra Sant Anna Genaro

CAPÍTULO 25 217

PSORIATIC ARTHRITIS AND HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME: A CASE REPORT

Ana Clara Carvalho De Oliveira,
Germana Ribeiro Araujo Carneiro De Lucena
Ana Carolina Montenegro Vieira Da Silva
Andre Rabelo Lafayette
Ana Carla Alves De Souza Lyra

DOI 10.22533/at.ed.97919240725

CAPÍTULO 26 218

RELATO DE CASO: SÍNDROME DE ATIVAÇÃO MACROFÁGICA EM PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO JUVENIL

Carla Rayssa Cristofolo Arruda
Jéssica dos Santos Andrade
Lindiane Gomes Crisostomo

DOI 10.22533/at.ed.97919240726

CAPÍTULO 27 221

SISTEMA NERVOSO HUMANO HUMAN NERVOUS SYSTEM

Flávia Melo Cunha de Pinho Pessoa
Joaquim José de Lima Silva

DOI 10.22533/at.ed.97919240727

CAPÍTULO 28 229

SYSTEMIC SCLEROSIS WITH ATYPICAL CUTANEOUS INVOLVEMENT: A CASE REPORT

Ana Clara Carvalho de Oliveira
Germana Ribeiro Araujo Carneiro de Lucena
Thiago Mendes Fonseca dos Santos
Andre Rabelo Lafayette
Anna Carolina de Castro Araújo Lessa

DOI 10.22533/at.ed.97919240728

CAPÍTULO 29 230

UMA NOVA FERRAMENTA ENTRE PROFISSIONAIS PARA ORGANIZAR OS MEDICAMENTOS DOS IDOSOS

Marina Valente Ribeiro
Daniela Parente Di Cunto
Lucas Fornaziero Celeste de Alencar
Luis Felipe Laganaro
Maria Carolina Brandão Morán
Mariana Garcia Prates Pessoa

DOI 10.22533/at.ed.97919240729

CAPÍTULO 30 233

A TECNOLOGIA PROTEÔMICA COMO ESTRATÉGIA APLICADA AO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES FÚNGICAS

Bhruna Kamilla Dos Santos
Benedito R. Da Silva Neto

DOI 10.22533/at.ed.97919240730

SOBRE O ORGANIZADOR.....	239
ÍNDICE REMISSIVO	240

ACUPUNTURA NA ESCLERODERMIA SISTÊMICA: RELATO DE CASO

Carmindo Carlos Cardoso Campos

Centro Universitário Estácio
Recife – Pernambuco

Lígia Tomaz de Aquino

Centro Universitário Estácio
Recife – Pernambuco

Dayvson Diogo de Santana Silva

Centro Universitário Estácio
Recife – Pernambuco

José Luiz Gomes

Centro Universitário Estácio
Recife – Pernambuco

Emerson Luiz Ferreira de Lima

Centro Universitário Estácio
Recife – Pernambuco

Jaqueline Leite Batista

Centro Universitário Estácio
Recife – Pernambuco

Iaponan Macedo Marins Filho

Centro Universitário Estácio
Recife – Pernambuco

Fernando Leonel da Silva

Centro Universitário Estácio
Recife – Pernambuco

Rene Ribeiro Soares

Centro Universitário Estácio
Recife – Pernambuco

RESUMO: O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da técnica da acupuntura no tratamento dos sintomas da esclerose sistêmica. O método utilizado foi por demanda espontânea de pacientes com diagnóstico de esclerose sistêmica, N de 1 (hum) , como relato de caso. O paciente com ESCLERO foi submetido a avaliação geral da medicina tradicional chinesa, punturado em 11 pontos específicos uma vez por semana durante 10 sessões. As avaliações foram feitas por um avaliador cego no início do estudo e a cada semana, utilizando a Escala Visual Analógica (EVA). No resultado houve uma diferença significativa entre os grupos em relação à dor ($p < 0,001$) e a qualidade de sono e a qualidade de vida utilizando o Teste Exato de Fisher e o Teste Qui-Quadrado. A conclusão é que o tratamento dos sintomas da escleroderemia sistêmica com a acupuntura é eficaz na melhora do quadro algico, na qualidade de sono e qualidade de vida nos portadores desta patologia.

PALAVRAS-CHAVE: acupuntura, esclerodermia sistêmica, tratamento, síndrome.

ABSTRACT: The purpose of this study is to evaluate the efficacy of the acupuncture technique in the treatment of systemic sclerosis symptoms. The method used was by spontaneous demand from patients with a diagnosis of systemic sclerosis, N of 1 (hum), as

a case report. The patient with ESCLERO underwent general evaluation of traditional Chinese medicine, punctured at 11 specific points once a week for 10 sessions. Evaluations were done by a blind assessor at the start of the study and each week using the Visual Analogue Scale (EVA). In the result there was a significant difference between the groups in relation to pain ($p < 0.001$) and sleep quality and life quality using the Fisher's Exact Test and the Chi-Square Test. The conclusion is that the treatment of the symptoms of systemic scleroderma with acupuncture is effective in improving the pain, quality of sleep and quality and life in patients with this pathology.

KEYWORDS: acupuncture, systemic scleroderma, treatment, syndrome

1 | INTRODUÇÃO

No processo de adoecimento, existem determinadas deficiências (vazio) de Qi (Energia) assim como a penetração de energias perversas, que são fatores condicionantes deste processo. Essas alterações energéticas, que podem ser um bloqueio na circulação de Qi, por meio dos Canais de Energia (meridianos), podem se expressar por dor, impotência funcional dos músculos, ou alteração de estruturas internas. A acupuntura visa restabelecer a circulação de Qi nos Canais de Energia dos Órgãos e Vísceras, com isso levando o corpo a uma harmonia de energia e de matéria⁽⁶⁾.

A Esclerodermia Sistêmica (ES) é uma condição relativamente rara, de causa desconhecida, caracterizada por deposição aumentada do colágeno na pele, e que pode afetar os tecidos orais e periorais. Sua evolução é lenta, progressiva e incapacitante, podendo, no entanto, ocorrer de forma rápida e fatal, devido ao comprometimento dos órgãos internos. Geralmente se inicia na terceira ou quarta décadas de vida, embora as crianças, algumas vezes, sejam afetadas. Tem predileção pelo sexo feminino e sua incidência é de 2 a 10 para cada 1.000.000 indivíduos na população em geral^(2,3,4).

O presente estudo tem como finalidade relatar o caso de uma paciente do sexo feminino, que compareceu ao ambulatório de acupuntura com queixa de urticária, dor nas mãos e joelhos e é portadora de Esclerodermia Sistêmica.

2 | METODOLOGIA

Realizou-se um relato de caso de uma paciente que procurou a clínica escola da Estácio Recife com diagnóstico e esclerodermia sistêmica e foi submetida ao tratamento da acupuntura. O estudo foi realizado na Clínica Escola da Faculdade Estácio (CEFISIO), na cidade do Recife, Brasil, no período de junho a julho de 2018.

Foram considerados como critérios de inclusão: apresentar diagnóstico médico com sintomas do de esclerodermia sistêmica, sem limite de idade, nenhuma restrição quanto ao sexo, classe social, cor ou grupo étnico. Excluiu-se do estudo pacientes portadores de quaisquer outras arboviroses, dificuldade de compreensão

que impossibilitasse a realização da pesquisa, presença de doenças neurológicas e cardiovasculares graves, pacientes que realizavam atividades físicas regulares há pelo menos quatro meses.

Cartilha informativa sobre o tratamento da esclerose sistêmica foi entregue a paciente e pela faculdade em que foi realizada a pesquisa e divulgados nas redes sociais para captação de novos pacientes. Após a randomização, na primeira sessão, os pacientes dos dois grupos responderam uma avaliação sociodemográfica, elaborada pelos pesquisadores para caracterização da amostra. A cada sessão, no total de 10 (dez) sessões, uma sessão por semana, era questionado sobre o nível de dor pela Escala Visual Análoga de Dor (EVA), que consiste em uma régua numerada de 0 a 10 cm, onde 0(zero) corresponde à ausência de dor e 10 (dez) à maior dor possível. Este instrumento foi usado para classificação da dor, sintomatologia necessária para inclusão no estudo e também para avaliar e acompanhar as respostas da voluntária as intervenções ⁽⁷⁾.

Era aferida a pressão arterial, antes de qualquer procedimento com o paciente. Antes do procedimento acupuntural, os terapeutas lavavam as mãos com água e sabão. O paciente era deitado na maca em decúbito lateral e realizava-se a assepsia do pavilhão auricular com algodão e álcool a 70%, a cada sessão era aplicado o protocolo específico de cada grupo, intercalando o pavilhão auricular, em uma semana no pavilhão auricular direito na seguinte no pavilhão auricular esquerdo.

Foram punturados com agulhas fabricadas em aço inox nas dimensões de 0,25mm x 30mm esterilizadas com Óxido de Etileno (EO) os pontos: Shemen - tem ação analgésica, sedante e antiinflamatória Predispõe o córtex cerebral para receber os outros estímulos, faz liberação de mediadores químicos, aumentando a produção endógena de encefalinas, endorfinas, β -endorfinas, serotonina, acetilcolina, cortisol e opióides endógenos; Rim - Estimula glândulas endócrinas e sudoríparas, ajuda na desintoxicação, além de estimular a supra-renal, aumentando a produção de cortisol, trata a dor óssea; Fígado – relacionado aos ligamentos e tendões, além disso, acalma a dor, ponto importante no tratamento das discrasias sanguíneas (qualquer alteração envolvendo os elementos celulares do sangue) e na hipertensão; Baço-pâncreas – relacionado aos músculos; Coração - é um ponto de atividade ampla, regula a pressão arterial, é empregado no tratamento da obstrução dos vasos, ativando a circulação do sangue e eliminando a dor. Trata das enfermidades do transtorno do sono; Pulmão – ponto relacionado as estruturas tegumentares, regula a via dos líquidos, por isso se emprega no tratamento dos estados edematosos, atua no equilíbrio do sistema imunológico; Endócrino - regula as funções do sistema endócrino, utilizado no tratamento das enfermidades que afetam o sistema sanguíneo e hormonal, inclui propriedades imunológicas e anti-inflamatórias; Suprarrenal - possui função antialérgica, anti-infeccioso, antirreumático, elevando a resposta anti-infecciosa do organismo e reprimindo a inflamação; Ansiedade – trabalha a ansiedade, ajustando estados de fundo emocional associados as doenças; e dois pontos específicos da

dor do paciente, o tempo de permanência das agulhas no pavilhão auricular durante a terapia foi de 30 minutos, tonificando os pontos: shemen, rim, baço-pâncreas, coração, pulmão, endócrino, suprarrenal e sedando os pontos: fígado, ansiedade e dois pontos específicos da dor do paciente, harmonizando assim os sistemas. Ao término do tempo, as agulhas eram retiradas e descartadas em caixa perfurocortante. Utilizou-se tintura de beijoim para fixação das sementes nos pontos punturados e orientado ao paciente realizar estímulo manual nas sementes três vezes ao dia (figura 1 e figura 2).

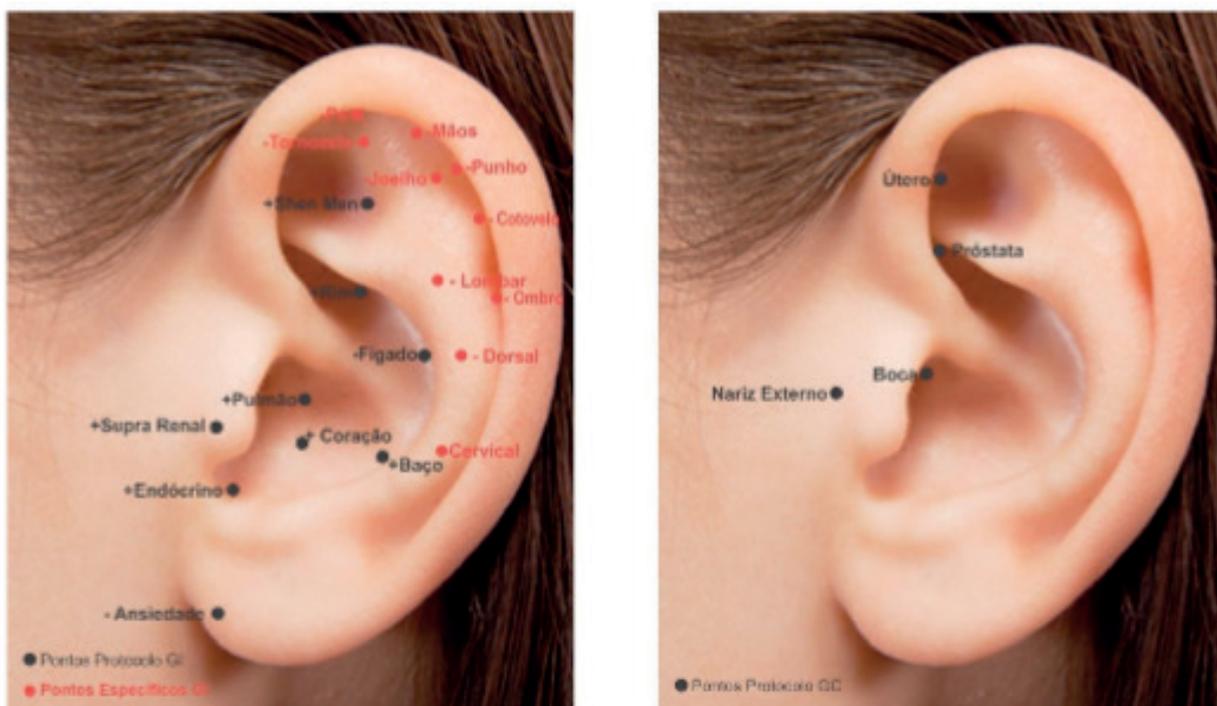


Figura 1: Pontos trabalhados. Fonte: própria



Figura 2: Pontos trabalhados. Fonte: própria

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Secretária de Saúde de Pernambuco, tendo sido iniciado apenas após a sua aprovação, sob protocolo n 35235914.6.0000.5640.

3 | RELATO DE CASO

A paciente D.E.F.M, sexo feminino, 48 anos de idade, profissional do lar, residente em Recife – PE, compareceu ao ambulatório de acupuntura reflexa da Faculdade Estácio do Recife, queixando-se de urticária, dor e limitação de movimento nas mãos desde março de 2012.

Durante a anamnese relatou que em março de 2012 apresentou a primeira crise de urticária no corpo todo e “sentia as mãos enrijecendo” (*sic*) paciente não conseguia fechar as mãos e sentia dor pela limitação do movimento. Foi diagnosticada, a princípio, com alergia e começou a tomar anti-histamínico. Em maio, como não houve melhora do quadro, foi a um reumatologista que diagnosticou lúpus eritematoso e fibromialgia, prescreveu reuquinol (sulfato de hidroxicloroquina) indicado para artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar; deflanil 7,5 mg (deflazacort) corticosteroide; e prebictal 75 mg para a fibromialgia. Passou a tomar os medicamentos e não obteve melhora.

Em outubro 2017 procurou outro reumatologista pela insatisfação com o tratamento e foram solicitados novos exames de sangue, biópsia da pele, esvaziamento esofágico e tomografia computadorizada do tórax, foi então diagnosticada Esclerodermia. Passou a tomar corticoides: Prednisolona. Nega qualquer relato dessa natureza em sua história familiar.

Nos exames laboratoriais todas as taxas estavam normais, exceto a beta 2 microglobulina com 3,02 mg/L (valor de referência: 0,9 a 2,0 mg/L); FAN – Pesquisa de auto anticorpos positivo; creatinofosfoquinase (CPK) com 25,0 U/L (valor de referência: 33 a 211 U/L); dosagem do complemento C3 reduzido com 78 mg/dl (valor de referência: 88 a 201 mg/dl) e a dosagem do complemento C4 com 13,1 mg/dl (valor de referência: 16 a 45 mg/dl).

A biópsia de pele teve como conclusão que a amostra foi superficial e, possivelmente, não representativa da lesão em questão. No exame do esvaziamento do esôfago, a cintilografia foi normal e a tomografia do tórax não evidenciou nenhuma anormalidade.

Na avaliação geral da medicina tradicional chinesa a paciente relatou ter varizes e claudicação, insônia, pois acorda várias vezes durante a noite. Também se queixa de câibra, hipotonia, encurtamento muscular, fadiga muscular, hemorroida, dificuldade de inspirar, zumbido crônico e processos inflamatórios no ouvido, lombalgia e dor nos joelhos, cefaleia occipital e frontal, tendinite e ainda relatou que demorou a andar quando criança. Tem história de cirurgia mamária e histerectomia.

Tem predileção por sabores picante, azedo e doce, sendo este último de sua

preferência. No que diz respeito às suas emoções, ela se considera raivosa, ansiosa e medrosa. Quanto ao diagnóstico energético a paciente apresenta alterações no fígado, baço pâncreas, estômago, pulmão, coração e rim.

O tratamento de acupuntura teve duração de dois meses sendo iniciado em junho de 2018 e finalizado em julho 2018, uma sessão por semana, com duração de 50 minutos cada, totalizando dez sessões. Nos atendimentos, o tratamento inicia-se com a sangria de ápice; seguida de puntura de agulhas filiformes no pavilhão auricular, nos pontos estômago, fígado, baço pâncreas, rim pulmão inferior (Figura 1A) e Pulmão, endócrino e Suprarrenal. Posteriormente é colocada uma agulha no chakra do fígado e a paciente permanece em repouso por aproximadamente 30 minutos. Após esse tempo é realizada a ventosaterapia no meridiano da bexiga, no 1° e 2° ramos, com técnica de varredura e pontual (Figura 1B).

No final de cada sessão são colocadas as sementes de mostarda e fixadas com micropore nos mesmos pontos que foram punturados com agulha filiforme. A cada semana a terapia é feita em orelhas alternadas. Foi orientado à paciente aumentar a ingestão de água.



Figura 1: A- Agulhas filiformes no pavilhão auricular; B – Ventosaterapia no meridiano da bexiga.

Na segunda sessão a paciente chega ao ambulatório relatando melhora da urticária, das dores, da limitação de movimentos das mãos (Figura 2 a e B) e joelhos e da insônia.



Figura 2: A- Deformidades das articulações da mão; B- limitação de movimento de flexão dos dedos das mãos.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a Medicina Tradicional Chinesa (MTC) as doenças reumatológicas, como a esclerodermia, são fruto da diminuição da “energia de defesa” chamada de *wei qi* e do ataque sucessivo de patógenos externos chamados de vento frio, vento calor e vento umidade que vão se instalando nas articulações. Com o passar do tempo, a energia perversa, o vento, permanece no organismo e as crises podem ser desencadeadas sem fatores externos predisponentes. Conseqüentemente, a circulação da energia (*Qi*) fica bloqueada principalmente a nível articular gerando dores e rigidez. Por outro lado, existe uma alteração de imunidade cada vez mais pronunciada levando a uma redução da vitalidade^(1,2).

De acordo com a literatura, os pacientes com doenças reumatológicas apresentam um desequilíbrio energético, na maioria das vezes, de três elementos: água, responsável pela vitalidade orgânica; terra responsável pela nutrição do organismo e também das articulações; e madeira que, quando desequilibrada, gera as inflamações articulares pela presença do patógeno calor. Diante disso, os elementos madeira e água são responsáveis pela imunidade do corpo, enquanto a terra é o maior responsável pelo acúmulo de umidade causando rigidez articular e as dores com sensação de peso^(1,2,3).

No presente estudo, podemos observar que além da energia dos elementos madeira, água e terra estarem comprometidos, o que se comprova pela alteração do rim, fígado, baço pâncreas e estômago de acordo com os zang fu (órgãos e vísceras); os elementos metal e fogo também estavam alterados energeticamente, sendo representados pela energia do pulmão e coração, respectivamente.

Devido à etiologia desconhecida, não há tratamento ocidental específico para a doença. Alguns medicamentos voltados à supressão da inflamação e das alterações do colágeno, aliados a fisioterapia, podem ser efetivos em limitar a progressão do quadro. O objetivo da terapia é impedir uma instalação precoce, de modo a prevenir o desenvolvimento de complicações funcionais e estéticas^(3,4,7).

Em relação à evolução da sintomatologia da paciente em estudo, observou-se que na segunda sessão de acupuntura as dores e a limitação de movimento das

mãos e das articulações do joelho apresentaram melhora segundo relato da própria paciente^(3,4). Ao final de todo o tratamento a paciente relatou melhoras significativas na qualidade de vida.

5 | CONCLUSÃO

O conhecimento da manifestação clínica da esclerodermia sistêmica pelo acupunturista é de fundamental importância, uma vez que seus achados através da anamnese podem auxiliar no diagnóstico precoce. A partir de então, devem ser realizadas intervenções efetivas para que os sinais da doença sejam satisfatoriamente amenizados. O tratamento dos sintomas da esclerodermia sistêmica com a acupuntura é eficaz na melhora do quadro algico, na qualidade de sono e qualidade de vida nos portadores desta patologia. A aplicação da acupuntura poderá ser um fator relevante para a diminuição dos sinais e sintomas podendo afetar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

REFERÊNCIAS

CARVALHO, M. M. J. **Dor um estudo multidisciplinar**. 2.ed. São Paulo: Summus; 1999, 340p.

CAMPIGLIA, Helena. **Acupuntura**. 2007. Disponível em:

<<http://www.reumatologiaavancada.com.br/pontos-de-vista/acupuntura/>>. Acesso em: 11 nov 2012.

KATSAMBAS, A; STEFANAKI, C. **Life-threatening dermatoses due to connective tissue disorders**. Clin Dermatol. v. 23, n.3, p. 238-48, may-jun, 2005.

KIM, S. K.; BAE H. **Acupuncture and immune modulation. Autonomic Neuroscience: basic and clinical**. Republic of Korea. v. 157, n. 2, p. 38-41. mar. 2010.

KRAYCHETE, D. C.; GUIMARÃES, A. C.; CARVALHO, M. G. **Papel da lidocaína por via venosa no tratamento da dor na esclerodermia. Relato de caso**. Rev Bras Anesthesiol. v. 53, n.6, p. 797-801, nov-dez, 2003.

MIRANDA, I.A.; BRAGA,L.C.B.; LOPES,A.J. et al. Oscilações forçadas na esclerodermia. **Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p.2-6, 2006.

PEREIRA, Manoela Carrera M. C.; NUNES, Ricardo Alberto de Miranda; MARCHIONNI, Antônio Márcio; MARTINS, Gabriela Botelho. Esclerodermia Sistêmica: relato de caso clínico. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**. v. 21, n. 1, p. 69-73, jan-abr, 2009.

YAMAMURA, Y. **Acupuntura tradicional: a arte de inserir**. São Paulo: Roca, 2003. 919 p.

ZANCANARO, P.C.Q.; ISAAC, A.R.; GARCIA, L.T. *et al.* **Esclerodermia localizada na criança: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos**. An Bras Dermatol, v.84, n.2, p. 161-172, 2009

AVALIAÇÃO DO ATENDIMENTO EM PATOLOGIA CLÍNICA SOB A VISÃO DOS USUÁRIOS DE UMA UNIDADE PÚBLICA DO INTERIOR BAIANO

Samuel José Amaral de Jesus

Biomédico. Especialista em Saúde Pública
Mestre em Ciências Ambientais, pela
Universidade Estadual de Feira de
Santana – UEFS. Feira de Santana – Bahia

Eliane Oliveira da Silva

Biomédica, pela Faculdade Nobre de Feira de
Santana – FAN. Feira de Santana – Bahia

Keyte Evans Carneiro de Almeida

Biomédica. Especialista em Biomedicina Estética
pelo Núcleo de Especializações em Estética Ana
Carolina Puga – NEPUGA
Feira de Santana – Bahia

Camilla da Cruz Martins

Bióloga. Mestre e Doutoranda em Saúde Coletiva
pela Universidade Estadual de Feira de
Santana – UEFS. Professora do Curso de
Biomedicina. Feira de Santana – Bahia

RESUMO: O Sistema Único de Saúde tem o papel de garantir o acolhimento universal, equânime e integral aos usuários, conforme as suas necessidades. Apesar do constante crescimento observado nos últimos anos, predomina o desafio do atendimento como consequência da fragmentação da assistência e gestão, o que se reflete diretamente na Patologia Clínica, que é responsável pela realização dos exames laboratoriais. Diante disso, esta pesquisa objetivou avaliar a qualidade do

atendimento em uma unidade de Medicina Laboratorial pública, localizada no município de Feira de Santana, Bahia. Trata-se de um estudo transversal de caráter exploratório, que contou com a participação de 330 usuários atendidos na unidade. Estes responderam a um questionário fechado, que foi analisado através do pacote estatístico SPSS 20.0. Através dos dados levantados, foi observada a necessidade de aprimoramento das atividades da instituição, no concernente às falhas pré-analíticas, destacando a marcação de exames e as orientações para os mesmos. Após este trabalho, houve uma melhoria significativa nos padrões de qualidade do laboratório. E, diante disso, sugere-se que essa investigação continue a ser realizada para outras localidades.

PALAVRAS-CHAVE: Saúde Pública; Serviços de Atendimento; Patologia Clínica.

EVALUATION OF THE CLINICAL PATHOLOGY IN THE PATHOLOGY OF THE USERS OF A PUBLIC UNIT OF THE BAIAN INTERIOR

ABSTRACT: The Unified Health System has the role of guaranteeing the universal, equitable and integral reception to the users, according to their needs. Despite the constant growth observed in recent years, the care challenge predominates as a consequence of the fragmentation of care and management, which is directly reflected in the Clinical Pathology, which is responsible

for conducting the laboratory tests. In view of this, this research aimed to evaluate the quality of care in a public laboratory unit located in the city of Feira de Santana, Bahia. This is an exploratory cross-sectional study, with the participation of 330 users attended at the unit. These answered a closed questionnaire, which was analyzed through the statistical package SPSS 20.0. Through the data collected, it was observed the need for improvement of the institution's activities, regarding the pre-analytical failures, highlighting the marking of exams and the guidelines for them. After this work, there was a significant improvement in the quality standards of the institution. And, on the face of it, it is suggested that this investigation continue to be carried out for other localities.

KEYWORDS: Public Health; Answering Services; Clinical Pathology.

1 | INTRODUÇÃO

A gerência da saúde pública no Brasil, seus conceitos, nomenclaturas, ações e serviços, incluindo a assistência, é conferida ao Sistema Único de Saúde (SUS) que, sendo estruturado em níveis de complexidades distintos (baixa, média e alta), objetiva garantir um atendimento universal, equânime e integral a todos os cidadãos, respeitando as suas necessidades, nas três esferas de governo: União, Estados e Municípios, consolidando-se como o principal fornecedor de medicamentos, além de tornar o país uma referência internacional no setor de saúde (BRASIL, 2007, 2011).

Mesmo contando com uma série de programas e ações sociais, e tendo realizado milhões de exames e procedimentos especializados, o SUS se depara com um grande impasse: a questão do atendimento, por conta da fragmentação da assistência e gestão (ERDMANN et al., 2013). Esse quadro se reflete amplamente na Patologia Clínica, no que concerne à realização de exames laboratoriais, com destaque para a fase pré-analítica, responsável pela avaliação dos fatores e demais variáveis que exercem influência direta ou não sobre os resultados, sendo responsável por mais de 70% das falhas ocorridas no laboratório (SBPC/ML, 2010).

Os exames, em geral, colaboram à diminuição das incertezas clínicas e para o conhecimento da situação de cada paciente. A maior parte dos sujeitos que procuram a unidade laboratorial para realizar algum procedimento, não possui o conhecimento necessário em relação aos requisitos e aspectos que interferem sobre a sua qualidade, tais como: jejum, realização de exercícios físicos, administração de medicamentos, dietas, abstinência sexual, etc. As dúvidas também persistem quanto à coleta do material biológico e sobre a interpretação dos resultados. Salientando que é papel tanto do profissional que solicitou os exames, quanto dos funcionários da instituição em que os mesmos forem realizados, auxiliar na escolha dos procedimentos, orientar sobre todos os pré-requisitos e assim colaborar para um diagnóstico preciso junto ao cliente (BRASIL, 2006; WALLACH, 2003; WILLIAMSON; SNYDER, 2013).

Conforme Mendes (2011, p. 17), o SUS “é um experimento social que está dando

certo e seus avanços são inquestionáveis, mas enfrenta enormes desafios e tem de superá-los”. O atendimento, com destaque às orientações, é um desses grandes impasses. A sua assistência precisa operar em coerência com a situação de saúde dos usuários, o que se dará somente por meio de mudanças no modelo de atenção que respondam socialmente às necessidades da comunidade.

Esse quadro vem ocorrendo em todo o território nacional, demonstrando a necessidade de intervenção no modelo de atuação já existente, ao passo em que há uma escassez de estudos referentes ao tema. Tais razões despertaram o interesse no desenvolvimento de um trabalho a fim de conhecer a qualidade do atendimento público em Patologia Clínica, prestado por uma unidade do SUS presente em Feira de Santana – BA, sob a visão dos usuários, visto que o direito à atenção à saúde é garantido na legislação de forma universal. É papel dos profissionais de Biomedicina garantirem um diagnóstico seguro, terem o conhecimento necessário para orientar e avaliar as não conformidades que, em sua maioria, advêm de falhas pré-analíticas.

Sendo assim, esta produção visa apresentar um relato de experiência sobre a qualidade do atendimento em medicina laboratorial, prestado por uma unidade pública do referido município, incluindo a proposição de melhorias para os serviços realizados.

2 | METODOLOGIA

O presente artigo diz respeito a uma pesquisa transversal, de caráter exploratório e com abordagem qualitativa e quantitativa. O local de realização foi o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Inácia Pinto dos Santos (HIPS), também conhecido como “Hospital da Mulher”, localizado na cidade de Feira de Santana, Bahia. É uma unidade pública do SUS que atende a toda a região do município, com atividades centradas na média complexidade, o que inclui a assistência hospitalar e ambulatorial, apoio, urgência e emergência.

A população incluída no estudo foram pessoas de ambos os sexos, com idades superiores a 18 anos, residentes em Feira de Santana e que utilizaram os serviços de Patologia Clínica do referido laboratório. A amostra foi de 330 usuários (de acordo com o cálculo amostral, com erro de 5% e intervalo de confiança de 95%). Ressaltando que os participantes foram convidados de modo aleatório pela equipe de pesquisa, na instituição.

As variáveis foram: idade, sexo, escolaridade, forma de atendimento na unidade, tempo que levou para marcar os exames e para ser atendido, o grau de satisfação com essa espera, a qualidade do atendimento prestado pelos profissionais, as condições do ambiente, a confiança na equipe de saúde, se conhece o nome dos atendentes ou se precisou pagar por algum procedimento no laboratório, o esclarecimento de informações antes da realização dos exames clínicos, a timidez ao responder questões referentes ao estado de saúde e uso de drogas, o conhecimento sobre os direitos de reclamar pelos serviços e a avaliação da qualidade desses serviços ofertados pelo

SUS.

Para a coleta de dados foi usado como ferramenta um questionário fechado contendo 21 questões. As informações foram digitadas no Microsoft Office Excel 2010, com posterior transferência e análise através do pacote estatístico SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) para Windows. Quanto aos aspectos éticos e legais, os autores obedeceram à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Nobre de Feira de Santana.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 330 usuários que participaram do estudo, 54,55% tinham até 40 anos de idade. Sendo que as faixas etárias variaram de 18 a 82 anos, com predomínio no sexo feminino (85,5%). Observando o nível escolar dos participantes, 11 indivíduos nunca estudaram ou foram apenas alfabetizados (3,3%), sendo que uma grande parcela possui o ensino médio, o equivalente a 51,5% (Tabela 01).

Variáveis	n	%
Idade Categorizada (N = 330)		
Jovem (< 19 anos)	15	4,55
Adulto jovem (20 – 40 anos)	165	50,00
Adulto (41 – 59 anos)	114	34,55
Idoso (>= 60 anos)	36	10,90
Sexo (N = 330)		
Masculino	48	14,50
Feminino	282	85,50
Escolaridade (N = 330)		
Pós-Graduação	3	0,90
Superior	21	6,40
Médio (2º grau)	170	51,50
Fundamental (5ª a 8ª série)	74	22,40
Básico (1ª a 4ª série)	51	15,50
Analfabeto	11	3,30

Tabela 01. Dados sociais dos usuários.

Após as questões sociais, os usuários da unidade foram convocados a avaliar a acessibilidade no laboratório. A pesquisa realizada com esses convidados mostrou que a maioria, após conseguir acesso a um serviço ofertado na unidade, avaliou de forma positiva os serviços nela recebidos. Muitos, além de responderem aos itens propostos no questionário fechado, expuseram a sua opinião sobre vários aspectos através de pequenas narrativas orais ou escritas, que serão contempladas nesta discussão.

Sobre o atendimento, predominou a ordem de chegada com marcação (46,01%),

sendo que o intervalo de espera entre a marcação e o atendimento desse procedimento equivaleu a aproximadamente 618 horas ou 26 dias, em média. No entanto, 72,47% alegaram satisfação com o tempo, enquanto 7,33% demonstraram grande insatisfação. Mais da metade dos pacientes considerou pouco demorada a espera pelo atendimento no dia da realização de exames, correspondendo a 62,24% no perfil de satisfação (Tabela 02).

Viegas, Carmo e Luz (2015) destacam a marcação como parte da dimensão operacional (compondo a organização dos serviços de saúde), e uma lacuna para o ingresso do indivíduo no serviço, obedecendo ao fluxo de atendimento. Ressaltando que o tempo de espera para a marcação diferenciou de um dia a um mês (relatado por quem assinalou a opção “Outros” no questionário e justificou com esse tempo), sendo que houve poucos casos que ultrapassaram esse intervalo.

Assim, a maioria dos usuários apontou estar satisfeita com o aguardo, sendo que 90 indivíduos demonstraram insatisfação. Essa questão apresenta percepções negativas porque muitos clientes se descontentam com o período que “perdem” na recepção e a espera em filas de atendimento. Justifica-se que o SUS é uma solução que apresenta problemas e desafios a enfrentar, porém tem reafirmado os seus compromissos, buscando zelar por eles.

Variáveis	n	%
Forma de atendimento na unidade (N = 326)		
Marcação na Unidade Básica de Saúde	59	18,10
Marcação nesta Unidade	80	24,53
Emergência	7	2,14
Ordem de chegada sem marcação	12	3,70
Ordem de chegada com marcação	150	46,01
Outros	18	5,52
Tempo que levou para marcar os exames (N = 327)		
Demorou muito	55	16,80
Demorou	44	13,50
Demorou pouco	91	27,80
Não demorou	137	41,90
Como se sente com esse tempo (N = 327)		
Muito satisfeito	43	13,15
Satisfeito	194	59,32
Insatisfeito	66	20,20
Muito insatisfeito	24	7,33
Conhecimento sobre onde reclamar caso não seja bem atendido (N = 328)		
Sim	107	32,60
Não	221	67,40
Tempo que levou para marcar o(s) exame(s) na unidade (N = 84)		
< 24 horas	16	19,04
< 1 semana	20	23,80
< 2 semanas	16	19,04
< 3 semanas	6	7,14
< 1 mês	23	27,40

> 1 mês	2	2,38
< 1 ano	1	1,20
Como considera a espera pelo atendimento no dia da realização do(s) exame(s) na unidade (N = 326)		
Demorou muito	68	20,86
Demorou	84	25,76
Demorou pouco	103	31,60
Não demorou	71	21,78
Sentimento com relação ao atendimento (N = 323)		
Muito satisfeito	36	11,14
Satisfeito	165	51,10
Insatisfeito	87	26,93
Muito insatisfeito	35	10,83
A equipe de saúde demonstrou educação (N = 312)		
Sim	296	94,90
Não	16	5,10
A equipe de saúde demonstrou respeito (N = 274)		
Sim	256	93,40
Não	18	6,60
A equipe de saúde demonstrou interesse (N = 256)		
Sim	225	87,90
Não	31	12,10
Sentimento com relação aos itens da questão anterior (N = 322)		
Muito satisfeito	58	18,00
Satisfeito	238	73,90
Insatisfeito	21	6,50
Muito insatisfeito	5	1,60
Limpeza dos ambientes (N = 319)		
Muito bom	44	13,80
Bom	165	51,70
Regular	84	26,30
Ruim	21	6,60
Muito ruim	5	1,60
Conforto dos ambientes (N = 328)		
Muito bom	32	9,76
Bom	139	42,38
Regular	116	35,37
Ruim	31	9,45
Muito ruim	10	3,04
Sinalização do estabelecimento para o encontro dos setores (N = 324)		
Sim	261	80,55
Não	32	9,88
Não percebido	31	9,57
Confiança na equipe de saúde durante o atendimento (N = 328)		
Sim	263	80,20
Não	15	4,60
Mais ou menos	50	15,20
Se tem conhecimento do nome do profissional que o atendeu (N = 328)		
Sim	53	16,20
Não	275	83,80
Se foi informado a respeito das recomendações (tempo de jejum, alimentação, bebidas, etc.) antes de realizar os exames (N = 321)		

Sim	235	73,20
Não	86	26,80
Orientação sobre a forma de coleta para os exames de fezes e urina (N = 318)		
Sim	221	69,50
Não	97	30,50
Timidez para responder perguntas – sobre o uso de drogas, período de abstinência sexual, portador de HIV, diabetes, etc. (N = 318)		
Sim	40	12,60
Não	244	76,70
Só quando tem outros pacientes próximos	34	10,70
Se já omitiu alguma informação ao profissional antes de fazer o exame, como tempo de jejum, uso de medicamentos, bebidas alcoólicas, etc. (N = 318)		
Sim	50	15,70
Não	268	84,30
Se tem conhecimento que negar informações (tempo de jejum, uso de bebidas alcoólicas, medicamentos) pode alterar os resultados dos exames (N = 321)		
Sim	284	88,50
Não	37	11,50
Se pagou algum procedimento recebido no atendimento da unidade (N = 329)		
Sim	6	1,80
Não	323	98,20
Classificação geral do estabelecimento (N = 318)		
Melhor que imaginava	83	26,10
Igual ao que imaginava	168	52,80
Pior que imaginava	11	3,50
Não imaginava	56	17,60
Qualidade do serviço ofertado pelo SUS no município (N = 321)		
Muito bom	52	16,20
Bom	140	43,60
Regular	100	31,20
Ruim	19	5,90
Muito ruim	10	3,10

Tabela 02. Caracterização do atendimento laboratorial.

A satisfação com a espera do atendimento nunca foi algo aprazível e muitos estabelecimentos tentam implantar alternativas de acolhimento para ampliar os serviços. Retomando a consideração sobre o tempo para marcar os exames, em que 58,1% dos usuários assinalaram esse período como “demorou muito”, “demorou” e “demorou pouco”, todavia existe uma contradição quanto ao contentamento sobre esse tempo; 72,47% justificaram que estavam “muito satisfeitos” e “satisfeitos” com a demora. Por outro lado, é plausível que a necessidade de aquisição dos resultados dos exames não seja de instância imediata, porém não é conexo justificar a demora como algo satisfatório.

Percebe-se que o quadro de satisfação varia de acordo com a percepção de cada usuário, pois, enquanto espera ser atendido, o mesmo se preocupa com os afazeres do dia a dia e anseia que seja logo dispensado, para que possa cumprir suas tarefas cotidianas. Isso ficou evidente durante a aplicação dos questionários, em que muitos

relataram que tinham outros compromissos, principalmente em casa e no trabalho, porém precisavam permanecer no laboratório para realizar os exames solicitados pelo médico. Essa percepção é apresentada por Vieira et al. (2011) como um componente básico da qualidade, medido por indicadores, porque o fácil acesso às informações e a criação das instituições de defesas do consumidor têm gerado um novo tipo de cliente, que é exigente e ao mesmo tempo conhece o seu papel como consumidor.

Os usuários também foram convocados a avaliar o atendimento da equipe de saúde, o estabelecimento e a sinalização dos seus setores. A relação profissional e usuário foram demonstrados como um instrumento relevante na humanização do SUS por expressar satisfação em mais de 90% dos pacientes nos quesitos supracitados.

Essa visão se repete na análise de Las Casas (1999) sobre a dimensão da empatia, na qual elucida a receptividade do funcionário, a sua disposição em ajudar os clientes e fornecer os serviços com prontidão que funciona como um componente intangível que envolve amabilidade e cordialidade.

Partindo do fato de que prevaleceu a confiança dos pacientes no trabalho realizado pela equipe de saúde, Thiede e McIntyre (2008) debatem que a interação entre esses sujeitos é um aspecto fundamental para melhorar o acesso, sendo que as políticas públicas de saúde precisam focar na informação transmitida entre eles, principalmente por parte do funcionário. Esse aspecto reflete uma questão na qual mais de 80% dos usuários relataram não saber o nome do profissional que prestou o atendimento. Guimarães et al. (2011) enfatizam que o profissional, quando verifica a solicitação do médico e o cadastro do pedido frente ao paciente, deve apresentar-se ao mesmo, estabelecendo comunicação e ganhando a sua confiança, para então explicar os procedimentos e realizar a coleta das amostras biológicas.

Quanto às orientações sobre as formas de coleta e recomendações para os exames laboratoriais, grande parte dos usuários afirmou ter esse conhecimento (88,5%) e, por isso, não considerava importante requerer dos funcionários tais informações. Ademais, poucos relataram omitir quaisquer dados sobre as variáveis pré-analíticas (15,7%). Os sujeitos que relataram não ter conhecimento dessas normas foram orientados pelos pesquisadores colaboradores sobre a interferência das variáveis na análise e no laudo dos exames. Esse aspecto valida a ênfase no cliente e a abordagem orientada propostas na pesquisa de Serapioni (2009), que consiste na humanização da atenção e na valorização de relações equitativas entre profissionais e pacientes, no qual estes são os atores principais e precisam ser contemplados em todas as dimensões da qualidade, sejam operacionais, relacionais ou estruturais.

Quanto ao ambiente, a limpeza e o conforto da unidade foram elogiados, ao passo que esse espaço físico foi considerado bem sinalizado para a localização dos setores por 80,55% desses sujeitos. Contudo, no que diz respeito às reclamações em caso de mau atendimento, a maioria (67,4%) alegou não ter conhecimento sobre onde apresentar suas queixas. E, quase em sua totalidade, declarou não precisar pagar por algum tipo de procedimento no laboratório.

O ambiente hospitalar, para a maioria dos pacientes, é visto como um espaço desagradável de permanecer, partindo do pressuposto de que muitas vezes são precárias a comodidade, a higiene e indicação de setores. Mas, o grau de satisfação com ambiente, limpeza e conforto permitiram destacar a importância da qualidade do espaço físico no amparo do paciente, sendo imprescindível que essa condição seja implantada em todos os ambientes de saúde, possibilitando aos pacientes uma recuperação mais rápida, e também a satisfação do profissional com o local que representa o seu segundo lar (SAMPAIO; CHAGAS, 2010).

Ao serem questionados se já pagaram por algum procedimento recebido na unidade de saúde, seis indivíduos responderam “Sim”. Diante dessa questão, alguns perguntaram se a questão se referia ao atendimento em outros laboratórios, como os privados, e a equipe esclareceu que a mesma relatava o acolhimento na unidade pública, campo desta pesquisa. O porquê dessa marcação não ficou evidente na análise de dados, porém a Lei Orgânica da Saúde (Lei nº. 8.080/90) deixa implícito que nos serviços públicos contratados as ações e serviços de saúde são prestados de forma gratuita, assegurando o acesso universal garantido como princípio que doutrina o Sistema Único de Saúde, exceto os casos de contratos e convênios com organizações privadas (BRASIL, 1990; BRASIL, 2014).

Ao final do questionário, os usuários foram convidados a refletir sobre a satisfação em relação à qualidade do atendimento, apresentando uma classificação geral para a instituição. O equivalente a 31,2% classificaram como “regular”, sendo que 59,8% classificaram como “bom” ou “muito bom”, ficando com apenas 9,0% de desagradados. Salientando que pouco mais da metade (52,8%) afirmou que o local era da forma como imaginava.

Fadel e Regis Filho (2009) refletem sobre aspectos semelhantes ao abordar a divergência existente entre as expectativas e percepções da clientela quando experimentam um serviço, e que a boa qualidade só é assegurada quando essas percepções ultrapassam as expectativas; daí a importância do monitoramento da qualidade e da alocação de novos métodos para a sua melhoria.

Isso permite constatar que os serviços ofertados no laboratório refletem o que os clientes geralmente esperam do setor público, pois não superaram efetivamente as expectativas dos sujeitos participantes, sendo a qualidade dos serviços definida como “boa” por 140 usuários, e 100 expuseram como “regular”. Vale salientar que os dados aqui comentados podem ser relacionados com os resultados encontrados na primeira pesquisa do Programa Nacional de Avaliação de Serviços de Saúde (PNASS). Esse programa foi implantado com o desígnio de averiguar os serviços de saúde do SUS, nas perspectivas estruturais, dos processos e efeitos pautados ao risco, ingresso e satisfação dos cidadãos.

Nessa avaliação, o programa distinguiu que a população pondera de maneira positiva os serviços auferidos, destacando o ofício do acolhimento com contentamento de 94%, nos quesitos de educação, respeito e interesse da equipe de assistência.

Contudo, as insatisfações estiveram presentes principalmente no item que aborda o tempo para a aquisição de um atendimento e o tempo de espera em uma unidade de saúde. Vale destacar que o PNASS, em janeiro de 2015, transpôs novas reformas com propósito de ampliar a avaliação da qualidade do SUS e, por causa dessas informações, o mesmo serviu de base à confecção do instrumento de coleta de dados da presente pesquisa (BRASIL, 2015).

4 | CONCLUSÃO

A presente pesquisa permitiu a avaliação da qualidade do atendimento em um laboratório público, como variável pré-analítica, facilitou o apontamento de um diagnóstico pertinente à real situação desse atendimento na Medicina Laboratorial, como também serviu de base à proposição de alternativas para agregar melhorias nos ofícios do SUS na unidade de saúde.

Por outro lado, trouxe contribuições importantes à gestão da unidade, pois gerou tanto o conhecimento qualitativo como o quantitativo a respeito dos serviços ofertados, que se deu por meio da percepção dos usuários sobre a qualidade dos serviços, aliada aos padrões de conformidade e identificação de aspectos que necessitam ser melhorados. Por meio da Educação em Saúde, que foi a culminância do trabalho, os usuários foram informados sobre as recomendações para a realização dos principais exames do laboratório, deixando claro que a sua participação é fundamental nesse processo, como deixam claras as investigações de Jesus (2015).

Foi possível observar alguns problemas, estes que foram apresentados para o corpo gestor, como a necessidade de aperfeiçoamento para as tarefas de marcação de exames, bem como para o próprio atendimento (tendo como sugestão o uso das tecnologias de chamada de senha), a capacitação e uso de recursos visuais (folhetos, exibição em vídeo etc.) sobre os requisitos para a realização dos exames clínicos (para os usuários). Isso confirma o pressuposto de que, apesar dos avanços conquistados pelo SUS, ainda existem muitas questões que demandam superação.

A equipe pôde observar a evolução ocorrida nos meses posteriores à realização deste trabalho e vale salientar que houve uma melhora quanto ao atendimento no laboratório, que é referência para todo o município. Este estudo serve como base para outras investigações, salientando que a verificação da qualidade do atendimento é contínua e pode ser aplicada em outros contextos.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Assistência de média e alta complexidade no SUS**. Brasília: CONASS, 2007.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **SUS: avanços e desafios**. Brasília: CONASS, 2006.

_____. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2011.

_____. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, da organização e funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências (Lei Orgânica da Saúde). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 1990.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SE/MP nº 1, de 3 de janeiro de 2014. Estabelece procedimentos e prazos para os atendimentos prestados pelo Serviço de Informações ao Cidadão do Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão - SIC/MP. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle de Sistemas. **PNASS: Programa Nacional de Avaliação de Serviços de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b.

ERDMANN, A. L. et al. A atenção secundária em saúde: melhores práticas na rede de serviços. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, 21(Spec):[08 telas], jan./fev. 2013.

FADEL, M. A. V.; REGIS FILHO, G. I. Percepção da qualidade em serviços públicos de saúde: um estudo de caso. **Revista de Administração Pública** – Rio de Janeiro, v. 43, n. 1, p. 07-22, 2009.

GUIMARÃES, A. C. et al. O laboratório clínico e os erros pré-analíticos. **Revista HCPA**, v. 31, n. 01, p. 66-72, 2011.

JESUS, S. J. A. O papel da educação em saúde frente às implicações da atenção básica: do profissional à comunidade. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 3, n. 1, 2015.

LAS CASAS, A. L. **Qualidade total em serviços: conceitos, exercícios e casos práticos**. 3. ed. São Paulo: Atlas, 1999.

MENDES, E. V. **As redes de atenção à saúde**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2011

SAMPAIO, A. V. C. F.; CHAGAS, S. S. Avaliação de conforto e qualidade de ambientes hospitalares. **Revista Gestão & Tecnologia de Projetos**, v. 5, n. 2, 2010.

SERAPIONI, M. Avaliação da qualidade em saúde. Reflexões teórico-metodológicas para uma abordagem multidimensional. **Revista Crítica de Ciências Sociais**, n. 85, p. 65-82, 2009.

SBPC/ML. SOCIEDADE Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial. **Gestão da Fase Pré-Analítica: Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial**. 1. ed. São Paulo: Graffito, 2010.

THIEDE, M.; McINTYRE, D. Information, communication, and equitable access to health care. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 1168-1173, 2008.

VIEGAS, A. P. B.; CARMO, R. F.; LUZ, Z. M. P. Fatores que influenciam o acesso aos serviços de saúde na visão de profissionais e usuários de uma unidade básica de referência. **Saúde Soc. São Paulo**, v. 24, n. 1, p. 100-112, 2015.

VIEIRA, K. F. et al. A utilidade dos indicadores da qualidade no gerenciamento de laboratórios clínicos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 3, p. 201-210, 2011.

WALLACH, J. **Interpretação de Exames Laboratoriais**. 7. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003.

WILLIAMSON, M. A.; SNYDER, L. M. **Wallach Interpretação de Exames Laboratoriais**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

CARACTERIZAÇÃO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DO EXTREMO NORTE DO BRASIL

Manuela Mendes Andraos

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Naiá Lauria da Silva

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Andressa Rodrigues Ribeiro

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Ayslanne Medeiros de Oliveira

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Lana Akemy Lira Matsubara

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

João Pedro Soares de Macedo

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Wallace Bruno Ferreira Garcia

Hospital da Criança Santo Antônio, Laboratório de
Análises Clínicas Boa Vista - Roraima

Wagner do Carmo Costa

Governo do Estado de Roraima
Vice-governadoria Boa Vista – Roraima

Fabiana Nakashima

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Ana Iara Costa Ferreira

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Leila Braga Ribeiro

Universidade Federal de Roraima, Curso de

Medicina

Boa Vista – Roraima

Bianca Jorge Sequeira

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina e Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde Boa Vista – Roraima

RESUMO: Este estudo objetivou caracterizar infecções relacionadas à assistência à saúde em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica em Roraima. Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, quantitativo, realizado através da base de dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e dos arquivos do laboratório do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), relativo ao período de janeiro de 2015 a junho de 2018. As análises estatísticas foram realizadas através do Software Microsoft Excel. A média de permanência foi maior em 2016 (12,3 dias), sendo, porém, o mês com maior permanência, dezembro de 2017 (22,5 dias). A invasibilidade foi mais expressiva em 2017 (142), e menos em 2015 (2,6). Os anos de 2015 e 2016 apresentaram a maior taxa de infecção hospitalar, ambos com 2,8%. O microorganismo mais incidente foi o gênero *Pseudomonas sp.*, sendo de 2016 a 2018, a espécie *Pseudomonas aeruginosa*. Ao considerar o tipo de amostra, percebe-se que em todos os anos o material mais coletado foi a secreção traqueal, excetuando

2017. Observa-se em todos os anos da pesquisa um perfil de resistência comum a ciprofloxacina. Contudo, o mesmo não acontece com a sensibilidade, que em 2015 é à Ciprofloxacina, em 2016 ao Meropeném, em 2017 à Amicacina, e por fim, no primeiro semestre 2018, à Piperacilina + Tazobactam. Conclui-se que a taxa de infecção hospitalar evidenciada na UTI Pediátrica do HCSA encontra-se dentro do valor aceitável e preconizado pela Organização Mundial de Saúde, contudo evidenciou-se a deficiência na padronização dos cálculos dos indicadores pela unidade responsável no hospital.

PALAVRAS-CHAVE: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; Epidemiologia; Infecção hospitalar

CHARACTERIZATION OF INFECTIONS RELATED TO HEALTH CARE IN A PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT IN THE EXTREME NORTH OF BRAZIL

ABSTRACT: This study aimed to characterize infections related to health care in a Pediatric Intensive Care Unit in Roraima. This is a cross-sectional, retrospective, quantitative study using the database of the Hospital Infection Control Commission and the archives of the Hospital of the Santo Antônio Children's Hospital (HCSA), covering the period from January 2015 to June 2018. Statistical analyzes were performed using Microsoft Excel Software. The average stay was higher in 2016 (12.3 days), but the month with the longest stay, December 2017 (22.5 days). Invasiveness was more significant in 2017 (142), and less in 2015 (2,6). The years 2015 and 2016 had the highest rate of hospital infection, both with 2.8%. The most incident microorganism was the genus *Pseudomonas sp.*, from 2016 to 2018, the species *Pseudomonas aeruginosa*. When considering the type of sample, it is noticed that in all years the most collected material was tracheal secretion, except for 2017. A resistance profile to ciprofloxacin is observed in all the years of the research. However, the same does not happen with the sensitivity, which in 2015 is Ciprofloxacin, in 2016 to Meropenem, in 2017 to Amicacin, and finally, in the first half of 2018, to Piperacillin + Tazobactam. It is concluded that the hospital infection rate evidenced in the Pediatric ICSCA of the HCSA is within the acceptable value and recommended by the World Health Organization, however the deficiency in the standardization of the calculations of the indicators by the responsible unit in the hospital was evidenced.

KEYWORDS: Intensive Care Units, Pediatric; Epidemiology; Hospital Infection

1 | INTRODUÇÃO

Em 1847, Ignaz Phillip Semmelweis publicou um trabalho que confirmou a existência de um processo de transmissão de doenças intra-hospitalares ao descrever que as parturientes assistidas por médicos possuíam mais riscos de adquirirem infecção puerperal do que aquelas que tinham o parto realizado por parteiras, apontando os estudantes que andavam livremente pela sala de autópsia e enfermarias, como os

principais agentes dessa situação (FONTANA, 2006).

O tema infecção hospitalar tornou-se cada vez mais relevante com o passar dos anos, transformando-se em assunto de pauta das instituições internacionais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), que em 1976 reuniu seus representantes em Bucareste para apresentar as dificuldades e os tipos de verificações que estavam ocorrendo para o controle das infecções hospitalares (IHs) em vários países europeus. Assim, concluiu-se que as infecções hospitalares endêmicas e epidêmicas estavam entre os motivos mais frequentemente associados à morbimortalidade dos pacientes internados (LACERDA; EGRY, 1997).

A OMS, conceitua as Infecções Hospitalares como infecções nosocomiais, chamadas também de infecções adquiridas no hospital, as quais são obtidas durante os cuidados hospitalares e que não estão presentes ou incubadas no momento da admissão. Dessa forma, infecções que ocorrem mais de 48 horas após a admissão, são consideradas, em sua maioria, nosocomiais (WHO, 2002). Por outro lado, há bibliografias que consideram IH o aparecimento de qualquer sintoma/sinal de infecção a partir de 72 horas posteriormente a internação do paciente, estando ele diagnosticado com uma infecção adquirida na comunidade e que, ainda, tenha sido isolado um micro-organismo distinto, com sua piora da situação clínica (NOGUEIRA et al., 2009).

Com o passar dos anos e o surgimento de novas formas de assistência em saúde, o conceito de IH também foi se modificando, de forma que alguns autores ampliam um pouco mais seu conceito, definindo-a como toda infecção adquirida em ambiente nosocomial, que se manifesta após 48h de admissão do paciente no hospital, e também, aquelas que começaram a surgir após o advento do “*home care*”, a chamada assistência domiciliar. A tendência de tratar o paciente ambulatoriamente ou até mesmo em sua casa expandiu a definição de IH, desse modo, as infecções hospitalares, começaram a se manifestar em ambiente residencial, apesar do local de aquisição não ser esse. Diante disso, surgiu uma nova denominação para englobar esses casos de infecção hospitalar com manifestação em domicílio, a infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) (OLIVEIRA; SILVA; LACERDA, 2016).

O tema Infecção Hospitalar, somente tornou-se foco direto de ações governamentais após a publicação das Portarias nº 196/83, 930/92 e 2.616/98 do Ministério da Saúde (MS), que preconizam normas e regulamentos, estabelecendo medidas de prevenção e controle de infecção hospitalar, sendo essa primeira, a responsável pela implantação de Comissões de Controle de Infecções Hospitalar pelo país. Porém, somente após a Lei Federal 9.431, de 1997, é que se torna obrigatória a manutenção de um programa de controle de infecções hospitalares nos hospitais do Brasil (BRASIL, 2011).

Visando maior cuidado sobre os pacientes críticos, foi publicada a portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998, que determinou o aumento no quantitativo de profissionais graduados na área de saúde como executores da CCIH, sendo os pacientes pediátricos internados em UTI, um dos grupos de maior destaque em virtude de sua vulnerabilidade (BRASIL, 1998).

Esse cuidado especial com pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), principalmente na faixa etária pediátrica, se justifica pelo fato de ser esse setor o local onde há maior probabilidade de se adquirir uma infecção hospitalar. Isso ocorre por diversos fatores, como a gravidade da doença de base, que em muitas situações pode levar a uma deficiência do sistema imunológico; procedimentos invasivos, como cateter venoso central, cateter vesical e ventilação mecânica; tempo prolongado de internação e uso de antibioticoterapia de amplo espectro. A idade, também é um fator de risco e de variabilidade na UTI pediátrica (UTIP), que assume características diferentes em sua epidemiologia quando comparadas a UTI de adultos (BRASIL, 2006).

Com base neste contexto, o presente estudo objetiva caracterizar as infecções relacionadas à assistência à saúde na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital da Criança Santo Antônio, única instituição pública de internação pediátrica de Boa Vista, Roraima, e com isto, produzir resultados que subsidiem a adoção de medidas que minimizem a ocorrência desses quadros infecciosos.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e retrospectivo, com caráter quantitativo, que avaliou os dados relativos à infecção relacionada à assistência entre os pacientes da UTI Pediátrica do Hospital de Criança Santo Antônio, no período de janeiro de 2015 a junho de 2018, utilizando como principais fontes de informações a base de dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e os arquivos do Laboratório de Análises Clínicas do hospital.

A coleta dos dados ocorreu no segundo semestre de 2018, sendo analisadas as seguintes variáveis: média de permanência (dias), invasibilidade, taxa de infecção hospitalar (%), microrganismo isolado, tipo de amostra, sensibilidade e resistência. As análises estatísticas foram realizadas através do Software da Microsoft Excel.

Como as informações coletadas neste estudo são dados públicos, já tratados estatisticamente e consolidados, não foi necessário a submissão da presente pesquisa à um Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos.

3 | RESULTADOS

Comparando a média de permanência em dias, dos pacientes da UTI pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio entre os anos de 2015 e 2018, tem-se os seguintes valores em ordem crescente: 2018 (8,5 dias), 2015 (10,5 dias), 2017 (10,6 dias) e por fim configurando a maior média de permanência aparece o ano de 2016 (12,3 dias). No ano de 2015 o mês com maior média de permanência foi junho (12,1 dias), em 2016 foi maio (18,5 dias), em 2017 dezembro (22,5 dias) e em 2018 o mês com a maior média de permanência na UTI foi janeiro (18,8 dias).

No tocante a invasibilidade (tabela 1), o ano de 2017 apresentou a maior média mensal (142), seguido de 139 procedimentos realizados no ano de 2018, 136 no ano de 2016 e por fim apenas 2,6 no ano de 2015.

Ano	Média mensal de invasibilidade	Mês com maior número de procedimentos	Mês com menor número de procedimentos
2015	2,6	Junho (5,1)	Julho (1,5)
2016	136	Junho (213)	Novembro (71)
2017	142	Março (186)	Junho (115)
2018	139	Agosto (217)	Dezembro (63)

Tabela 1. Taxa de invasibilidade da UTI pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio, Boa Vista/Roraima, entre os anos de 2015 e 2018

Fonte: SCIH-HCSA (2018).

Com relação aos resultados da taxa de infecção hospitalar (tabela 2), os anos de 2015 e 2016 apresentaram a maior taxa, correspondendo a 2,8%, seguidos do ano de 2017, cuja taxa foi de 1,9% e por fim o ano de 2018 configurou-se como o ano que apresentou a menor taxa de infecção hospitalar, correspondendo a 1,8%. No ano de 2015, o mês de dezembro apresentou a maior taxa de infecção hospitalar, já em 2016 a maior taxa ocorreu em fevereiro, em 2017 no mês de maio e em 2018 o maior percentual ocorreu no mês de maio.

Ano	Taxa anual de infecção hospitalar	Mês com maior taxa de infecção hospitalar	Mês com menor taxa de infecção hospitalar
2015	2,8%	Dezembro (5%)	Maio (0,5%)
2016	2,8%	Fevereiro (4,6%)	Novembro (1,9%)
2017	1,9%	Maio (5,0%)	Dezembro (0,7%)
2018	1,8%	Maio (2,5%)	Janeiro e Novembro (1,2%)

Tabela 2. Taxa de infecção hospitalar da UTI pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio, Boa Vista/Roraima, entre os anos de 2015 e 2018

Fonte: SCIH-HCSA (2018).

Um total de 273 pacientes (tabela 3) adquiriram algum tipo de infecção relacionada à assistência na UTI do HCSA entre os anos de 2015 e 2018, ocorrendo 83 (30,4%) casos em 2015, 77 (27,8%) em 2016, 76 (27,6%) em 2017 e 37 (14,2%) nos primeiros seis meses de 2018, já que o segundo semestre deste ano não foi contabilizado nesta contagem. Desta forma, o ano de 2015 configura-se, entre o período estudado, aquele

que apresentou o maior quantitativo de casos, principalmente se o segundo semestre de 2018 mantiver o quantitativo semelhante ao apresentado no primeiro semestre. Ao estratificar-se o número de casos a cada mês tem-se o seguinte resultado:

Número de Casos													
Ano	jan	fev	mar	abr	mai	jun	jul	ago	set	out	nov	dez	Total
2015	01	03	06	01	04	09	14	07	11	12	08	07	83
2016	10	08	06	03	08	07	07	08	03	08	03	06	77
2017	06	11	06	06	08	10	06	04	08	08	03	00	76
2018	08	07	03	06	09	04	-	-	-	-	-	-	37
Total	25	29	21	16	29	30	27	19	22	28	14	13	273

Tabela 3. Número de Casos de Infecção Relacionada à Assistência da UTI pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio, Boa Vista/Roraima, entre os anos de 2015 e 2018

Fonte: SCIH-HCSA (2018).

Com relação ao microrganismo isolado em amostras orgânicas dos pacientes infectados (tabela 4), em 2015 houve maior incidência de infecção por *Pseudomonas sp.* (16 casos), seguida de *Staphylococcus aureus* (13 casos) e *Staphylococcus sp.* coagulase negativa (12 casos). Já em 2016 o maior número de casos se deu por *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella ozaenae* (12 casos cada) seguidas de *Staphylococcus aureus* (10 casos). Em 2017 o perfil das infecções apontou um maior número de ocorrências relacionadas à *Pseudomonas aeruginosa* (21 casos), *Staphylococcus epidermidis* (15 casos) e *Klebsiella ozaenae* (11 casos). Por fim, no primeiro semestre de 2018 o maior número de casos de infecção se deu por *Pseudomonas sp.* e *Pseudomonas aeruginosa* (06 casos cada) seguidas de *Klebsiella ozaenae* e *Proteus vulgaris* (04 casos cada).

Convém ressaltar que apesar do total de pacientes que apresentaram infecção relacionada à assistência no período estudado ser de 273, nem todos tiveram o agente etiológico promotor da infecção identificado laboratorialmente.

Ano	Microrganismo Isolado	Número de Casos
2015	<i>Pseudomonas sp</i>	16
	<i>Staphylococcus aureus</i>	13
	<i>Staphylococcus sp. coagulase negativa</i>	12
	Bacilo gram negativo não fermentador	06
	<i>Escherichia coli</i>	05
	<i>Serratia marcescens</i>	04
	<i>Klebsiella ozaenae</i>	03
	<i>Klebsiella sp.</i>	02
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	02
	<i>Serratia rubidaea</i>	02
	<i>Streptococcus alfa hemolítico</i>	01
	<i>Alcaligenes</i> não fermentador	01
	<i>Enterococcus sp</i>	01
	<i>Enterobacter sp</i>	01
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	01
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	01	
2016	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12
	<i>Klebsiella ozaenae</i>	12
	<i>Staphylococcus aureus</i>	10
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	09
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	08
	<i>Staphylococcus sp. coagulase negativa</i>	06
	<i>Pseudomonas sp.</i>	04
	Bacilo gram negativo não fermentador	04
	<i>Escherichia coli</i>	04
	<i>Staphylococcus sp.</i>	03
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	03
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	01
	<i>Serratia rubidaea</i>	01
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	01
	<i>Enterobacter sakazakii</i>	01
<i>Serratia liquefaciens</i>	01	

Ano	Microrganismo Isolado	Número de Casos
2017	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15
	<i>Klebsiella ozaenae</i>	11
	<i>Staphylococcus aureus</i>	07
	Bacilo gram negativo não fermentador	04
	<i>Pseudomonas sp.</i>	03
	<i>Streptococcus bovis</i>	03
	<i>Acinetobacter Baumannii</i>	02
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	02
	<i>Staphylococcus sp</i>	01
	<i>Burkholderia cepacia</i>	01
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	01
	<i>Staphylococcus sp. coagulase negativa</i>	01
	<i>Serratia marcescens</i>	01
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	01
	<i>Escherichia coli</i>	01
<i>Enterococcus sp.</i>	01	
2018	<i>Pseudomonas sp.</i>	06
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	06
	<i>Klebsiella ozaenae</i>	04
	<i>Proteus vulgaris</i>	04
	<i>Staphylococcus sp. coagulase negativa</i>	04
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	03
	Bacilo gram negativo não fermentador	03
	<i>Escherichia coli</i>	02
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	02
	<i>Staphylococcus sp.</i>	02
	<i>Enterobacter sp.</i>	01
<i>Proteus mirabilis</i>	01	

Tabela 4. Microrganismos isolados nas amostras dos pacientes com infecções relacionadas à assistência da UTI pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio, Boa Vista/Roraima, entre os anos de 2015 e 2018

Fonte: SCIH-HCSA (2018).

No tocante ao tipo de amostra coletada para a identificação dos microrganismos, no ano de 2015 as amostras mais coletadas foram secreção traqueal (35), ponta de cateter (15), sangue (11) e urina (07). Já no ano de 2016 as amostras mais coletadas foram as de secreção traqueal (39), ponta de cateter (16) e sangue (06). Em 2017 as amostras quantitativamente mais representativas foram amostras de sangue para hemocultura (27), seguidas das amostras de secreção traqueal (20) e de ponta de

cateter (11). Por fim, no primeiro semestre de 2018 as amostras mais coletadas foram as de secreção traqueal (20), urina (05) e sangue (04).

Finalmente, acerca da sensibilidade e resistência dos microrganismos frente aos antimicrobianos utilizados no HCSA, o presente estudo aponta que no ano de 2015 os microrganismos produtores de infecção relacionada à assistência apresentaram mais sensibilidade à Ciprofloxacina, Imipenem e Amicacina e resistência à Ciprofloxacina, Aztreonam e Ampicilina. Já em 2016 a maior sensibilidade foi associada ao Meropenem, Imipenem e Cefepime e resistência à Ciprofloxacina, Ampicilina e Gentamicina. Em 2017 o perfil de sensibilidade microbiana foi mais presente em relação à Amicacina, Imipenem e Gentamicina, enquanto a resistência esteve associada ao uso de Ciprofloxacina, Cefotaxima e Cefepime e no ano de 2018 houve uma maior sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos Piperacilina+Tazobactam, Amicacina e Meropenem e resistência à Ciprofloxacina, Cefotaxima e Aztreonam.

4 | DISCUSSÃO

A alta incidência de infecções hospitalares nas UTIs, tanto pediátrica quanto de adulto, torna estas unidades passíveis de maior atenção, quando comparadas aos demais setores do hospital. Diante disso, a caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde na UTI pediátrica traz consigo a possibilidade de descrever o perfil microbiológico, deste serviço no município de Boa Vista - RR, ressaltando-se a diversidade étnica, que engloba indivíduos indígenas, venezuelanos, guianeses e brasileiros.

Quando se compara a maior média de permanência encontrada na UTIP de Boa Vista (12,3 dias) com outros estudos, nota-se uma proximidade entre os resultados. Dessa forma, pode-se observar que na pesquisa realizada na UTIP de Fortaleza, Ceará, a média alcançada foi de $15,52 \pm 0,94$ dias, sendo assim, muito próximo da encontrada no HCSA (OLIVEIRA, et al., 2017). Ademais, dados obtidos em uma UTI pediátrica indiana, revelam uma média de 14 dias de internação (SODHI et al., 2016). Porém, quando confrontados estudos que mostram a média de permanência em uma UTI de adulto, percebe-se uma discordância. O estudo realizado no hospital universitário de Pernambuco demonstrou, que no ano de 2011, o tempo de internação neste setor era de 20 a 21 dias (GOMES et al., 2014), o que demonstra uma diferença de cerca de 11 dias em relação à média observada no HCSA. Embora, um estudo de origem étnica diferente, ocorrido na China em uma UTI de adulto, tenha apontado a média de 15 dias, corroborando o resultado observado no presente trabalho (ZHU et al., 2019).

Outro dado coletado neste estudo foi a invasibilidade, que corresponde a soma dos procedimentos invasivos (sonda vesical, cateter venoso central e ventilação mecânica) dividido pelo número de pacientes, podendo ser analisada a média mensal

ou anual. Contudo, nesse estudo, percebe-se que não houve uma uniformidade na forma em que ela foi calculada, já que nos anos de 2016 a 2018, foi realizada apenas a soma dos procedimentos invasivos, podendo ser feita uma soma mensal e uma média anual (tabela 1). Essa não uniformidade em calcular a invasibilidade afeta a análise do perfil da UTIP, pois o excessivo uso de procedimentos invasivos no ambiente hospitalar eleva o risco para as infecções relacionadas à saúde (SOUZA et al., 2015). E além disso, não acarreta melhora na taxa de mortalidade hospitalar e aumenta os gastos das instituições hospitalares (SOUZA et al., 2015; GARCÍA et al., 2015).

Um estudo realizado através de uma revisão integrativa tomando como base o PUBMED, Science Direct e Web of Science, evidencia a dificuldade de discutir invasibilidade. E isso ocorre, mesmo com a relação de procedimentos invasivos e IRAS já consolidada a nível internacional, existindo escassez de artigos científicos publicados, principalmente quanto a trabalhos que visem a avaliação simultânea do papel de cada procedimento invasivo inserido no paciente, visto que em UTIs é bem comum a submissão de simultâneos procedimentos invasivos aos pacientes (SOUSA et al., 2017).

Quando se compara a maior taxa de infecção hospitalar da UTIP do HCSA (2,8%), observa-se bastante divergência com o encontrado em outras literaturas. Um estudo realizado UTIP de um hospital de referência de Natal - RN, revela uma taxa de 15,4% (FREIRE et al., 2013). Já em Bogotá, a taxa foi de 0,46% (MEJÍA et al., 2017). Contudo, há unidades de terapia intensiva pediátrica que chegam a alcançar taxa semelhante à encontrada na UTIP de Boa Vista, como ocorre em Riyadh, Arábia Saudita, que atingindo a taxa de 3% (ALOTAIBI et al., 2015).

Embora o risco de adquirir doenças relacionadas à assistência à saúde seja universal e permeie todas as instalações e sistemas de saúde no mundo inteiro, a carga global é desconhecida por causa da dificuldade de coletar dados diagnósticos confiáveis. Isso se deve, principalmente, à complexidade e falta de uniformidade dos critérios utilizados para diagnóstico. Segundo as Diretrizes sobre Higiene das Mãos na Assistência à Saúde (2009), produzidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), há diferença nas taxas de infecção relacionadas a assistência à saúde quando se compara países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo que o primeiro grupo atinge taxas de 4,5% (EUA) – 10,5% (Canadá), e o segundo com 5,7% (Latvia) - 19,1% (Albânia), tendo o Brasil uma porcentagem de 14%. Assim, percebe-se que a UTI pediátrica de Boa Vista, encontra-se com uma taxa menor do que a observada pela OMS no Brasil, porém, é preciso lembrar, que esses dados são gerais, e não específicos para serem comparados com uma UTIP, o que evidencia uma necessidade de mais estudos nessa área (ARMATA; CALA; MENESES, 2016).

Outro dado coletado e que apresentou algumas variâncias dentro do próprio estudo, foi o microrganismo isolado, sendo o mais incidente em todos os anos do estudo, o gênero *Pseudomonas sp.*, sendo de 2016 a junho 2018, a espécie *Pseudomonas aeruginosa*. Contudo, esse perfil não é encontrado em todas UTI pediátricas, como

é descrito por Alotaibi et al. (2015) que demonstra uma maior incidência de *Klebsiella species*, ficando a *Pseudomonas aeruginosa* em quinto lugar de seu ranking. Outras pesquisas também denotam essa incongruência epidemiológica, pois como relatado em um estudo realizado em Natal, o agente etiológico mais encontrado nas culturas foram, respectivamente, o *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter sp.* e leveduras (FREIRE et al., 2013). No hospital da Bolívia, Obrero N°2, que recebe pacientes de todas as idades, a *Pseudomonas aeruginosa* configura-se como principal microrganismo relacionado à infecção hospitalar (ARMATA; CALA; MENESES, 2016). E, até quando se compara com um hospital pediátrico, não considerando especificamente a UTI, a *Pseudomonas sp.* aparece como principal agente das infecções nosocomias (BEHZADNIA, 2014).

Ao considerar o tipo de amostra biológica avaliada, percebe-se que em todos os anos do estudo, o material mais coletado na UTIP de Boa Vista, que teve cultura com resultado positivo, foi a secreção traqueal, exceto em 2017, que foi subsequente ao material sangue. Resultado esse, que difere de outras unidades de terapia intensiva pediátricas, como a avaliada por Freire et al. (2013), que encontraram em seu estudo o sangue (72,2%) como o material que mais apresentou resultado positivo para cultura bacteriana, seguido da ponta de cateter (11,8%) e líquido (8,35). Contudo, nota-se que alguns estudos não classificam pela frequência de amostra e sim, por infecções: como infecções respiratórias/pneumonia, infecções do trato urinário, infecções de corrente sanguínea e outras, como observado por Atici et al. (2016) que independentemente do ano de vigilância, evidenciaram como os três tipos de HAI mais comumente detectados: a infecção de corrente sanguínea (35,7%), pneumonia (21,4%) e infecção do trato urinário (ITU) (20,6%).

Referente a sensibilidade e resistência, tem-se em todos os anos da pesquisa um perfil de resistência comum, a Ciprofloxacina. Entretanto, o mesmo não acontece com a sensibilidade, que oscila principalmente entre o Meropenem, a Amicacina, e a Piperacilina + Tazobactam. Contrariando estes achados, um estudo realizado por Jitendra et al. (2012), evidenciaram que Cefazolina, Cefuroxima e Imipenem eram altamente resistentes a todos os organismos isolados. Já Cefoperazona + Sulbactam foram sensíveis à maioria dos todos os isolados. Em Goiás, em um estudo descritivo analítico que envolveu 10 UTI pediátricas, percebe-se que os cocos Gram-positivos mostraram maior prevalência de resistência a oxacilina, enquanto os bastonetes Gram-negativos alta resistência à cefalosporinas e carbapenêmicos (LOPES, 2018).

5 | CONCLUSÃO

Conclui-se a partir deste estudo, que a taxa de infecção hospitalar evidenciada na UTI Pediátrica do HCSA encontra-se dentro do valor aceitável e preconizado pela Organização Mundial de Saúde, bem como entende-se que apesar dos esforços empreendidos pela equipe de assistência em saúde é muito difícil o controle total

deste tipo de ocorrência. Além disto, observou-se que a média de permanência dos pacientes foi de 12,3 dias, o gênero bacteriano mais prevalente foi *Pseudomonas*, sendo a espécie *Pseudomonas aeruginosa* a mais representativa, a amostra biológica que mais apresentou resultado positivo em cultura bacteriana foi a secreção traqueal e o antimicrobiano que mais denotou resistência bacteriana foi a Ciprofloxacina.

Um fator preocupante e limitante observado durante a realização do estudo foi a deficiência na padronização dos cálculos dos indicadores pela unidade responsável no hospital (SCIH), entre os anos estudados, fato que coloca em dúvida os resultados encontrados acerca da taxa de invasibilidade, os quais se mostraram muito discrepantes entre um ano e outro.

Desta forma, faz-se necessário uma melhor padronização na produção desses indicadores, pois são ferramentas imprescindíveis para o controle da infecção relacionada à assistência em saúde.

REFERÊNCIAS

ALOTAIBI, M. G. et al. Frequency of Nosocomial Infections in Pediatric Intensive Care Unit at King Abdulaziz Medical City, Riyadh, Saudi Arabia. **J Infect Dis Ther**, v. 3, n.5, 2015

ARMATA, A. A.R.; CALA, P. A. M.; MENESES, M. V. M. Caracterización epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención en salud en el Hospital Obrero N°2 de la CNS, Regional Cochabamba, Bolivia. **Gac Med Bol**, v. 39, n. 2, p. 91-93, 2016

ATICI, S. et al. Healthcare-associated infections in a newly opened pediatric intensive care unit in Turkey: Results of four-year surveillance. **J Infect Dev Ctries**, v. 10, n. 3, p. 254-259, 2016.

BEHZADNIA, S, et al. Nosocomial Infections in Pediatric Population and Antibiotic Resistance of the Causative Organisms in North of Iran. **Iran Red Crescent Med J**, v. 16, n. 2, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Controle de infecção hospitalar**. 2011. Disponível em:<<http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=1159>>. Acesso em: 3 maio 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998. Disponível em:<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html>. Acesso em: 30 maio. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar/ Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

FONTANA, R. T. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 5, n. 59, p.707-706, 2006.

FREIRE, I. L. S, et al. Epidemiologia das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva pediátrica. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 11, n. 35, 2013.

GARCÍA, A. M. et al. Hospital costs associated with nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. **Gac Sanit**, v. 29, n. 4, p. 282–287, 2015.

GOMES, A.C et al. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva. **Rev enferm UFPE**, v. 8, n. 6, p. 1577-85, 2014.

JITENDRA, R.J. et al. A study on bacteriological profile and drug sensitivity & resistance pattern of isolates of the patients admitted in intensive care units of a tertiary care hospital in Ahmadabad. **Natl J Med Res**, v.2, n.3, p.330-334, 2012.

LACERDA, R.; EGRY, E.Y. As infecções hospitalares e sua relação com o desenvolvimento da assistência hospitalar: reflexões para análise de suas práticas atuais de controle. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 5, n. 4, p. 13-23,1997.

LOPES, L. K. O. et al. Epidemiologia das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidades de terapia intensiva pediátricas do estado de Goiás, 2016. **Journal of Infection Control**, v.7, n.2, p. 1-3, 2018.

MEJÍA, M. C, et al. Characterization of Infections Associated with Health Care in Pediatrics. **Acad J Ped Neontol**, v. 7, 2017.

NOGUEIRA, P. S. et al. Perfil da infecção hospitalar em um hospital universitário. **Revista de Enfermagem da UERJ**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 96-101, 2009.

OLIVEIRA H. M.; SILVA C. P. R.; LACERDA R. A. Policies for control and prevention of infections related to healthcare assistance in Brazil: a conceptual analysis. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. v. 50, n. 3, p. 502-508, 2016.

OLIVEIRA, C. A. S et al. Análise de indicadores assistenciais em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica na cidade de Fortaleza/CE. **Cad. Saúde Colet.**,Rio de Janeiro, v. 25, n. 1, p. 99-105, 2017.

SODHI, J et al. Healthcare associated infections in Paediatric Intensive Care Unit of a tertiary care hospital in India: Hospital stay & extra costs. **Indian J Med Res** 143, p. 502-506, 2016.

SOUSA, M. A. S. S. et al. Infecções hospitalares relacionadas a procedimentos invasivos em unidades de terapia intensiva: revisão integrativa. **Rev Pre Infec e Saúde**, v. 3, n. 3, p. 49-58, 2017.

SOUZA, E. S. et al. Mortalidade e riscos associados a infecção relacionada à assistência à saúde. **Texto Contexto Enferm**, Florianópolis, v. 24, n. 1, p. 220-8, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Communicable Disease, Surveillance and Response. **Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide**. 2002, p. 4.

ZHU, S et al. The clinical impacts and risk factors for non-central line-associated bloodstream infection in 5046 intensive care unit patients: an observational study based on electronic medical records **Critical Care**, p. 23-52, 2019.

CARACTERIZAÇÃO DOS ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS NOTIFICADOS NO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL, ASSUNÇÃO PARAGUAI (2017)

Elder Oliveira da Silva

Acadêmico de Medicina. Universidade Privada Del Guairá (UPG). Ciudad del Este, Paraguay

Denilson Pontes Guedes

Acadêmico de Medicina. Universidade Privada Del Guairá (UPG). Ciudad del Este, Paraguay

Geiel Silva dos Passos

Acadêmico de Medicina. Universidade Privada Del Guairá (UPG). Ciudad del Este, Paraguay

Maria Gorete do Nascimento Silva

Acadêmica de Medicina. Universidade Privada Del Guairá (UPG). Ciudad del Este, Paraguay

Jéssica Janayna Ferreira

Acadêmica de Medicina. Universidade Privada Del Guairá (UPG). Ciudad del Este, Paraguay

Marcos Antonio de Farias

Acadêmico de Medicina. Universidade Privada Del Guairá (UPG). Ciudad del Este, Paraguay

Patrícia Rojas Ruiz Diaz

Cátedra de Salud Publica II. Universidade Privada Del Guairá (UPG). Ciudad del Este, Paraguay

Pasionaria Rosa Ramos Ruiz Diaz

Dirección General de Vigilancia de la Salud
Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
Asunción, Paraguay

RESUMO: Objetivo: Caracterizar os acidentes por animais peçonhentos registrados no Instituto de Medicina Tropical (IMT) em Assunção, Paraguai durante o ano 2017. **Método:** Trata-

se de um estudo epidemiológico, retrospectivo, descritivo, quantitativo e transversal. Os dados foram coletados através de consulta no banco de dados estatísticos de domínio público do Ministério da Saúde Pública e Bem-Estar Social do Paraguai. Os critérios de inclusão foram, qualquer pessoa picada por algum animal peçonhento, notificada no Instituto de Medicina Tropical. **Resultados:** Em 2017, foram notificados 57 casos de ofidismo e 2 casos de escorpionismo. O gênero *Bothrops* sp. causou a maioria dos acidentes ofídicos, sendo mais frequentes no sexo masculino, na faixa etária de 20 a 39 anos e classificados como moderados. Nos acidentes escorpiônicos, predominou o sexo masculino, com idade de 1 a 9 anos e foram classificados moderados. A maioria das vítimas de envenenamentos por serpentes levaram de 3-6 horas para receber o atendimento médico, enquanto que as vítimas escorpionismo levaram de 6-12 horas. Segundo a evolução, tanto ofidismo quanto acidentes escorpiônicos, a maioria vítimas curaram-se sem sequelas. **Conclusão:** O presente trabalho vem colaborar com a comunidade científica, através do conhecimento sobre dados epidemiológicos, bem como reforçar a importância da notificação para um melhor mapeamento dos acidentes desta natureza na região.

PALAVRAS-CHAVE: Animais venenosos; Epidemiologia; Saúde Pública.

CHARACTERIZATION OF ACCIDENTS BY VENOMOUS ANIMALS REPORTED AT THE INSTITUTE OF TROPICAL MEDICINE, ASUNCIÓN, PARAGUAY (2017).

ABSTRACT: Objective: To characterize accidents by venomous animals registered at the Institute of Tropical Medicine (IMT) in Asuncion, Paraguay during the year 2017. **Method:** This is an epidemiological, retrospective, descriptive, quantitative and cross-sectional study. Data were collected through consultation in the public domain statistical database of the Ministry of Public Health and Social Welfare of Paraguay. Inclusion criteria were, anyone stung by any venomous animal, notified Institute of Tropical Medicine. **Results:** In 2017, 57 cases of offense and 2 cases of scorpionism were reported. Bothrops caused the majority of ophidian accidents, being more frequent in males, in the age group of 20 to 39 years and classified as moderate. In the scorpionic accidents, males predominated, aged from 1 to 9 years and were classified as moderate. Most victims of snake poisoning took 3-6 hours to receive medical attention, while the scorpionic victims took 6-12 hours. According to evolution, both offense and scorpionic accidents, most victims healed without sequelae. **Conclusion:** The present work collaborates with the scientific community, through knowledge about epidemiological data, as well as reinforce the importance of notification, for a better mapping of accidents of this nature in the region.

KEYWORDS: Poisonous animals; Epidemiology; Public health.

1 | INTRODUÇÃO

Os acidentes provocados por animais peçonhentos são uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo mundo (GSI, 2019; WHO, 2019). Embora negligenciados, acidentes envolvendo esses animais são um relevante problema de saúde pública, especialmente em regiões tropicais e subtropicais do planeta (GSI, 2019). Entre os animais venenosos de importância médica, as serpentes, as aranhas e os escorpiões são os responsáveis pela ocorrência da maioria dos acidentes, provocando, muitas vezes, graves intoxicações e sequelas ou até a morte (WHO, 2019; BRASIL, 2014; INSTITUTO BUTANTAN, 2013).

Segundo o Instituto Butantan (2013), animais peçonhentos são reconhecidos como *“aqueles que produzem ou modificam algum veneno e possuem algum aparato para injetá-lo na sua presa ou predador”*. Essa toxina é injetada através de um “ferrão” ou dentes altamente especializados, com propósito de imobilizar sua presa e secundariamente como autodefesa (BERNARDE, 2014; MOSMANN, 2001).

Todo acidente por animal peçonhento atendido em Unidades de Saúde deve ser notificado, independentemente do paciente ter sido ou não submetido à soroterapia. Existe uma ficha específica, que se encontra disponível nas unidades de saúde e que deve ser corretamente preenchida por se constituir em instrumento fundamental para o conhecimento da abrangência desse tipo de agravo em nível local/regional, possibilitando o estabelecimento de normas de atenção adequadas à realidade local

(BRASIL, 2014; FUNASA, 2001).

As serpentes são répteis que possuem escamas, cuja característica principal é a ausência de patas. Possuem um corpo cilíndrico e alongado, com capacidade de abrir a mandíbula em um ângulo superior a 150° o que possibilita engolir presas maiores que elas (BERNARDE, 2014; MOSMANN, 2001).

Até julho de 2018, foram catalogadas 3.709 espécies de serpentes em todo o mundo, e destas, de 10 a 14% são consideradas peçonhentas ou venenosas (UETZ, 2019).

Na América do Sul, existem quatro gêneros de serpentes peçonhentas, cujo tratamento faz-se necessário a administração do soro antiofídico. São eles: *Botrópico*, *Crotálico*, *Laquéético* e *Micrurus* (BRASIL, 2014; PARDAL e GADELHA, 2010; FUNASA, 2001), destas, as serpentes pertencentes ao gênero *Bothrops spp.* (*Mbói kuatia*) (Figura 1), ou yarará, são responsáveis por cerca de 80% dos acidentes ofídicos ocorridos no Paraguai (ALOSO A, et al., 2018; SANABRIA e GONZÁLEZ, 2018; PARAGUAY, 2008). Elas possuem fosseta loreal, são agressivas e atacam quando se invadem seu território; refugiam-se junto a troncos, galhos secos, pedras e tocas de roedores, são de hábitos crepusculares (CARDOSO et al., 2009).



Figura 1 – Imagem ilustrativa de uma serpente do gênero *Bothrops alternatus sp.*

Fonte: BERNARDE, Paulo Sérgio, 2014.

Os escorpiões também são animais peçonhentos que provocam acidentes frequentes e de gravidade variável, também conhecidos vulgarmente como lacrau. Esses acidentes são importantes em virtude da grande frequência com que ocorrem e de sua potencial gravidade, principalmente em crianças (PARDAL e GADELHA, 2010; FUNASA, 2001).

Todas as espécies de escorpiões existentes no planeta possuem veneno, podendo ser injetado na vítima através do seu ferrão. No entanto, poucas espécies

possuem veneno capaz de provocar acidentes graves para o homem (BERNARDE, 2014; INSTITUTO BUTANTAN, 2013; MOSMANN, 2001).

Os escorpiões são artrópodes quelicerados (Chelicerata), pertencentes à Classe *Aracnida*. De origem aquática, são considerados os organismos pioneiros na conquista do ambiente terrestre há mais de 300 milhões de anos. Apesar de ser considerado um grupo numericamente pouco expressivo, são conhecidas mais de 1.500 espécies da ordem *Scorpiones*, sendo que cerca de 25 dessas espécies são consideradas capazes de provocar acidentes graves ou fatais no homem (ARANHA F, 1988).

A maioria das espécies, ao picar, somente produz sintomas locais no homem, com dor e edema local. Outras podem produzir inflamação bem mais importante, que se estende por todo o membro afetado. Em alguns casos, podem ser observados cordões linfáticos (síndrome da rede axila) e adenopatias na base do membro lesionado (CARDOSO et al., 2009).

No Paraguai, existem de 12 a 15 espécies de escorpiões, destes, os escorpiões de importância médica pertencem ao gênero *Tityus trivittatus* (Familia *Buthiidae*). Este apresenta coloração amarelo-escuro, com três faixas longitudinais quase negras, podem existir algumas variações na coloração (Figura 2), e atinge aproximadamente 7 centímetros (FAUNA PARAGUAY, 2019; ARANHA F, 1988).



Figura 2 – Imagem ilustrativa da espécie *Tityus trivittatus* sp.

Imagem disponível em: <http://www.anlis.gov.ar/inpb/?p=193>

Na medicina, denomina-se “escorpionismo” o envenenamento de causa acidental, que ocorre no âmbito domiciliar, produzido pela inoculação do veneno (STONE e HUMPHRIES, 2013).

A principal manifestação clínica local é a dor na zona da picada, que é constante e está presente em praticamente 100% dos casos; surge de forma imediata ao acidente

e exige que a busca por atenção em unidade de saúde seja precoce, chegando a maioria dos pacientes dentro da primeira hora. Esta dor pode ser discreta (restringindo-se ao ponto da inoculação do veneno) ou insuportável, acompanhada de parestesias (sensação de calor, formigamento, pressão, etc.); pode irradiar por todo o membro afetado, persistindo por várias horas ou dias. Às vezes, pode ser observado um leve edema e hiperemia na zona da picada, acompanhado de sudoração e piloereção no local. Nos envenenamentos graves, a dor é mascarada pelas manifestações sistêmicas, evidenciando-se somente depois de melhorarem as condições gerais do paciente.

Já as manifestações sistêmicas do envenenamento escorpiônico são caracterizadas pela chamada “tempestade autonômica” com manifestações colinérgicas e adrenérgicas que podem começar precocemente, de maneira tal que nas primeiras 2-3 horas, a gravidade do acidente é definida. Destaca-se que nos pacientes envenenados, pode predominar a clínica colinérgica ou a adrenérgica ou ainda apresentar-se uma combinação de ambas (BRASIL, 2001).

As manifestações colinérgicas são: hipersecreção lacrimal, nasal, salival e pancreática; náuseas, vômitos e diarreias, que podem levar à desidratação; bradicardia sinusal; hipertensão arterial por vasodilatação; broncoconstrição; broncorreia; parestesias; priapismo; diminuição do tônus dos esfíncteres; câibras musculares e fasciculações; hiperamilasemia e hipersecreção de adrenalina e noradrenalina (BRASIL, 2014; PARDAL e GADELHA 2010; BRASIL, 2001).

As manifestações mais sérias do escorpionismo são vistas no nível do sistema cardiovascular, onde o intoxicado apresenta dor torácica opressiva, arritmias, insuficiência cardíaca, edema pulmonar agudo e choque. O edema pulmonar agudo é frequentemente responsável pela morte do paciente (BRASIL, 2014; PARDAL e GADELHA, 2010; CARDOSO et al., 2009).

Finalmente, ao nível do sistema nervoso central, os intoxicados podem apresentar dores de cabeça e convulsões, causadas por encefalopatia hipertensiva. Fotos de hemiplegia foram descritas, relacionadas a acidente cerebral vascular (BRASIL, 2014).

Sobre o tratamento, a administração precoce de antiveneno específico, em geral, previne complicações, sequelas e diminui a letalidade. Qualquer vítima picada por um escorpião deve permanecer em observação não menos que 4-6 horas, desde o momento do acidente, mesmo nos quadros leves, e especialmente se são crianças. Em casos moderados, recomenda-se manter em observação por pelo menos 24 horas, e nos casos graves, a internação em terapia intensiva é obrigatória (BOCHNER e STRUCHINER, 2003).

Infelizmente, até o presente momento, o Paraguai não produz soro antiescorpiônico, sendo o tratamento limitado ao uso de analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios. Em casos de acidentes moderados ou graves, é utilizado o Soro Antiescorpiônico (SAEsc) produzido pelo Instituto Butantã de São Paulo, Brasil (MSPBS, 2019); porém, seu uso fica restrito a esses casos, devido ao alto custo do antídoto para importação.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, retrospectivo, de natureza descritiva, com abordagem quantitativa, e de corte transversal.

Os dados foram coletados através de consulta em banco de dados estatísticos de domínio público disponíveis no site do Ministério da Saúde Pública e Bem-Estar Social do Paraguai (MSPBS).

Os critérios de análise para inclusão foram qualquer pessoa que tenha sido picada por algum animal peçonhento e tenha sido notificada no Instituto de Medicina Tropical de Assunção Paraguai durante o ano 2017.

Em relação aos critérios éticos, como trata-se de uma pesquisa com fonte de dados secundários de domínio público, não foi necessário a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

3 | RESULTADOS

No período compreendido entre janeiro e dezembro de 2017, foram notificados no Instituto de Medicina Tropical 59 casos de acidentes envolvendo animais peçonhentos. Destes, 97%(57) foram provocados por serpentes, 3%(2) por escorpiões.

Ao relacionar o acidente com a espécie, constatou-se que 88%(50) foram ocasionados por serpentes do gênero *Bothrops*, 12%(7) por serpente não identificada.

Em relação ao gênero, os acidentes ofídicos foram mais frequentes no sexo masculino com 74%(42), que no sexo feminino 11%(26). Os acidentes provocados por escorpiões igualmente foram mais frequentes no sexo masculino 100%(2) do que no sexo feminino 0%(0).

No quesito faixa etária, os acidentes ofídicos foram mais frequentes em indivíduos com idade compreendida entre 20 e 39 anos 42%(24). As faixas etárias entre 15 a 19 e 40 a 59 anos apresentaram 18%(10) casos em igual proporção. 0 a 14 anos representado por 16%(9) casos, 60 anos ou mais a minoria com 5%(3) registros (Gráfico 1).

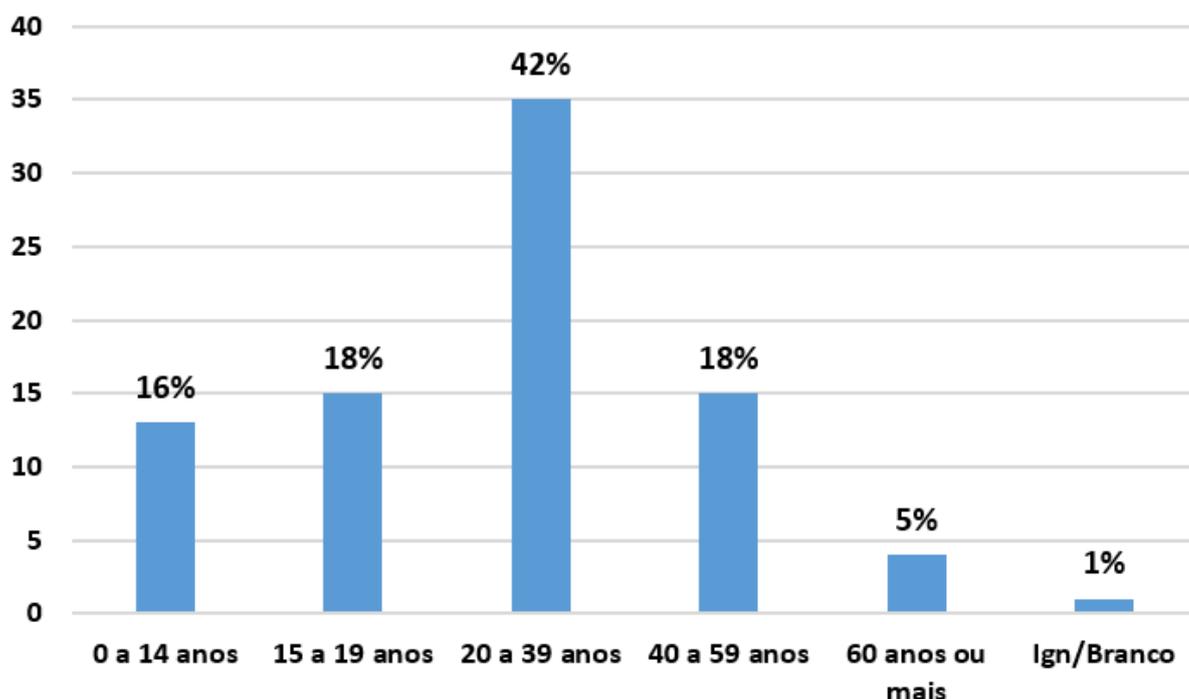


Gráfico 1 - Distribuição dos acidentes ofídicos notificados no Instituto de Medicina Tropical de Assunção Paraguai (2017) por faixa etária.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nas informações coletadas no site do Ministério da Saúde Pública e Bem-Estar Social do Paraguai (2019).

Os acidentes envolvendo escorpião foram mais frequentes em crianças na faixa etária de 1 a 9 anos com 100%(2) casos, e foram classificados como acidentes moderado (Tabela 1).

Gravidade	1 a 9 anos		10 a 19 anos		20 a 39 anos		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Leve	0	0	0	0	0	0	0	0
Moderado	2	100	0	0	0	0	2	100
Grave	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 1 - Distribuição dos acidentes por escorpião notificados no Instituto de Medicina Tropical de Assunção Paraguai (2017) por faixa etária e gravidade.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nas informações coletadas no site do Ministério da Saúde Pública e Bem-Estar Social do Paraguai (2019).

Ao buscar informações sobre o tempo entre o acidente e o atendimento hospitalar, constante nas notificações de acidentes por animais peçonhentos, constatou-se que a maioria das vítimas de acidentes ofídicos representada por 30%(17) levaram de 3 a 6 horas para receber o soro antiofídico, e 100%(3) vítimas de acidentes por escorpião levaram de 6 a 12 horas para receber atendimento médico (Tabela 2).

Tipo de acidente	0 a 1h		1 a 3h		3 a 6h		6 a 12h		12 a 24h		24 e +		Ign/ Bran		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Serpente	4	7	11	19	17	30	13	23	9	15	2	4	1	2	57	100
Escorpião	0	0	0	0	0	0	2	100	0	0	0	0	0	0	2	100

Tabela 2 - Distribuição dos acidentes por animais peçonhentos notificados no Instituto de Medicina Tropical de Assunção Paraguai (2017) segundo o tempo entre a picada e o atendimento.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nas informações coletadas no site do Ministério da Saúde Pública e Bem-Estar Social do Paraguai (2019).

Ao avaliar a evolução dos casos de acidentes por animais peçonhentos também, constatou-se que 87%(72) dos acidentes ofídico evoluíram para cura, e 13%(11) não constam informação na ficha de investigação. Dos acidentes provocados por escorpião, 100%(2) dos casos curaram sem sequelas.

4 | DISCUSSÃO

Os verdadeiros índices de morbidade e mortalidade decorrentes de envenenamento por animais peçonhentos são ainda desconhecidos em muitas regiões do mundo, isso ocorre porque as estimativas são baseadas, principalmente, nas estatísticas hospitalares. Inquéritos de base comunitária, internacionais e nacionais colocaram em evidência o fato de que a magnitude real desta doença é muito maior do que se pensava. Isso ocorre em virtude de subnotificações, e de muitas vítimas de acidentes ofídicos nunca conseguirem chegar aos hospitais e, portanto, permanecem sem registro e invisível para o sistema de saúde (GSI, 2019; WHO, 2019; GUTIÉRREZ et al., 2013; CARDOSO et al., 2009).

Percebeu-se uma maior incidência do acidente na faixa etária de 20 a 39 anos de idade, em geral com trabalhadores da agricultura e do extrativismo, atingindo a população mais ativa economicamente. Este tipo de evento pode ser definido como acidente de trabalho, dadas as características em que se enquadraram. O impacto das sequelas e mortes representa um alto ônus para aos setores de saúde, social e econômico do país (GUTIÉRREZ et al., 2013).

Pôde-se perceber, também, que as pessoas do sexo masculino são as mais acometidas, com índice superior à média nacional que, no ano de 2016, foi de 55,59% para o sexo masculino, com exceção nos acidentes por escorpião, onde no presente estudo foi mais frequente no sexo masculino em contraste com outros estudos (MSPBS, 2019).

Tais acidentes, quando produzidos por serpentes do gênero *Bothrops* sp, por exemplo, podem ocasionar amputações de membros, impactando significativamente na capacidade laboral dos homens acometidos (GSI, 2019; WHO, 2019).

Essa situação é corroborada por Cardoso *et al.* (2009), que expressa ser a mordida

de serpente de ocorrência fundamentalmente em áreas rurais de vocação agrícola, afetando principalmente trabalhadores do campo, sendo, portanto, considerado um acidente de trabalho, como já citado anteriormente.

Pôde-se considerar como bom o tempo de atendimento dos acidentados, pois este se encontra entre uma a doze horas, visto que a maioria das complicações clínicas relacionadas a acidentes por animais peçonhentos dependem do seu diagnóstico precoce e do manejo adequado pelos profissionais de saúde.

Segundo Lopes *et al.* (2007), nos casos de acidentes por animais peçonhentos, o tratamento ideal é com o soro antiveneno, cuja efetividade é de cerca de 44% até seis horas após o acidente; de 24% entre sete e 24 horas e de 27% após mais de 24 horas. Portanto, a precocidade do atendimento aumenta a efetividade do soro.

O acidente ofídico se apresentou com maior frequência, seguido do acidente com escorpiões. Este tipo de acidente é causado pela mordida de serpentes que possuem e inoculam substâncias tóxicas, as quais lesionam os tecidos e provocam alterações fisiopatológicas na vítima; sua frequência e gravidade o tornam de importância para a saúde pública (BRASIL, 2001).

O tratamento em todos os casos de acidente ofídico deve ser realizado por um médico e preferencialmente em ambiente hospitalar; fundamenta-se de forma específica, na administração de soro antiofídico para neutralizar o veneno circulante e o que está sendo liberado no local da inoculação, além do tratamento de suporte para as manifestações locais e sistêmicas (CARDOSO *et al.*, 2009; MISE YF *et al.*, 2007).

O escorpionismo, por sua vez, conforme mostrado no estudo, é o evento que segue ao acidente ofídico. A picada de escorpião é um acidente frequente, sobretudo em regiões em que há ampla distribuição de escorpiões de importância médica, como é o caso do Paraguai (ARANHA F, 1998).

A picada de escorpião produz intensa dor local e, em alguns casos, sinais sistêmicos que, em acidentes ocasionados por alguns membros da família *Buthidae*, pode levar a quadros graves e à morte. Os sinais e sintomas locais pela inoculação da peçonha são, possivelmente, os menos importantes do ponto de vista médico, embora, inicialmente, são mais evidentes devido à dor aguda e de início imediato. Os sinais que podem se observar são hiperestesia, inflamação local mínima ou ausente, com algumas manifestações (às vezes ausentes), como piloereção, palidez cutânea ou eritema, frio no local da picada, entre outros. Em algumas ocasiões pode haver prurido (BRASIL, 2014; PARDAL e GADELHA, 2010; BRASIL 2001).

O desconforto no local da picada é irradiado a partir do local de inoculação. É possível se observar, também, alterações por ação direta sobre células excitáveis (músculos lisos e estriados), por ação sobre canais iônicos, chegando, em alguns casos, a se ver quadros tetaniformes (CARDOSO *et al.*, 2009).

A maior ocorrência de acidentes com serpentes do gênero *Bothrops sp* (yará) registrada, está, de acordo com Sanabria e González (2018), onde afirmam que em

todo o Paraguai, os acidentes mais frequentes de fato envolvem serpentes do gênero *Bothrops sp* sendo responsáveis pela grande maioria dos casos (ALOSO A et al., 2018; PARAGUAY, 2008).

A partir dos resultados sobre a evolução dos casos dos acidentes por animais peçonhentos, foi possível constatar que, na região estudadas, a grande maioria dos casos deste tipo de acidentes é solucionada, sendo que a mortalidade é quase nula. Tal êxito pode ser interpretado, em parte, pelo tempo precoce de atendimento. Outros fatores também podem contribuir para o resultado positivo, entre eles, a presença do soro antiveneno nas unidades de saúde.

Existem diversas escalas internacionais usadas para avaliar a gravidade do quadro tóxico com interesse para o prognóstico e implicações terapêuticas dos acidentes por animais peçonhentos. Assim, no caso de acidentes ofídicos, independentemente do tipo de serpente, Bochner e Struchiner (2003) sugere uma classificação do envenenamento botrópico, em que o nível leve se refere à presença de edema no local da picada que comprometa até dois segmentos da extremidade do corpo da vítima, sem o comprometimento do tronco; haja incremento no diâmetro das extremidades menores que quatro centímetros; não ocorra necrose nem hemorragia. Em nível sistêmico, a classificação leve caracteriza-se pela ausência de sangramento, de comprometimento hemodinâmico e de complicações.

Já a classificação moderada refere-se à presença de edema de três ou mais segmentos, mas que não comprometa o tronco; aumento do perímetro da extremidade menor que quatro centímetros; hemorragia local ativa e ausência de necrose. À nível sistêmico, observa-se gengivorragia, hematúria ou outro tipo de sangramento (que não comprometa o Sistema Nervoso Central) e não haja comprometimento hemodinâmico (BOCHNER e STRUCHINER, 2003).

Finalmente, a classificação grave caracteriza-se por edema de toda a extremidade, com extensão para o tronco, rosto ou pescoço; mordidas no rosto ou pescoço; necrose e realizado por ofícios maiores de um metro de comprimento. À nível sistêmico, há comprometimento hemodinâmico; presença de complicações como coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal aguda e convulsões (BOCHNER e STRUCHINER, 2003).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao concluir a presente investigação, ressaltando que os objetivos originalmente formulados pela presente pesquisa foram alcançados, a seguir serão apresentadas algumas recomendações e sugestões com o intuito de garantir um melhor atendimento no tratamento dos acidentes por animais peçonhentos.

Ao Ministério da Saúde e Bem-Estar Social do Paraguai: Elaboração de políticas públicas de saúde voltadas à administração precoce dos antídotos, capacitação dos profissionais de saúde, bem como mais investimentos em laboratórios na produção

dos antídotos, e com isso, haja quantidade suficiente nas Unidades de Saúde para atender a demanda de pacientes ofendidos.

Aos Centros Universitários com formação na área de saúde: capacitação dos profissionais de saúde de maneira correta, através de cursos de extensão ou disciplina optativa, para que o mesmo seja capaz de identificar e tratar acidentes com animais peçonhentos, mesmo quando a vítima não traga o animal agressor, como acontece na maioria dos casos.

Aos profissionais de saúde: Utilização de maneira racional dos soros para evitar o uso desnecessário ou excessivo, bem como atentar sobre a importância da coleta de dados e o preenchimento correto de todos os campos da ficha de investigação/notificação para fins epidemiológicos e estatísticos.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não ter havido qualquer conflito de interesse.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ambos os autores contribuíram com a idealização do estudo, a análise e a interpretação dos dados e com a redação do manuscrito, aprovando a versão final publicada. Declaram-se responsáveis pelo conteúdo integral do artigo, garantindo sua precisão e integridade.

REFERÊNCIAS

ALONSO A; VERA R; SILVA EO; PORTILLO C; MIRET J; CANESE J; RAMOS P. Accidentes ofídicos notificados al Programa Nacional de Control de Zoonosis y Centro Antirrábico Nacional, Paraguay (2015). Rev. Salud Pública Parag. 2018; Vol. 8 N° 2; Julio - Diciembre 2018.

ARANHA F. Os escorpiões e suas relações com o homem: uma revisão. Ciência e Cultura 1988; 40(12):1168-72.

AUTO, Helvio José de Farias. Animais peçonhentos. 2 ed. rev. ampl. Maceió: EDUFAL, 2005.

BARBOSA, IR. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos acidentes provocados por animais peçonhentos no estado do Rio Grande do Norte. Revista Ciência Plural. 2015;1(3):2-13. Natal, 2015. Disponível em <<https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/8578>>. Acesso em 7 mai. 2019.

BERNARDE PS. Serpentes Peçonhentas e Acidentes Ofídicos no Brasil. Anolisbook. 224 p.: il. São Paulo-SP, 2014.

BOCHNER R; STRUCHINER CJ. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. Cad. Saúde Pública v.19 n.1 Rio de Janeiro jan./fev. 2003. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2003000100002&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em 29 abr. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. 2 ed. rev. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Volume único. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CARDOSO JL et al. Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. 2 ed. São Paulo: Sarvier; 2009.

FAUNA Paraguay. Sitio web da Fauna Paraguay. [Online]. Asunción; 2019. Disponível em: <<http://www.faunaparaguay.com/>>. Acesso em: 6 de mai. de 2019.

GLOBAL SNAKEBITE INITIATIVE LIMITED (GSI). P.O. Box 193, Herston QLD 4029. Austrália. Disponível em: <<http://www.snakebiteinitiative.org/>>. Acesso em: 6 de mai. de 2019.

GUTIÉRREZ JM et al. The Need for Full Integration of Snakebite Envenoming within a Global Strategy to Combat the Neglected Tropical Diseases: The Way Forward. PLoSNeglected Tropical Diseases. DOI: 10.1371/journal.pntd.00021622013. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002162>>. Acesso em: 7 de mai. de 2019.

INSTITUTO BUTANTAN. Soros e vacinas. 2 ed. 60 p. São Paulo: Instituto Butantan, 2013.

LOPES AC et al. Diagnóstico e tratamento. Vol. 3. Barueri, SP: Manole, 2007.

MISE YF; LIRA-DA-SILVA RM; CAVALHO FMC. Envenenamento por serpentes do gênero Bothrops no Estado da Bahia: aspectos epidemiológicos e clínicos. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 40(5):569-573, set-out, 2007. Disponível em <<https://pdfs.semanticscholar.org/39aa/2414fc85ec76af7b9ad0681239208eb20185.pdf>>. Acesso em 1 de maio de 2019.

Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social (MSPBS). Direccion General de Vigilancia de la Salud. [Online] Departamento de Epidemiologia y Estadistica. Assunção, Paraguay, 2019. Disponível e: <<https://www.mspbs.gov.py/imt/estadisticas.html>>. Acesso em: 1 de mai. de 2019.

MOSMANN MN. Guias das principais serpentes do mundo. Vol. 1. Canoas: ULBRA, 2001.

PARDAL PPO; GADELHA MAC. Acidentes por animais peçonhentos. Manual de Normas e Rotinas. Belém, PA: SESP - Secretaria de Estado de Saúde Pública. 2010.

PARAGUAY, Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social. Manual de procedimientos sobre accidentes ofídicos. Direccion General de Vigilancia de la Salud. Direccion de Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles. Asunción: 2008.

SANABRIA MBV; GONZÁLEZ CMR. Características clínicas y epidemiológicas de los accidentes ofídicos de un Hospital Regional de Paraguay, 2010 a 2016. Rev. Inst. Med. Trop 2018;13(2)21-30

STONE K; HUMPHRIES RL. Current diagnóstico e tratamento: medicina de emergência. 7 ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.

UETZ PJH, FREED P. The Reptile Database. [Online].; 2018. Disponível em: <<http://www.reptile-database.org/>>. Acesso em: 6 de mai. de 2019.

World Health Organization (WHO). Rabies and envenoming: a neglected public health issue: report of a Consultative Meeting, Geneva, 10 January 2007.

Disponível em: <www.who.int/bloodproducts/animal_sera/Rabies.pdf>.

Acesso em: 6 de mai. de 2019.

CONTROLE DE DISPOSITIVOS RESIDENCIAIS POR MEIO DA CAPTAÇÃO DE SINAIS ELETROMIOGRÁFICOS

Ingrid Alves de Paiva Barbosa

Instituto Nacional de Telecomunicações, Centro de Desenvolvimento e Transferência de Tecnologia Assistiva

Santa Rita do Sapucaí

Minas Gerais

Juliano Teófilo Fonseca

Instituto Nacional de Telecomunicações, Centro de Desenvolvimento e Transferência de Tecnologia Assistiva. Santa Rita do Sapucaí – Minas Gerais

Filipe Bueno Vilela

Instituto Nacional de Telecomunicações, Centro de Desenvolvimento e Transferência de Tecnologia Assistiva. Santa Rita do Sapucaí – Minas Gerais

Ellen Pereira Zambalde

Universidade Estadual de Campinas, Laboratório de Pesquisa em Neuroengenharia, Departamento de Engenharia Biomédica, Faculdade de Engenharia Elétrica Campinas – São Paulo

Rani de Souza Alves

Instituto Nacional de Telecomunicações, Centro de Desenvolvimento e Transferência de Tecnologia Assistiva. Santa Rita do Sapucaí – Minas Gerais

RESUMO: A deficiência motora causa não somente limitações físicas, como também restrições de autonomia do indivíduo. Na tentativa de fornecer independência a pessoas com deficiência física para realizar tarefas diárias, foi desenvolvido um protótipo capaz de controlar dispositivos residenciais utilizando

a eletromiografia de superfície. Com apenas dois canais para captação de sinal, foi possível controlar uma televisão, uma lâmpada e um ventilador portátil. O protótipo proposto se mostrou promissor para a construção de uma residência automatizada projetada para pessoas com deficiência.

Palavras-chave: amplificador e filtro, captação de sinais eletromiográficos, eletromiografia, reabilitação.

CONTROL OF RESIDENTIAL DEVICES THROUGH THE CAPTATION OF ELECTROMYOGRAPHIC SIGNALS

ABSTRACT: Motor deficiency causes not only physical limitations, but it also restricts the autonomy of the individual. In an attempt to provide independence on daily activities to people with physical disabilities, it was developed a prototype capable to control household appliances using surface electromyography. It was used two channels for signal collection and it was possible to control a television, a lamp and a portable fan. The proposed prototype proved promising for the construction of an automated residence designed for people with disabilities.

KEYWORDS: Amplifier and filter, electromyographic signals capture, electromyography, rehabilitation.

1 | INTRODUÇÃO

A deficiência motora é uma condição debilitante congênita ou adquirida que causa grande comprometimento na execução das atividades de vida diária (AVD) e é uma das razões para o desenvolvimento de soluções tecnológicas que auxiliam no processo reabilitativo dos indivíduos.

O desenvolvimento e a aplicação da Tecnologia Assistiva fazem uso de técnicas de diversas áreas do conhecimento e entre elas encontra-se a eletromiografia (EMG), que é amplamente utilizada para monitorar a atividade elétrica de células musculares. A EMG, por sua vez, está se tornando cada vez mais acessível para ser utilizada em soluções que contribuam para a realização de AVD (Bersch, 2017).

Além dessa técnica, existem projetos que utilizam o Eletrooculograma (EOG) ou a Eletroencefalografia (EEG) para ativação e controle de equipamentos eletrodomésticos, através de dispositivos baseados nas tecnologias de *Eye Tracker* e *Emotiv EPOC*. Como resultado, os sistemas com EOG possuem maior precisão e demandam menor esforço do usuário se comparado ao EEG (Bissoli et al., 2016). Há ainda sistemas que utilizam comandos de voz, que é uma alternativa apenas para os indivíduos que não possuem a fala afetada (Marks et al., 2016). Existem sistemas com EMG, que geralmente utilizam o bracelete *Myo* para algum nível de controle residencial (Rabelo et al., 2018). Estes demandam maior esforço do usuário para acionamento dos equipamentos eletrodomésticos. No entanto, além de auxiliarem na execução de AVDs, auxiliam na reabilitação do usuário por meio da movimentação de um grupo muscular selecionado por profissional da saúde (Enoka, 2000).

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi desenvolver uma solução para automação residencial direcionada para pessoas com baixa mobilidade. Para isso, foi projetado um circuito de captação e condicionamento de sinais de eletromiografia de superfície de dois canais que foram configurados como entrada de um sistema de controle para o acionamento de uma televisão, uma lâmpada e um ventilador portátil.

2 | METODOLOGIA

Para aplicar EMG no controle dos dispositivos, foram realizadas cinco etapas: captação do sinal, processamento analógico, processamento digital, extração de características e controle de dispositivos.

2.1 Captação de Sinais

A captação do sinal eletromiográfico é feita de forma não invasiva com eletrodos de superfície na configuração bipolar. Nesta configuração são utilizados dois eletrodos em cada canal de captação do sinal, a fim de eliminar o ruído de modo comum através

de uma amplificação diferencial. Seguindo a recomendação feita por De Luca (1997), estes dois eletrodos são posicionados na região ventral e no sentido da fibra muscular do bíceps braquial com distância aproximada de 20 mm centro a centro. Tank et al (2009) justificam que, com essa distância, o movimento dos sensores no músculo impede que grande parte da informação contida no sinal seja perdida.

Há ainda um terceiro eletrodo, nomeado eletrodo de referência, que tem a função de eliminar as interferências bioelétricas externas à eletromiografia. A diferença do sinal dos eletrodos bipolares com a referência é considerada o sinal elétrico no tecido muscular. O posicionamento desse eletrodo geralmente é feito em tecido inativo, sendo posicionado para esse projeto no dorso da mão, evitando interferência dos fios no movimento do usuário, como apresentado na Fig. 1 (Hermens et al., 2000). Para a conexão entre os eletrodos e o circuito de captação foram utilizados cabos blindados para reduzir o ruído elétrico externo.



Figura 1. Posicionamento dos eletrodos.

2.2 Processamento Analógico

O circuito desenvolvido foi dividido em estágios para facilitar a construção e os testes. A Fig. 2 apresenta o diagrama em blocos do processamento analógico.



Figura 2. Estágios do processamento analógico.

O amplificador de instrumentação utilizado é o AD620, sendo capaz de eliminar os ruídos de modo comum presentes nos dois eletrodos por conta do seu alto CMRR (do inglês, Common-Mode Rejection Ratio) de 100 dB. Possui um ajuste de offset para deslocar o sinal e deixá-lo em torno de 2,5V, eliminando os valores negativos para o

posterior tratamento dos dados pelo microcontrolador. O amplificador utilizado também possui baixos níveis de ruído intrínseco (9 nV/√Hz e 0,28 μV pico a pico de ruído de 0,1 Hz a 10 Hz), baixa tensão de offset de entrada (50 μV máximos) e baixo consumo (1,3 mA máximo para corrente de entrada), estando adequados para a captação de sinais de baixa amplitude do EMG (Shafti et al., 2016).

O filtro para ruído DC tem a função de eliminar o ruído contínuo gerado pelo amplificador e está presente após os amplificadores de instrumentação e principal. O amplificador principal (CI OP07), que assim como o AD620 tem alto valor de CMRR (106 dB) e baixa tensão de offset de entrada (75 μV máximos), é um amplificador do tipo não-inversor com ganho fixo para manter a tensão lida pelo microcontrolador dentro da faixa de 0 a 5V.

O filtro Butterworth ativo de segunda ordem passa-faixa elimina todo sinal com frequência abaixo de 20 Hz e acima de 500 Hz a fim de evitar interferências externas. Para a eletromiografia é importante que o sinal seja mais plano na banda de passagem e por esse motivo utiliza-se a topologia Butterworth (Shafti et al., 2016).

2.3 Processamento Digital e Extração de Características

O processamento digital empregado apresenta duas etapas: 1) conversão analógico/digital e 2) filtragem digital do tipo IIR (do inglês, *Infinite Impulse Response*). A conversão do sinal é feita utilizando o conversor presente na plataforma do Arduino Uno. Já o código elaborado no ambiente de desenvolvimento integrado do Arduino foi responsável pela leitura do sinal e filtragem, possibilitando a identificação de contração e relaxamento muscular.

2.3.1 Conversão Analógico-Digital

A conversão é baseada na referência de tensão do conversor e na resolução do microcontrolador escolhido. O microcontrolador utilizado é um ATmega328 de 10 bits, apresentando resolução de 1024 valores. O limiar de referência positiva é de 5V e negativa de 0V. Assim, a histerese do sinal é calculada pela Eq. (1).

$$\text{Histerese} = \frac{V_{Ref+} - V_{Ref-}}{2^n - 1} \quad (1)$$

Observa-se na literatura científica a utilização de conversores de sinal analógico-digital de 12 bits para processamento dos sinais de EMG (Benatti et al., 2015) (Castelein et al., 2015) (Kobayashi, 2013). Neste estudo, todavia, foi utilizada a conversão

com resolução de 10 bits pela capacidade do microcontrolador e para simplificação do tratamento do sinal, uma vez que a sua análise clínica não se faz necessária, objetivando tão somente a ocorrência ou não da contração muscular.

2.3.2 Filtragem Digital

A filtragem utilizada foi de média móvel, que caracteriza a saída como a média das últimas N entradas, sendo N o comprimento do filtro. O filtro IIR foi adotado neste projeto pois, apesar de apresentar grau de distorção considerável, requer menos coeficientes para ser calculado, o que exige menor capacidade do processador, resultando em menor atraso de resposta (Oliveira, 2017).

2.3.3 Extração de Características

Inicialmente, é identificada a amplitude do sinal com o músculo relaxado que será utilizada como referência para todo sinal lido em sequência. Se o novo valor lido tiver amplitude superior a 80% da referência, considera-se que ocorreu contração.

Após essa interpretação, é formado um novo sinal binário. Neste caso, tem-se uma máquina de estados que trata a forma de onda quadrada, sendo a contração representada por bit “1” e o relaxamento por bit “0”. Assim, é possível realizar o acionamento de dispositivos conforme a necessidade da pessoa com deficiência.

2.3.5 Controle de Dispositivos Residenciais

Os sinais de EMG são aplicados como entrada de um sistema que é capaz de executar o procedimento de automação residencial. Neste projeto foram utilizados uma televisão, uma lâmpada e um ventilador portátil.

São utilizados dois canais de EMG para este controle com funções distintas, onde o primeiro seleciona o dispositivo desejado e o segundo é responsável pela alteração do estado de funcionamento do dispositivo escolhido. A cada contração do músculo monitorado pelo canal de seleção, é utilizado um *display* como retorno visual, que altera a imagem de referência em ordem subsequente, indicando qual dispositivo está sendo selecionado para operação. Desenvolveram-se três telas indicando qual dos três dispositivos estava sendo selecionado, como pode ser visto nas Fig. 3 (b), Fig. 3 (c) e Fig. 3 (d). Em seguida, a partir da captação do sinal do outro músculo pelo segundo canal, o estado do dispositivo é alterado (ligado ou desligado).

Além da opção de controlar qualquer um dos três dispositivos citados anteriormente, há ainda uma quarta tela, mostrada na Fig. 3 (a), na qual é possível selecionar a opção de “tela inicial”. Nesta tela, ainda que o segundo canal capte sinais de contração muscular, nenhum dispositivo será acionado. Desta forma, o usuário possui liberdade de movimentação mesmo conectado ao sistema.

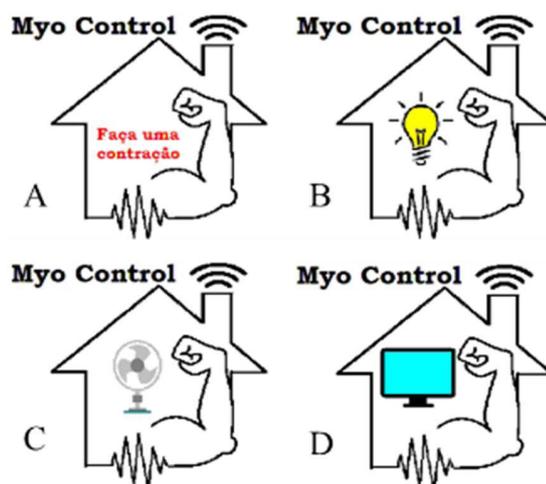


Figura 3. Telas indicativas da seleção dos dispositivos. (a) Tela inicial, que bloqueia o acionamento dos dispositivos e (b), (c) e (d) são referentes à seleção dos dispositivos lâmpada, ventilador e televisão, respectivamente.

Visando um protótipo mais intuitivo, utilizou-se um *display* LCM com comunicação UART (DWIN) e alimentado com 5V. O display utilizado possui 3,5 polegadas, resolução de 320x240 pixels e 65k cores. Os drivers e circuitos específicos foram inseridos em uma caixa plástica de 600g com dimensões 20 cm x 18 cm x 7 cm. O *display* foi inserido em um suporte separado confeccionado em plástico ABS por manufatura aditiva.

2.4 Testes do Protótipo

Os testes foram realizados em um dos autores do projeto, do sexo masculino, 20 anos, com índice de massa corporal igual a 23,46, sem doenças neurológicas e sem deficiências motoras. Foi realizada a fixação dos eletrodos bipolares em dois canais, sendo um nos músculos do bíceps braquial esquerdo e o outro no direito. A seleção do músculo bíceps braquial baseou-se tão somente no critério de facilidade para a fixação dos eletrodos para captação do sinal. Além disso, o bíceps é o músculo mais exercitado na realização de AVDs (Callegari et al., 2011).

Utilizaram-se eletrodos descartáveis de Ag/AgCl, fixados após a higienização da pele com álcool 70%, a fim de reduzir a impedância da pele. No momento da captação, o autor encontrava-se sentado, em repouso, com o cotovelo flexionado a 90° sem apoio.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Por meio da Fig. 4 é possível visualizar o protótipo desenvolvido, onde à esquerda está a caixa contendo o circuito, os *drivers* desenvolvidos e os cabos dos dois canais para captação de sinais, e à direita, o *display* posicionado para uso.

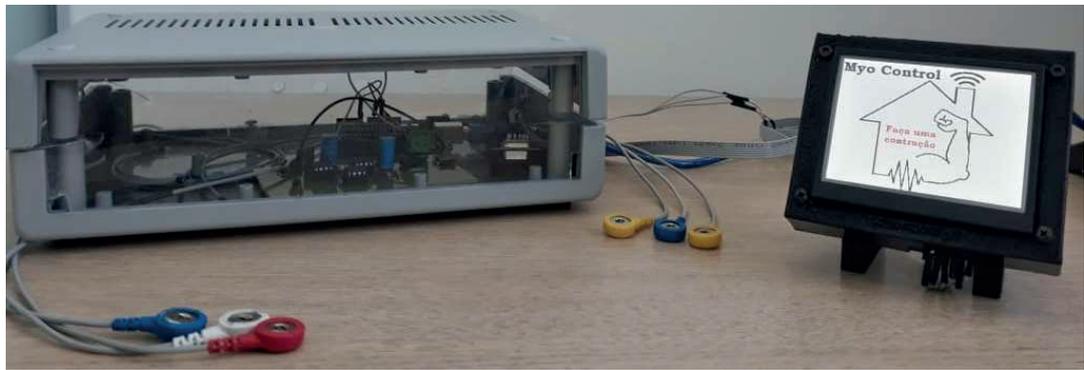


Figura 4. Protótipo de automação residencial para pessoas com deficiência.

A placa de circuito impresso apresentou um condicionamento satisfatório dos sinais captados. A diferença entre o sinal de relaxamento e o de contração pôde ser observada com clareza no osciloscópio. O valor de tensão máxima para o músculo bíceps braquial direito relaxado foi de 2,64V e o valor mínimo foi de 2,36V, tendo a diferença de picos para as tensões de relaxamento de 0,28V. E para o mesmo músculo contraído o valor máximo da tensão foi de 3,28V e o valor mínimo foi de 1,44 V, apresentando uma diferença de picos para as tensões de contração de 1,84V, como apresentado na Fig. 5 (a) e Fig. 5 (b), respectivamente. É possível afirmar que o valor da diferença de picos para as tensões de contração foi cerca de 6,57 vezes maior que o valor da diferença de picos das tensões na condição de relaxamento. Essa discrepância entre os picos de tensões captados foi utilizada para a lógica de tratamento dos dados pelo microcontrolador.

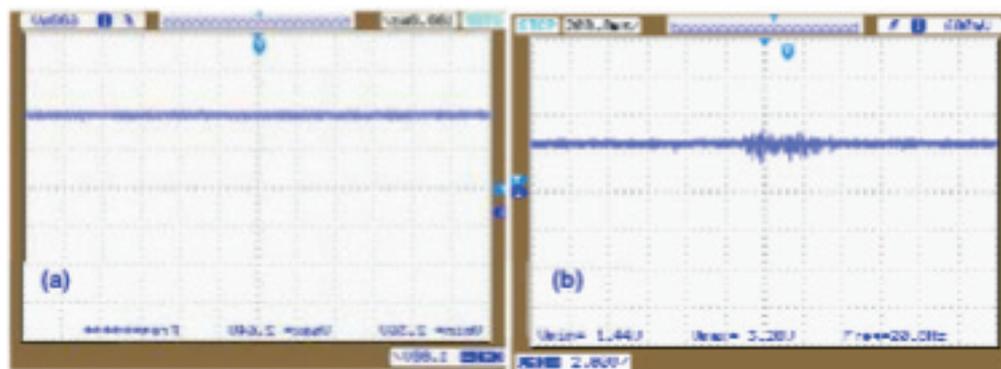


Figura 5. Resultados obtidos com a placa de circuito impresso através do osciloscópio digital. Em (a) tem-se o sinal para relaxamento muscular e, em (b), tem-se a contração muscular.

Em relação ao processamento digital, o sinal foi recebido pelo microcontrolador e um gráfico foi gerado, como apresentado na Fig. 6 (a). Posteriormente ao filtro média móvel, o sinal se torna mais nítido para ser interpretado, como apresentado na Fig. 6 (b).

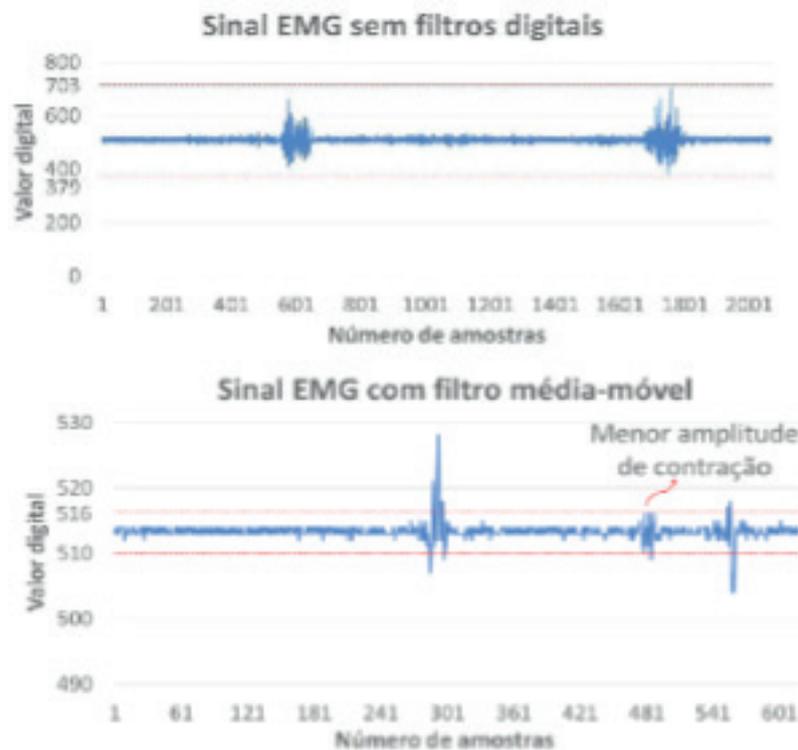


Figura 6. Sinais distintos obtidos antes (a) e após (b) o processamento digital.

A aplicação do filtro sobre o sinal lido permite o monitoramento da variabilidade dos picos do sinal, salientando as discrepâncias relevantes e atenuando as oscilações oriundas de ruído. Dessa forma, amplia a distinção entre a região de contração, onde há uma maior diferença entre os picos, e a região de relaxamento, que mantém um ruído padrão. Por outro lado, como já explicitado na metodologia, esse filtro insere uma distorção padrão ao sinal mioelétrico, mas essa alteração não impede a interpretação da contração (Orsatto et al., 2015).

O gráfico tem no eixo horizontal o número de leituras realizadas e no eixo vertical, o valor digital do sinal lido. Estes valores variam proporcionalmente, em que 0 representa 0V e 1024 representa 5V. A substituição desses valores na Equação 1 permite o cálculo da histerese, que representa o valor da tensão pra cada unidade do eixo vertical do gráfico.

$$Histerese = \frac{5-0}{2^{10}-1} \quad (1.1)$$

$$Histerese = 4,89 \times 10^{-3} \quad (1.2)$$

É possível perceber na Fig. 6(b) a intensidade de relaxamento como aquela onde

o gráfico se mostra entre 513 e 514, sendo 1 unidade, ou seja, igual a 4,89mV. Por outro lado, o menor nível de contração obtido tem intensidade de 6 unidades, equivalente a 29,34mV. Portanto, o aumento percentual captado entre os momentos de relaxamento e contração foi de 500%, consideravelmente superior aos 80% estabelecidos como limiar de análise, em que todas amplitudes superiores a 8,8mV já são consideradas como contração. Através da representação do sinal binário gerado a partir da captação EMG foi possível acionar uma lâmpada e um ventilador usando drivers de relé e uma televisão usando um LED infravermelho.

A versão proposta do sistema não permite a seleção de configurações específicas e complexas dos equipamentos. De tal forma que se destina, neste momento, a conferir ao usuário maior autonomia exclusiva para ativá-los e desativá-los. Assim também, os controles convencionais exigem a realização de movimentos finos para utilizá-los, impondo um obstáculo a usuários com restrições motoras. O sistema torna-se vantajoso, portanto, ao permitir que o usuário controle os equipamentos realizando ações de motricidade grossa.

O desenvolvimento do protótipo destina-se, em etapas futuras, a permitir que o usuário controle mais equipamentos e funções de configuração destes dispositivos elétricos e eletrônicos. Estudos recentes utilizam diferentes interfaces homem-máquina (IHM) para permitir controles diversos de usuários com limitações de movimento. Grandini (2017) desenvolveu um sistema para atuação de um usuário sobre um teclado virtual utilizando sinais de EEG. O uso de EOG, no trabalho de Souza et al (2015), foi a base para uma ferramenta utilizada por indivíduos com perda de coordenação dos movimentos para controlar o ponteiro na tela de um computador. Assim também, Borges et al (2014), ao utilizarem técnicas de processamento de sinais de EMG para controle de cadeiras de rodas, conferiram a pessoas com deficiência motora maior autonomia para seu próprio deslocamento. O uso de sinais de EMG para controle de acionamento de dispositivos residenciais é o foco deste estudo. Nota-se, todavia, que trabalhos futuros utilizando as tecnologias de IHM multimodais citadas anteriormente podem agregar ao sistema maiores possibilidades de controle pelo usuário.

Ademais, o protótipo foi estruturado para pessoas que possuem limitação motora, mas que ainda apresentam alguma capacidade muscular. Desta forma, a escolha do músculo e o limiar de detecção de contração deve ser adaptada a cada usuário, escolhendo aqueles que não tenham sido afetados de forma permanente (Enoka, 2000).

Após o uso, o indivíduo que testou o sistema relatou que não se sentiu desconfortável por usar os eletrodos em tempo superior a 10 horas ininterruptas. Por outro lado, quando os retirou, a área apresentou vermelhidão e ligeira irritação na pele. Assim, avaliou-se a necessidade de utilizar eletrodos fixos de aço inoxidável em substituição aos descartáveis para maior conforto do usuário para aplicações futuras em pacientes.

Com a utilização da lógica de máquina de estados desenvolvida, apenas dois

canais de captação de EMG foram suficientes para o controle dos 3 dispositivos. Isso torna o protótipo desenvolvido uma solução com o uso facilitado, com a quantidade de aparatos e fios reduzida e com um custo de produção menor.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apresentou-se neste trabalho o projeto de um circuito de captação e condicionamento de sinais eletromiográficos com o objetivo de controlar equipamentos de uma residência. Para que seja aplicado diretamente para pessoas com deficiência ou mobilidade reduzida, o protótipo ainda necessitará de alterações. Entre elas, tem-se a união dos dois canais de EMG em uma única PCI adotando componentes SMD e sistemas sem fio, visando a redução da estrutura física do protótipo e permitindo a locomoção sem empecilhos dos usuários cadeirantes, por exemplo. Além disso, propõe-se o aprimoramento do *software* para filtragem IIR e a implementação de um filtro capaz de eliminar o ruído da rede elétrica. Em relação ao controle, o próximo passo será incluir mais dispositivos e validar seu uso diretamente com pessoas com deficiência ou mobilidade reduzida.

Diante disso, a principal contribuição do trabalho é o desenvolvimento de um sistema funcional que permita que a pessoa com deficiência motora seja capaz de controlar os dispositivos por meio de uma interface de simples utilização, baixo custo, com potencial benéfico na prevenção de atrofia muscular e sem a necessidade de controles manuais finos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (Fapemig) pelo financiamento das bolsas de iniciação científica. Agradecem especialmente à Victor Vision pela doação do *display* utilizado. Agradecem também ao Centro de Desenvolvimento e Transferência de Tecnologia Assistiva do Inatel pelo apoio e pelo fornecimento dos demais materiais para o desenvolvimento do projeto.

REFERÊNCIAS

Benatti, S., et al. **A versatile embedded platform for EMG acquisition and gesture recognition**, IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, 2015.

Bersch, R. **Introdução à tecnologia assistiva**, Porto Alegre, 2017. Disponível em: http://www.assistiva.com.br/Introducao_Tecnologia_Assistiva.pdf. Acesso em: 03 mai. 2018.

Bissoli, A. L. C, Sime, M. M., Bastos-filho, T. F. **Using sEMG, EOG and VOG to Control an Intelligent Environment**, 4th IFAC Symposium on Telematics Applications, v. 49, p. 210 – 2015. Porto Alegre, 2016.

Borges, L. R., Furtado, L. S., Júnior, G. D. L. S., Naves, E. L. M. **Sinais eletromiográficos e**

eletrônica analógica aplicados ao controle de cadeira de rodas motorizada, XXIV Congresso de Engenharia Biomédica, 2014.

Callegari B. et al. **Avaliação da fadiga eletromiográfica dos músculos bíceps braquial e extensor dos dedos**, Rev. Bras. Presc. Fisiol. Exerc., v. 5(26), p. 185-190, 2011.

Castelein, B., Cools, A., Bostyn, E., Deleamarre, J., Lemahieu, T., Cagnie, B. **Analysis of scapular muscle EMG activity in patients with idiopathic neck pain: a systematic review**, Journal of Electromyography and Kinesiology, 2015, p. 371- 386.

De Luca, C.J. **The Use of Surface Electromyography in Biomechanics**”, Journal of Applied Biomechanics, v. 13, n. 2, p. 38, 1997.

Enoka, R.M. **Bases neurofisiológicas da cinesiologia**, 2 ed. São Paulo: Manole, 2000.

Grandini, J. N. **Interface cérebro máquina de baixo custo como tecnologia assistiva**, Universidade Federal de Santa Catarina, 2017.

Hermens, H. J. et al. **Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures**, J Electromyogr Kinesiol. 10(5): 361-74, 2000.

Kobayashi, H. **EMG/ECG Acquisition system with online adjustable parameters using ZigBee wireless technology**, Electronics and Communication in Japan Mg, 2013, p. 632-639.

Marks, A. M., Reddy, A. N., Prabakaran, S. R. S **Assistive Domotics for Physically Disabled**, International Journal on Recent and Innovation Trends in Computing and Communication. v. 4, p. 186 – 189, 2016.

Oliveira, A. C. M. **Comparação de Diferentes Métodos de Filtragem de Linha de Base do ECG**, Universidade de Brasília, 2017.

Orsatto, F., et al. **Gráfico de controle de média móvel exponencialmente ponderada: aplicação na operação e monitoramento de uma estação de tratamento**, UNIOSTE, 2015.

Rabelo, A. G. et al. **Acionamento Remoto de uma Televisão por Meio do Bracelete Myo**, Anais do V Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia e X Simpósio de Engenharia Biomédica. Uberlândia, 2018.

Shaffi, A., Manero, A. M., Borg, A. M., Althoefer, K., Howard, M. J. **Designing embroidered electrodes for wearable surface electromyography**, IEEE ICRA, 2016.

Souza, R. H. C., Borges, F. S., Naves, E. L. M. **Eletrooculografia utilizada em interface homem-máquina como uma ferramenta de tecnologia assistiva**, Encontro Nacional de Engenharia Biomédica, 2015.

Tank F. F., Silva G. T., Oliveira C. G., Garcia M. A. C. **Influência da distância intereletrodos e da cadência de movimento no domínio da frequência do sinal de EMG de superfície**, Rev Bras Med Esporte. v. 15(4), p. 272-276, 2009.

DEFICIÊNCIA DE ENZIMA GLICOSE 6 FOSFATO DESIDROGENASE: EXSANGUÍNEOTRANSFUSÃO COMO TERAPIA

Fabiana Guerra Nogueira Rodrigues

Centro Universitário Icesp de Brasília, Unidade
Águas Claras. Brasília-DF

RESUMO: A Deficiência de enzima glicose 6 fosfato desidrogenase é uma enzimopatia que acomete cerca de 400 milhões de pessoas em todo o mundo. De caráter recessivo, ligado ao cromossomo X seu fenótipo pode se expressar de forma assintomática ou sintomática dependendo da variante. Em casos sintomáticos da doença o portador da deficiência apresenta crises hemolíticas agudas ou crônicas. Para efeito reparador imediato a exsanguíneotransfusão é uma terapia que visa à remoção das hemácias lisadas por hemácias integras, restabelecendo a homeostasia. Essa terapia é utilizada em neonatos.

PALAVRA-CHAVE: Deficiência de G6PD; Teste do pezinho; Glicose 6 fosfato desidrogenase; Exsanguíneotransfusão.

GLUCOSE 6 PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY ENZYME: EXCHANGE TRANSFUSION THERAPY

ABSTRACTE: The deficiency of enzyme glucose 6 phosphate dehydrogenase is an enzyme disease that affects about 400 million people around the world. Recessive, linked to the “X”

chromosome, its phenotype can be expressed asymptomatic or symptomatic, depending on the variant. In symptomatic cases the person with the deficiency presents acute or chronic hemolytic crisis. For immediate restorative effect, the exchange transfusion is a therapy that aims at the removal of erythrocytes packed by integral erythrocytes, restoring homeostasis. This therapy is used in neonates.

KEYWORDS: Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency enzyme; Pepper test; Exchange transfusion.

INTRODUÇÃO

A Glicose 6 Fosfato Desidrogenase (G6PD) é a enzima responsável pelo início da via das pentoses, seu gene está localizado no braço longo do cromossomo sexual “X” na região 2, banda 8 (Xq28) apresentando 13 exons. Normalmente essa via é responsável por consumo, utilização e metabolização de apenas 10% da glicose no interior dos glóbulos vermelhos e o restante fica a cargo da via glicolítica (CAMPANARO, et al 2013).

A deficiência de G6PD é uma enzimopatia que foi descrita pela primeira vez por Carson et al (1956), que descobriram uma anemia ocasionada por ingestão de medicamentos e alimentos como o feijão fava (*Vici fava*). A

deficiência consiste em um defeito enzimático que pode ser classificada como leve, moderada e grave. Nos casos mais comuns dependendo da atividade enzimática a deficiência pode apresentar-se assintomática ou sintomática, podendo ou não evoluir com síndromes de hemólises crônicas não esferocítica, sendo que em casos mais graves o indivíduo pode apresentar anemia hemolítica aguda (KATSURAGAWA et al, 2004).

No mundo cerca de 400 milhões de pessoas apresentam essa deficiência com maior concentração na África tropical, Oriente Médio, Ásia tropical e subtropical, Oceania e algumas áreas do Mediterrâneo. A deficiência apresenta caráter genético variado, devido à miscigenação que encontramos no Brasil, já existem vários casos relatados que segundo SCUTTI (2016), a prevalência está aproximadamente entre 3 a 6,9 % da população.

Esse artigo visa descrever as manifestações clínicas da deficiência de enzima G6PD, relatar medicamentos que induzem hemólise celular em portadores da deficiência de G6PD, descrever o tratamento com a terapia exsanguíneotransfusão.

FISIOLOGIA GLICOSE 6 FOSFATO DESIDROGENASE

A hemácia é uma célula sanguínea bicôncava que carrega em seu interior hemoglobina, além disso, ela é responsável por transportar o oxigênio para todos os tecidos de forma anaeróbica sem prejudicar sua integridade. Para as hemácias receberem energia é necessário que haja oxidação da glicose. Com essa oxidação os eritrócitos conseguem captar 10% da glicose transportando a para o ciclo da via das pentoses.

A G6PD é uma enzima metabólica citoplasmática de grande importância para prevenir os danos oxidativos, causados por meio de radicais livres, essa enzima inicia o processo de catalização das vias das pentoses por meio de reações onde convertem Glicose 6-fosfato em ribose 5-fosfato, sendo precursora de moléculas importantes como: desoxirribonucleico (DNA), ácido ribonucleico (RNA), coenzima A (CoA), dinucleotídeo de nicotinamida (NAD) e dinucleotídeo de flavina e adenina (FAD). Os eritrócitos deficientes de G6PD estão mais suscetíveis ao stress oxidativo.

A via metabólica é a única fonte doadora de elétrons, sendo esses elétrons captados da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) que faz três caminhos antioxidantes: ciclo Glutationa, Tiorredoxina e Glutarredoxina. A produção do NADPH nos eritrócitos ocorre pela ação da enzima G6PD, no primeiro passo o elétron de NADPH passa por dímero de glutatona que é catalisada pela enzima glutatona redutase (GSH) resultando em dois monômeros reduzidos, fornecendo defesa contra espécie reativa de oxigênio (EROs). A glutatona peroxidase (GPX) remove o peróxido dos glóbulos vermelhos usando GSH como substrato, enquanto NADPH é necessário para reduzir glutatona oxidado (GSSG), como resultado os níveis de glutatona GSH regula o equilíbrio oxidativo, assim os eritrócitos serão protegidos contra os danos

que são induzidos pelo peróxido de hidrogênio e radicais livres convertidos por H₂O (ORLANDINI, 2018).

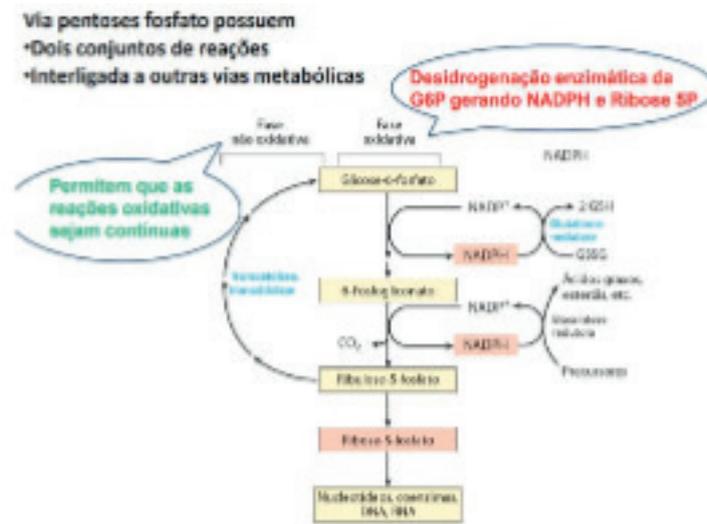


Figura 1 – Via das pentoses

Fonte: MARTINS 2013

FISIOPATOLOGIA

Os Eritrócitos deficientes de enzima G6PD ficam mais sensíveis sofrendo lises frequentes, isso ocorre porque há diminuição da redução de NADP em NADPH que induz um baixo potencial redutor, interferindo diretamente na função metabólica oxidativa, as hemácias ficam desprotegidas e mais vulneráveis a hemólises por incapacidade de proteger os grupos de sulfidrilas da hemoglobina.

A redução de NAPH, ocasionado pela deficiência de G6PD, acaba também por comprometer a redução da GSSG em GSH que tem função de proteger o grupo de sulfidrilas. O acúmulo excessivo, acima de 10 % da versão oxidada da glutatona, gera uma alteração conformacional expondo o grupo sulfidrilas da hemoglobina as espécies reativas de oxigênio que acabam por oxidá-lo, levando a uma desnaturação de parte da proteína exposta gerando fragmentos insolúveis denominados “Corpúsculo de Heinz” que se aderem à membrana do eritrócito comprometendo sua estabilidade, o que leva a uma deformação estrutural da hemácia que é reconhecida pelas células do sistema imune (macrófagos) como corpo estranho gerando sua hemólise precoce (NETO, 2010).

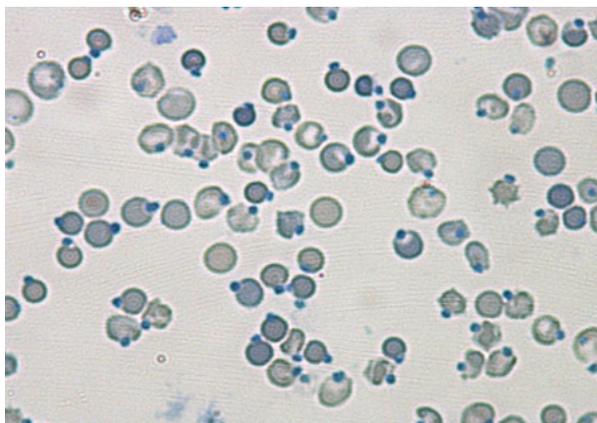


Figura 2 –Hemácias com corpúsculo de Heinz

Fonte: LOPES 2012

Os sinais e sintomas mais comuns da anemia hemolítica aguda são: Icterícia, palidez cutânea mucosa, colúria, esplenomegalia e fadiga. Os exames demonstram hiperbilirrubinemia, reticulocitose, hemoglobina menor que 10%, aumento de Desidrogenase láctica (DHL), apresentando anemia normocítica e normocrômica. Os índices hematimétricos apresentam se normais, porém há diminuição no número de eritrócitos. Já os sintomas na anemia hemolítica crônica são mais brandos apresentando as seguintes alterações: esplenomegalia e antecedentes de icterícia neonatal, os exames também apresentam resultados mais baixos comparados à forma aguda com contagem de reticulócitos $>20\%$ (ALMERINDA, 2014):.

VARIANTES DA G6PD

Foram descritas cerca de 400 variantes anormais responsáveis por causar a alteração na enzima. Por se tratar de uma patologia com diferentes mutações que geram a deficiência os alelos G6PD tiveram que ser agrupados em cinco classes. A classe I possui menor atividade enzimática e com fenótipo mais severo, enquanto as classes IV e V se expressam com fenótipo menos severo. No quadro 1 é possível observar a classificação criada para facilitar a compreensão da gravidade do fenótipo apresentado baseando na atividade enzimática (CAMPANARO, 2013).

Classes	% Atividade enzimática da G6PD	Classificação da deficiência enzimática	Manifestações clínicas
I	<10%	Grave	Anemia hemolítica não esferocítica, icterícia neonatal e esplenomegalia.
II	<10%	Grave	Anemia hemolítica aguda em situações não usuais, icterícia neonatal e favismo (variante do Mediterrâneo)
III	10 a 60%	Moderada	Anemia em exposição às substâncias oxirredutoras e agentes infecciosos
IV	>85%	Leve	Assintomática
V	>150%	Leve	Assintomática

Quadro1 – Classes criadas baseadas na atividade enzimática, correlacionado com gravidade e sintomas.

Fonte: LOGGETO, BRAGA E CAMPANARO, 2013.

DIAGNÓSTICO

O exame de triagem neonatal biológica conhecido popularmente como “Teste do pezinho” é o exame responsável pela detecção de anormalidades metabólicas, enzimáticas, genéticas e endocrinológicas do recém-nascido. É um exame importante, pois o diagnóstico em fase inicial da doença beneficia o paciente afetado, auxiliando no tratamento, evitando sequelas e em casos mais graves a morte do indivíduo.

Em 06 de Junho de 2001 foi regulamentada a portaria do Ministério da saúde que torna obrigatório o teste do pezinho em toda rede privada e pública de todo território nacional. Os exames obrigatórios são: Fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, doenças falciformes, fibrose cística e outras Hemoglobinopatias. Após confirmação o Sistema Único de Saúde(SUS) fará o acolhimento familiar, acompanhamento e tratamento para os cidadãos que apresentarem algumas dessas enfermidades (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

O Distrito Federal até a presente data é a única unidade Federal onde o teste do pezinho foi ampliado através da lei Distrital nº4.190 que realiza 30 exames, pelo Programa de Triagem Neonatal do Distrito Federal. Um dos exames que foi incluído é o da enzima G6PD. (SECRETARIA DE SAUDE DE DISTRITO FEDERAL ,2014)

O teste do pezinho é apenas um exame de triagem sendo necessários exames complementares através de técnicas moleculares que pesquisam mutações nos genes

G6PD (SILVA, 2017).

Outros exames são utilizados para auxiliar o diagnóstico tais como: Hemograma com presença de corpúsculo de Heinz e aumento de reticulócitos, dosagem de bilirrubinas totais e frações com aumento principal de bilirrubina indireta, aumento de desidrogenase láctica e exame bioquímico de urina com presença de hematúria (SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL, 2014)

TRATAMENTO

A forma de tratamento desta patologia consiste na prevenção e o não consumo de feijão fava e drogas oxidantes. A tabela 2 mostra os medicamentos que podem desencadear hemólise celular (LOGGETO, 2013).

Grupo	Substância	Observação
Analgésicos	Acetanilida	
	Ácido acetilsalicílico	
	Ácido paraminosalicílico	
	Fenacetina	
	Fenazopiridina	
	Isobutil nitrito	
Antibióticos	Ácido nalidixico	Poucos casos, mas sem publicação na literatura médica.
	Ciprofloxacina	Poucos casos, mas sem publicação na literatura médica.
	Clorafenicol	
	Dapsona	Doses altas podem causar hemólises mesmo em indivíduos saudáveis
	Doxorrubicina	
	Furazolidona	
	Glucosulfona	
	Nitrofurantoína	

	Nitrofurazona	
	Sulfacetamida	
	Sulfafurazole	
	Sulfametoxazole	
	Sulfanilamida	
	Sulfapiridina	
	Sulfoxona	
	Tiazolsulfona	
Antidiabético	Glibenclamida	Poucos casos, mas sem publicação na literatura médica
Anti-helmíntico	Niridazol	
	Stibofen	
Anti-inflamatório	Sulfassalazina	
Antimaláricos	Cloroquina	Pode ser usado com supervisão médica para a prevenção ou tratamento da malária.
	Mepacrina (Quina- crina)	
	Pamaquina	
	Pentaquina	
	Primaquina	Pode ser usado em doses baixas com supervisão médica para a prevenção ou tratamento da malária
	Tafenoquina	
Corantes	Azul de metileno	
	Azul de Toluidina	

Dieta	Feijão Fava (Vici fava)	Depende da mutação
	Blueberries (Mirtilo)	Depende da mutação
	Soja	Depende da mutação
	Água tônica	Depende da mutação
	Vinho tinto	Depende da mutação
Produtos químicos	Acetil fenilhidrazina	Doses altas podem causar hemólise mesmo em indivíduos saudáveis
	Arsina	Doses altas podem causar hemólise mesmo em indivíduos saudáveis
	Beta-naftol	
	Henna (Lawsonia)	
	Naftalina	
	Trinitrotolueno (TNT)	
Quelantes de metais	Dimercaprol	
Vitaminas	Análogos de vitamina K	
Infecções	Existem relatos de hemólise frente à infecção, porém, fica a dúvida se foi por alguma medicação recebida.	
Outros	Urato Oxidase	
	Probenecida	

Quadro 2 – Tabela de medicações e outras substâncias que causam hemólises.

(Fonte: Loggeto; Braga e Campanaro, 2013).

Entretanto pacientes que demonstram quadros exacerbados de hiperbilirrubinemia necessitam de transfusão como tratamento para melhora do quadro clínico, evitando danos mais severos como os causados por Kernicterus.

HEMOCOMPONENTES UTILIZADOS NAS TRANSFUSÕES SANGUÍNEAS

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 34 de 11 de Junho de (2014), os hemocomponentes são compostos do sangue. O sangue total é retirado de

um doador sem processamento apenas com anticoagulantes, a partir dessa bolsa os demais hemocomponentes serão extraídos e processados para doação.

O plasma é a porção líquida do sangue onde se encontram variadas substâncias e células imersas nesse fluido, compreendendo em torno de 55% do sangue que circula em todo o corpo. Existem algumas variantes do plasma como o plasma fresco congelado (PFC) que consiste no plasma retirado do sangue total, congelado no prazo de 08 a 24 horas.

O Concentrado de hemácias (CH) é parte da bolsa com células que transportam gases no corpo humano, esse concentrado é adquirido após centrifugação que formam aglomerados de eritrócitos. As variações do CH são: concentrados de hemácias lavadas, onde é utilizada solução estéril a fim de eliminar os resíduos e proteínas plasmáticas para reduzir possíveis reações. O concentrado de hemácias com camada leucoplaquetária (CHPL) removida, busca reduzir ao máximo o número de leucócitos presentes. O CH desleucocitado é a remoção de 90% dos leucócitos através do processo de filtração.

O Concentrado de plaquetas é adquirido a partir da centrifugação de uma bolsa com sangue total ou através de técnica, conhecida como “doação de aférese” que é indicada quando o paciente apresenta plaquetopenia $<50.000/mm^3$ (RDC 34, 2014).

EXSANGUÍNEOTRANSFUSÃO

Em 1925 foi realizado por Alfreed Hart a primeira exsanguíneotransfusão (EXT) também conhecida como transfusão de substituição, apresentando efeitos positivos. Em 1946 Diamond e colaboradores utilizaram a mesma técnica por um cateter de polietileno via umbilical no recém-nascido (RN) e obtiveram êxito no procedimento. A EXT foi considerada uma terapia de efeitos positivos em tratamento de icterícia neonatal, sendo indicada quando há presença de anemia hemolítica, incompatibilidade do grupo RH da mãe e do recém-nascido e hiperbilirrubinemia indireta podendo que pode evoluir para *Kernicterus*, patologia que causa lesões neurológicas irreversíveis (MOREIRA, 2010). O procedimento da EXT visa à remoção de hemácias lisadas substituindo por hemácias íntegras através de troca sanguínea por CH que preferencialmente seja de um doador grupo sanguíneo “O” fator RH negativo ou grupo sanguíneo típico com o do receptor. A recebida bolsa deve ser filtrada, ou seja, limpa de leucócitos, e irradiada reduzindo os linfócitos evitando que ocorram reações transfusionais agravando o estado de saúde do doente.

O volume de sangue a ser repostado deve ser de 160ml/kg de sangue total e Plasma Fresco Congelado (PFC) do grupo AB, até que o hematócrito alcance o valor desejado superior a 40%. Essa técnica é utilizada em neonatos e crianças até 04 meses de idade. (MANUAL DE TRANSFUSÃO HOSPITALAR E COMPLICAÇÃO TRANSFUSIONAL, 2013).

METODOLOGIA

Este artigo é uma revisão bibliográfica de caráter dissertativo, utilizados bases de dados científicos e sítios governamentais dos últimos 20 anos.

DISCUSSÃO

A Deficiência de G6PD é uma patologia que pode ser manifestada de forma assintomática ou sintomática dependendo da atividade enzimática, representada pelas classes de I a V do quadro (1). As formas mais graves são as das classes I e II. Os primeiros sinais e sintomas manifestos são icterícia neonatal nos primeiros dias de vida do recém-nascido, entre 3º e 5º dia de nascimento. Como icterícia neonatal pode estar associada à icterícia fisiológica, para descartar a icterícia patológica outros exames devem ser acionados tais como: Hemograma, bilirrubinas totais e frações, exames de elementos e sedimentos anormais na urina, observando presença de hematúria, e exame de dosagem quantitativa de atividade enzimática eritrocitária para G6PD, exame este que é incluído no teste do pezinho. Segundo o autor (Loggeto, 2013) as enzimas hepáticas transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP) não aparecem alteradas, normalmente mantém seus índices dentro do normal.

Portadores de deficiência de G6PD evoluem a quadro clínico de hiperbilirrubinemia, excesso da toxicidade de bilirrubina indireta, que causa alta hemólise celular na hemácia. Daí a atenção aos neonatos. É importante observar os exames físicos e laboratoriais, quando alterados e compatíveis indicando deficiência de G6PD. Os cuidados na administração de drogas devem ser redobrados, pois os deficientes de G6PD sofrem hemólises ao entrar em contato com certas drogas oxidantes veja quadro (2) onde em pessoas normais não causaria danos e sim reparo, já no deficiente de G6PD essa drogas causam stress oxidativos fazendo com que a hemácia seja destruída precocemente, perdendo partes de sua estrutura e comprometendo sua função, agravando estado de saúde do portador da patologia. Além de evitar o uso de medicamentos restritos quadro (2) a EXT pode e em casos graves deve ser acionada. Seus benéficos ocorrem de forma imediata, onde atua na remoção de 87 % das células lisadas substituindo por células íntegras atuando de forma eficaz até que o hematócrito alcance valor em torno de 40%, reduzindo anemia e hemólise.

Essa terapia tem sido utilizada nos últimos 50 anos, onde teve diminuição dos índices de mortalidade neonatal, porém não exclui possíveis riscos durante ou após o procedimento, tais riscos: Embolia pulmonar, sobrecarga do volume sanguíneo por arritmia, parada cardíaca, frequência cardíaca lenta ou acelerada, alterações no pH sanguíneo acidose ou alcalose metabólica, desequilíbrio eletrolítico, confusão mental entre outros. Além dessas possíveis intercorrências alguns cuidados devem ser

tomados para que não haja perda do neonato (SÁ, 2009).

A dosagem adequada do volume a ser transfundido deve ser de 160 ml/kg com alíquotas que não excedam a 10% do volume total de sangue. A bolsa recebida deve seguir as normas: Tipo sanguíneo preferencialmente do grupo “0” do fator Rh negativo, filtrado e irradiado e plasma (PFC) do grupo “AB”. Seguindo os padrões para que o ato transfusional seja eficaz evitando qualquer tipo de reações transfusionais indesejadas.

A terapia de substituição da hemácia e fluidos sanguíneos (EXT) restabelece a hemostasia, e é indicada, pois o excesso de bilirrubina indireta quando atravessa a barreira hematoencefálica pode causar *Kernicterus*, patologia que provoca lesões neurológicas irreversíveis, paralisias, surdez, problema de visão e retardo do desenvolvimento intelectual e em caso grave a morte do indivíduo (EBSERH, HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS DO BRASIL, 2019).

Com o diagnóstico do teste do pezinho e exames moleculares uma nova conduta sobre o estilo de vida do recém-nascido será necessária. Além do rastreamento familiar e aconselhamento genético, a prevenção continua sendo a melhor forma de tratamento, uma vez que a patologia não tem cura e expressa quando o indivíduo é exposto à ação oxidante causada por drogas, alimentos e produtos que induzem hemólises, veja quadro (2).

Até a presente data os medicamentos que induzem hemólises podem ser acrescida a lista referente ao quadro (2) isso porque a deficiência de G6PD possui mais de 400 variantes anormais e certos medicamentos podem induzir hemólises mesmo que não estejam nessa lista, demonstrando atenção na administração de qualquer medicação e mais estudos sobre os desencadeantes que causam hemólises nesses portadores.

O deficiente de G6PD poderá ter uma vida normal, desde que não seja exposto a agentes causadores de hemólises, e sempre deverá ter acompanhamento com Hematologista monitorando e dosando os níveis de atividade enzimáticos para G6PD.

CONCLUSÃO

A deficiência de G6PD, baseado no que foi visto ao longo do artigo, pode se observar a importância de tal patologia, visto que muitas vezes passa despercebida, pois o portador da deficiência pode não apresentar fenótipo visível.

O diagnóstico para deficiência de G6PD deve ser expandido em todo o país. O exame do teste do pezinho é o primeiro contato sobre qual será o estilo de vida que esse recém-nascido terá. A melhor forma de tratamento é a prevenção, mas como prevenir o que não se sabe? Como evitar o consumo de agentes desencadeantes sem um diagnóstico?

Reforço que a terapia Exsanguíneotransfusão é de caráter emergencial e não usual, demonstrando total responsabilidade que devemos ter com o uso do sangue. A EXT salva vidas, mas, prevenir ainda é melhor do tratar.

O Deficiente de G6PD poderá ter uma vida normal, desde que siga as instruções das restrições, evitando ser expostos a agentes hemolíticos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e por poder cuidar do próximo através da minha profissão. A toda minha família que sempre estiveram comigo apoiando e me dando todo suporte necessário para construção desse artigo. Aos amigos e professores que foram combustíveis para que não faltasse esperança, força e fé. “Fundamental é mesmo o AMOR é impossível ser feliz sozinho” Tom Jobim.

REFERÊNCIAS

ALMERINDA, M.; ALVES, R.; GORDAN, A.P. **Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica**. Departamento de nefrologia do Hospital das clínicas da UNICAMP 2014.

ANVISA. **Resolução – RDC Nº 34**, de 11 de junho de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde – Gabinete do Ministro. **Portaria Nº822**, de 06 de junho de 2001.

CAMPANARO M.C, LOGGETTO R.S, BRAGA P.A.J, Hematologia e Hemoterapia Pediátrica, São Paulo; Atheneu, cap 12, **Deficiências eritrocitárias**, 2013, P.119.

CAMPANARO M.C, LOGGETTO R.S, BRAGA P.A.J, Hematologia e Hemoterapia Pediátrica, São Paulo;Atheneu, **Deficiência de enzimas eritrocitárias**, capítulo12, P .121.

EBSERH. **Icterícia Neonatal**. Disponível em: < <http://www2.ebserh.gov.br/documents/214336/1108363/PRO.MED-NEO.030+-+R1+ICTER%C3%8DCIA+NEONATAL.pdf/9cc56a84-b631-499d-9058-0f0c0daf9744>>acesso em 19 de Abril de 2019.

KATSURAGAWA H.T; GIL, S.H.L; STÁBILE, G.R; PIRES, G.M; DOMINGOS B.R.C. **Avaliação da incidência da deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD) e perfil hematológico em indivíduos de uma região de Rondônia**; Rondônia- p.269- Rev. bras. Hematologia. Hemoterapia. 2004; 26.

LOGGETTO, R. S; BRAGA; P.A.J; CAMPANARO, M.C. Tabela de produtos restritos. 2013. Hematologia e Hemoterapia Pediátrica, São Paulo; Atheneu, **Deficiência de enzimas eritrocitárias**, Capítulo 12, páginas 122 e 123.

LOPES, R. **Corpos de Heinz e anemia por danos oxidativo**, Rev. INN Marking the difference in animal care, 2012.

MARTINS, T. Herbicida Paraquat: conceitos, **modo de ação e doenças relacionadas**, UNESP – 2013.

NETO, M.A.S. **Estresse oxidativo em membrana de eritrócitos por ressonância paramagnética eletrônica**. Universidade Federal de Goiás INGOH, 2010.

ORLANDINI L.C. **Análise comparativa das frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos da Glicose-6-fosfato desidrogenase em pacientes com malária vivax e indivíduos não maláricos de áreas endêmicas no Brasil**, UNESP, São José do Rio Preto, 2018 P.19.

SÁ, M.A.C; SANTOS, P.C.M; CARVALHO D.M; MOREIRA, L.E.M. **Eventos adversos associados à exsanguineotransfusão na doença hemolítica perinatal**: experiência de dez anos, Revista Paulista de Pediatria 2009;27(2):169.

SCUTTI B.A.J. **Fundamentos da imunologia**. São Paulo; Rideel, 2016 p.252-253.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL. **Protocolo de Atenção às Crianças com Deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD)**. 2014. Disponível em:<<http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/04/1.2-Atencao-as-Crianças-com-Deficiencia-de-Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase.pdf>>. Acesso em: 25 de novembro de 2018.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Manual de Transfusão Hospitalar e Complicação Transfusional**. Curitiba 2013. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/manual_transfusao_2013.pdf>. Acesso em: 30 de novembro de 2018.

SECRETARIA DE SAÚDE DE BRASÍLIA. **Programa de Triagem Neonatal do Distrito Federal**. Disponível em:<[HTTP://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2017/09/PROGRAMA_DE_TRIAGEM_NEONATAL_DO_DF.pdf](http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2017/09/PROGRAMA_DE_TRIAGEM_NEONATAL_DO_DF.pdf)>. Acesso em: 29 de novembro de 2018.

SILVA C.V .**Bases moleculares da deficiência de G6PD e sua relação com tratamento da hanseníase** .Instituto Oswaldo Cruz,2017.

DOENÇAS RELACIONADAS ÀS MUTAÇÕES NO GENE *PLP1*

Tamyris Lima da Silva

Unichristus, Centro Universitário Christus
Fortaleza-Ceará

Weslly Palhano Paz

Unichristus, Centro Universitário Christus
Fortaleza-Ceará

Maria Lúcia Pereira Torres

Unichristus, Centro Universitário Christus
Fortaleza-Ceará

RESUMO: *PLP1* é um gene localizado no braço longo do cromossomo X, que codifica a proteína proteolipídica 1, a mais abundante na bainha de mielina. Mutações neste gene são responsáveis pelas diferentes formas da doença Pelizaeus Merzbacher (PMD), síndrome Null e a Paraplegia espástica tipo 2 (SPG2). A PMD conatal é a forma mais severa da doença e seus portadores têm uma expectativa de vida de até duas décadas. A forma clássica de PMD é mais branda e seus portadores vivem até a sexta década de vida e a forma de transição é intermediária da doença e representa cerca de 15% dos casos de PMD. A síndrome Null é resultado de mutações nulas no gene *PLP1* que levam a características semelhantes à PMD. A SPG2 é uma forma alélica à PMD caracterizada por marcha espástica e disfunção autonômica. O objetivo desta revisão é investigar na literatura

os tipos de mutações e os aspectos clínicos das doenças relacionadas as mutações no gene *PLP1*. Foi realizada uma revisão da literatura, utilizando os bancos de dados Pubmed, Scielo e Google acadêmico, através da seleção de artigos publicados nos últimos 10 anos em língua portuguesa e inglesa. Observou-se que as doenças ligadas às mutações no gene *PLP1* possuem aspecto clínico semelhante, porém sua severidade irá depender do número de cópias do gene, tendo prevalência no sexo masculino e o diagnóstico é feito pelo quadro clínico do paciente, exames de imagem e testes genéticos.

PALAVRAS-CHAVE: *PLP1*. Gene. Mutação. Doenças. PMD

DISEASES RELATED TO MUTATIONS IN THE *PLP1* GENE

ABSTRACT: *PLP1* is a gene located on the long arm of the X chromosome, which encodes the proteolipid 1 protein, the most abundant in the myelin sheath. Mutations in this gene are responsible for the different forms of Pelizaeus Merzbacher disease (PMD), Null syndrome and Spastic paraplegia type 2 (SPG2). Congenital PMD is the most severe form of the disease and its carriers have a life expectancy of up to two decades. The classic form of PMD is milder and

its carriers live until the sixth decade of life and the form of transition is intermediate of the disease and represents about 15% of PMD cases. Null syndrome is a result of null mutations in the *PLP1* gene that lead to characteristics similar to PMD. SPG2 is an allelic form of PMD characterized by spastic gait and autonomic dysfunction. The purpose of this review is to investigate in the literature the types of mutations and clinical aspects of diseases related to mutations in the PLP1 gene. A review of the literature was carried out, using Pubmed, Scielo and Google academic databases, through the selection of articles published in the last 10 years in Portuguese and English. It was observed that diseases linked to mutations in the PLP1 gene have a similar clinical appearance, but their severity will depend on the number of copies of the gene, being prevalent in the male sex and the diagnosis is made by the clinical picture of the patient, imaging tests and tests genetics.

KEYWORDS: *PLP1*. Gene. Mutation. Diseases. PMD

1 | INTRODUÇÃO

O *PLP1* é um gene localizado no braço longo do cromossomo X, região 2, banda 2, sub-banda 2 (*Xq22.2*). Ele codifica a proteína proteolípídica 1, a mais abundante da bainha de mielina no sistema nervoso central (MAYER et al, 2015). Mutações neste gene são responsáveis pelas formas de Pelizaeus Merzbacher (PMD), síndrome null e existe um extremo mais leve desse espectro, a Paraplegia espástica tipo 2, essas doenças tem sua prevalência no sexo masculino (SPG2) (HUDSON, 2001; GARBERN et al 2002).

A doença Pelizaeus Merzbacher é uma síndrome recessiva rara ligada ao X (OSÓRIO et al, 2018). A PMD conatal é a forma mais severa da doença, caracterizada por nistagmo, hipotonia, espasticidade dos membros, déficits motores graves e convulsões. A sintomatologia surge a partir da primeira infância e seus portadores têm uma expectativa de vida de três décadas ou mais (HOBSON; KAMHOLZ, 2013). A forma clássica foi inicialmente relatada em 1885 por Pelizaeus e 1910 por Merzbacher (LAUKKA, 2016), o quadro clínico se manifesta mais tardiamente. Seus portadores vivem até a sexta ou sétima década de vida. A de transição é uma forma intermediária da doença e representa cerca de 15% dos casos de PMD (HOBSON; KAMHOLZ, 2013).

A síndrome Null é resultado de mutações nulas que se difere da PMD por ausência de nistagmo e melhor deambulação (GARBERN et al 2002) .

A SPG2 é uma forma alélica à PMD caracterizada por marcha espástica e disfunção autonómica com ou sem envolvimento do SNC e, geralmente, os pacientes acometidos têm expectativa de vida normal (HOBSON, KAMHOLZ, 2013; OH et al, 2017).

O presente estudo tem como objetivo investigar na literatura os tipos de mutações e os aspectos clínicos das doenças relacionadas às mutações no gene *PLP1*.

2 | MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura, onde foram utilizados os bancos de dados Pubmed, Scielo e Google acadêmico utilizando as palavras-chaves *PLP1*, gene, mutação, doenças e PMD. Os artigos selecionados foram publicados nos últimos 10 anos em língua portuguesa e inglesa.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro clínico das doenças relacionadas às mutações no *PLP1* é semelhante sendo necessário um diagnóstico diferencial. Segundo os autores Hobson e Kamholz, 2013; Beck et al, 2015 e Masliah-Planchon et al, 2015 quanto maior for o número de cópias do gene, maior será a severidade dos sintomas da Pelizaeus Merzbacher devido ao aumento da proteína no citoplasma celular, levando ao estresse oxidativo causando hipomielinização. Já as deleções e mutações pontuais causam o espectro mais leve como a síndrome Null e a SPG2.

A tabela abaixo, adaptada e traduzida de Hobson e Kamholz (2013), mostra as diferenças entre o espectro de transtornos relacionados ao *PLP1*.

Fenótipo	Mutação	Início dos sintomas	Achados neurológicos	Idade do óbito
PMD conatal	Duplicação, triplicação, quadruplicação	Período neonatal	Nistagmo no nascimento; hipotonia; espasticidade severa; convulsões; comprometimento cognitivo	Infância até a 3 ^a década
PMD clássica	Duplicação	Primeiros 5 anos	Nistagmo; hipotonia; quadriparesia espástica; titubação de ataxia; ± distonia; atetose; comprometimento cognitivo	3 ^o a 7 ^o década
Síndrome <i>Null</i>	Deleção	Primeiros 5 anos	Nenhum nistagmo; quadriparesia espástica leve; ataxia; neuropatia periférica; comprometimento cognitivo leve a moderado.	5 ^o a 7 ^o década
Paraplegia espástica tipo 2 (SPG2)	Mutações pontuais	Geralmente nos primeiros 5 anos	Disfunção autonômica 1; marcha espástica; cognição normal	Normal

Tabela. Espectro de Transtornos Relacionados ao *PLP1* (Adaptada e traduzida de Hobson e Kamhol, 2013)

4 | CONCLUSÃO

As doenças ligadas às mutações no gene *PLP1* possuem aspecto clínico semelhante, porém a severidade dessas doenças irá depender do tipo de mutação no gene, tem prevalência no sexo masculino e o diagnóstico é feito pelo quadro clínico do paciente, exames de imagem e testes genéticos confirmatórios.

REFERÊNCIAS

- BECK CR, CARVALHO CM, BANSER L, et al. **Complex genomic rearrangements at the PLP1 locus include triplication and quadruplication.** PLoS Genet. 2015;11(3):e1005050
- GARBERN JY, YOOL DA, MOORE GJ, et al. **Patients lacking the major CNS myelin protein, proteolipid protein 1, develop length-dependent axonal degeneration in the absence of demyelination and inflammation.** Brain. 2002;125(Pt 3):551-61
- HOBSON GM, KAMHOLZ J. **PLP1-Related Disorders.** 1999 Jun 15 [atualizado em 28 de Fev 2013]. In: ADAM MP, ARDINGER HH, PAGON RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018.
- HUDSON LD. In: A base metabólica e molecular das doenças hereditárias. 8. Scriver CR, editor de Beaudet AL, Sly WS, Valle D. McGraw-Hill, Nova Iorque; 2001. **Doença de Pelizaeus-Merzbacher e distúrbio alélico paraplegia espástica ligada ao cromossomo X tipo 2;** pp. 5789-5798.
- LAUKKA JJ, KAMHOLZ J, BESSERT D et al. **Novel pathologic findings in patients with pelizaeus-merzbacher disease.** Neurosci let; 2016.
- MAYER JA, GRIFFITHS IR, GOLDMAN JE, et al. **Modeling the natural history of Pelizaeus-Merzbacher disease.** Neurobiol Dis, Madison, v.75, p. 115-130, 2015.
- MASLIAH-PLANCHON J, DUPONT C, VARTZELIS G, et al. **Insertion of an extra copy of Xq22.2 into 1p36 results in functional duplication of the PLP1 gene in a girl with classical Pelizaeus-Merzbacher disease.** BMC Medical Genetics, v.16, n.1, p.1-7, 2015.
- OSÓRIO, MJ; GOLDMEN, SA. **Neurogenetics of Pelizaeus–Merzbacher disease.** Handb Clin Neurol., [S.L], v. 148, p. 701-722, 2018.
- OH EH, LEE JH, SHIN JH, et al. **Patterns and modulations of Pendular nystagmus in a family with hereditary spastic paraplegia.** J Neurological Sciences, v.383, p. 169-173, 2017.

HIPERTENSÃO PULMONAR PRECOCE EM PACIENTE JOVEM PORTADORA DE DOENÇA MISTA DO TECIDO CONJUNTIVO

Igor André Telles da Cunha

Universidade Unigranrio

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Fernando César da Costa Duarte

Universidade Unigranrio

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Leandro Bonecker Lora

Universidade Unigranrio

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

João Renato Cardoso Mourão

Universidade Unigranrio

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Priscilla Souza da Cruz

Universidade Estácio de Sá

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Leonardo Motta Ramos

Universidade Unigranrio

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

Alessandra Cardoso Pereira

Universidade Unigranrio

Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

feminino, 33 anos, negra, que inicialmente apresentava anasarca, dor torácica e dispnéia aos pequenos esforços. Foi internada em um hospital de referência em cardiologia com suspeita diagnóstica de tromboembolismo pulmonar. A angiotomografia computadorizada de tórax não mostrou anormalidades e o ecocardiograma transtorácico revelou hipertensão pulmonar significativa (MPAP 73mmHg) associada à dilatação e disfunção sistólica do ventrículo direito. Ela recebeu alta com medicação anticoagulante. Relatou retorno dos sintomas após três dias e nova busca por atendimento hospitalar, sendo então encaminhada para o ambulatório de Reumatologia. Nas consultas ocorridas entre fevereiro de 2017 e abril de 2018, apresentou alopecia, nódulos subcutâneos dolorosos nos membros inferiores, visão turva, xerostomia, úlceras orais, dor torácica, câibras, dor abdominal, fenômeno de Raynaud, artralgia das articulações metacarpofalangeanas de ambas as mãos, edema de dedos e esclerodactilia, bem como episódio de derrame pericárdico. Os exames laboratoriais revelaram trombocitopenia, CPK elevado (1,482 U / L), anti-Ro e anti-RNP (superior a 240 Elia U / ml), anti-LA transitoriamente positivo. Antes dos achados, o diagnóstico de DMTC foi feito. A relevância deste caso é a evolução clínica atípica da paciente jovem, que apresentou

RESUMO: A Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) é uma síndrome de sobreposição associada à presença de anticorpos anti-RNP U1 que incorpora manifestações clínicas de lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia e polimiosite.

Relatamos o caso de uma paciente do sexo

hipertensão pulmonar em uma forma precoce de sua doença. Esse fato é incomum porque essa complicação está relacionada a um tempo maior de doença e a idade mais avançada.

PALAVRAS-CHAVE: Doença mista do tecido conjuntivo. Hipertensão pulmonar. Lúpus eritematoso sistêmico. Esclerodermia limitada. Polimiosite.

EARLY PULMONARY HYPERTENSION IN YOUNG PATIENT WITH MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

ABSTRACT: Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) is an overlapping syndrome associated with the presence of anti-U1 RNP antibodies, which incorporates clinical manifestations of systemic lupus erythematosus, sclerodermia and poliomyositis.

We report the case of a female patient, 33 years old, black, who initially had an anastarch, chest pain, dyspnea on minor exertion. She was admitted to a referral hospital in cardiology, with a suspected diagnosis of pulmonary thromboembolism. A chest CT angiography showed no abnormalities, and transthoracic echocardiography revealed significant pulmonary hypertension (mPAP 73mmHg) associated with dilatation and right ventricular systolic dysfunction. He was discharged with prescribed anticoagulant medication. She reported a return of symptoms after three days and a new search for hospital care, and was then referred to the Rheumatology outpatient clinic. In the consultations that occurred between February 2017 and April 2018, alopecia, painful subcutaneous nodules in the lower limbs, visual turbidity, xerostomia, oral ulcers, thoracic pain, cramp, abdominal pain, Raynaud's phenomenon, arthralgia of the metacarpophalangeal joints of both hands, finger edema and sclerodactyly, as well as an episode of pericardial effusion. Laboratory tests revealed thrombocytopenia, elevated CPK (1.482 U /L), anti-Ro and anti-RNP (greater than 240 Elia U/ml), anti-LA transiently positive. Before the findings, the diagnosis of MCTD was made. The relevance of this case is the atypical clinical evolution of the young patient, who presented pulmonary hypertension in an early form of her disease. This fact is unusual because this complication is related to a longer time of illness and a more advanced age.

KEYWORDS: Mixed Connective Tissue Disease. Hypertension, pulmonar. Lupus erythematosus, systemic. Scleroderma, limited. Polymyositis.

1 | INTRODUÇÃO

A Doença Mista do Tecido Conjuntivo (DMTC) é uma síndrome de sobreposição associada à presença de anticorpos anti-U1 RNP, que incorpora manifestações clínicas de Lúpus Eritematoso Sistêmico, Esclerodermia e Polimiosite (SHARP et al., 1972; BENNETT et al., 1980). O diagnóstico definitivo de DMTC é frequentemente complicado pelo fato de que as características sobrepostas tendem a ocorrer sequencialmente

(BODOLAY et al., 2003). Esta confusão surge devido à concomitância das várias doenças difusas do tecido conjuntivo, assim como as mudanças na patologia subjacente nas doenças. A hipertensão pulmonar surge como uma manifestação tardia e se afigura como a principal causa de morte da DMTC (HACHULLA et al., 2009; AVOUAC et al., 2010).

2 | RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 33 anos, negra, apresentou inicialmente quadro de anasarca, dor torácica, dispneia aos pequenos esforços. Foi internada em hospital referenciado em cardiologia, com suspeita diagnóstica de tromboembolismo pulmonar. Realizou angiotomografia de tórax cujo laudo não revelou anormalidades, e ecocardiograma transtorácico que evidenciou hipertensão pulmonar importante (PSAP 73mmHg) associada a dilatação e disfunção sistólica de ventrículo direito. Teve alta hospitalar com medicação anticoagulante instituída. Referiu retorno dos sintomas após três dias e nova busca por atendimento hospitalar, tendo sido, então, encaminhada ao ambulatório de Reumatologia. Nas consultas ocorridas entre fevereiro de 2017 até abril de 2018 verificou-se presença de alopecia, nódulos subcutâneos dolorosos em membros inferiores, turvação visual, xerostomia, úlceras orais, dor torácica, câimbras, dor abdominal, fenômeno de Raynaud, artralgia das articulações metacarpofalangianas de ambas as mãos, edema de dedos e esclerodactilia, bem como um episódio de derrame pericárdico. Os exames laboratoriais revelaram trombocitopenia, CPK elevada (1.482 U/L), anti-Ro e anti-RNP (superior a 240 Elia U/ml) positivos, anti-La transitoriamente positivo. Diante dos achados foi realizado o diagnóstico de DMTC.

3 | CONCLUSÃO

A relevância deste caso consiste na atípica evolução clínica da paciente jovem, que apresentou hipertensão pulmonar de forma precoce e inaugural de sua doença. Tal fato se revela incomum por esta complicação estar relacionada a maior tempo de doença e idade mais avançada. Vale comentar também, que anti-Ro positivo na DMTC acontece em apenas 25% dos casos.

REFERÊNCIAS

Avouac J, Airo P, Meune C et al. **Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies.** The Journal of Rheumatology 37, 2290–8. 2010.

Bennett RM, O'Connell DJ. **Mixed connective tissue disease: a clinicopathologic study of 20 cases.** Seminars in Arthritis and Rheumatism 10:25. 1980.

Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, et al. **Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with**

undifferentiated connective tissue disease (UCTD). Clinical and Experimental Rheumatology 21:313. 2003.

Hachulla E, Launay D, Mouthon L et al. **Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis?** Chest 136, 1211–9. 2009.

Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. **Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA).** The American Journal of Medicine 52:148. 1972.

EFEITOS VASORELAXANTES E HIPOTENSORES DA PIPERINA, COMPONENTE MARJORITÁRIO DA PIMENTA DO REINO, EM MODELOS ANIMAIS

Fátima Virgínia Gama Justi

Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará

Juan de Sá Roriz Caminha

Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará
Fortaleza – Ceará

Gabriella Araújo Matos

Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará
Fortaleza – Ceará

Robson Salviano de Matos

Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará
Fortaleza – Ceará

Júlio Cesar Chaves Nunes Filho

Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará
Fortaleza – Ceará

Marília Porto Oliveira Nunes

Universidade de Fortaleza, UNIFOR
Fortaleza – Ceará

Cristhyane Costa Aquino

Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará
Fortaleza – Ceará

Leonardo Lobo Saraiva Barros

Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará
Fortaleza – Ceará

Ronaldo Pereira Dias

Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará
Fortaleza – Ceará

Dyego Castelo Branco Holanda Gadelha Pereira

Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará
Fortaleza – Ceará

Cássia Rodrigues Roque

Departamento de Farmacologia, Faculdade de Farmácia, Fisioterapia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará
Fortaleza – Ceará

Daniel Vieira Pinto

Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará
Fortaleza – Ceará

RESUMO: Desde a antiguidade, as plantas eram usadas como principal componente na medicina popular. A planta *Piper nigrum* L., é muito conhecida por seus frutos, chamados de pimenta do reino ou pimenta preta, uma especiaria muito utilizada na medicina popular indiana. A piperina (PIP) é o composto majoritário biologicamente ativo da pimenta do reino, com diversos efeitos conhecidos na literatura. Após a descoberta da PIP, possibilitou-se a extração de outros compostos, ao passo, que buscaram modificar a estrutura química desses compostos, visando descobrir substâncias que fossem cada

vez mais efetivas. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica. A partir disto, foram encontrados vários estudos feitos com diversos tipos de derivados da PIP, que demonstraram possuir importantes respostas cardiovasculares, principalmente efeitos vasorelaxantes e hipotensores.

PALAVRAS-CHAVE: Pimenta do reino, Piperina, Vasorelaxante, Hipotensor, Efeitos Cardiovasculares.

VASORELAXANT AND HYPOTENSIVE EFFECTS OF PIPERIN, MAJOR COMPONENT OF BLACK PEPPER, IN ANIMAL MODELS

ABSTRACT: Since ancient times, plants were used as the main component in folk medicine. The plant *Piper nigrum* L., is well known for its fruits, called kingdom pepper or black pepper, a widely used spice in Indian folk medicine. Piperin (PIP) is the biologically active major compound of black pepper, with various effects described in the literature. After the discovery of PIP, it was possible to extract other compounds, while they tried to modify the chemical structure of these compounds, in order to discover more effective substances.

The present study is a bibliographical review. From this, several studies were made with several types of PIP derivatives, which have shown important cardiovascular responses, mainly vasorelaxant and hypotensive effects.

KEYWORDS: Black Pepper, Piperine, Vasorelaxant, hipotensive, Cardiovascular effects.

1 | INTRODUÇÃO

Os registros históricos evidenciam que antigas civilizações já faziam uso de plantas medicinais e tóxicas. As plantas possuem uma grande riqueza de compostos biologicamente ativos, capazes de interagir com os sistemas fisiológicos, essas interações são de extrema importância para os estudos na área da farmacologia. A medicina popular a base de plantas e ervas, continua a ser muito utilizada, apesar da grande produção de medicamentos pela indústria, fato que motiva a curiosidade dos cientistas, que avaliam estas plantas e os efeitos de seus compostos através do conhecimento empírico que lhes foi empregado (CALIXTO, 2003; SIMÕES et al., 2010).

As plantas do gênero *Piper* são muito estudadas, principalmente pela sua variedade de moléculas bioativas (sobretudo amidas/alcalóides), sendo a espécie *Piper nigrum* L., popularmente conhecida como pimenta do reino, a mais conhecida por seu componente majoritário, a piperina (CARNEVALLIA e ARAÚJO, 2013; SIMÕES et al., 2010).

A piperina (PIP) é uma substância alcaloide, com inúmeras propriedades já descobertas e documentadas. Após sua descoberta e extração, verificou-se que a piperina possuía um importante efeito hipotensor, característica muito explorada na

pesquisa com finalidade clínica. Na tentativa do aprimoramento desse efeito, começou-se a modificar suas moléculas (formando derivados), e a sintetizar outras amidas das plantas *Piper*, acontecimento que trouxe alguns resultados promissores (ARAÚJO-JUNIOR et al., 2001; ARAÚJO-JUNIOR et al., 2010; SIMÕES et al., 2010).

2 | PLANTAS MEDICINAIS

Desde a antiguidade, o homem explora a natureza e suas formas de interação com o organismo. Através do estudo dos produtos naturais, como toxinas animais, microorganismos e plantas, os cientistas conseguiram compreender fenômenos complexos relacionados à farmacologia, como o descobrimento de receptores, enzimas, canais iônicos, entre outras estruturas biológicas e moleculares (CALIXTO, 2003).

As plantas sempre foram alvos de estudo, por demonstrarem propriedades químicas, que podem produzir diversos efeitos farmacológicos e toxicológicos. Os registros históricos demonstram que os egípcios, indianos e chineses contribuíram significativamente no despertar da curiosidade acerca das plantas. Escritos antigos de milhares de anos antes de Cristo, citam a utilização destas, no auxílio à caça, produção de venenos, e como fonte de tratamento para diversas enfermidades (BRASIL, 2012; CALIXTO e SIQUEIRA JR., 2008; BRUTON, CHABNER e KNOLLMANN, 2012).

Nas últimas décadas as pesquisas sobre a utilização de plantas medicinais e seus ingredientes ativos para a fabricação de medicamentos vem aumentando significativamente, tendo em vista que esse tipo de fármaco necessita de menos tempo e recursos para sua produção, possui uma maior aceitação popular, assim como efeitos colaterais mais brandos e eficiência no tratamento de doenças crônicas (CALIXTO, 2000; CALIXTO, 2003; CALIXTO e SIQUEIRA JR., 2008).

O Brasil, devido à vasta diversidade da flora nacional, possui um grande potencial no uso de plantas medicinais e seus derivados na medicina popular. Sabendo que é uma das práticas complementares em saúde mais utilizadas no serviço público do país, o sistema único de saúde - SUS, começou-se a programar políticas para a promoção de ações e programas para o uso de fitoterápicos, que tem por objetivo assegurar a população sobre sua importância, de modo racional e sustentável para a preservação da biodiversidade brasileira (BRASIL, 2012; CALIXTO, 2008).

Os estudos mostram que a análise dos fitoterápicos, tendo como base o conhecimento popular empregado, é de grande valia para o entendimento e a comprovação dos seus efeitos farmacológicos e de seus componentes ativos, para que se possa beneficiar a população de forma a promover um uso mais eficaz e consciente de plantas medicinais (BRASIL, 2012; BRITO, 2012).

3 | PIPER NIGRUM L.

A *Piper nigrum* L. é uma planta originária da Índia, muito utilizada na medicina popular (*ayurveda*), em produção de perfumes, na conservação de produtos e principalmente na culinária, sendo uma das mais importantes especiarias mundiais. No Brasil foi introduzida pelos escravos na época da colonização, onde se tornou uma especiaria de forte cultivo e exportação, sendo popularmente conhecida como pimenta do reino ou pimenta preta. A pimenta preta é rica em vitaminas, minerais e compostos amida/alcalóides, com diversos efeitos fisiológicos e farmacológicos comprovados pela ciência (CARNEVALLIA e ARAÚJO, 2013; SRINIVASAN, 2007).

4 | PIPERINA E DERIVADOS

A piperina é o composto majoritário biologicamente ativo da planta *Piper nigrum* L. (Piperaceae), responsável pelo sabor pungente de seus frutos (pimenta do reino). É a primeira amida/alcaloide isolada do gênero *Piper*, sua fórmula química é composta por um grupo 1,3-benzodioxola, ao lado de uma cadeia de ácido pentadienoico e o fragmento piperidina. É considerado um composto alcaloide verdadeiro, por possuir um átomo de nitrogênio em um anel heterocíclico (figura 1), estes compostos são encontrados em diversas espécies de plantas tropicais, que pertencem a um grupo de metabólitos muito estudados, com efeitos farmacológicos bem promissores, a piperina é um exemplo bem consolidado disto, com inúmeros efeitos descritos na literatura (FERREIRA et al., 2012; PARMAR et al., 1997; SIMÕES et al., 2010).

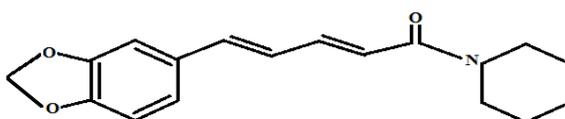


Figura 1. Estrutura molecular da Piperina (PIP).

Fonte: Autoria própria.

Através da piperina, possibilitou-se a extração de outros compostos amidas/alcaloides do gênero *Piper*, as chamadas piperamidas, como a piperdardina, a piperidina, a piplartina, o ácido pipérico, entre outros. Ao mesmo tempo, foram iniciados estudos visando modificar a estrutura química desses compostos, visando descobrir substâncias que sejam cada vez mais efetivas. Muitos desses estudos mostram que a piperina e derivados, possuem efeito anti-inflamatório, antinociceptivo, anti-neoplásico, anti-hiperlipêmico, antioxidante, antidepressivo, antiparasitário, inseticida, bactericida, antifúngico, aumenta a biodisponibilidade de alguns fármacos, dentre outros (ALMEIDA,

2015; ARAÚJO-JUNIOR et al., 1997; ARAÚJO-JUNIOR et al., 1999; ARAÚJO-JUNIOR et al., 2001; BENCSIK, SANDOR e BARTHO, 2015; BEZERRA, 2005; FERREIRA et al., 2012; GEVAERT et al., 2007; HUANG, ZHANGA, e XU, 2017; IZUMI et al., 2003; JUNIOR, 2007; LI et al., 2007; KUMAR et al., 2005; KUMAR et al., 2007; MARQUE et al., 2010; MORAES, 2011; PRASHANTH et al., 2012; RODRIGUES, 2009; SIMÕES et al., 1999; TAKAKI et al., 1990; YANG et al., 2002).

5 | EFEITOS CARDIOVASCULARES DA PIPERINA E DERIVADOS

A piperina e seus derivados apresentam importantes efeitos farmacológicos sobre o sistema cardiovascular, principalmente vasorrelaxante e hipotensor. Quando administrado durante a aferição da pressão arterial de animais normotensos, a piperina demonstrou ter um efeito bifásico, sendo vasodilatador em doses mais baixas (10 - 30 μL), e vasoconstritor nas doses mais elevadas (100 - 300 μL), também mostrou ter um maior efeito relaxante quando posto em vasos isolados pré-contraídos com K^+ 80 mM. Em estudos feitos com ratos hipertensos por L-NAME, e tratados com piperina, esta demonstrou mais uma vez possuir um efeito hipotensor, por conter uma ação antioxidante. Comparativos feitos com curcumina, além de comprovar seu efeito hipotensor, também inibiu o remodelamento aórtico que a hipertensão arterial causa (HLAVACKOVA et al., 2010; HLAVAČKOVÁ et al., 2011; TAQVI, SHAH e GILANI, 2008).

Duarte et al. (2004), comprovaram um potente efeito hipotensor de análogo de piperina (N-[5-(4'-methoxyphenyl)-2(E) pentenoyl]thiomorpholine). Em 2010, Araújo-Junior et al. desenvolveram um análogo de piperamida (LASSBio 365), que induziu hipotensão e bradicardia em ratos, e em 2011, avaliaram a pressão arterial em ratos normotensos anestesiados e não anestesiados, e em artéria aórtica e mesentérica *in vitro*, uma mistura de piperina e piperdardina (PTPP), no qual foram reiterados o efeito hipotensor, bradicárdico e vasorelaxante *in vitro*. Booranasubkajorn et al. (2017), comparou o efeito de uma fórmula de ervas chamada Sahatsatara (uma fórmula tailandesa que possui a piperina entre seus componentes), com a piperina isolada, consolidou o efeito antioxidante da piperina, através da redução da hipertensão arterial induzida por L-NAME, porém não demonstrou efeitos quando testado em ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Em um estudo feito com ratos hiperlipêmicos, o tratamento com piperina reduziu os triglicerídeos e o colesterol sanguíneo, além de auxiliar no relaxamento de aortas *in vitro*. Alguns análogos de piperina conseguiram inibir a proliferação de células musculares lisas em teste, fator importante no desenvolvimento de novos tratamentos para aterosclerose. O efeito antioxidante e anti-hiperlipêmico, e hipotensor da piperina e seus derivados é um indicador importante para prevenção e o tratamento de diversas patologias cardiovasculares, como hipertensão, aterosclerose e hiper-lipidemia (ARAÚJO-JUNIOR et al., 2010; ARAÚJO-JUNIOR et al., 2011; BOORANASUBKAJORN et al., 2017; DHIVYA et al.,

2017; DUARTE et al., 2004; KUMAR, KUMAR, S., e RAJA 2010; MAIR et al., 2015; MANEESAI, SCHOLFIELD E CHOOTIP, 2012).

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, T. B. **Sínteses de novos híbridos moleculares a partir de um derivado da piperina e anéis tetraidropiranos com pontencial atividade antinociceptiva**. 2014. 119 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.
- ARAÚJO-JUNIOR. J. X. D. et al. **Piperdardine, a piperidine alkaloid from Piper Tuberculatum**. *Phytochemistry*, v. 44, n. 3, p. 559-561, 1997.
- ARAÚJO-JUNIOR. J. X. D. et al. **Synthesis of piperamides and new analogues from natural safrole**. *Synthetic Communications*, v. 29, n. 2, p. 263-273, 1999.
- ARAÚJO-JUNIOR. J. X. D. et al. **Synthesis of natural amide alkaloid piperdardine and a new bioactive analogue**. *Synthetic Communications*, v. 31, n. 1, p. 117-123, 2001.
- ARAÚJO-JUNIOR. J. X. D. et al. **Cardiovascular effects of a novel synthetic analogue of naturally occurring piperamides**. *J Cardiovasc Pharmacol*, v. 56, n. 3, p. 293-299, 2010.
- ARAÚJO-JUNIOR. J. X. D. et al. **Cardiovascular effects of two amides (Piperine and Piperdardine) isolated from Piper tuberculatum Jacq**. *Emirates Journal of Food and Agriculture [EJFA]*, v. 23, n. 3, p. 265-274, 2011.
- BENCSIK, T.; SANDOR, Z.; BARTHO, L. **High-concentration piperine: capsaicin-sensitive and -insensitive effects on isolated organs**. *Pharmacology*, v. 96, p. 86-89, 2015.
- BEZERRA, D. P. **Potencial anticâncer da pipartina e da piperina, amidas isoladas de plantas do gênero piper**. 2005. 140 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
- BOORANASUBKAJORN, S. **Vasculoprotective and vasodilatation effects of herbal formula (Sahatsatara) and piperine in spontaneously hypertensive rats**. *Phytomedicine*, v. 24, p. 148-156, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 156 p.
- BRITO, T. S. **Vasodilatação causada pelo 1-nitro-2-feniletano em aorta de rato: provável estimulação da guanilato ciclase**. 2012. 109 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
- BRUTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12 ed, Porto Alegre: AMGH, 2012, p. 2043.
- CALIXTO, J. B. **Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents)**. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 33, n. 2, p. 179-189, 2000.
- CALIXTO, J. B. **Biodiversidade como fonte de medicamentos**. *Cienc. Cult*, v. 55, p. 37-39, 2003.
- CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA Jr. J. M. **Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios**.

Gazeta Médica da Bahia, v. 78, p. 98-10, 2008.

CARNEVALLIA, D. B.; ARAÚJO, A. P. S. **Atividade biológica da pimenta preta (*Piper nigrum* L.): revisão de literatura.** UNICIÊNCIAS, v. 17, n. 1, p. 41-46, Dez. 2013.

DHIVYA, V. et al. **Piperine modulates isoproterenol induced myocardial ischemia through antioxidant and anti-dyslipidemic effect in male Wistar rats.** Biomedicine e Pharmacotherapy, v. 87, p. 705-713, 2017.

DUARTE, C. M. et al. **New optimized piperamide analogues with potent in vivo hypotensive properties.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 23, p. 363-369, 2004.

FERREIRA, W. S. et al. **Piperina, seus análogos e derivados: potencial como antiparasitários.** Revista Virtual Química, v. 4, n. 3, p. 208-224, 2012.

GEVAERT, T. et al. **TRPV1 is involved in stretch-evoked contractile changes in the rat autonomous bladder model: a study with piperine, a new trpv1 agonist.** Neurourology and Urodynamics, v. 26, p. 440-450, 2007.

HLAVACKOVA, L. et al. **Piperine, active substance of black pepper, alleviates hypertension induced by NO synthase inhibition.** Bratisl Lek Listy, v. 111, n. 8, p. 426-431, 2010.

HLAVAČKOVÁ, L. et al. **Spice up the hypertension diet - curcumin and piperine prevent remodeling of aorta in experimental L-NAME induced hypertension.** Nutrition & Metabolism, v. 8, n. 72, p. 1-10, 2011.

HUANG, X.; ZHANG, B.; XU, H. **Synthesis of some monosaccharide-related ester derivatives as insecticidal and acaricidal agents.** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017.

IZUMI, N. et al. **Role of intrinsic nitrergic neurones on vagally mediated striated muscle contractions in the hamster oesophagus.** Journal of Physiology, v. 551, n. 1, p.287-294, 2003.

JUNIOR, E. B. et al. **Efeito inseticida de amidas naturais de *Piper* e do derivado sintético tetraidropiperina sobre *Lucilia cuprina* (diptera: calliphoridae) e *Musca domestica* (diptera: muscidae).** Rev. Bras. Parasitol. Vet., v. 16, n. 2, p. 87-91, 2007.

KUMAR, S. et al. **Novel aromatic ester from piper longum and its analogues inhibit expression of cell adhesion molecules on endothelial cells.** Biochemistry, v. 44, n. 48, p. 15944-15952, 2005.

KUMAR, S. et al. **Piperine inhibits TNF- α induced adhesion of neutrophils to endothelial monolayer through suppression of NF- κ B and I κ B kinase activation.** European Journal of Pharmacology, v. 575, p. 177-186, 2007.

KUMAR S.; KUMAR S. M.; RAJA B. **Efficacy of piperine, an alkaloidal constituent of pepper on nitric oxide, antioxidants and lipid peroxidation markers in L-NAME induced hypertensive rats.** Int. J. Res. Pharm. Sci., v. 1, n. 3, p. 300-307, 2010.

LI, S. et al. **Antidepressant like effects of piperine in chronic mild stress treated mice and its possible mechanisms.** Life Sciences, v. 80, p. 1373-1381, 2007.

MAIR, C. E. et al. **Piperine congeners as inhibitors of vascular smooth muscle cell proliferation.** Planta Med, v. 81, p. 1065-1074, 2015.

MARQUES, J. V. et al. **Antifungal activity of natural and synthetic amides from piper species.** J. Braz. Chem. Soc., v. 21, n. 10, p. 1807-1813, 2010.

MANEESAI, P.; SCHOLFIELD, C. N.; CHOOTIP, K. **Piperine is anti-hyperlipidemic and improves endothelium-dependent vasorelaxation in rats on a high cholesterol diet.** J Physiol Biomed Sci, v. 25, n. 1, p. 27-30, 2012.

MORAES, J. **Efeito *in vitro* de extratos e compostos naturais em *Schistosoma mansoni*.** 2011. 267 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

PARMAR, V. S. et al. **Phytochemistry of the genus *Piper*.** Phytochemistry, v. 46, n. 4, p. 591-673, 1997.

PRASHANTH, M. K. et al. **Synthesis, characterization, antidepressant and antioxidant activity of novel piperamides bearing piperidine and piperazine analogues.** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 22, p. 7065-7070, 2012.

RODRIGUES, R. V. **Estudo fitoquímico dos frutos de *Piper tuberculatum* (jacq.) e avaliação da atividade antinociceptiva dos extratos e constituintes isolados.** 2009. 137 f. Tese (Doutorado em Biologia Experimental) - Núcleo de Saúde, Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia.** 6 ed. Porto Alegre: Editora UFRGS; Florianópolis: Editora UFSC, 2010, 1104 p.

SRINIVASAN, K. **Black Pepper and its Pungent Principle-Piperine: A Review of Diverse Physiological Effects.** Critical Reviews in Food Science and Nutrition, v. 47, p. 735-748, 2007.

TAKAKI, M. et al. **Effects of piperine on the motility of the isolated guinea-pig ileum: comparison with capsaicin.** European Journal of Pharmacology, v. 186, p. 71-77, 1990.

TAQVI, S. I. H.; SHAH, A. J.; GILANI, A. H. **Blood pressure lowering and vasomodulator effects of piperine.** J Cardiovasc Pharmacol, v. 52, n. 5, p. 452-458, 2008.

VENUGOPAL, D. V. R., YARLA, N. S., UMADEVI, P. **Synthesis, of Novel Piperine Analogs of Dipeptidyl Boronic Acid as Antimicrobial and Anticancer Agents.** Med chem, v. 4, n. 9, 606-610, 2014.

YANG, Y-C. et al. **A Piperidine Amide Extracted from *Piper longum* L. Fruit Shows Activity against *Aedes aegypti* Mosquito Larvae.** Journal Agricultural and Food Chemistry, v. 50, n. 13, p. 3765-3767, 2002.

ESTUDO DESCRITIVO SOBRE MORTALIDADE POR CÂNCER DE COLO UTERINO EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL E SUAS VARIAÇÕES REGIONAIS COM ENFOQUE PARA A REGIÃO NORTE DO BRASIL

Naiá Lauria da Silva

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Manuela Mendes Andraos

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Júlio Gomes do Nascimento Neto

WUniversidade Estadual do Amazonas, Curso de
Medicina Manaus – Amazonas

Lucivan Sousa dos Santos

Universidade Federal do Amazonas, Curso de
Medicina Manaus – Amazonas

Andressa Rodrigues Ribeiro

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Ayslanne Medeiros de Oliveira

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Lana Akemy Lira Matsubara

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Antônio Gelson de Oliveira Nascimento

Universidade Estadual do Amazonas
Manaus - Amazonas

Wagner do Carmo Costa

Governo do Estado de Roraima
Vice-governadoria Boa Vista – Roraima

Ana Iara Costa Ferreira

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Leila Braga Ribeiro

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina Boa Vista – Roraima

Bianca Jorge Sequeira

Universidade Federal de Roraima, Curso de
Medicina e Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde Boa Vista – Roraima

RESUMO: Este estudo objetiva demonstrar a mortalidade por câncer de colo uterino (CCU) em mulheres em idade fértil com enfoque para a Região Norte do Brasil. Trata-se de estudo ecológico exploratório do tipo série temporal, realizado através da análise de dados do Sistema de Informações Sobre Mortalidade (SIM). As análises estatísticas foram realizadas pelos programas Microsoft Excel e EpiInfo 7®. No período de 2006 a 2017, estima-se que, a cada ano, 5.300 mulheres brasileiras perderam a vida devido ao CCU. No entanto, essas mortes não se distribuem homogeneamente entre os estados brasileiros. O estado de São Paulo concentra o maior percentual de óbitos, seguido do Rio de Janeiro. Porém, ao avaliar o risco de mortalidade pelo coeficiente de mortalidade ou taxa de mortalidade por 100.000 habitantes, os estados da Região Norte apresentam os maiores riscos. O estado do Pará revela o maior volume em óbitos por CCU ao longo de toda série, no entanto os estados com as maiores

taxas específicas são Amazonas (6,78/100.000) e Roraima (4,19/100.000) no ano de 2017. Em relação as características sociodemográficas, 56,75% das mortes ocorreu entre mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos, 76,87% pardas, 53,03% solteiras e 51,59% com o ensino fundamental incompleto. Conclui-se assim que a mortalidade por CCU é um problema de saúde pública no Brasil, sobretudo na região Norte, pois a mesma se apresenta com taxas muito acima da média brasileira e com forte tendência crescente. Acomete principalmente mulheres em idade fértil, pardas, solteiras e com baixa escolaridade.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de colo uterino; Mortalidade; Neoplasia maligna de colo uterino

DESCRIPTIVE STUDY ABOUT MORTALITY FROM CERVICAL CANCER IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE AND ITS REGIONAL VARIATIONS WITH A FOCUS ON THE NORTHERN REGION OF BRAZIL

ABSTRACT: This study aims to demonstrate the mortality from cervical cancer (CC) in women of childbearing age with a focus on the Northern Region of Brazil. This is an exploratory ecological study of the temporal series type, performed through the data analysis of the Mortality Information System (SIM). Statistical analyzes were performed by Microsoft Excel and EpiInfo 7® programs. In the period from 2006 to 2017, it is estimated that, every year, 5,300 Brazilian women lost their lives due to CC. However, these deaths are not homogeneously distributed among the Brazilian states. The state of São Paulo has the highest percentage of deaths, followed by Rio de Janeiro. However, when assessing the risk of mortality by the mortality rate or mortality rate per 100,000 inhabitants, the states of the North Region present the greatest risks. The state of Pará reveals the highest number of deaths per CC throughout the series, however the states with the highest specific rates are Amazonas (6.78 / 100.000) and Roraima (4.19 / 100.000) in 2017. Regarding sociodemographic characteristics, 56.75% of the deaths occurred among women aged 40 to 49 years old, 76.87% brown, 53.03% single and 51.59% with incomplete primary education. It is concluded that CC mortality is a public health problem in Brazil, especially in the North region, since it is present at rates well above the Brazilian average and with a strong upward trend. It mainly affects women of childbearing age, brown, single and with low schooling.

KEYWORDS: Cervical cancer; Mortality; Malignant neoplasm of uterine cervix

1 | INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino (CCU) consiste na replicação desordenada das células epiteliais que recobrem a cérvix uterina, resultando em comprometimento do tecido circundante e podendo levar ao acometimento de órgãos adjacentes ou à distância (BRASIL, 2013). Infecções persistentes por HPV são a principal causa para CCU, elas são responsáveis por modificações intraepiteliais progressivas que podem evoluir para

lesões precursoras de CCU se não dada a devida assistência (INCA, 2019; CEOLIN et al, 2018).

Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), são previstos 16.370 casos novos para 2018 no Brasil, com um risco estimado de 17,11 casos a cada 100 mil mulheres, tornando-se a terceira neoplasia mais incidente quando excluído câncer de pele não melanoma (INCA, 2019).

Ainda, segundo dados fornecidos pelo INCA, notam-se divergências entre as regiões brasileiras. Com isso, é possível notar significância em relação a região Norte do Brasil, onde se pode observar uma incidência de 23,97 casos por 100.00 mulheres. Nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, o CCU ocupa a segunda posição do câncer mais incidente, com taxas de 20,72/100.000 e 19,49/100.00, respectivamente. Em contrapartida, nas regiões Sul e Sudeste, os índices costumam ser menos pronunciados, observando-se 15,17/100.00 e 11,3/100.000 respectivamente (INCA, 2019).

Em relação a mortalidade, verifica-se que a região Norte assume uma tendência de crescimento. Em 2016, a taxa específica foi de 11,07 mortes por 100.000 mulheres, representando a primeira causa de óbito por câncer feminino nesta região. Nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, onde este câncer representou a terceira causa de mortalidade, as taxas foram de 5,71/100 mil e 5,55/100 mil. As regiões Sul e Sudeste apresentaram as menores taxas (4,64/100 mil e 3,29/100 mil) representando a sexta colocação entre os óbitos por câncer em mulheres (INCA,2019).

A predominância do CCU em regiões como Norte e Nordeste, apontam, segundo Teixeira et al. (2018), relação com a desigualdade social como agravante da mortalidade por essa causa. Ainda, segundo Girianelli, Gamarra e Silva (2014) há disparidade ao se comparar moradoras de capitais e interior, evidenciando níveis de mortalidade menos pronunciados e com tendência decrescente nas primeiras.

A principal ferramenta para rastreio do CCU é a colpocitologia oncótica, também denominado preventivo. Este pode detectar alterações precursoras de câncer no colo do útero e deve ser feito rotineiramente por todas as mulheres logo após o início da atividade sexual. Contudo, o Ministério da Saúde recomenda a realização do exame na faixa etária de 25 a 64 anos (BRASIL, 2011; JUNIOR et al., 2018).

Por ser uma doença que pode ser detectada precocemente, a expectativa de cura do CCU torna-se significativa, porém, ainda apresenta taxas de mortalidade relevantes, principalmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil, tornando-se um desafio compreender as problemáticas resultantes nessa atual conjuntura de altos índices de óbitos em detrimento à expectativa de cura elevada, bem como as diferenças regionais desses índices. Desta forma, este estudo objetiva estudar comparativamente a mortalidade de câncer de colo uterino de vítimas em idade fértil residentes na Região Norte do Brasil, no período de 2006 a 2017.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo ecológico exploratório do tipo série temporal, o qual realizou uma análise descritiva das mortes, cuja causa básica declarada foi câncer de colo do útero, no período de 2006 a 2017. Para isso, foram utilizados dados de mortalidade de mulheres, na faixa etária de 20 a 49 anos, vítimas de câncer de colo de útero, classificados por C-53 na Classificação Internacional de Doenças, 10^a Revisão (CID-10), segundo os anos de ocorrência do óbito, as mesorregiões, os estados e os grupos etários. A principal fonte de informações foi o Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os programas Microsoft Excel e EpiInfo 7®. Como trata-se de um estudo envolvendo dados secundários consolidados e já publicados não se fez necessária a submissão da pesquisa a um Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos.

3 | RESULTADOS

No Brasil, no período de 2006 a 2017, estima-se que, em média, a cada ano, 5.300 mulheres perderam a vida em decorrência do câncer de colo de útero. Totalizando, no mesmo intervalo de tempo, cerca de 63.400 óbitos devido a essa comorbidade.

Observa-se uma tendência de crescimento constante ao longo do período. Se em 2006 houveram 4.6 mil casos de óbitos, em 2017 houve um incremento de 36,7% e, em termos absolutos, a cifra de 6.292 mortes de mulheres por CCU (Figura 1).

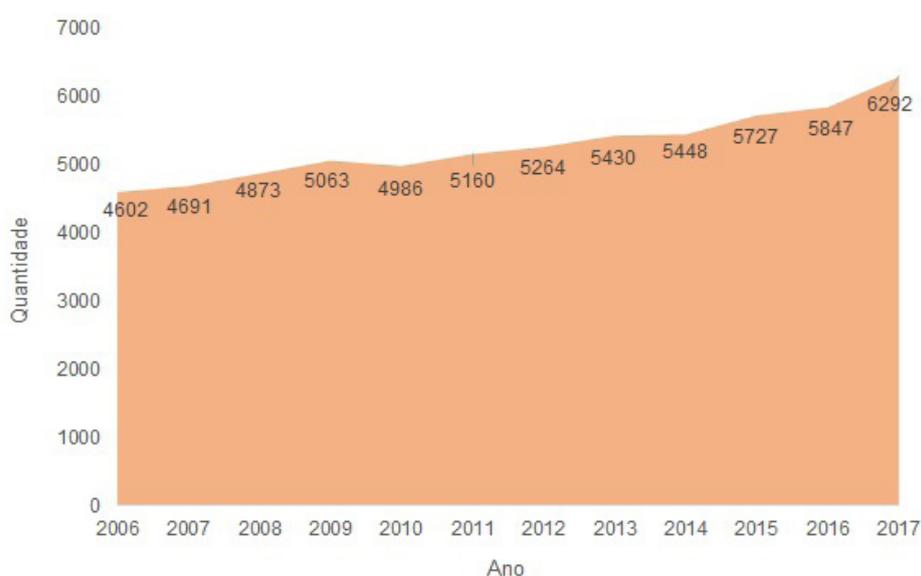


Figura 1. Quantitativo de óbitos devido a câncer de colo de útero no Brasil no período de 2006 a 2017.

Fonte: SIM/MS (2018)

Essas mortes não se distribuem de forma homogênea entre os estados brasileiros,

existindo diferenças que se manifestam no espaço geográfico e revelam características importantes de cada localidade. Nesse caso, a distribuição no território brasileiro, tomando como referência as Unidades Federativas (UFs), ajuda na compreensão desse fenômeno (Figura 2).

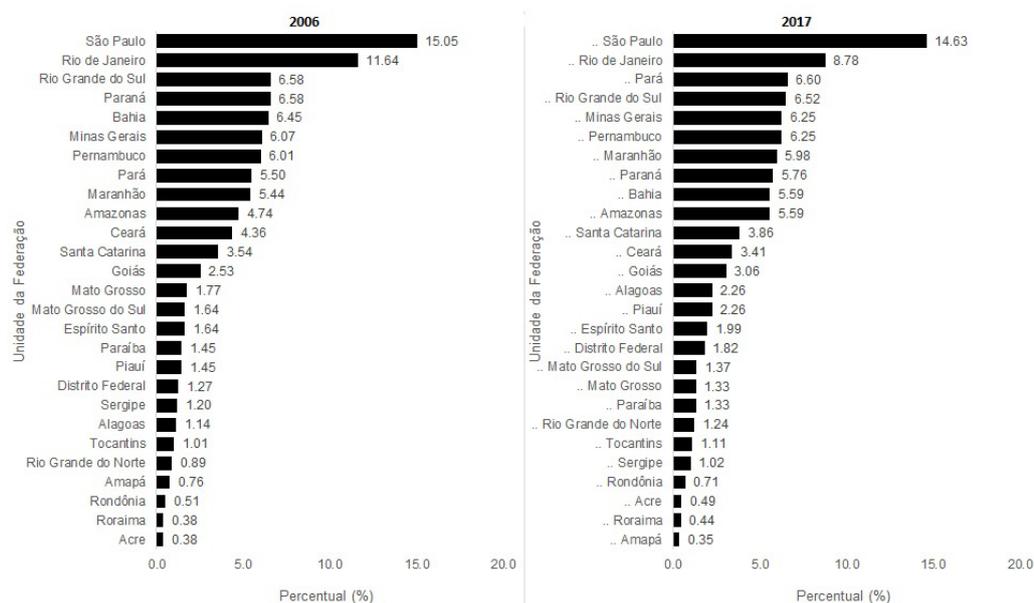


Figura 2. Distribuição percentual (%) de mortes por câncer de colo de útero, em mulheres de 20 a 49 anos de idade, segundo a unidade da federação, no período de 2006 e 2017.

Fonte: SIM/MS (2018).

Ao observar as variações na distribuição das mortes, o estado de São Paulo é aquele que concentra o maior percentual de óbitos, seguido do Rio de Janeiro nos dois anos extremos observados. Em todo o período nota-se que os estados da região Norte são aqueles que apresentaram menores contribuições percentuais no total de óbitos, exceto o Pará que em 2017 apresentou a terceira maior contribuição percentual (6,6%) no total de mortes por câncer de colo de útero registrado naquele ano. Porém, quando o interesse é avaliar o risco de mortalidade em cada unidade da Federação, dado pelo coeficiente de mortalidade ou taxa de mortalidade por 100.000 habitantes, os estados da região Norte apresentam os maiores riscos de mortalidade por câncer de colo, haja visto que entre os dez estados com maiores riscos de mortalidade por câncer de colo de útero, no período estudado, cinco são da região Norte (Figura 3).

É importante ressaltar que essa causa de mortalidade apresenta diferenciais significativos também entre as faixas etárias. Como este estudo tem como foco a idade entre 20 e 49 anos é importante destacar que essa faixa etária representa 22.173 mulheres nesse universo total de mortes registradas no Brasil, equivalente a 35% das mortes registradas por câncer de colo de útero no país e 3.204 na região Norte, valor que corresponde a 40,7% dos óbitos por essa causa nesta região.

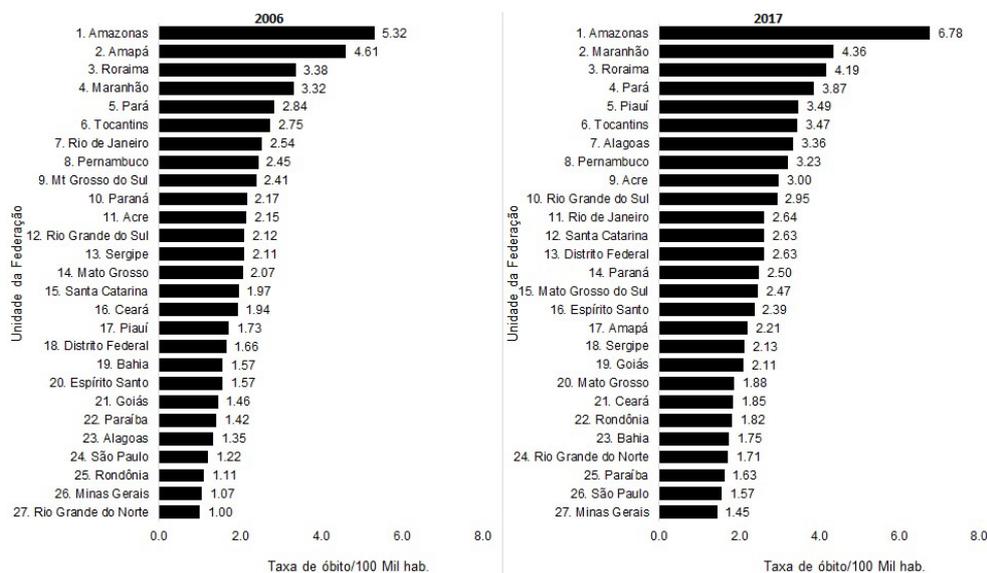


Figura 3. Taxa específica de mortalidade por 100.000 habitantes, devido ao câncer de colo de útero, em mulheres de 20 a 49 anos de idade, segundo a unidade da federação, no período de 2006 e 2017.

Fonte: SIM/MS (2018).

Ao isolar os óbitos das mulheres nas idades referidas (20 a 49 anos) pode-se observar a distribuição dessas mortes em termos relativos entre as mesorregiões brasileiras em todos os anos observados (Figura 4).

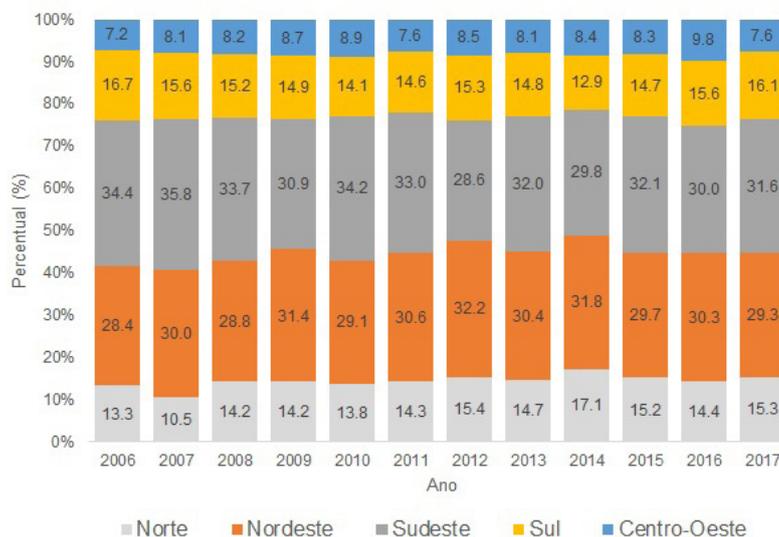


Figura 4. Distribuição percentual (%) de mortes de mulheres de 20 a 49 anos de idade, devido ao câncer de colo de útero, segundo o ano do óbito e as mesorregiões, no período de 2006 a 2017.

Fonte: SIM/MS (2018).

Neste sentido, as regiões Sudeste e Nordeste foram responsáveis por cerca de 60% da mortalidade dessas mulheres nas idades de 20 a 49 anos, ao passo que as regiões Sul e Norte possuem um padrão de mortalidade muito semelhante, com concentrações percentuais de óbitos ligeiramente maiores na região Sul, apesar

desta ter se mantido estável com 16,7% do total de mortes registradas no país em 2006 e, ao final do período, em 2017, com 16,1% desses óbitos, enquanto a região Norte apresentou uma evolução, passando de 13,3% para 15,3% do total de mortes registradas no país.

Embora as regiões Sudeste e Nordeste tenham sido responsáveis por maiores concentrações de mortes relacionadas ao câncer de colo de útero é, sem dúvida, a região Norte que se apresenta como aquela região mais crítica em razão de maiores exposições aos riscos de mortalidade por causa desse tipo de câncer (Figura 5).

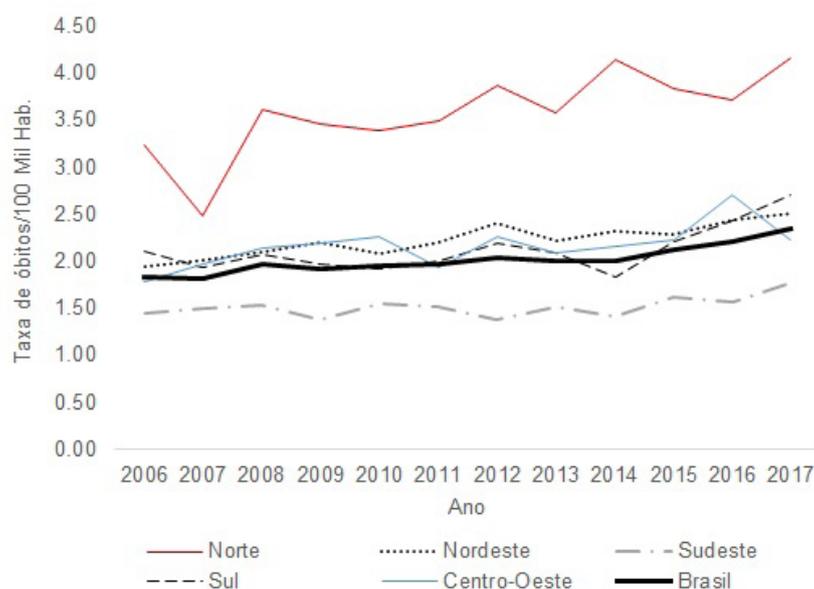


Figura 5. Taxa específica de mortalidade por 100.000 habitantes, de mulheres entre 20 e 49 anos de idade, devido ao câncer de colo de útero, segundo o ano do óbito e as regiões no período de 2006 a 2017.

Fonte: SIM/MS (2018).

A região Norte, historicamente, tem apresentado os maiores níveis de mortalidade por câncer de colo de útero, com forte tendência de crescimento e riscos bem acima da média brasileira enquanto as regiões Nordeste, Sul e Centro-Oeste, com pequenas variações e fraca tendência, se mantêm próximas à média do país. Em outro extremo, bem abaixo da média Brasil, tem-se a região Sudeste com os menores riscos de mortalidade por esse tipo de câncer.

Ao analisar a variação percentual dos riscos de mortalidade por esse tipo de câncer entre as regiões brasileiras observa-se que as regiões Nordeste e Norte ganham destaque, porém, vale ressaltar que o crescimento observado da taxa de mortalidade da região Nordeste deve ser avaliado com cautela, em vista de flutuações aleatórias das taxas de óbitos dos estados do Maranhão, Piauí, Alagoas, Paraíba, que podem ser explicadas pelo grau de cobertura e qualidade dos dados.

Por outro lado, na região Norte houve uma elevação de 28,8% nas taxas de mortalidade por câncer de colo de útero entre 2006 e 2017 e, nesse mesmo período

a região Sul apresentou uma variação em suas taxas de 28,37%. Enquanto no Brasil houve crescimento do coeficiente de mortalidade por esse tipo de câncer de 27,76%, as Regiões Centro-Oeste (24,65%) e Sudeste (22,32%) tiveram variações menores que aquela verificada no país, mas, deve-se ressaltar que foram todos na ordem acima de 20%.

Quando a análise recai sobre a ocorrência de óbitos entre os estados da região Norte do Brasil, observou-se que o estado do Pará, em todo o período analisado (2006 a 2017), concentrou os maiores percentuais de mortes, com uma concentração média de cerca de 41,5 % de todas as mortes registradas na região Norte (Figura 6).

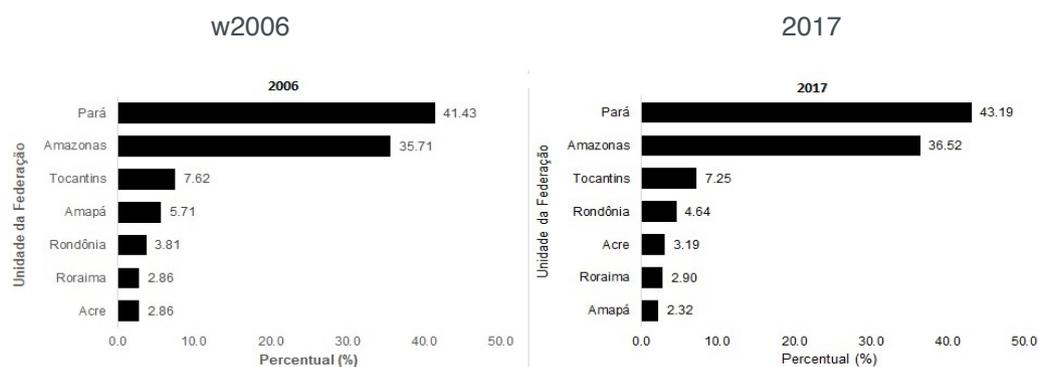


Figura 6. Distribuição percentual de mortes de mulheres de 20 a 49 anos de idade, devido ao câncer de colo de útero, segundo a unidade da federação, região Norte, nos anos de 2006 e 2017.

Fonte: SIM/MS (2018).

O Pará configura-se como o estado com maior frequência de mortes por câncer de colo de útero tanto no ano de 2006 quanto no ano de 2017, apresentando o percentual de 41,4% e 43,1% respectivamente, seguido pelo Amazonas (35,7% em 2006) e 36,5% no ano de 2017. Esses dois estados, juntos concentram cerca de 80% de todos os óbitos por câncer de colo de útero registrados na região Norte do Brasil, enquanto os demais estados respondem por 20% dessas mortes. O estado de Tocantins, apesar de variações percentuais observadas em toda a série estudada, sempre ocupou a terceira posição em termos de maiores concentrações de mortes por essa causa, como observado em 2006 (7,6%) e em 2017 (7,3%).

Ainda foi possível observar algumas mudanças na composição percentual das mortes entre os estados da região Norte, com destaque para o estado do Amapá que em 2006 foi responsável por 5,7% dos óbitos e, em 2017, declinou para 2,3 por cento.

Na contramão desse comportamento aparecem os estados de Rondônia e Acre que aumentaram suas participações na composição percentual dos óbitos registrados na Região Norte de 3,81% (2006) para 4,64% (2017) e de 2,86% (2006) para (3,19%), respectivamente. Ainda vale destacar a estabilidade dos óbitos registrados no estado de Roraima na composição das mortes dessa região, sendo responsável por 2,9% ao longo da série histórica.

Convém citar que a análise da concentração percentual de óbitos não leva em

consideração o tamanho da população, logo essas variações percentuais apenas indicam a composição percentual dos óbitos no total de mortes ocorridas na região Norte nos anos em estudo. Uma medida necessária que ajuda na compreensão dos riscos de mortalidade da população residente em cada unidade da federação é a taxa ou coeficiente de mortalidade por 100.000 habitantes e suas respectivas variações.

Apesar do Pará apresentar o maior volume de mortes relacionadas ao câncer de colo uterino, como verificado na figura 6, é no estado do Amazonas que as mulheres estão mais expostas aos riscos de mortalidade devido a esse tipo de doença (6,78 óbitos por 100.000 habitantes), o que não é muito diferente do nível observado no estado de Roraima (4,19 óbitos por 100.000 habitantes) que, em 2017, se apresentou com a segunda maior taxa de exposição aos riscos desse agravo.

Com relação à idade, em termos percentuais, a região Norte apresenta maior representação de mulheres na faixa etária de 45 a 49 anos, contribuindo com 30,06 % dos óbitos por CCU no período estudado. Em seguida, as idades com maiores percentuais são: 40 a 44 anos com 855 óbitos (26,69%), 35 a 39 anos com 666 óbitos (20,79%), 30 a 34 anos contribuindo com 469 óbitos (14,64%) as demais faixas de idade somam 7,84% de óbitos por CCU.

Com relação a cor/raça das mulheres que foram a óbito por câncer de colo uterino na região Norte, 497 eram brancas (15,51%), 2.463 eram pardas (76,87%), 132 eram negras (4,12%), 51 indígenas (1,54%), 6 amarelas (0,19%) e 55 não obtinham essa informação (1,72%).

Já quanto ao estado civil, 1.669 eram solteiras (53,03%), 838 eram casadas (26,15%), 391 classificavam-se como outros (12,20%), 145 tiveram esse dado ignorado (4,96%), 72 eram divorciadas (2,25%) e 59 eram viúvas (1,84%).

Por fim, no tocante a escolaridade, o grupo que apresentava de 4 a 7 anos de estudo, foi o de maior representatividade, apontando 940 casos (29,34%). Seguido daquelas com 8 a 11 anos de estudo, representando 26,34% e, ainda, as que possuíam de 1 a 3 anos de estudo contribuindo com 22,25%. Ou seja, ao se classificar de acordo com a divisão educacional brasileira, agrupando-se aquelas que estudaram 1 a 3 anos com as estudaram de 4 a 7 anos, pode-se inferir que essas faixas são equivalentes ao ensino fundamental incompleto, enquanto aquelas que apresentam de 8 a 11 anos compõe o equivalente ao ensino fundamental completo ou ensino médio incompleto.

Ao se dividir todas as mulheres que foram a óbito por câncer de colo de útero em grupos de escolaridade, nota-se que, naquelas com 12 anos de estudo ou mais, a porcentagem foi a menor observada, chegando ao marco de 165 mulheres em um universo de 3.204 casos, em termos percentuais, 5,15%.

4 | DISCUSSÃO

Segundo Mendonça et al. (2008), países em desenvolvimento apresentam altos índices de mortalidade por CCU. A realidade brasileira aproxima-se dessa afirmação

visto que ainda é um país com taxas elevadas. No entanto, apesar dos altos índices de mortalidade devido ao câncer de colo uterino, o Brasil apresenta uma tendência em declive no período de 1990 a 2015, com uma variação de -33,9%. Apesar disto, evidencia-se uma disparidade entre as regiões Norte e Nordeste, que ao contrário das demais, apresentam elevação da taxa de mortalidade, sendo que, em 2015, a maior taxa foi apresentada pelo estado do Amazonas (GONZAGA et al., 2013; GUERRA et al., 2017).

De acordo com Guerra et al. (2017), a queda da mortalidade apresentada em seu estudo provavelmente se deve a expansão da cobertura do rastreamento realizado pela colpocitologia oncótica que passou de 65,5%, em 2003, para 78,8%, em 2013. Em contrapartida, Navarro et al. (2015), ao analisarem e compararem a cobertura e a incidência de câncer de colo de útero em Boa Vista, capital de Roraima, descrevem um paradoxo onde a cobertura nesse município foi de 85,6% e, ainda assim, a incidência de câncer de colo uterino permanece elevada. Como justificativa, os autores descrevem que o exame preventivo é realizado de forma oportunística, ou seja, normalmente é ofertado quando há alguma queixa ginecológica, criando, na população feminina, uma ideia equivocada de que a citologia apenas deve ser realizada em vigência de algum agravo. Além disso, descrevem que nesse tipo de abordagem, ocorre um excesso de exames numa mesma mulher, em um mesmo ano, resultando em uma possível exclusão de outras, que poderiam ser as mais beneficiadas. De forma semelhante, Fonseca et al. (2010) e Corrêa, Villela e Almeida (2012) analisaram a organização do rastreamento e diagnóstico de CCU em Roraima e em Manaus, capital do Amazonas, respectivamente, chegando a mesma conclusão.

No tocante a faixa etária, Mendonça et al. (2008), em estudo realizado na cidade de Recife, apontaram a faixa etária de 40 a 49 anos representando 20,1% dos óbitos ocorridos por câncer de colo uterino. Bem como destacaram a faixa etária de 30 a 39 anos por estar relacionada com 12,4% dos óbitos. Ainda, Andrade et al. (2018), verificaram em sete municípios do estado de Sergipe, uma prevalência de óbitos em mulheres de 40 a 49 anos e 60 a 69 anos. O presente estudo corrobora este resultado, ao observar na região Norte um percentual de 30,06% de óbitos entre as idades de 45 a 49 anos, seguido da representação com 26,69% na faixa etária de 40 a 44 anos. Em um estudo realizado por Conde, Lemos e Ferreira (2017) envolvendo mulheres diagnosticadas com câncer cervical, 60,6% do universo amostral se encontrava na faixa etária de 40 a 57 anos, sendo apenas duas mulheres com menos de 25 anos.

Quanto a cor/raça, ao se analisar o estudo de Mendonça et al. (2008), observa-se que o mesmo agrupou a população parda e preta descrevendo-as como “negra” resultando em 60,5% dos óbitos por câncer de colo uterino. Zeferino (2008), registra que a maior ocorrência de óbitos reflete na população parda, fenômeno também observado por Fonseca et al. (2010). Quanto à região Norte, no presente estudo, a representatividade pela população parda foi de 76,87%, seguida da população branca, com 15,51% dos óbitos.

Zeferino (2008) e Fonseca et al. (2010) também mencionam a vivência sem companheiro como um dos fatores que desmotivam a realização do exame preventivo, logo, este é um fator que pode contribuir para a mortalidade por câncer de colo uterino. Além disso, Barcelos et al. (2017), ao qualificarem o rastreamento de CCU, concluíram que as usuárias do serviço de saúde classificadas como sem companheiros, sem trabalho remunerado e com menor renda per capita, apresentavam as piores prevalências quanto à realização do exame. Na presente pesquisa, 53,03% dos óbitos devido a CCU ocorreram em mulheres solteiras.

Segundo Thuler, Aguiar e Bergmann (2014), ao realizar uma revisão integrativa sobre detecção da doença em estágio avançado, 74,9% das mulheres diagnosticadas foram classificadas com baixa escolaridade. Renna e Silva (2018), concluíram em sua pesquisa que das mulheres diagnosticadas com CCU estágio III e IV 17% eram analfabetas e 36% possuíam ensino fundamental incompleto. De forma semelhante, Conde Lemos e Ferreira (2018), ao pesquisarem mulheres já diagnosticadas com CCU em Botucatu – SP, observaram que 74,7% possuíam apenas o ensino fundamental. Nessa perspectiva, percebe-se que a baixa escolaridade pode levar a uma barreira na assimilação de conhecimento sobre a doença, resultando em maior exposição a fatores de risco devido a limitação em compreender o aumento da probabilidade de adoecer que resultam na enfermidade abordada. Em consequência disso, relaciona-se, também, o aumento da mortalidade (TEIXEIRA et al., 2018)

5 | CONCLUSÃO

A contribuição do presente estudo, é que, de posse desse conhecimento, podem ser criadas estratégias de intervenção visando o público mais acometido, a fim de se reduzir a mortalidade por CCU no Norte do Brasil. Entretanto, por se tratar de um estudo que utilizou recursos de dados secundários, os resultados podem ser subestimados devido a falta de informação em alguns dos itens analisados, como por exemplo, raça, estado civil e escolaridade em que tinham a opção “ignorado”. Além disso, foram analisados dados referentes ao código C.53, específico de neoplasia maligna de colo uterino, enquanto existe, também, o código C.55 referente a neoplasia maligna do útero sem outra especificação.

Com isso, dentro do cenário evidenciado nesse estudo, mostra-se a necessidade de se compreender de forma mais acurada os reais motivos pelos quais o câncer de colo de útero ainda tem significância tão importante no Norte do Brasil. Para isso, sugere-se que novos estudos possam abordar os fatores de risco da população residente nessa região.

REFERÊNCIAS

BARCELOS, M.R.B. et al. Quality of cervical cancer screening in Brazil: external assessment of the PMAQ. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Caderno de atenção básica: controle dos cânceres de colo do útero e da mama.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 128 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer de colo de útero.** Rio de Janeiro: INCA, 2011.

CEOLIN, R. et al. Perfil de mortalidade por câncer de colo do útero no período de 2005 a 2014. **Revista de Enfermagem do Centro-oeste Mineiro**, Divinópolis, v. 8, n. 8, p.100-108, 2018.

CONDE, C.R.; LEMOS, T.M.R.; FERREIRA, M.. Sociodemographic, individual and programming characteristics of women with cervical cancer. **Revista electrónica de enfermería.** Madrid, v.17, n.1, p.370-380, 2018.

CORRÊA, D.A.D.; VILLELA, W.V.; ALMEIDA, A.M. **Desafios à organização de programa de rastreamento do câncer do colo do útero em Manaus-AM.** Texto & Contexto - Enfermagem. Santa Catarina, v. 21, n.2, p. 395-400, jun. 2012.

FONSECA, A. J. et al. Epidemiology and economic impact of cervical cancer in Roraima, a Northern state of Brazil: The public health system perspective. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 32, n. 8, p.386-392, ago. 2010.

GIRIANELLI, V. R.; GAMARRA, C. J.; SILVA, G. A. **Os grandes contrastes na mortalidade por câncer de colo e de mama no Brasil.** **Revista de Saúde Pública, São Paulo**, v. 48, n 3, p. 459 – 467, 2014.

GONZAGA, C.M.R. et al. Tendência da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil: 1980 a 2009. **Cadernos de Saúde Pública.** Rio de Janeiro, v. 29, n.3, 2013.

GUERRA, M.R. et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v.20, n.01, mai, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Câncer de colo de útero: conceito e magnitude** [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-do-colo-do-uterio/conceito-e-magnitude> acesso em: 08 de fev. 2019.

JUNIOR, J.B. et al. O câncer do colo do útero: um rastreamento nos sistemas de informações. **Revista Interdisciplinar Encontro das Ciências**, Icó, v.1, n. 1, p. 108-122, 2018.

MENDONÇA, V. G. et al. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 30, n. 5, p.248-255, maio 2008.

NAVARRO, C. et al. Cobertura do rastreamento do câncer de colo de útero em região de alta incidência. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 49, n 1, p. 1-8, 2015.

RENNA, N.L.; SILVA, G.A. Tendências temporais e fatores associados ao diagnóstico em estágio avançado de câncer do colo uterino: análise dos dados dos registros hospitalares de câncer no Brasil, 2000-2012. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v.27, n.2, p.1-13, 2018.

TEIXEIRA, J. et al. Cervical Cancer Registered in Two Developed Regions from Brazil: Upper Limit of Reachable Results from Opportunistic Screening. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 40, n. 06, p. 347-353, 2018.

THULER, L.C.S.; AGUIAR, S.S.; BERGMANN, A. Determinantes do diagnóstico em estadió avançado do câncer do colo do útero no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.** São Paulo, v. 36, n.06, p. 237-243, 2014.

ZEFERINO, L. C. O desafio de reduzir a mortalidade por câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v. 30, n. 5, p.213-215, 2008.

HISTOPATOLOGIA EM FÍGADO DE *Astyanax Lacustris* (TELEOSTEI, CHARACIDAE) COMO BIOMARCADOR DE POLUIÇÃO AMBIENTAL AQUÁTICA NO SUBMÉDIO SÃO FRANCISCO NORDESTE DO BRASIL

Geiza Rodrigues dos Santos

Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco, CEMAFAUNA Caatinga
Petrolina - Pernambuco

Edimária da Silva Braga

Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco, Colegiado Acadêmico de Medicina Veterinária, Petrolina – Pernambuco

Leonardo Barros Ribeiro

Fundação Universidade Federal Do Vale do São Francisco, Colegiado Acadêmico de Ciências Biológicas, Petrolina - Pernambuco

Kyria Cilene de Andrade Bortoleti

Fundação Universidade Federal Do Vale do São Francisco, Colegiado Acadêmico de Ciências Biológicas, Petrolina - Pernambuco

Jadilson Mariano Damasceno

Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco, Colegiado Acadêmico de Ciências Biológicas, Petrolina – Pernambuco

Vanúzia Gonçalves Menezes

Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco, Colegiado Acadêmico de Medicina Veterinária, Laboratório de Biologia Celular, Citologia e Histologia, Petrolina – Pernambuco

Auriana Miranda Walker

Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco, CEMAFAUNA Caatinga
Petrolina - Pernambuco

Giancarlo Arrais Galvão

Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco, CEMAFAUNA Caatinga, Petrolina - Pernambuco

Ana Catarina Luscher Albinati

Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco, Colegiado Acadêmico de Medicina Veterinária, Petrolina – Pernambuco

RESUMO: A utilização de peixes como bioindicadores é uma técnica em difusão, objetivando sinalizar os impactos decorrentes da poluição de ambientes aquáticos relacionados ao aumento da ação antropogênica nos ecossistemas naturais, gerando informações relevantes para a saúde ambiental. Na região do Submédio São Francisco, apesar de sua elevada importância para a agricultura irrigada, sobrevivência das comunidades ribeirinhas e do grande aporte de efluentes, estudos ecotoxicológicos ainda são escassos. Dessa forma, avaliou-se as respostas histológicas de fígados de peixes da espécie *Astyanax lacustris* às possíveis alterações ambientais, em três áreas do rio São Francisco, após a exposição a diferentes efluentes antrópicos, em dois períodos climáticos (seco e chuvoso). Constatou-se a presença de lesões em três níveis de severidade nos exemplares de todos os pontos amostrais. A congestão foi a

alteração mais encontrada em ambas estações sazonais, o Tourão foi a área com maior ocorrência de alterações, já os pontos que recebem estação de tratamento de efluentes domésticos e industriais apresentaram alterações significativas durante todo o período de estudo, entretanto, não houve diferença significativa entre as patologias encontradas nos diferentes períodos climáticos.

PALAVRAS-CHAVE: Bioindicador, Patologia, Peixes, Hepatócitos, Rio São Francisco

ABSTRACT: The use of fish as bioindicators is a technique in diffusion, aiming to signalize the resulting impacts of aquatic environmental pollution related to the increase of anthropogenic action in natural ecosystems, generating information relevant to environmental health. In the middle sub São Francisco, despite its high importance for irrigated agriculture the survival of its riverine communities and the large effluent supply, ecotoxicological studies are still scarce. This way it was evaluated the histological responses of fish livers of the *Astyanax lacustris* species to potencial environmental changes in three points of the São Francisco River, after exposure to different anthropogenic effluents, in two seasons (dry and rainy). It was verified the presence of lesions that fit the three levels of severity proposed, as well as in specimens of all sample points, whereupon. The congestion was the most frequent alteration in both seasonal seasons. The Tourão area with the highest occurrence of changes and the points of ETE and Industrial presented significant changes in all seasons. However, there was no statistically difference between the of pathologies found in different climatic periods.

KEYWORDS: Bioindicators, Pathology, Fish, Hepatocyte, São Francisco river

1 | INTRODUÇÃO

A região do Submédio São Francisco está inserida no Bioma Caatinga, esse bioma brasileiro abriga um patrimônio natural e cultural único, de importância global e é considerado como um sistema sócio-ecológico complexo, no qual observa-se a implantação dos novos projetos de infraestrutura e agricultura comercial que visam o sustento das atividades econômicas dos centros urbanos, causando rapidamente alterações nos ecossistemas, e contrapondo-se a essa situação, há o uso da vegetação nativa para subsistência da população rural que também provoca mudanças, porém de forma lenta e contínua (SILVA et al., 2017).

A Caatinga possui rios perenes e intermitentes que compõem a densa rede fluvial desse bioma e em ambos os casos a ação antropogênica se faz bastante presente. Dessa grande rede, o São Francisco é o maior e mais importante rio perene da região e, no Vale ou Submédio São Francisco, é onde concentra-se a maioria dos projetos de energia e irrigação (SILVA et al., 2017). Tais projetos, inevitavelmente, acarretam impactos na ictiofauna da região, além de promover crescimento populacional que, por sua vez, aumenta a produção de efluentes que possam vir a se tornar poluidores.

Efluentes industriais, agrícolas e domésticos são os principais causadores de poluição dos sistemas aquáticos, pois geralmente são compostos por uma grande

variedade de poluentes orgânicos e inorgânicos, tais como solventes, óleos, metais pesados, pesticidas, fertilizantes e sólidos em suspensão, os quais podem levar a alterações estruturais, individuais e populacionais nos peixes, por modificarem a qualidade da água (BALULA, 2011; CAMARGO & MARTINEZ, 2007). Os agrotóxicos, nesse âmbito, constituem os mais perigosos contaminantes aquáticos decorrentes das atividades antropogênicas, pois o seu objetivo de criação é justamente a eliminação de alguma forma de vida e, por isso, atingem também de modo letal espécies não-alvo, como peixes (ALBINATI et al, 2009).

Para analisar esses impactos, Nimet et al. (2018), apontam estudos de biomonitoramento que, através de uma espécie bioindicadora, podem ser realizados por meio de um grupo de respostas biológicas, denominadas biomarcadores, objetivando determinar o grau de impacto na saúde da biota estudada e identificar os potenciais estressores responsáveis.

A utilização de peixes como bioindicadores é uma técnica em difusão e é reconhecida como método de monitoramento ambiental, pois acrescenta informações acerca da resposta biológica (vegetal ou animal) que um determinado ambiente retrata na presença desses poluentes. A utilização desses bioindicadores tem o intuito de sinalizar os impactos decorrentes da poluição de ambientes aquáticos relacionados ao aumento da ação antropogênica nos ecossistemas naturais (BALULA, 2011; LINS et al., 2010).

Alterações histológicas em tecidos de peixes são importantes indicadores de estressores ambientais, pois estes animais são relativamente sensíveis a mudanças no ambiente; assim há a possibilidade de se analisar órgãos-alvo específicos que são responsáveis por funções vitais, como brânquias, fígado e rins, que atuam na respiração, excreção, acúmulo e/ou biotransformação de xenobióticos. Dessa forma, a histopatologia é uma ferramenta sensível para detectar efeitos tóxicos de contaminantes, bem como para avaliar a saúde dos peixes expostos, tanto em laboratório quanto em campo (ALBINATI et al, 2009; CAMARGO & MARTINEZ, 2007).

A espécie *Astyanax lacustris* (Lütken, 1875) não é endêmica no Bioma Caatinga, mas está presente nas ecorregiões do Maranhão-Piauí, do Nordeste da Mata Atlântica e do São Francisco. São popularmente denominados lambaris-do-rabo-amarelo e pertencem à ordem Characiformes, sendo amplamente utilizados para consumo humano, porém apresentam médio valor comercial devido ao seu pequeno tamanho. Por outro lado, possuem grande valor ecológico como espécie forrageira e apresentam-se sensíveis às alterações ambientais, podendo ser utilizados em biomonitoramento de ambientes aquáticos (SILVA et al, 2017; RAMSDORF, 2007; NELSON, 2006).

Apesar da elevada importância para a agricultura irrigada, sobrevivência das suas comunidades ribeirinhas e do grande aporte de efluentes, estudos ecotoxicológicos ainda são escassos na região do submédio São Francisco. Diante disso, buscou-se avaliar as respostas histológicas de fígados de peixes da espécie *Astyanax lacustris* às possíveis alterações ambientais, em três pontos da referida região após exposição

a diferentes efluentes antrópicos.

2 | METODOLOGIA

Os espécimes de *Astyanax lacustris*, cedidos pela Companhia de Desenvolvimento dos Vales do São Francisco e do Parnaíba - CODEVASF em setembro/2017 e março/2018, sob autorização ICMBio nº 55742-3, foram expostos em três áreas de deságua de efluentes no Submédio São Francisco o Tratamento I- com origem doméstica refere-se a o efluente da Estação de Tratamento de Esgoto – ETE. Tratamento II- sob influência agrícola e esgoto doméstico, em um afluente da margem direita o Riacho Tourão, ambos localizados no município de Juazeiro-BA e Tratamento III- sob influência de dejetos industrial, em Petrolina-PE. Foram realizados paralelamente os grupos: controle negativo, nos tanques de criação da CODEVASF e o controle positivo mantido em aquário no laboratório na Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF, esses indivíduos receberam a administração de Ciclofosfamida (5 mg/mL/Intraperitoneal).

Os peixes (n=10/tratamento) foram expostos aos efluentes em gaiolas de PVC, confeccionadas artesanalmente (Figura 1) durante 96 horas, os dados abióticos da água foram aferidos em cada ponto amostral, sendo eles: turbidez, oxigênio dissolvido, temperatura, pH, condutividade e total de sólidos dissolvidos (TDS), além desses, uma amostra de água foi recolhida para análise de nitrito, nitrato, amônia e fósforo, no primeiro (0h) e último (96h) momento de exposição.

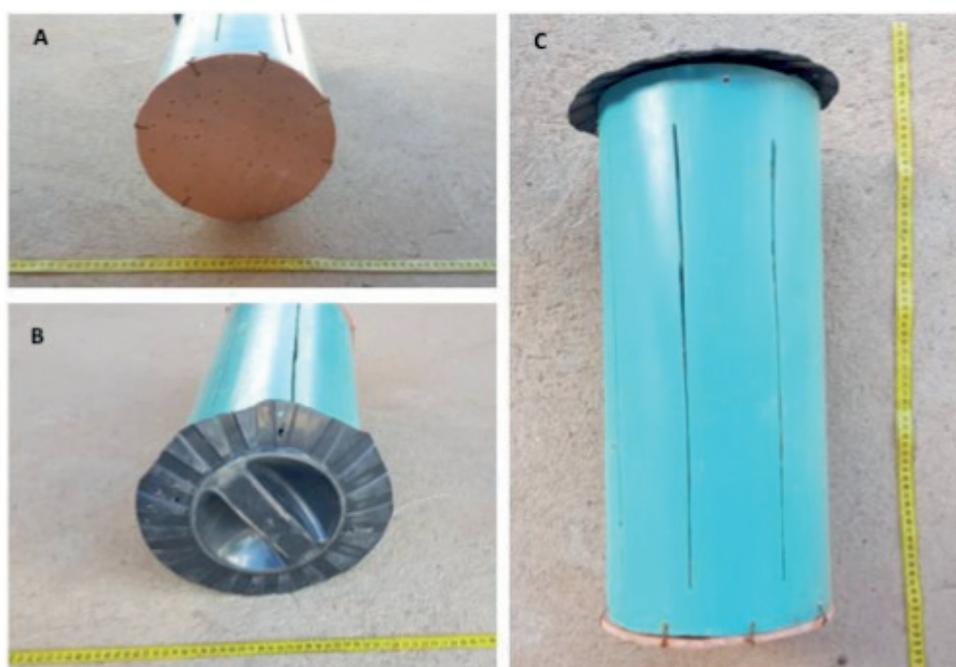


Figura 1: Gaiola confeccionada em PVC. A- Visão inferior, B- Visão superior local de abertura para acondicionamento e remoção dos peixes, C- visão lateral contendo frestas para fluxo de

Completado o tempo de exposição, os indivíduos foram transportados para o laboratório onde procedeu-se a anestesia com Cloridrato de Benzocaína (200 mg/L) seguida da eutanásia por transecção medular, posteriormente, os fígados foram removidos, pesados em balança de precisão e preparados para o processamento histológico realizado no Laboratório de Morfofisiologia – CEMFAUNA Caatinga/ UNIVASF. Para esse procedimento os tecidos foram fixados em Bouin por 24h, seguidos de desidratação em séries crescentes de álcoois, clarificada em xilol e incluídos em parafina. Finalmente, foram confeccionadas lâminas com cortes de três a cinco micrômetros (μm) de espessura e coradas com hematoxilina-eosina (HE).

Com auxílio de microscópio Lederer-Avancini® LA/146^a, observou-se as alterações histopatológicas obtendo-se dois parâmetros, o VMA - Valor Médio de Alterações e o IAH - Índice de Alterações Histopatológicas.

Os cortes histológicos foram classificados segundo as lesões encontradas, em três níveis conforme a presença e distribuição dessas lesões: nível 1, ausência de alterações histopatológicas; nível 2, ocorrência de lesões pontualmente localizadas, e nível 3, lesões amplamente distribuídas pelo órgão de acordo com Schwaiger et al. (1997) determinando assim o VMA. Para cada nível supracitado as seguintes alterações foram investigadas, conforme Camargo e Martinez (2007):

Nível 1: Edema intercelular, hipertrofia nuclear, hipertrofia celular, atrofia celular, núcleos na periferia da célula, vacuolização citoplasmática;

Nível 2: Hiperplasia, infiltração, vacuolização nuclear, degeneração nuclear, núcleos picnóticos, congestão, degeneração citoplasmática;

Nível 3: Necrose focal, necrose total.

Para calcular o IAH as alterações foram classificadas quanto à gravidade das lesões, os valores obtidos através da fórmula $\text{IAH} = (10^0 \times \sum 1) + (10^1 \times \sum 2) + (10^2 \times \sum 3)$, foram categorizados em cinco estágios de acordo com o comprometimento do órgão segundo Paulino et al. (2014): 0 a 10 indicam um funcionamento normal do órgão; 11 a 20 indicam danos de leves a moderados no órgão; de 21 a 50 indicam danos de moderados a severos e, acima de 100, indicam danos irreparáveis no órgão.

Utilizou-se ANOVA Kruskal-Wallis, teste de Student-Newman-Keuls (BioEstat® 5.3), para realizar as análises estatísticas.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise dos parâmetros abióticos, os valores encontrados apresentaram-se de acordo com o determinado pela Resolução do CONAMA 357/2005 para ambientes aquáticos de Classe 2. Apenas o valor de amônia no Tratamento II, riacho Tourão, durante a estação chuvosa, encontrava-se acima do determinado com 15 mg/L / pH 6,3 onde, o limite segundo essa resolução é 3,7 mg/L NH₃, para pH \leq 7,5. Esse aumento

pode estar relacionado a presença de esgotos domésticos lançados recentemente no corpo d'água, uma vez que essa relação pode ser constatada pelo aumento da amônia, que quando na sua forma livre, nitrogênio amoniacal (NH₃), é tóxica aos peixes e em grandes quantidades podem causar sufocamento desses (FAY & SILVA, 2006).

Com relação à análise histopatológica, observou-se a ocorrência de alterações nos fígados de *A. lacustris* contemplando todos níveis, de acordo com Camargo e Martinez (2007). Dentre as patologias encontradas que correspondem ao nível 1, foi observado hipertrofia celular, núcleo periférico e vacuolização citoplasmática; entre as que correspondem ao nível 2 observou-se congestão, degeneração citoplasmática, degeneração nuclear, e núcleo picnótico. Adicionalmente, observou-se necrose focal, correspondente ao nível 3 (Figura 2).

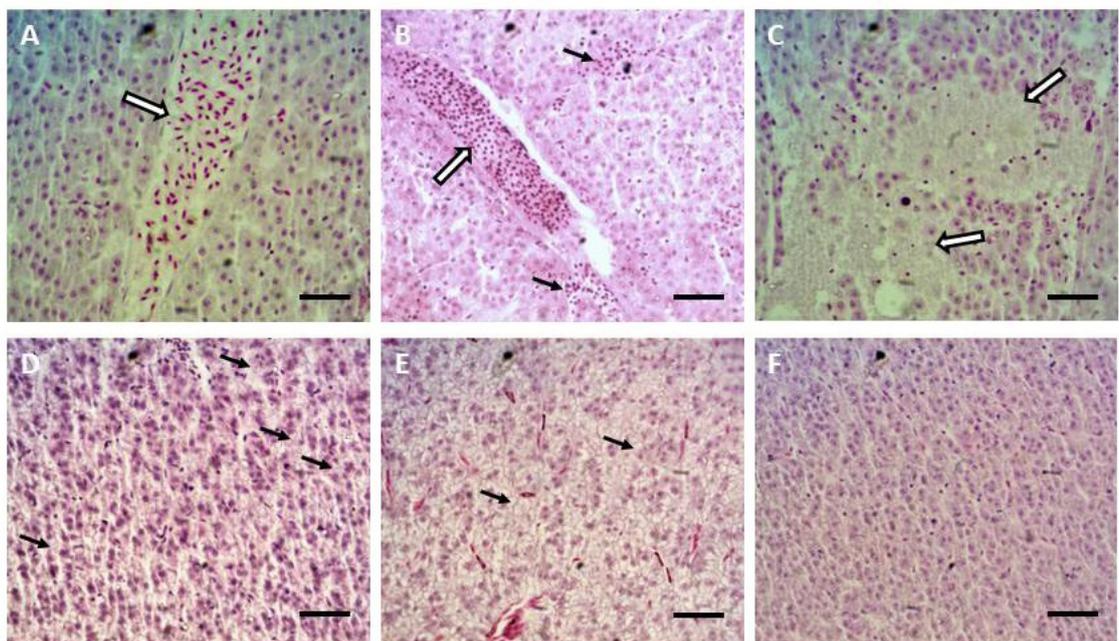


Figura 2- Hepatócitos de *Astyanax lacustris* coletados em três áreas de efluentes do Rio São Francisco. A – Vasos congestionados (seta branca); B – Vasos congestionados (seta branca) tecido congestionado (seta preta); C – Necrose (setas brancas); D – Núcleo picnótico (seta preta); E – Vacuolização dos hepatócitos (seta preta); F – Fígado normal. Aumento de 40x, barra de escala de 10 μ m.

No período seco as alterações mais frequentes foram a congestão (37%) e núcleo picnótico (18%). No período chuvoso a congestão (44%) seguido de vacuolização citoplasmática (23%). Nimet et al. (2018) encontraram resultados semelhantes ao observarem maior ocorrência de congestão e vacuolização citoplasmática em peixes de riachos rurais e urbanos na bacia do baixo rio Iguaçu.

A congestão é caracterizada pelo aumento de células sanguíneas em sinusóides e vênulas hepáticas e tem sido associado à exposição ao cobre, bem como foi observado em peixes coletados em áreas que recebem altas cargas de efluentes domésticos (ROCHA et al., 2010 apud ARELLANO et al., 1999, NESKOVIC et al., 1996). No entanto, para os ecossistemas aquáticos, existem vários estressores que

podem ser responsáveis por causar reações irritantes em peixe. Podendo dessa forma, a origem das patologias de fígado serem associados a vários poluentes presentes nos ecossistemas aquáticos uma vez que recebem diversas influências (DANE & SISMAN, 2017).

Em situações de estresse o glicogênio presente nos hepatócitos pode ser consumido e reduzido, restando por fim os vacúolos citoplasmáticos, uma vez que este composto constitui a reserva de glicose que fornecerá mais energia em tais situações, mas também podem sugerir danos metabólicos associados a águas contaminadas se estes vacúolos estiverem em grande quantidade (CAMARGO & MARTINEZ, 2007). De acordo com Albinati et al. (2009), a ausência de glicogênio pode indicar estresse químico, o qual foi observado em peixes *Leporinus macrocephalus*, expostos ao herbicida Roundup®, após a coloração de PAS dos tecidos hepáticos.

Quanto aos tratamentos durante o período seco, o maior número de alterações foi observado nos Tratamentos do riacho Tourão e Industrial (26%), o efluente ETE apresentou 18%, enquanto que o Negativo apresentou 13%, sugerindo maior potencial citotóxico de efluentes agrícolas (Tratamento II) e industrial (Tratamento III).

Porém, o mesmo cenário não foi observado no período chuvoso, onde a frequência de alterações mostrou-se maior no Tratamentos I - ETE (26%), Tratamento III - Industrial (24%), ficando o Tratamento II – Riacho Tourão com o menor índice (18%). Ressalta-se que todos os valores se encontraram abaixo do controle positivo (38%).

Considerando o IAH, no período seco, os tratamentos I e III (ETE e Industrial) apresentaram diferenças significativas quando comparados ao grupo controle negativo ($p < 0,05$), sugerindo a presença de potencial citotóxico para ambos os efluentes, doméstico e industrial.

Por sua vez, o IAH apresentou valores baixos para o tratamento II - Tourão, não havendo diferença significativa quando comparado ao controle negativo. Apesar das lesões estarem presentes e ter sido evidenciado uma citotoxicidade mais elevada na estação seca (26%), essas estão enquadradas no nível 2, o que diminuiu consideravelmente o valor do IAH, principalmente pela ausência de necrose.

A ausência de lesões irreversíveis não isenta a ação citotóxica do ambiente, uma vez que a característica do meio pode favorecer a sua deposição no sedimento subaquático, sendo a bioacumulação a principal forma de disponibilizá-los para os organismos, fazendo com que a necessidade de exposição seja maior para haver alterações mais graves em biomarcadores.

Para o período chuvoso a diferença significativa ($p < 0,05$) manteve-se entre os Tratamentos I e III – ETE e industrial, respectivamente, comparado ao controle negativo. Entre os Tratamentos II e o controle positivo, observou-se diferença significativa entre as amostras ($p < 0,05$), permanecendo dessa forma menor toxicidade para o ponto do riacho Tourão. A partir dessa informação, pode-se inferir que os Tratamentos I e III possuem graves potenciais hepatotóxicos, apresentando resultado semelhantes em ambas estações sazonais, comprovado pelos resultados obtidos no presente trabalho.

4 | CONCLUSÃO

Histopatologia em fígado de *Astyanax lacustris* apresenta-se como bom biomarcador de contaminação aquática. Efluentes domésticos provenientes do Tratamento II, bem como efluentes industriais referentes ao Tratamento III, oferecem risco à saúde ambiental aquática do trecho estudado, dado o maior número de alterações histopatológicas encontradas em fígados de *A. lacustris* e da diferença significativa do Índice de Alterações Histopatológicas (IAH). O Riacho Tourão apresenta potencial citotóxico para essa biota, sendo notadas alterações moderadas na espécie estudada. Não houve diferença significativa entre os períodos climáticos analisados.

REFERÊNCIAS

ALBINATI, A.C.L.; MOREIRA, E.L.T.; ALBINATI, R.C.B.; CARVALHO, J.V.; DE LIRA, A.D.; SANTOS, G.B.; VIDAL, L.V.O.; **Biomarcadores histológicos - toxicidade crônica pelo Roundup em piauçu (*Leporinus macrocephalus*)**; Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.61, n.3, p.621-627, 2009.

BALULA, T. L. A.; “**Avaliação dos efeitos histológicos ao nível das brânquias e fígado no peixe mosquito (*Gambusia holbrooki*) após uma exposição a cloreto de benzalcônio**”, Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, 2011.

BENZE, T. P., M. M. SAKURAGUI, L. H. DE PAULA ZAGO, and M. N. FERNANDES. **Sub chronic exposure to diflubenzuron causes health disorders in neotropical freshwater fish, *Prochilodus lineatus***. Environmental Toxicology, 2014.

CAMARGO, M. M. P.; MARTINEZ, C.B.R.; **Histopathology of gills, kidney and liver of a Neotropical fish caged in an urban stream**; Neotropical Ichthyology, 5(3):327-336; 2007.

DANE, H. e SISMAN, T. **A histopathological study on the freshwater fish species chub (*Squalius cephalus*) in the Karasu River, Turkey**. Turkish Journal of Zoology, p. 1-11. 2017.

FAY, E. F.; SILVA, C.M.M.S Índice De Uso sustentável da água (ISA-Água) na região do sub-médio São Francisco. Jaguariuna: Embrapa Meio Ambiente, 2006.

LINS, J. A. P. N.; KIRSCHNIK, P. G.; QUEIROZ, V. S.; CIRIO, S. M.; **Uso de peixes como biomarcadores para monitoramento ambiental aquático**; Rev. Acad., Ciênc. Agrár. Ambient., v. 8, n. 4, p. 469-484; Curitiba, 2010.

NELSON, J. S.; **Fishes of the world**; Canadá: Wiley, 2006.

NEŠKOVIĆ, N.K.; POLEKSIĆ, V.; ELEZOVIĆ, I.; KARAN, V.; BUDIMIR, M. **Biochemical and histopathological effects of glyphosate on carp, *Cyprinus carpio* L.** Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, v. 56, n. 2, p. 295-302, 1996.

NIMET, J. N.; AMORIM, J. P. A.; DELARIVA, R. L.; **Histopathological alterations in *Astyanax bifasciatus* (Teleostei: Characidae) correlated with land uses of surroundings of streams**; Neotropical Ichthyology, 16(1): e170129, 2018.

RAMSDORF, W.; “**Utilização de duas espécies de *Astyanax* (*Astyanax* sp b e *A. altiparanae*) como bioindicadores de região contaminada por agrotóxico (fazenda Cangüiri – UFPR)**”.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Genética, 2007.

ROCHA, R. M.; COELHO, R. P.; MONTES, C. S., SANTOS, S. S. D.; FERREIRA, M. A. P.; **Avaliação histopatológica do fígado de *Brachyplatystoma rousseauxii* (castelnau, 1855) da baía do Guajará, Belém, Pará**, Ci. Anim. Bras., v. 11, n. 1, p. 101-109, jan./mar.; Goiânia, 2010.

SILVA, J. M. C.; LEAL, I. R.; TABARELLI, M.; **Caatinga - The Largest Tropical Dry Forest Region in South America**, ed. Springer, Suíça, 2017.

INCIDÊNCIA DE PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS NO EXAME PARASITOLÓGICO REALIZADO NO LABORATÓRIO CENTRAL DE BIOMEDICINA NO PRIMEIRO SEMESTRE DE 2018

Luana Tenorio Olímpio

Universidade Tiradentes (UNIT)

Aracaju - SE

Flávia Karen Carvalho Garcia

Universidade Tiradentes (UNIT)

Aracaju - SE

Larissa Lisboa Rêgo Brito

Universidade Tiradentes (UNIT)

Aracaju - SE

Janaína Fontes Ribeiro

Universidade Tiradentes (UNIT)

Aracaju - SE

Marcos Emanuel Vilanova da Costa

Universidade Tiradentes (UNIT)

Aracaju - SE

Leonan Oliveira de Souza

Universidade Tiradentes (UNIT)

Aracaju - SE

José Hugo Romão Barbosa

Universidade Tiradentes (UNIT)

Aracaju - SE

RESUMO: As enteroparasitoses, podem dar-se como assintomáticas em alguns casos ou até mesmo manifestar danos como obstrução intestinal, dores abdominais, febre, náuseas e até episódios de anemia. A sua forma de transmissão é variada, indo da ingestão de água e alimentos contaminados, contato

direto, à fatores socioeconômicos. O presente trabalho teve como objetivo notificar o índice de positividade de protozoários e helmintos em amostras a fim de chamar atenção para uma política mais eficaz na profilaxia das parasitoses intestinais. Utilizou-se a metodologia de Lutz/Hoffman para analisar as amostras recebidas no laboratório, no período de janeiro a junho de 2018. Os dados foram tabulados pelo programa microsoft excel 2010 durante o primeiro semestre de 2018. Dentre as 3.603 amostras, 517 (14,3%) foram positivas e 3.089 (85,7%), negativas. Dentre as amostras positivas, 500 casos (96,7%) foram positivos para protozoários e apenas 17 (3,3%) para helmintos. O grupo dos protozoários que obtiveram uma maior incidência respectivamente foram: *E. coli* (145 casos), *E. nana* (288 casos), *G. lamblia* (36 casos) e *E. histolytica/dispar* (31 casos). Já no grupo dos helmintos, *S. mansoni* (7 casos), *E. vermicularis* (7 casos), *A. lumbricoides* (2 casos) e por fim, *T. trichiuria* (1 caso). É perceptível o alto índice de protozoários na totalidade de amostras positivas se comparado aos helmintos. Há evidentemente um grande leque de opções que configuram esses altos índices. Desde a susceptibilidade da população, seja por falta de assistência médica e promoção de saúde, a fatores educacionais.

PALAVRAS-CHAVE: Enteroparasitoses; Profilaxia; Incidência; Prevenção;

ABSTRACT: The intestinal parasites, can be given as asymptomatic in some cases or even show damage such as intestinal obstruction, abdominal pain, fever, nausea and even episodes of anemia. Its mode of transmission is varied, ranging from ingestion of contaminated food and water, direct contact, to socioeconomic factors. This study aimed to notify the positivity rate of protozoa and helminths in samples in order to draw attention to a more effective policy on prevention of intestinal parasites. We used the Lutz / Hoffman methodology to analyze the samples received at the laboratory, in the period from January to June 2018. The data were tabulated by microsoft excel 2010 program during the first half of 2018. Among the 3,603 samples, 517 (14, 3%) and 3089 were positive (85.7%) negative. Among the positive samples, 500 cases (96.7%) were positive for protozoa and only 17 (3.3%) to helminths. The group of protozoa which had a higher incidence were respectively: *E. coli* (145 cases), *E. nana* (288 cases), *G. lamblia* (36 cases) and *E. histolytica / dispar* (31 cases). In the group of helminth, *Schistosoma mansoni* (7 cases), *E. vermicularis* (7 cases), *Ascaris lumbricoides* (2 cases) and finally, *T. trichiuria* (1 case). It is noticeable the high rate of protozoa in all positive samples compared to helminths. There are of course a wide range of options that set these high rates. Since susceptividade of the population, either for lack of medical care and health promotion, educational factors. The group of protozoa which had a higher incidence were respectively: *E. coli* (145 cases), *E. nana* (288 cases), *G. lamblia* (36 cases) and *E. histolytica / dispar* (31 cases). In the group of helminth, *Schistosoma mansoni* (7 cases), *E. vermicularis* (7 cases), *Ascaris lumbricoides* (2 cases) and finally, *T. trichiuria* (1 case). It is noticeable the high rate of protozoa in all positive samples compared to helminths. There are of course a wide range of options that set these high rates. Since susceptividade of the population, either for lack of medical care and health promotion, educational factors. The group of protozoa which had a higher incidence were respectively: *E. coli* (145 cases), *E. nana* (288 cases), *G. lamblia* (36 cases) and *E. histolytica / dispar* (31 cases). In the group of helminth, *Schistosoma mansoni* (7 cases), *E. vermicularis* (7 cases), *Ascaris lumbricoides* (2 cases) and finally, *T. trichiuria* (1 case). It is noticeable the high rate of protozoa in all positive samples compared to helminths. There are of course a wide range of options that set these high rates. Since susceptividade of the population, either for lack of medical care and health promotion, educational factors. *vermicularis* (7 cases), *Ascaris lumbricoides* (2 cases) and finally, *T. trichiuria* (1 case). It is noticeable the high rate of protozoa in all positive samples compared to helminths. There are of course a wide range of options that set these high rates. Since susceptividade of the population, either for lack of medical care and health promotion, educational factors. *vermicularis* (7 cases), *Ascaris lumbricoides* (2 cases) and finally, *T. trichiuria* (1 case). It is noticeable the high rate of protozoa in all positive samples compared to helminths. There are of course a wide range of options that set these high rates. Since susceptividade of the population, either for lack of medical care and health promotion, educational factors.

KEYWORDS: intestinal parasites; Prophylaxis; Incidence; Prevention;

INTRODUÇÃO

Entende-se por parasitoses doenças causadas por microorganismos sejam eles vermes, bactérias, vírus ou protozoários que ao entrarem no organismo humano ou de outro animal, encontram situações favoráveis para a sua sobrevivência, reprodução e nutrição. Estes têm ação espoliativa que se oferecerem risco a integridade fisiológica do hospedeiro, é considerado assim, patogênicos.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as parasitoses estão entre as doenças mais comuns do mundo que afetam tanto a região rural quanto a urbana. A sua variação depende de muitos fatores que vão da espécie do parasita às condições imunológicas do hospedeiro.

As disfunções causadas por protozoários ou helmintos, também conhecidas por enteroparasitoses que são causadas mais fortemente por helmintos e protozoários e se localizam no aparelho digestivo do hospedeiro, podem dar-se como assintomáticas em alguns casos ou até mesmo manifestar danos peculiares como alterações no equilíbrio nutricional, sangramento e obstrução intestinal, dores abdominais acompanhadas de vômito, febre, prolapso retal, náuseas e até episódios de anemia.

A sua forma de transmissão é variada, indo da ingestão de água e alimentos contaminados, contato direto, à fatores socioeconômicos como falta de saneamento básico em áreas principalmente carentes. A imunidade do hospedeiro, carga parasitária e características biológicas do parasito são fatores importantes que interferem na sintomatologia e até mesmo na forma de tratamento.

Essas disfunções causadas pelas enteroparasitoses atingem ainda hoje variadas faixas etárias, no entanto, o grupo que ainda contém maior vulnerabilidade ainda é a população infantil. Seja por falta de instrução e conhecimento acerca dos princípios básicos de higiene, constante contato direto com o solo ou até mesmo por apresentarem um sistema imunológico menos apto e resistente.

A maioria dos casos notificados é decorrente da aglomeração populacional em ambientes impróprios e com escassez de higiene, êxodo rural e falta de conhecimento da população sobre quais medidas preventivas e até mesmo profiláticas tomar diante do ocorrido. Estudos apontam que os parasitas mais comuns que acometem essa população vulnerável são os *Ascaris lumbricoides*, *Entamoeba histolytica*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura* e *Giardia lamblia*.

O presente trabalho teve como objetivo notificar o índice de positividade de protozoários e helmintos em amostras para a realização do exame parasitológico no laboratório central de Biomedicina, localizado em Aracaju/SE, a fim de chamar atenção para uma política mais eficaz e acessível.

METODOLOGIA

Tratou-se de uma pesquisa exploratória de caráter longitudinal a partir de informações obtidas no Laboratório Central de Biomedicina localizado em Aracaju/SE. Utilizou-se a metodologia de Lutz/Hoffman para analisar as amostras recebidas no laboratório, no período de janeiro a junho de 2018, respeitando a metodologia para melhor seguridade do resultado final, através da visualização em lâminas por meio da microscopia convencional posterior à técnica. Todos os dados após repetidos e confirmados foram tabulados pelo programa Microsoft Excel 2010 durante o primeiro semestre de 2018.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Dentre as 3.603 amostras recebidas no primeiro semestre de 2018, 517 (14,3%) foram positivas e 3.089 (85,7%), negativas. Quanto às amostras positivas, 500 casos (96,7%) foram totalizados para protozoários e apenas 17 (3,3%) para helmintos.



Figura 1: Percentual de amostras positivas e negativas

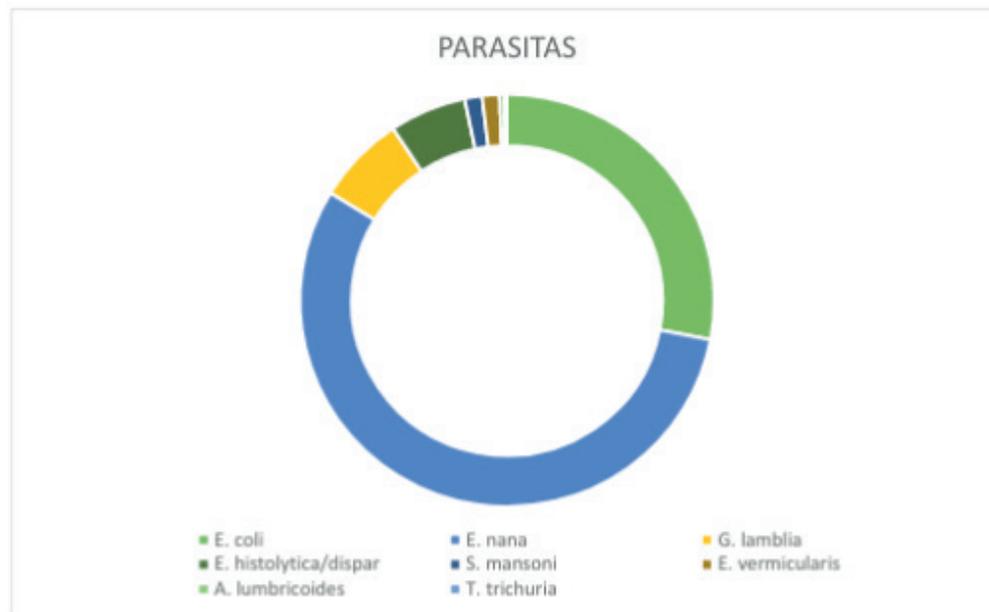


Figura 2: Número de casos de cada parasita encontrado no primeiro semestre de 2018.

O grupo dos protozoários que obtiveram uma maior incidência respectivamente foram: *E. coli* (145 casos), *E. nana* (288 casos), *G. lamblia* (36 casos) e *E. histolytica/dispar* (31 casos). No grupo dos helmintos, *S. mansoni* (7 casos), *E. vermicularis* (7 casos), *A. lumbricoides* (2 casos) e por fim, *T. trichiuria* (1 caso).

É perceptível o alto índice de protozoários na totalidade de amostras positivas se comparado aos helmintos. Este é um fator que chama a atenção devido à alta probabilidade de desenvolvimento de sintomatologias características ou até mesmo similares em um grupo considerado de risco, já que até o mecanismo de transmissão é similar, comprometendo assim toda a terapêutica do paciente e aumentando as chances de complicações e avanço da patologia se realizado um diagnóstico errôneo.

Como demonstrado nos resultados acima, há uma grande diversidade de parasitas que são capazes de infectar o humano, por isso a maior necessidade em uma avaliação correta sobre a possível etiologia da parasitose, assim como a espécie encontrada, clima do ambiente para melhor direcionamento para descarte da possibilidade de serem geohelmintos ou não, hábitos de higiene, presença ou ausência de serviços de esgoto, abastecimento de água e até mesmo a condição econômica da comunidade já que as formas de contaminação apresentam fortes relações sociodemográficos e ambientais.

As medidas cabíveis de tratamento e profilaxia vão além do agente patogênico em si, mas sim de todo o contexto pelo qual o paciente se encontra, pois este que vai determinar toda a sua terapêutica para que a mesma seja mais otimizada e eficaz.

CONCLUSÕES

Há evidentemente um grande leque de opções que configuram esses altos

índices identificados ao longo do trabalho que vai da susceptibilidade da população, seja por falta de assistência médica e promoção de saúde, a fatores educacionais. Nota-se assim, que a prevenção ainda é o melhor caminho a seguir para evitar as parasitoses intestinais. As práticas de educação em saúde podem ser melhor inseridas e de forma acessível às populações mais carentes com o objetivo de melhor conscientizá-los sobre os fatores de risco e suas consequências.

REFERÊNCIAS

Barra M, Bustos L, Ossa X. **Desigualdad en la prevalência de parasitosis intestinal en escolares de una escuela urbana y dos rurales de la comuna de Puerto Montt.** Rev. Méd. Chile. 2016; 144(7): 886-93.

BIANCHINI, R. A. et al. **Enteroparasitoses: Prevalência em centro de educação infantil na cidade de Maringá, Paraná, Brasil.** Revista Uningá Review, v. 24, n. 3, 2018.

BRAGAGNOLLO, G. R. et al. **Intervenção educacional sobre enteroparasitoses: um estudo quase experimental.** Revista Cuidarte, v. 9, n. 1, p. 2030-2044, 2018.

COLLI, C. M. et al. **Prevalence and risk factors for intestinal parasites in food handlers, southern Brazil.** Int. J. environ. health res., Abingdon, v. 24, n. 5, p. 450-458, 2014.

DE LIMA OLIVEIRA, C. et al. **Enteroparasitoses e aspectos socioeconômicos em pacientes alcoolistas.** Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v. 17, n. 3, p. 345-349, 2018.

FREIRE, M. B. B. et al. **A extensão como estratégia no combate das enteroparasitoses em comunidade pré-escolar.** Interfaces-Revista de Extensão da UFMG, v. 6, n. 2, p. 373-394, 2018.

INFECTION BY KOCH'S BACILLUS AS A CAUSE OF AORTITIS EXTENSIVE TUBERCULOSIS: A CASE REPORT

**Thiago de Oliveira Silva,
Paula Araruna Bertão
Germana Ribeiro Araújo Carneiro de
Lucena
Jeann Carlos de Oliveira Santiago
Thiago de Oliveira Silva**

Background: The discovery of mycobacterium tuberculosis by Robert Koch in 1882 revealed to the world one of the most prevalent infectious-contagious diseases in modern society, especially in developing countries: tuberculosis. This disease more often affect the lungs, but van affect other regions of the body.

Case Report: J.T.S 21 years old, female, natural and from the interior of Pernambuco. She reported pain in left hypochondrium, nocturnal sweating, and cutaneous mucosal pallor since 4 months ago. In addition, she has dry cough with worsening at night, dyspnea on moderate exertion and claudication of lower limbs. Denied fever or weight loss. Laboratory tests and abdominal USG were requested in UBS with evidence of hypochromic microcytic anemia and splenomegaly, respectively, being transferred to Recife for diagnostic investigation. During hospitalization, the patient developed persistent abdominal pain, and a new abdominal USG

was performed showing hepatosplenomegaly, without further alterations. Further laboratory tests, including serum serologies for HIV, VDRL and viral hepatitis were normal. Contrast tomography of the chest and abdomen was performed, revealing parietal thickening of the thoracoabdominal aorta to the iliac bifurcation, multiple retroperitoneal lymph node enlargement and involving the aorta, inferior vena cava, celiac trunk and superior mesenteric trunk. The possibility of vasculitis was discarded after clinical analysis and IgG4-related disease was discarded after dosing of IgG4 within normality. Before the differential diagnosis flowchart for aortitis, Gene-Xpert (FOI GENE-EXPERT OU PCR?) was requested for Tuberculosis of blood and urine, with positive result for urinary dosage. Due to the high specificity of urinary CRP, the diagnosis of aortitis with retroperitoneal fibrosis secondary to infection with extrapulmonary tuberculosis was established and treatment with the recommended regimen Rifampicin, Isoniazid, Pyrimethamine and Etambutol was started. Patient presented an important improvement in the symptomatology already in the first weeks of the treatment, being discharged asymptomatic with therapeutic programming of 12 to 18 months and new imaging tests after 6 months.

Conclusion: In Brazil, despite numerous academic research and publicity campaigns aimed at combating and reporting this disease, tuberculosis continues to present itself as a public health problem. Thus, in a country of high prevalence such as Brazil, it is imperative that medical professionals attend to a complete clinical approach, increasing the diagnostic possibility in face of typical or atypical manifestations of this disease.

LUXAÇÃO CONGÊNITA DE JOELHO: UM RELATO DE CASO

Matheus Magno da Silva Néó

Discente do curso de Medicina do Centro
Universitário INTA, UNINTA
Sobral- Ceará

Tânia Santi Monteiro do Amaral

Docente do curso de Medicina do Centro
Universitário INTA, UNINTA
Sobral- Ceará

Michele Maria Martins vasconcelos

Discente do curso de Medicina do Centro
Universitário INTA, UNINTA
Sobral- Ceará

Frederico Eduardo Ribeiro Bezerra Monteiro

Discente do curso de Medicina do Centro
Universitário INTA, UNINTA
Sobral- Ceará

Lucas Lima Ellery

Discente do curso de Medicina do Centro
Universitário INTA, UNINTA
Sobral- Ceará

Francisco Wellington Lopes Guimarães Filho

Discente do curso de Medicina do Centro
Universitário INTA, UNINTA
Sobral- Ceará

Felipe Câmara Barros Pinto

Discente do curso de Medicina do Centro
Universitário INTA, UNINTA
Sobral- Ceará

Alexandre Mourão Feitosa Freitas

Discente do curso de Medicina do Centro

Universitário INTA, UNINTA
Sobral- Ceará

Vitoria Souto Galvão de França

Discente do curso de Medicina do Centro
Universitário INTA, UNINTA
Sobral- Ceará

RESUMO: INTRODUÇÃO: A luxação congênita do joelho (LCJ) é uma anomalia rara, presente ao nascimento, que se integra no grupo das deformidades de hiperextensão do joelho, sendo característico desta patologia o deslocamento anterior da tíbia em relação ao fêmur com graus variáveis de perda de contato entre estas duas superfícies articulares. Apresenta uma incidência de 1:100000 nascidos-vivos. A maioria ocorre de forma esporádica, com alguns casos familiares. É mais comum no sexo feminino, na proporção de 10:3. Um terço dos casos é bilateral, e os restantes com igual atingimento à direita e esquerda. Em geral, o diagnóstico é estabelecido imediatamente após o nascimento. O tratamento pode ser conservador ou cirúrgico. **OBJETIVO:** Relatar um caso de luxação congênita de joelho unilateral diagnosticado em um hospital de referência na cidade de Sobral/CE. **RELATO DE CASO:** Recém-nascido termo, sexo feminino, peso adequado para idade gestacional, sem fatores de risco para infecção neonatal, nascido de parto cesáreo

dia 01/08/18 às 22:40 com APGAR 9/9. Genitora realizou 14 consultas pré-natais; apresentou síndrome hipertensiva gestacional. Sorologias de rotina negativas. Sem alterações nas ultrassonografias prévias. Ao nascimento foi evidenciado malformação em joelho esquerdo, com hiperextensão de joelho, compatível com luxação congênita de joelho unilateral. Foi solicitado radiografia do mesmo, constatando malformação. Recebeu alta 2 dias após o nascimento com orientação quanto acompanhamento com ortopedista pediátrico. **DISCUSSÃO:** A luxação congênita do joelho é uma patologia rara que representa um desafio terapêutico. **CONCLUSÃO:** A luxação congênita de joelho por ser uma patologia de baixa incidência carece de artigos científicos a seu respeito.

PALAVRAS-CHAVE: Luxação congênita de quadril. Ortopedia. Pediatria.

CONGENITAL DISLOCATION OF THE KNEE: A CASE REPORT

ABSTRACT: **INTRODUCTION:** Congenital dislocation of the knee (LCJ) is a rare anomaly, present at birth, which is part of the group of knee hyperextension deformities, being characteristic of this pathology the anterior displacement of the tibia in relation to the femur with variable degrees of loss of between these two joint surfaces. It has an incidence of 1: 100,000 live births. Most occur sporadically, with some family cases. It is more common in females, in the proportion of 10: 3. One third of the cases are bilateral, and the others with equal right and left hit. In general, the diagnosis is established immediately after birth. Treatment may be conservative or surgical. **OBJECTIVE:** To report a case of unilateral congenital knee dislocation diagnosed at a referral hospital in the city of Sobral / CE. **CASE REPORT:** term newborn, female, adequate weight for gestational age, without risk factors for neonatal infection, born cesarean delivery on 08/01/18 to 22:40 with APGAR 9/9. Genitora performed 14 prenatal consultations; presented gestational hypertensive syndrome. Negative routine serologies. No alterations in previous ultrasonography. At birth, there was evidence of left knee malformation, with knee hyperextension, compatible with unilateral congenital dislocation of the knee. An x-ray of the patient was requested, confirming malformation. She was discharged 2 days after birth with follow-up orientation with pediatric orthopaedist. **DISCUSSION:** Congenital dislocation of the knee is a rare pathology that represents a therapeutic challenge. **CONCLUSION:** Congenital dislocation of the knee because it is a low incidence pathology lacks scientific articles about it.

KEYWORDS: Congenital dislocation of the knee. Orthopedics. Pediatrics

1 | INTRODUÇÃO

A luxação congênita do joelho (LCJ) é uma anomalia rara, presente ao nascimento, que se integra no grupo das deformidades de hiperextensão do joelho, sendo característico desta patologia o deslocamento anterior da tíbia em relação ao fêmur com graus variáveis de perda de contato entre estas duas superfícies articulares.

Essa patologia pode surgir de forma isolada, associada a malformações dos membros inferiores, ou em síndrome polimalformativa.(LOPES; BECKERT, 2013) A associação mais frequente a outras anomalias musculoesqueléticas são a displasia de anca e o pé equino-varo. Apresenta uma incidência de 1:100000 nascidos-vivos. A maioria ocorre de forma esporádica, com alguns casos familiares. É mais comum no sexo feminino, na proporção de 10:3. Um terço dos casos é bilateral, e os restantes com igual atingimento à direita e esquerda. Em geral, o diagnóstico é estabelecido imediatamente após o nascimento. As ultrassonografias pré-natais podem fazer suspeitar o diagnóstico ao mostrar espessamento focal na área de fibrose do músculo quadríceps femoral e uma área anormal, hiperecogênica na porção distal do mesmo.(NAKAMATA et al., 2002). A ressonância nuclear magnética é um bom exame para avaliar o grau de fibrose do quadríceps e os ligamentos envolvidos. Pode ser classificadae 3 graus: genus recurvatum (hiperextensão do joelho superior a 15°; conservada a capacidade de flexão completa); subluxação anterior da tíbia sobre o fêmur (hiperextensão do joelho superior a 15°; flexão limitada do joelho a partir da posição neutra; resistência ou instabilidade à flexão) e luxação anterior (joelho luxado anteriormente, normalmente sem flexão e instável). (ARAÚJO; ALMEIDA, 2012). O tratamento pode ser conservador ou cirúrgico. A escolha depende da gravidade da luxação, idade do paciente e da presença de outras deformidades associadas.(ARAÚJO; ALMEIDA, 2012) De acordo com a resolução 510/16 do Ministério da Saúde, este tipo de trabalho dispensa apreciação de comitê de ética em pesquisa com humanos.

2 | OBJETIVO

Relatar um caso de luxação congênita de joelho unilateral diagnosticado em um hospital de referência na cidade de Sobral/CE.

3 | RELATO DE CASO

Recém-nascido termo, sexo feminino, peso adequado para idade gestacional, sem fatores de risco para infecção neonatal, nascido de parto cesáreo dia 01/08/18 às 22:40 com APGAR 9/9. Genitora realizou 14 consultas pré-natais; apresentou síndrome hipertensiva gestacional. Sorologias de rotina negativas. Sem alterações nas ultrassonografias prévias. Ao nascimento foi evidenciado malformação em joelho esquerdo, com hiperextensão de joelho, compatível com luxação congênita de joelho unilateral. Foi solicitado radiografia do mesmo, constatando malformação. Recebeu alta 2 dias após o nascimento com orientação quanto acompanhamento com ortopedista pediátrico.

4 | DISCUSSÃO

A luxação congênita do joelho é uma patologia rara que representa um desafio terapêutico. Apesar de não ser consensual, a maioria dos autores defende que as deformidades de joelho devem ser corrigidas logo após o nascimento, iniciando pelo tratamento conservador. Entretanto, as LCJ mais tardias ou irredutíveis são as que apresentam maior consensualidade envolvendo técnicas de correção cirúrgica. O prognóstico funcional a longo prazo depende principalmente das comorbidades associadas.

5 | CONCLUSÃO

A luxação congênita de joelho por ser uma patologia de baixa incidência carece de artigos científicos a seu respeito, sendo de fundamental importância sua divulgação dentro da equipe da saúde para que se tenha o diagnóstico precoce e posterior correção da patologia para evitar sequelas.

REFERÊNCIAS

Bensahel H, Dal Monte A, Hjelmstedt A, Bjerkreim I, Wientroub S, Matasovic T, et al. Congenital dislocation of the knee. *J Pediatr Orthop* 1989; 9: 174-7

Cheng CC, Ko JY. Early reduction for congenital dislocation of the knee within twenty-four hours of birth. *Chang Gung Med J* 2010; 33: 266-72

Jacobsen K, Vopalecky F. Congenital dislocation of the knee. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 1-7

Kamata N, Takahashi T, Nakatani K, Yamamoto H. Ultrasonographic evaluation of congenital dislocation of the knee. *Skeletal Radiol* 2002; 31: 539-42

MELORREOSTOSE: UM RELATO DE CASO MELORHEOSTOSIS: CASE REPORT

Hanna Beatriz Avelino de Andrade

Centro Universitario de João Pessoa (Unipê)
João Pessoa-PB

Isabella Cristina Muniz Honorato

Centro Universitario de João Pessoa (Unipê)
João Pessoa-PB

José Humberto de Oliveira Lisbôa Júnior

Centro Universitario de João Pessoa (Unipê)
João Pessoa-PB

Vitor Henrique Campoy Guedes

Centro Universitario de João Pessoa (Unipê)
João Pessoa-PB

Rafaella Maria de Freitas Estrela

Centro Universitario de João Pessoa (Unipê)
João Pessoa-PB

Teresa Patricia Acebey Crespo

Centro Universitario de João Pessoa (Unipê)
João Pessoa-PB

Pablo Duarte Lima

Centro Universitario de João Pessoa (Unipê)
João Pessoa-PB

RESUMO: A melorreostose é uma doença esclerosante benigna rara, que afeta igualmente os sexos e envolve mais frequentemente o córtex de ossos longos no esqueleto apendicular e no tecido mole adjacente. A incidência é estimada em 0,9 por 1.000.000 habitantes. Clinicamente, pode ser assintomático, pois também pode

estar associado ao encurtamento dos membros, deformidade óssea, dor local e rigidez articular. “Cera de vela derretida” é um sinal radiológico clássico associado à hiperostose cortical. Apresentamos um caso observado em um ambulatório de reumatologia em João Pessoa. Paciente do sexo feminino, 69 anos de idade, com dor poliarticular, rigidez e edema, incluindo joelhos, coluna e membros superiores há 10 anos e aumento gradativo nos últimos 4 anos. Também queixou de dor nos ossos do carpo, principalmente na mão esquerda. Além dos sintomas, observa-se hiperostose irregular que afeta radiologicamente as costelas e o quinto dedo direito associado à presença de cistos subcondrais. Dessa forma, o paciente foi diagnosticado com melorreostose e solicitou-se a tomografia computadorizada para acompanhamento, a fim de melhor avaliar as alterações radiológicas e firmar o diagnóstico. Ainda, não há tratamento específico e o uso de anti-inflamatórios não esteroides e analgésicos ajuda a aliviar a dor crônica, a fim de promover a reabilitação por meio da fisioterapia. A cirurgia é indicada para os casos, incluindo contraturas e deformidades graves. Em conclusão, este relato de caso traz à luz a necessidade de melhor compreensão da fisiopatologia da melorreostose quanto à promoção de maior conhecimento

sobre a entidade.

PALAVRAS-CHAVE: Melorreostose; Osteosclerose; Hiperostose; Relatos de casos

ABSTRACT: Melorheostosis is a rare, benign sclerosing disease, that affects both genders equally and most frequently involves long bones cortices in the appendicular skeleton and adjacent soft tissue. Melorheostosis incidence is estimated to be 0,9 per 1,000,000 inhabitants. Clinically, it can be asymptomatic as it can also be associated to shortening of limbs, bone deformity, local pain and joint stiffness. “Melted candle wax” is a classic radiologic sign associated to cortical hyperostosis. We present a case observed in a rheumatology ambulatory in João Pessoa. A 69-year-old female with polyarticular joint pain, stiffness and swelling, including both knees, spine, and upper limbs that started 10 years ago and gradually increased on the last 4 years. She also complained about pain on the carpal bones, mainly on the left hand. Besides her symptoms, irregular hiperostosis is seen radiologically affecting ribs and the fifth right finger associated to the presence of subchondral cysts. Thereby, the patient was diagnosed with melorheostosis and a computed tomography scan was requested to follow-up, to better evaluate the radiological alterations and to firm the diagnostic. Despite melorheostosis being a benign disease it can cause large morbidity. Yet, there is no specific treatment and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics help to ease the chronic pain in order to promote rehabilitation through physical therapy. Surgery is indicated to those cases including contractures and severe deformities. In conclusion, this case report brings up the need of better understanding melorheostosis physiopathology concerning the promotion of further knowledge about the entity

KEYWORDS: Melorheostosis; Osteosclerosis; Hyperostosis; Case Reports

1 | INTRODUÇÃO

A melorreostose é uma rara patologia óssea benigna possuindo uma incidência de 0,9 a cada 1 milhão de habitantes. A prevalência é igual entre os sexos e é comum ocorrer na primeira infância, porém até 50% dos casos ocorrem nos primeiros 20 anos de idade [SURESH, 2010; JAIN, 2009]. Essa doença esclerosante não possui etiologia conhecida, sendo caracterizada por acometer ossos longos e tecidos moles adjacentes, de forma linear e de evolução lenta [FRANÇA, 2015; JAIN, 2009].

O diagnóstico é realizado através da clínica e das alterações radiográficas [FRANÇA, 2015]. Clinicamente o paciente pode apresentar-se assintomático e evoluir lentamente para quadros de dores crônicas, localizada e que se agrava com a mobilização do membro, associado a rigidez articular, alterações cutâneas e deformidades. A radiografia possui como achado clássico a hiperostose linear do córtex ósseo, conhecido como “cera de vela derretida” [BORGES, 2016; ALPOIM, 2012].

Apesar de tentar empregar um protocolo terapêutico para melorreostose, ainda não existe um tratamento específico para essa patologia. Por isso, a terapêutica

atual consiste em tratar de modo individual a sintomatologia, principalmente a dor crônica. Há, também, o tratamento cirúrgico para os casos severos de contratura e deformidades [FARUQI, 2014].

Portanto, o presente texto objetivo relatar um caso clínico referente a melorreostose em uma paciente de acompanhamento ambulatorial. Além disso, foi realizada uma breve revisão de literatura sobre o tema, dando ênfase na raridade e nos aspectos diagnósticos da doença.

2 | RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 69 anos, veio ao serviço ambulatorial com queixas de dores poliarticulares, de intensidade 10/10, principalmente em membro superior esquerdo, que irradiava do ombro para extremidades. Associado a dor, apresentava rigidez e edema, principalmente em joelhos, coluna e membros superiores. Esses sintomas começaram há 10 anos e aumentaram gradualmente nos últimos 4 anos. Referiu também dores em ossos do carpo, principalmente na mão esquerda. Negava febre e perda de peso ou outros sintomas associados.

Além dos sintomas já relatados, observa-se no exame físico presença de edemas em região do carpo da mão esquerda, e diminuição relativa da amplitude articular, principalmente em membros inferiores. Não apresentava alteração da temperatura ou comprometimento cutâneo.

Foi realizada radiografia, que evidenciou possível presença de hiperostose irregular em região de costelas e o quinto quirodáctilo direito, semelhante a “cera de vela derretida”, associado à presença de cistos subcondrais. Exames laboratoriais não apresentavam alterações. A TC revelou presença de calcificações difusas em articulações costocondrais de médias e baixas.

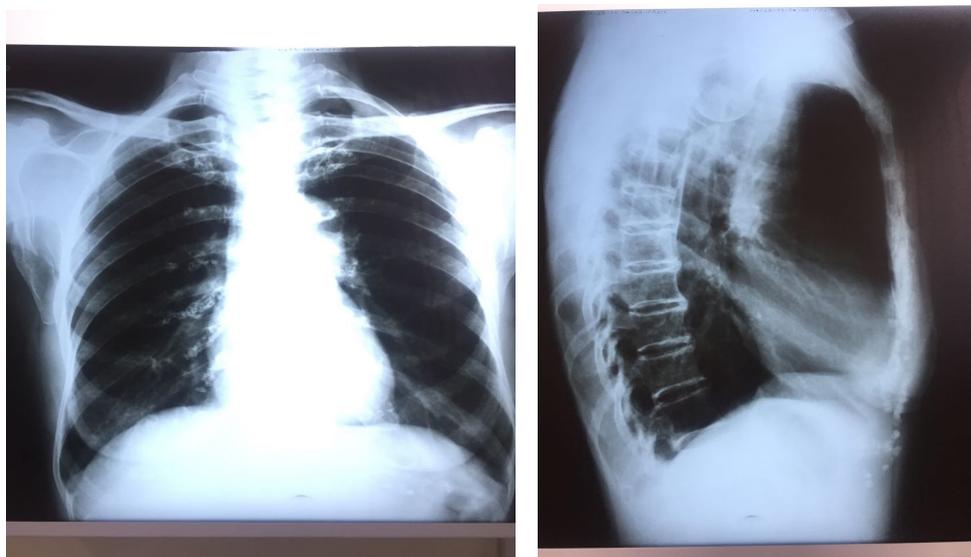


Figura 1 e 2 – Radiografias de tórax em pósterio-anterior (1) e perfil (2) demonstrando a imagem em “cera de vela derretida” em região das costelas.

A paciente é acompanhada regularmente há 2 anos pelo serviço da Reumatologia, sendo prescrito fisioterapia motora, bifosfonado e amitriptilina, que possuem como principal objetivo o controle das crises álgicas. A paciente segue com boa resposta ao tratamento.

3 | DISCUSSÃO

A melorreostose foi descrita a primeira vez em 1922 por Leri e Joanny, e o caso mais antigo relatado é pré-histórico, datando entre 4.000 a 1.500 a.C., sendo de um esqueleto do sexo feminino com 25-30 anos de idade encontrado no sítio arqueológico no norte do Chile [CHOU, 2012; SURESH, 2010]. Essa patologia é caracterizada por acometer principalmente os ossos longos do esqueleto apendicular e tecidos moles adjacentes, porém também há relatos de acometimento axial e de ossos curtos da mão e do pé. Além disso, a extremidade comumente acometida é a inferior e raramente é encontrada em ossos da coluna, crânio e face [CHOU, 2012; SURESH, 2009; JAIN, 2009].

Sua etiologia ainda permanece desconhecida, apesar de várias teorias criadas desde a descrição de Leri e Joanny. Porém, há conhecimento de que se trata de uma doença esclerosante benigna, congênita, não hereditária e rara [IZADYAR, 2012]. Apesar de ser benigna, traz grande morbidade aos pacientes.

A alteração patológica comumente descrita é o espessamento da parte cortical óssea, que clinicamente pode mostrar-se no início de forma assintomática. Porém, de forma insidiosa, pode evoluir para quadros de dores crônicas, associada a rigidez articular, deformidades ósseas e alterações cutâneas [ALPOIM 2015; FRANCA, 2015].

O diagnóstico é feito através da clínica e da alteração radiográfica. Clinicamente pode ser relatada pelos sinais clínicos de dores e edemas articulares, deformidade dos membros, parestesia e redução da amplitude do movimento [VYSKOCIL, 2015]. Radiologicamente também há um sinal clássico, a “cera de vela derretida”, que é tecnicamente descrita como hiperostose da parte cortical óssea ao longo do osso acometido [LONG, 2009]. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) também podem auxiliar no diagnóstico demonstrando alterações escleróticas com a redução do espaço medular e áreas de hipossinais em T1 e T2, respectivamente. Além disso, as alterações de partes moles podem ser vistas na TC como áreas de calcificações variadas, e na RM como imagens de sinais heterogêneos decorrentes da mineralização [FRANCA, 2015].

Não existe um tratamento específico para melorreostose, sendo, em grande parte dos casos, feito o controle sintomático do paciente com o uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais e bifosfonados [BORGES, 2016]. Quando o paciente apresenta severas contraturas e deformidades, o tratamento cirúrgico pode ser indicado [BORGES, 2016; ALPIM, 2015].

4 | CONCLUSÃO

A melorreostose é uma causa rara de doença esclerosante, que pode ser diagnóstica sem demandar gastos extenuantes, somente com a clínica do exame radiológico do paciente. Porém, é necessária uma melhor compreensão da sua fisiopatologia visando a obtenção de avanços terapêuticos, que permanece há muito tempo de forma paliativa.

REFERÊNCIAS

- ALPOIM, B.P.; RODRIGUES, M.E.G.R. et al. **Melorreostose – apresentação de um caso.** Rev Bras Ortop, v. 3, n. 48, p. 282-285, 2013.
- BORGES, R.P.; DE SOUZA, F.C. et al. **Melorreostose: Relato de Caso de uma Doença Rara.** Rev Port Ortop Traum, v. 24, n. 1, 2016.
- CHOU, S.H.; CHEN, C.H. et al. **Surgical treatment of melorheostosis: Report of two cases.** Kaohsiung Journal of Medical Sciences, v. 28, p. 285-288, 2012.
- FARUQI, T.; DHAWAN, N. et al. **Molecular, Phenotypic Aspects and Therapeutic Horizons of Rare Genetic Bone Disorders.** BioMed Research International, 2014.
- FRANCA, P.M.V.; FERREIRA, C.S. et al. **Melorreostose.** Radiol Bras, v. 48, n.1 2015
- IZADYAR, S.; GHOLAMREZANEZHAD, A. **Bone scintigraphy elucidates different metabolic stages of melorheostosis.** PanAfrican Medical Journal, 2012.
- JAIN, V.K.; ARYA, R.K. et al. **Melorheostosis: Clinicopathological Features, Diagnosis, and Management.** Orthopedics, v. 7, n. 32, 2009.
- LONG, HT.; LI, K.H.; ZHU, Y. **Case Report: Severe Melorheostosis Involving the Ipsilateral Extremities.** Clinical Orthopaedics and Related Research, v. 467, p. 2738-2743, 2009.
- SURESH, S.; MUTHUKUMAR, T.; SAIFUDDIN, A. **Classical and unusual imaging appearances of melorheostosis.** Clinical Radiology, v. 65, p. 593-600, 2010.
- VYSKOCIL, V.; JUNIOR KOUDELA, K. et al. **Incidentally diagnosed melorheostosis of upperlimb: case report.** BioMed Central, v. 2, n. 16, 2015.

MORBIMORTALIDADE DE FEBRE REUMÁTICA E VALVULOPATIA REUMÁTICA NO PERÍODO DE 2008 A 2017 NO ESTADO DO PARÁ

Ana Carolina Fonseca Tavares

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Faculdade de Medicina Belém-PA

Ana Paula Ramos de Souza

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Faculdade de Medicina Belém-PA

Caio Henrique de Souza Almeida

Centro Universitário do Pará (CESUPA)
Médico Belém-PA

João Pedro Nunes Aquime

Centro Universitário do Pará (CESUPA)
Médico Belém-PA

Leonardo Teixeira de Mendonça

Universidade do Estado do Pará (UEPA)

Médico Reumatologista

docente UNIFAMAZ

Vitória Silva Rodrigues

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ), Faculdade de Medicina Belém-PA

RESUMO: A febre reumática (FR) é uma complicação aguda não supurativa da faringoamigdalite, causada por estreptococo beta-hemolítico do grupo A, sendo uma resposta imune tardia em populações geneticamente predispostas. A cardite é a manifestação mais grave desta afecção, levando a um quadro

de cardiopatia reumática crônica (DRCC), altamente incapacitante e dispendiosa para a saúde pública. Por meio deste estudo, objetivou-se avaliar a morbimortalidade por febre reumática aguda e valvulopatia reumática no estado do Pará no período de 2008 a 2017, através de um estudo descritivo e transversal. O total de internações por FR no período estudado foi de 2.682, com predomínio do sexo feminino (1451 casos – 54%). Observou-se aumento de casos entre 2008 (173) a 2013 (338) com diminuição progressiva até 2017 (85). A faixa entre 5-19 anos, foi responsável por 662 casos (24% do total), com o restante distribuído por outras faixas etárias, especialmente dentro do intervalo de 20 a 69 anos (68%). Pôde-se inferir que a FR e a DRCC continuam apresentando elevada morbimortalidade e custo elevado. A mudança epidemiológica nos últimos anos, com menos internações por FR e aumento nos casos de valvulopatia reumática crônica especialmente até os 29 anos, demonstra um retorno de casos não diagnosticados e sem profilaxia correta, mostrando a importância da aplicação dos novos critérios modificados na realidade atual do país.

PALAVRAS-CHAVE: Febre Reumática, Indicadores de Morbimortalidade, Miocardite.

MORBIMORTALITY OF RHEUMATIC FEVER AND RHEUMATIC VALVULOPATHY IN THE PERIOD 2008 TO 2017 IN THE STATE OF PARÁ

ABSTRACT: Rheumatic fever (RF) is an acute non-suppurative complication of pharyngotonsillitis, caused by group A beta-hemolytic streptococcus, being a late immune response in genetically predisposed populations. Carditis is the most severe manifestation of this condition, leading to chronic, highly debilitating and costly chronic rheumatic heart disease (CRHD). The objective of this study was to evaluate the morbidity and mortality of acute rheumatic fever and rheumatic valvulopathy in the state of Pará from 2008 to 2017, through a descriptive and cross-sectional study. The total number of hospitalizations for RF in the period studied was 2,682, with a predominance of females (1451 cases - 54%). There was an increase in cases between 2008 (173) and 2013 (338), with a progressive decrease until 2017 (85). The range between 5-19 years was responsible for 662 cases (24% of the total), with the remainder distributed among other age groups, especially within the range of 20 to 69 years (68%). It was observed that RF and CRHD continue to present high morbidity and mortality rates besides high cost. Epidemiological change in recent years, with fewer hospitalizations due to RF and increase in cases of chronic rheumatic valvulopathy especially until the age of 29, demonstrates a return of undiagnosed cases without correct prophylaxis, showing the importance of applying the new modified criteria to the current reality from the country.

KEYWORDS: Rheumatic Fever, Indicators of morbidity and mortality, Myocarditis

1 | INTRODUÇÃO

A febre reumática (FR) é uma complicação aguda não supurativa da faringoamigdalite, causada por estreptococo beta-hemolítico do grupo A, sendo uma resposta imune tardia em populações geneticamente predispostas. A cardite é a manifestação mais grave desta afecção, levando a um quadro de cardiopatia reumática crônica (DRCC), altamente incapacitante e dispendiosa para a saúde pública.

2 | OBJETIVO

Avaliar a morbimortalidade por febre reumática aguda e valvulopatia reumática, de acordo com sexo e faixa etária, no estado do Pará no período de 2008 a 2017.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo transversal descritivo. Avaliou-se a morbimortalidade por febre reumática aguda e valvulopatia reumática no estado do Pará no período de 2008 a 2017. Foi utilizada a plataforma online TABNET vinculada ao DATASUS para coleta de dados.

4 | RESULTADOS

O total de internações por FR no período estudado foi de 2.682, com predomínio do sexo feminino (1451 casos – 54%). Observou-se aumento de casos entre 2008 (173) a 2013 (338) com diminuição progressiva até 2017 (85). A faixa entre 5-19 anos, foi responsável por 662 casos (24% do total), com o restante distribuído por outras faixas etárias, especialmente dentro do intervalo de 20 a 69 anos (68%).

As internações por DRCC foram 1.524 com queda expressiva de 2008 a 2013 (235 para 126 casos), porém com aumento de 2013 para 2016 (126 para 144 casos). Os óbitos por DRCC nessa década foram de 144, com uma taxa de mortalidade de 9,53. O sexo feminino representou a maior parte das internações, 874 casos (57,3%), e a faixa etária predominante foi entre 20-59 anos, não havendo diferença dentro desse intervalo. Em relação ao número de óbitos, houve aumento progressivo de acordo com a década de vida, 30-39 anos com 22 casos (15,2%), 27 casos entre 40-49 anos (18,7%), 50-59 anos com 28 casos (19,4%) e 32 óbitos no intervalo de 60-69 anos (22,2%). Em relação aos custos (em milhões) da FR houve aumento progressivo de 2008 a 2011 (42 para 127) com queda nos anos seguintes atingindo 24 milhões em 2017, diferentes do custo da DRCC que mostrou custo estável variando entre 160 a 210 milhões.

5 | DISCUSSÃO

A Febre Reumática apresenta-se como uma patologia atrelada a condições ambientais desfavoráveis como pobreza, acesso restringido aos serviços de saúde e má nutrição, por aumentarem a transmissão do patógeno da faringoamigdalite.

O estado do Pará tem a maior parte da sua população vivendo nessas condições, tornando-a suscetível a esta afecção. No estudo foi constatada uma maior incidência de internações por FR em pacientes na faixa etária de risco isolada (662 casos, 24% do total), porém também foram encontrados níveis altos no intervalo de 20 a 59 anos (1.509 casos 56,2% do total de internações), visto que este intervalo deveria corresponder a apenas 20% do total de casos. Tal dado aponta para um número elevado de recidivas da doença em decorrência de uma profilaxia inadequada, ou pode demonstrar um provável erro diagnóstico frente a um quadro de poliartralgia inflamatória de etiologia diferente. Também pode ser observado um número elevado de internações pela mesma afecção em idosos, na faixa etária de 60 a 69 anos, podendo ser explicada pelos mesmos pontos já destacados.

O sexo feminino manteve proporcionalmente durante os anos, uma incidência de internações por FR superior ao sexo masculino (1.451 casos, 54% do total), discordando de estudos que afirmam não haver predileção por sexo. Entretanto,

é sabido que o prognóstico é predominantemente mais desfavorável para o sexo feminino, informação que não reflete o número igual de óbitos decorrentes por FR no período estudado.

É preocupante a adesão da população de baixo nível socioeconômico à profilaxia com penicilina, seja por restrição a esses serviços de saúde ou seja por abandono do tratamento, pois a doença valvar reumática não só relacionar-se com surtos graves de FR, mas também com a recorrência desses quadros. O alto número de internações por Doença Reumática Crônica do Coração, reflete o índice elevado de internações por FR em faixas etárias fora do grupo de risco, sugerindo surtos recorrentes pelos motivos já mencionados, acometendo uma faixa etária ampla com DRCC, no intervalo de 20 a 69 anos (1.221 casos, 80% do total). Pelo sexo feminino apresentar prognóstico mais desfavorável na FR em relação a sexo masculino, como já comentado, às internações por DRCC são mais frequentes neste grupo (57,3%), também justificando a predominância do número de óbitos (83 óbitos, 57% do total).

No ano de 2015 foram adotados os Critérios de Jones modificados, os quais permitiram um diagnóstico mais sensível e precoce não só do primeiro caso de FR, como de suas recidivas. Porém outro fator que parece contribuir para o alto índice de internações e óbitos por DRCC, além das condições socioeconômicas desfavoráveis, parece ser o diagnóstico tardio por parte dos profissionais a respeito da FR, geralmente feito apenas já na presença de complicações como a DRCC.

Quanto aos custos com serviços de saúde, a FR causa grande impacto no sistema, principalmente devido à DRCC. Os custos do tratamento são altos devido à medicação, consultas clínicas, internações hospitalares e ausência no trabalho por parte dos pacientes ou de seus responsáveis, gerando também um alto custo a sistema previdenciário pelas incapacidades geradas pelas doenças.

6 | CONCLUSÃO

Observou-se que a FR e a DRCC continuam apresentando elevada morbimortalidade e custo elevado. A mudança epidemiológica nos últimos anos, com menos internações por FR e aumento nos casos de valvulopatia reumática crônica especialmente até os 29 anos, demonstra um retorno de casos não diagnosticados e sem profilaxia correta, mostrando a importância da aplicação dos novos critérios modificados na realidade atual do país.

REFERÊNCIAS

CARVALHO, Simone Manso de et al. Apresentação e desfecho da febre reumática em uma série de casos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, n. 52, p. 241-246, 2012.

PEIXOTO, Annelise et al. Febre reumática: revisão sistemática. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 9, n. 3, p. 234-8, 2011.

DE FARIA PEREIRA, Breno Álvares; BELO, Alinne Rodrigues; DA SILVA, Nilzio Antônio. Febre reumática: atualização dos critérios de Jones à luz da revisão da American Heart Association–2015. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 4, p. 364-368, 2017.

CARVALHO, Simone Manso de et al. Apresentação e desfecho da febre reumática em uma série de casos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, p. 241-246, 2012.

NANOPARTÍCULAS: UTILIZAÇÃO NA INDUÇÃO DE MORTE EM CÉLULAS TUMORAIS E TERAPÊUTICA CONTRA O CÂNCER

Juliana Carvalho Lopes

Centro Universitário Christus

Fortaleza – Ceará

Maria Lúcia Pereira Torres

Centro Universitário Christus

Fortaleza – Ceará

RESUMO: Nanopartículas são pequenas moléculas produzidas em escala nanométrica (de 1 a 100 nm) que têm como aspecto principal a capacidade de transportar drogas e se ligarem especificamente a células alvos. No câncer, as nanopartículas atuam principalmente nas formas ativa, que se caracteriza pela utilização de ligantes ou anticorpos em suas superfícies onde se ligam a determinadas células, e a passiva, onde as partículas se acumulam nos tecidos tumorais devido às largas frenestrações dos endotélios, e aumentam a absorção das moléculas carreadoras em células cancerígenas. As presentes terapias com quimioterápicos encaram obstáculos como não especificidade, elevados índices citotóxicos para células saudáveis e grandes efeitos adversos. **Objetivo:** abordar as principais características das nanopartículas de metais, proteínas, lipídicas e poliméricas, suas estruturas e utilizações contra células tumorais. **Metodologia:** revisão bibliográfica feita nos bancos de dados PubMed e Scielo abrangendo artigos que envolviam

estudos com nanopartículas entre os anos de 2010 a 2018. **Considerações finais:** a utilização de nanopartículas apresenta uma nova alternativa para as terapias contra o câncer, possibilitando respostas mais efetivas das quimioterapias através do encapsulamento de fármacos em nanoparticulados mais específicos para determinados tipos de câncer, apresentando citotoxicidade considerável.

NANOPARTICULAS: USE IN DEATH INDUCTION IN TUMOR AND THERAPEUTIC CELLS AGAINST CANCER

ABSTRACT: Nanoparticles are small molecules produced on the nanometer scale (1 to 100 nm) which have as their main aspect the ability to carry drugs and bind specifically to target cells. In cancer, nanoparticles act primarily in the active forms, which is characterized by the use of ligands or antibodies on their surfaces where they bind to certain cells, and the passive, where particles accumulate in tumor tissues due to the large fenestrations of the endothelium, and increase the uptake of carrier molecules into cancer cells. The present therapies with chemotherapies face obstacles such as non-specificity, high cytotoxic indices for healthy cells and large adverse effects. Aim: to address the main characteristics of metal, protein, lipid and polymer nanoparticles, their structures and

uses against tumor cells. Methodology: a literature review of the PubMed and Scielo databases covering articles involving nanoparticle studies between the years 2010 to 2018. Final considerations: the use of nanoparticles presents a new alternative for cancer therapies, enabling more effective responses of the patients. chemotherapies through the encapsulation of nanoparticulate drugs more specific for certain types of cancer, presenting considerable cytotoxicity.

1 | INTRODUÇÃO

Os avanços da medicina para tratar o câncer vem a cada dia buscando novos métodos mais eficazes para erradicar as células tumorais. Dentre essas novas técnicas, a nanotecnologia chama a atenção pelo seu bom desempenho em ensaios *in vivo* e *in vitro*. A nanotecnologia é uma ciência voltada para a produção de partículas em escala nanométrica, de 1 a 100 nm, que podem ser aplicada em várias áreas como a medicina e a tecnologia (BEA et al., 2011).

Os primeiros modelos de nanopartículas surgiram em 1950, apresentadas por Richard Feynman, que demonstrou métodos que auxiliavam no desenvolvimento destas moléculas. Em seguida, no ano de 1947, Norio Taniguchi incrementou a descrição de nanotecnologia, categorizando-a como uma tecnologia capaz de aprimorar as competências das nanomoléculas e lhes conceder novas finalidades (DISNER; GESTARI, 2016).

A nanomedicina é a subárea da nanotecnologia que está encarregada das aplicações das nanopartículas (NPs) no meio científico médico. As nanopartículas podem ser produzidas a partir de muitos materiais e em diversos tamanhos que dependendo de suas formas, são encontradas em 0D, 1D, 2D ou 3D (KHAN et al., 2017).

Com a possibilidade de moldar o seu tamanho e forma, essas partículas são de extrema utilidade no tratamento de muitas doenças (ZHANG et al., 2015). Devido à heterogeneidade do câncer, estratégias novas que especifiquem e abordem corretamente a morte tumoral estão em avaliação como futuras terapias direcionadas (FANG, KROLL, ZHANG, 2015) como as NPs, que impedem os efeitos colaterais disseminados das quimioterapias, tornando-as mais eficazes (ASAI, 2012) devido ao seu efeito direcionado no tecido tumoral e maior absorção (TANG et al., 2014; DIN et al., 2017).

Além do tamanho da sua molécula, o material em que é fabricado também possui relevância na funcionalidade da nanopartícula. De vários materiais podem se produzir NPs. Metais como ouro, platina, ferro e prata estão na lista das principais nanomoléculas metálicas mais utilizadas (KHAN et al., 2017). Recentemente, foi relatado o uso de NPs lipossolúveis e biodegradáveis, como os lipídios e as proteínas, fazendo parte de uma categoria de nanomoléculas menos tóxica ao organismo quando comparado ao

uso dos metais (LOHCHAROENKAL et al., 2014).

2 | METODOLOGIA

Foi realizada uma busca da literatura presentes nos bancos de dados PubMed e Scielo, onde selecionamos artigos publicados sobre nanopartículas entre os anos de 2010 a 2018. Para refinar nossas buscas utilizamos os descritores *nanoparticle*; *cancer*, *anticancer*, nanopartículas, câncer e anticâncer. Dentre os critérios de seleção da literatura estavam artigos em inglês e português, artigos que apresentavam experimentos *in vivo* e *in vitro* com NPs, artigos que abordavam NPs proteicas, metálicas, lipídicas e poliméricas, artigos que envolviam nanomoléculas carreadoras ou não de fármacos.

Foram encontrados 1.219 artigos envolvendo os descritores utilizados para a busca nos dois bancos de dados, dos quais apenas 261 se encaixaram nos critérios de inclusão. Excluímos pesquisas não específicas envolvendo células neoplásicas, aplicamos os seguintes critérios de exclusão que foram produções que envolviam apenas artigos com experimentos de produção de NPs, artigos que utilizavam NPs como marcador tumoral indiretamente e artigos que apresentavam apenas ensaios de citotoxicidade celular sem utilizar experimento com células neoplásicas malignas e artigos que não informavam o tempo de execução do experimento realizado. Após leitura detalhada e aplicação dos critérios de exclusão, 42 artigos foram selecionados para compor a revisão bibliográfica. Para melhor abordagem desta revisão, 3 literaturas complementares de periódicos e livros envolvendo fisiologia do câncer e fabricação de nanopartículas foi adicionada a bibliografia.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Mecanismos de Vetorização das Nanopartículas

Na nanomedicina, as nanopartículas são utilizadas de dois modos como nanopartículas isoladas ou carreadoras de fármacos. Podendo ser fabricadas em tamanhos diferentes, as NPs conseguem se depositar em locais de inflamação ou tumorais devido ao afastamento das células endoteliais, característico do tecido neoplásico (VIERA; GAMARRA, 2016).

O endotélio vascular normal possui cerca de 5 a 10 nm de distância entre suas fenestrações (aberturas entre as células), enquanto os novos vasos que surgem devido à angiogênese tumoral e alta necessidade de nutrição possuem tamanhos entre 100 a 780 nm (OLIVEIRA et al., 2012; GOLAN et al., 2014). As nanomoléculas podem ser construídas e configuradas para não conseguirem ultrapassar o tecido neoplásico e alcançar células endoteliais saudáveis, depositando-se apenas nas fenestrações do

endotélio tumoral que possuem tamanhos acima de 50 nm (Figura 1). Esse tipo de utilização das NPS é conhecido como *Enhanced Permeability and Retention* (EPR) ou vetorização passiva (VIERA; GAMARRA, 2016).

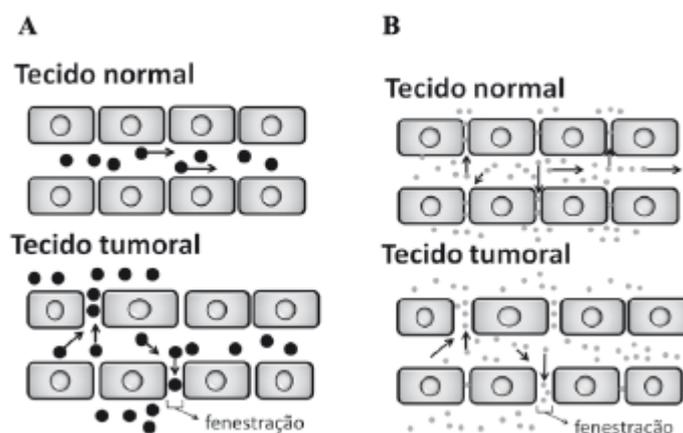


Figura 1 – (A) Nanopartículas no tecido normal e tumoral. (B) fármacos citotóxicos no tecido normal e tumoral

Fonte: OLIVEIRA et al. (2012)

Além do mecanismo de acumulação, existe outra técnica que envolve a administração das NPs, a vetorização ativa. Nesse processo, ligantes projetados na superfície das nanopartículas irão interagir especificamente com as células do câncer e seus receptores. Esses ligantes podem ser anticorpos monoclonais, aptâmeros ou peptídeos, que se ligarão especificamente a determinados e variados tipos de células malignas (OLIVEIRA et al., 2012).

3.2 Absorção Celular de Nanopartículas

As NPs entram na célula através de dois mecanismos, a fagocitose e macropinocitose. A fagocitose é uma via celular que se caracteriza por englobamento de partículas e sua internalização dentro da célula fagocítica, processo é utilizado geralmente para a captação de células mortas, microrganismos e restos celulares. Na macropinocitose a actina fica responsável pelo englobamento das partículas, formando estruturas chamadas macropinosossomas (ZHANG et al., 2015).

Depois da absorção pela célula, através da formação de micropinosossoma e endossomo (ZHANG et al., 2015), o endossoma funde-se ao lisossomo, este que é responsável por degradar a partícula absorvida (ALVAREZ et al 2018). Muitos quimioterápicos utilizam da via endossomal para chegarem ao citosol e iniciarem seus mecanismos de ação (JURJ et al 2017).

A via linfática também é de grande importância também para a captação das NPs pelas células fagocíticas. Por ser uma via que é responsável por recrutar algumas células do sistema imunológico, a quantidade dessas células presentes em seus

vasos é grande. Entretanto, o sistema linfático é conhecido por ser responsável pela disseminação do câncer (JEONG et al., 2018).

3.3 Tipos de Nanopartículas

3.3.1 Nanopartículas a base de metal

As NPs podem ser produzidas a partir de diversos materiais (BAETKE et al, 2015). Cada tipo de partícula contém sua peculiaridade própria. (KHAN et al., 2017). Podendo ser moldada em vários tamanhos e de variadas formas, as partículas metálicas apresentam aspectos farmacodinâmicos e farmacocinéticos que favorecem a indução da célula cancerígena a morte (FIRDHOUSE; LALITHA, 2015).

A quantidade de metais utilizados na indústria farmacêutica como agente antimicrobiano (KHAN et al., 2016) e antineoplásico é vasta (BAI et al., 2017). A prata, ouro, platina e ferro compõem a lista dos principais metais em experimentos com nanopartículas (BISHT; RAYAMAJHI, 2016).

Os metais utilizam um mecanismo particular para gerar morte celular tumoral, a indução de apoptose ou necrose através da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs). As ERO são as principais moléculas responsáveis por danificar a estrutura da membrana celular através de peroxidação lipídica e desnaturação protéica, levando ocasionalmente a célula à morte (BISHT; RAYAMAJHI, 2016). A morte celular causada pela geração de ERO é específica das nanopartículas de metais. O excesso de produção de ERO pode ser maléfico para a célula, sendo responsável também por danos na fita de DNA (HAN et al. 2017).

A morte celular por apoptose é um processo natural regulado positivamente por genes supressores tumorais como o p53, liberando moléculas apoptóticas para o citosol, acelerando o processo de morte celular (CHOI e al., 2016). A principal fonte de ERO dentro da célula é a mitocôndria, que é responsável pelos processos químicos de geração de energia que geram ERO. Quando as ERO se excedem na mitocôndria, sua membrana é danificada, possibilitando as ERO escaparem para o citosol, onde conseqüentemente causam estresse oxidativo ou lesem a estrutura do DNA (BAI et al. 2017).

Devido a isso, as ERO são um importante mecanismo contra células cancerígenas (HAN et al, 2017). Após a lesão genética, os genes pró apoptóticos são ativados, induzindo a célula à morte através da apoptose ou autofagia (BAI et al., 2017). Mas a prata, por exemplo, apresenta outro mecanismo de morte celular. Os íons de prata são capazes de induzir citotoxicidade celular através do aumento de instabilidade de sódio e potássio nos canais iônicos, onde conseqüentemente acaba desestabilizando a mitocôndria e liberando ROS no citosol (HAN et al, 2017).

Algumas partículas metálicas, como a platina, conseguem alcançar um efeito

citotóxico apenas em determinadas células. No estudo apresentado por Bendale, Bendale e Paul (2017), as nanopartículas de platina não mostraram efeitos citotóxicos em células mononucleares do sangue periférico. Porém, quando postas em contato com células tumorais do câncer de pulmão, pâncreas e ovário, as NPS conseguiram induzir estas células a morte, constatando seu efeito citotóxico específico para células tumorais principalmente na fase G1 do ciclo celular.

3.3.2 Nanopartículas a base de proteína

As nanopartículas de proteínas demonstram como uma de suas principais vantagens a capacidade de ser biodegradável. (VIEIRA et al., 2016). As NPs de proteínas são biocompatíveis, facilmente degradadas pelo organismo e dispõem de facilidade para moldar e adicionar ligantes em suas superfícies (LOHCHAROENKAL et al., 2014), além de possuírem maior compatibilidade com o corpo humano por ser produzida a partir de uma proteína já existente como a gelatina ou albumina, sendo esta segunda já encontrada no mercado farmacêutico com o nome comercial de Abraxane®, uma nanopartícula a base de albumina que carrega o antineoplásico Paclitaxel em seu interior (VIERA et al., 2016).

A NP de proteína pode também ser utilizada junto com outras NPs de composições químicas diferentes, como no estudo apresentado por AZIZI et al (2017). Neste experimento, NPs de albumina foram utilizadas como carreadores de NPs de prata. Outro estudo bastante interessante é apresentado por NOORANI et al (2015), que conjugaram NPs a base de albumina com o vermífugo Albendazol, contra três diferentes linhagens cancerígenas de câncer de ovário.

Apesar de a albumina ser a principal proteína utilizada como nanocarreador, não é a única. Alguns estudos utilizam outras NPs como proteínas de leite de camelo (BADAWY; EL-MAGAD; ALSADRAD, 2017) gelatina, elastina e até proteínas da soja (LOHCHAROENKAL et al., 2014).

3.3.3 Nanopartículas a base de lipídio

NPs lipídicas, também encontradas em formas lipossomais, são atóxicas e biocompatíveis. Com a sua estrutura fosfolipídica, os lipossomos possibilitam o carregamento de fármacos hidrofílicos e lipofílicos ao mesmo tempo (Figura 2), além de apresentar maior fluidez comparada com as nanopartículas lipídicas (OLIVEIRA et al, 2012).

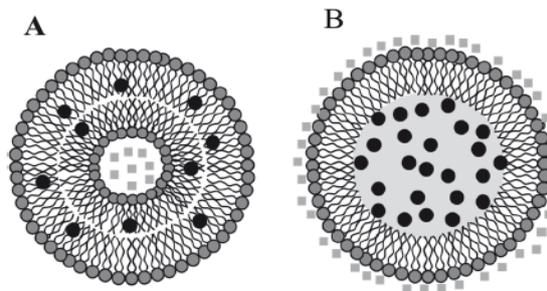


Figura 2 – Nanopartículas lipossomal (A) e lipídica (B). O antineoplásico hidrofílico está representado pelos quadrados cinza, enquanto o antineoplásico lipofílico está representado pelas esferas pretas

Fonte: OLIVEIRA et al. (2012)

Algumas nanopartículas lipídicas podem ser associadas junto com polietilenoglicol (PEG) para permanecerem por mais tempo na corrente sanguínea e serem absorvidas pelas células tumorais através da vetorização passiva (FENG et al., 2018).

Outra categoria a base de formulações lipídicas são as nanopartículas micelares. Essas estruturas apresentam formato esférico com propriedades hidrofílicas e lipofílicas que são polimerizadas, onde contem um núcleo e um revestimento micelar. Essas estruturas são capazes de aumentar a solubilidade de alguns fármacos antineoplásicos, permitindo a administração intravenosa destes agentes (CHO et al, 2015).

Apesar das suas características positivas as NPs lipídicas enfrentam obstáculos significantes. A fácil degradação pelo PH estomacal e pelas enzimas do intestino conseguem diminuir as habilidades de armazenamento das nanopartículas. Outros problemas frequentes são a instabilidade do meio lipídico, e a toxicidade causadas pelos compostos tóxicos na fabricação dessas NPs (SELVAMUTHUKUMAR ;VELMURUGAN, 2011).

3.3.4 Nanopartículas a base de polímeros

As nanopartículas poliméricas foram produzidas a partir da necessidade de novas NPs que não fossem tóxicas para o meio ambiente devido aos seus processos de fabricação. Essas moléculas a base de polímeros sintéticos são biocompatíveis, apresentam ótima absorção tecidual e não são tóxicas para o organismo humano, tornando-se as NPs utilizadas nas mais recentes pesquisas com entrega de fármaco (SILVA; OLIVEIRA; ARAUJO, 2014).

Existem vários tipos de formulações sintéticas de polímeros, que variam de acordo com sua finalidade. Os polímeros mais usados como carreadores de fármacos são o poli-ácido láctico (PLA) e o polietileno-glicol (PEG) (BAO et al., 2015).. O poli ácido láctico ou PLA é um polímero formado a partir de uma copolimerização de dois monômeros, o ácido glicólico e o ácido láctico, que são facilmente degradados pelo

metabolismo humano, através do ciclo de Krebs (MIRAKABAD et al., 2015). O PLA apresenta eficiente retenção tumoral a partir da vetorização passiva em sistemas in vivo, e é muito associado a outros polímeros como o polietileno glicol, na forma combinada de MPEG-PLA (ZHENG; LI; ZHAN, 2018).

O polietileno-glicol ou PEG é outro polímero biodegradável com propriedades que favorecem sua utilização como um bom carreador. O PEG é muitas vezes utilizado associado com outras moléculas, ou simplesmente como polímero revestidor de nanopartículas (ZHENG et al., 2012).

O PEG tem como principal interação tornar as nanopartículas revestidas por ele não perceptíveis ao sistema imunológico e as células do sistema retículo endotelial (RES) (CAO; ZENG; ZHAO, 2016), por bloquear a inserção de proteína corona em suas superfícies (MIRAKABAD et al., 2015) prolongando a circulação sistêmica das nanopartículas no organismo (UDOFOT et al., 2016). PEG e PLA (PEG-PLA) são comumente encontrados associados como excelentes carreadores de moléculas. Sua conformação é anfipática, podendo ser administrada em meio aquoso ou lipídico após administração intravenosa. (ZHENG; LI; ZHAN, 2018).

3.4 Aspectos Relacionados à Produção de Nanopartículas

Para produzir uma nanopartícula existem vários métodos de fabricação. Métodos radiolíticos, fotoquímicos ou biogênicos são utilizados para a formação de nanopartículas. O processo de produção mais utilizado nos laboratórios experimentais é o método químico, onde uma solução redutora de íons específica é usada para reduzir determinado composto que contenha o material que se quer trabalhar (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2011).

O método químico envolve principalmente o uso de um composto redutor, como o borohidreto de sódio ou nitrato de sódio, para reduzir um polímero fornecedor dos íons em questão através do processo mecânico de agitação. O tamanho da nanopartículas é determinado pela concentração do polímero na solução e uma solução estabilizante, (SOUTO; SEVERINO; SANTANA, 2011; BHUANUMATHI et al., 2018). Ultrassons também são utilizados em conjunto com a agitação para regular as dimensões de nanopartículas. Em todo o processo, a administração de reagentes necessita de muito cuidado, pois qualquer erro causado pelas diferenças de concentrações pode atrapalhar a formação de nanomoléculas (JUNIOR et al., 2012).

Compostos químicos como o persulfato de amônio ou APS, por exemplo, muito utilizado na indústria e na fabricação de nanopartículas, pode ser extremamente tóxico para as células. Ele age nas células aumentando sua sensibilidade em relação a apoptose, por comprometer suas proteínas de membrana e, conseqüentemente, alterando seu equilíbrio (SONG et al., 2017).

Apesar dos métodos químicos e físicos serem mais utilizados na produção

de NPS, a participação dos muitos compostos químicos envolvidos no processo de fabricação apresenta grande índice de toxicidade e limita as aplicações dessas partículas, além de serem relativamente caros. Recentemente uma alternativa para a produção de NPS tem sido bastante utilizada na nanotecnologia, a *Green Technology* (SUBBAIYA; PONMURUGAN, 2013).

A *Green technology* ou tecnologia ambiental trata-se de uma tecnologia voltada para a não utilização de compostos químicos na indústria. Essa nova ferramenta além de não utilizar substâncias tóxicas para o meio ambiente, é mais barata e podem usar como matéria prima plantas, bactérias ou compostos proteicos (VIEIRA et al., 2016; RANI; SRIDEVI, 2017). Extratos de plantas e frutas são usados para substituírem a oxido-redução de compostos químicos. Esses extratos podem ser estabilizantes ou até promover, dependendo do extrato utilizado, atividade biológica sem causar danos ao organismo (IVASHCHENKO et al., 2018), onde também é capaz de potencializar o efeito citotóxico da nanopartícula dependendo do agente que foi utilizado para reduzir a NPs (Bahahara et al 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As propriedades envolvidas na estrutura e composição química das nanopartículas as tornam uma importante ferramenta na indução de morte em células tumorais reduzindo os efeitos adversos causados pela não especificidade molecular e escape do sítio alvo, como é observado na maioria dos antineoplásicos e quimioterápicos encontrados nas terapias anticancerígenas. Dependendo de seu material de fabricação, as nanopartículas podem se comportar de maneiras diferentes no corpo humano, variando de especificidade e citotoxicidade. Apesar de muito ter sido descoberto sobre a farmacodinâmica e farmacocinética das nanopartículas, estudos ainda precisam ser elaborados para evitar algumas limitações como adsorção de proteína em superfície celular e fagocitose inespecífica.

REFERENCIAS

ALVAREZ, EVA VILLAR *et al.* **Gold Nanorod-Based Nanohybrids for Combinatorial Therapeutics.** *ACS OMEGA*, v. 3, p. 12633-12647, 2018.

AROOJ, SYEDA *et al.* **Novel ZnO:Ag nanocomposites induce significant oxidative stress in human fibroblast malignant melanoma (Ht144) cells.** *Beilstein Journal of Nanotechnol*, v. 6, p. 570-582, fev. 2015.

ASAI, Tomohiro. Nanoparticle-Mediated Delivery of Anticancer Agents to Tumor Angiogenic Vessels. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 35, n. 11, p. 1855–1861, nov. 2012.

AZIZI, MARZIEH *et al.* **Anti-cancerous effect of albumin coated silver nanoparticles on MDA-MB 231 human breast cancer cell line.** *Nature*, v. 7, n. 5178, p. 1-18, jul. 2017

BADAWY, Abdelnaser A; EL-MAGD, Mohammed A; ALSADRAH, Sana A. **Therapeutic Effect of**

Camel Milk and Its Exosomes on MCF7 Cells In Vitro and In Vivo. Integrative Cancer Therapies, v. 17, n. 4, ed. 2017, p. 1235– 1246, 19 jun. 2018.

BAETKE, S. C.; LAMMERS, T.; KIESSLING, F. **Nanoparticles for diagnostic imaging and radiotherapy special feature: review article: Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer. British Institute of Radiology**, v. 88, p. 1-12, jun. 2015.

BAI, DING-PING *et al.* **Zinc oxide nanoparticles induce apoptosis and autophagy in human ovarian cancer cells. International Journal of Nanomedicine**, v. 2017, n. 12, p. 6521-6535, 2017.

BAO, Wen *et al.* **PLGA-PLL-PEG -Tf-based targeted nanoparticles drug delivery system enhance antitumor efficacy via intrinsic apoptosis pathway. International Journal of Nanomedicine**, n.10, 2015.

BEA, DUANI BLANCO *et al.* **Nanomedicine: general aspects of a promissory future. Revista Habanera de Ciências Médicas**, v. 10, n. 3, p. 410-421, 2011.

BENDALE, YOGESH; BENDALE, VINEETA; PAUL, SAILI. **Evaluation of cytotoxic activity of platinum nanoparticles against normal and cancer cells and its anticancer potential through induction of apoptosis. Integrative Medicine Research**, v. 6, n. 2, p. 141-148, jun. 2017.

BAHARARA, Javad *et al.* **Induction of Apoptosis by Green Synthesized Gold Nanoparticles Through Activation of Caspase-3 and 9 in Human Cervical Cancer Cells. Avicenna Journal of Medical Biotechnology, [S. l.]**, v. 8, n. 2, ed. 2017, p. 75-83, 14 jun. 2016.

BISHT, GUNJAN; RAYAMAJHI, SAGAR. **ZnO Nanoparticles: A Promising Anticancer Agent. Nanobiomedicine**, v. 3, n. 9, p. 1-11, 2016.

BHANUMATHI, Ramasamy *et al.* **Drug-Carrying Capacity and Anticancer Effect of the Folic Acid- and Berberine-Loaded Silver Nanomaterial To Regulate the AKT-ERK Pathway in Breast Cancer. ACS Omega**, ano 2018, v. 3, p. 8317–8328, 26 jul. 2018.

CAO, LONG-BIN CAO; ZENG, SHA; ZHAO, WEI. **Highly Stable PEGylated Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Nanoparticles for the Effective Delivery of Docetaxel in Prostate Cancers. Nanoscale Research Letters**, v. 11, n. 305, p. 1-9, jun. 2016.

CHOI, KYONG-HOON *et al.* **Enhanced Photodynamic Anticancer Activities of Multifunctional Magnetic Nanoparticles (Fe₃O₄) Conjugated with Chlorin e6 and Folic Acid in Prostate and Breast Cancer Cells. Nanomaterials**, v. 8, n. 722, p. 1-10, 2018.

CHO, HYUNAH *et al.* **Polymeric Micelles for Multi-Drug Delivery in Cancer. American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 16, n. 1, p. 10-20, fev. 2015.

DIN, Fakhar ud *et al.* **Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. International Journal of Nanomedicine, [S. l.]**, v. 12, ed. 2017, p. 7291–7309, 5 out. 2017.

DISNER, GR; CESTARI,MM. **NANOCIÊNCIA & NANOTECNOLOGIA. Evidência**, v.6, n.1, p. 71-76, jun. 2016.

FANG, Ronnie H; KROLL, Ashley V; ZHANG, Liangfang. **Nanoparticle-Based Manipulation of Antigen Presenting Cells for Cancer Immunotherapy. Department of Health & Human Services**, v.11, n. 41, 4 nov. 2015.

FENG, YE *et al.* **Autophagy Inhibitor (LY294002) and 5-fluorouracil (5-FU) Combination-Based Nanoliposome for Enhanced Efficacy Against Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Nanoscale Research Letters**, v. 13, n. 325, p. 1-9, 2018.

- FIRDHOUSE , Jannathul M; LALITHA , P. **Apoptotic efficacy of biogenic silver nanoparticles on human breast cancer MCF-7 cell lines.** *Progress in Biomaterials*, v.4, 23 out. 2015.
- GOLAN, DAVID E. *et al.* **Princípios de farmacologia: A base fisiopatológica da farmacologia.** In: GOLAN, DAVID E. *et al.* **Princípios de farmacologia.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. cap. 32, p. 579-580.
- HAN, JAE WOONG *et al.* **Dual functions of silver nanoparticles in F9 teratocarcinoma stem cells, a suitable model for evaluating cytotoxicity- and differentiation-mediated cancer therapy.** *International Journal of Nanomedicine*, v. 2017, n. 12, p. 7529-7549, 2017.
- HUANG, GUANNING *et al.* **Autophagy is an important action mode for functionalize Selenium nanoparticles to exhibit anti-colorectal cancer activity.** *The Royal Society of chemistry*, p. 1-10, 2013.
- IVASHCHENKO, Olena *et al.* **Gel with silver and ultrasmall iron oxide nanoparticles produced with Amanita muscaria extract: physicochemical characterization, microstructure analysis and anticancer properties.** *Scientific Reports*, v. 8, 5 set. 2018.
- JEONG, SEUNG HYUN *et al.* **Soft- and hard-lipid nanoparticles: a novel approach to lymphatic drug delivery.** *Archives of Pharmacal Research*, v. 41, n. 8, p. 797-814, ago. 2018.
- JUNIOR, Maurício Alves Melo *et al.* **PREPARAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA E OURO: UM MÉTODO SIMPLES PARA A INTRODUÇÃO DA NANOCIÊNCIA EM LABORATÓRIO DE ENSINO.** *Química Nova*, 2012.
- JURJ, Ancuta *et al.* **The new era of nanotechnology, an alternative to change cancer treatment.** *Drug Design, Development and Therapy* v. 11, 27 set. 2017.
- KHAN, IBRAHIM; SAEED, KHALID; KHAN, IDREES. **Nanoparticles: Properties, applications and toxicities.** *Arabian Journal of Chemistry*, p. 1-24, maio. 2017.
- LALITHA, A.; SUBBAIYA, R.; PONMURUGAN, P. **Green synthesis of silver nanoparticles from leaf extract Azhadirachta indica and to study its anti-bacterial and antioxidant property.** *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, Tamil Nadu, v. 2, n. 6, p. 228-235, 2013.
- LOHCHAROENKAL, WARANGKANA *et al.* **Protein Nanoparticles as Drug Delivery Carriers for Cancer Therapy.** *BioMed Research International*, p. 1-12, mar. 2014.
- MIRAKABAD, FATEMEH SADAT TABATABAEI *et al.* **PLGA-Based Nanoparticles as Cancer Drug Delivery Systems.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 15, n. 2, p. 517-535, 2014.
- NOORANI, Lubna *et al.* **Albumin nanoparticles increase the anticancer efficacy of albendazole in ovarian cancer xenograft model.** *Journal of Nanobiotechnology*, v.13, n. 25, 2015.
- OLIVEIRA, LIDIANE CORREIA *et al.* **Aplicações das Nanopartículas Lipídicas no Tratamento de Tumores Sólidos: Revisão de Literatura.** *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 58, n. 4, p. 695-701, 2012.
- SELVAMUTHUKUMAR, Subramanian ; VELMURUGAN, Ramaiyan. **Nanostructured Lipid Carriers: A potential drug carrier for cancer chemotherapy.** *Lipids in Health and Disease*, v. 11, n. 159, 2012.
- SILVA, M. C.; OLIVEIRA, S. V.; ARAÚJO, E. M. **Propriedades mecânicas e térmicas de sistemas de PLA e PBAT/PLA.** *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, v. 9, n. 2, p. 112-117, 2014.
- SONG, Chen *et al.* **Residual Ammonium Persulfate in Nanoparticles Has Cytotoxic Effects on**

Cells through Epithelial- Mesenchymal Transition. Scientific Reports, v. 7, n. 11769, 18 set. 2017.
SOUTO, ELIANA B.; SEVERINO, PATRÍCIA; SANTANA, MARIA HELENA A. **Preparação de Nanopartículas Poliméricas a partir de Polímeros Pré-Formados – Parte II. Polímeros**, Portugal, v. 22, n. 1, p. 101-106, jan. 2012..

TANG, Li *et al.* Investigating the optimal size of anticancer nanomedicine. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 43, p. 15344–15349, 28 out. 2014.

UDOFOT, OFONIME *et al.* **Pharmacokinetic, biodistribution and therapeutic efficacy of 5-fluorouracil-loaded pH-sensitive PEGylated liposomal nanoparticles in HCT-116 tumor bearing mouse. Journal of Nature and Science**, v. 2, n. 1, p. 1-16, 2016.

VIEIRA, DÉBORA BRAGA; GAMARRA, LIONEL FERNEL. **Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. Einstein**, v. 14, n. 1, p. 99-103, 2016.
ZHANG, SULIN; GAO, HUAJIAN; BAO, GANG. **Physical Principles of Nanoparticle Cellular Endocytosis. O ACS Nano**, v. 9, n. 9, p. 8655-8671, ago. 2015.

ZHENG, WEIPING *et al.* **Encapsulation of verapamil and doxorubicin by MPEG-PLA to reverse drug resistance in ovarian cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 108, n. 2018, p. 565-573, set. 2018.

ZHENG, SHANYUAN *et al.* **PEG-nanolized ultrasmall selenium nanoparticles overcome drug resistance in hepatocellular carcinoma HepG2 cells through induction of mitochondria dysfunction. International Journal of Nanomedicine**, v. 2012, n. 7, p. 3939-3949, jul. 2012.

O USO DE LINHAGENS LEUCÊMICAS E A SUA IMPORTÂNCIA NA ONCOLOGIA EXPERIMENTAL

Lívia de Oliveira Sales

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Beatriz Maria Dias Nogueira

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará.

Emerson Lucena da Silva

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Maria Elisabete Amaral de Moraes

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Raquel Carvalho Montenegro

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará
Centro Universitário Christus – Unichristus
Faculdade de Biomedicina. Fortaleza-Ceará

RESUMO: A oncologia experimental baseia-se em um modelo de estudo através da cultura de células, é uma técnica frequentemente utilizada para o estudo da biologia do câncer e para

testes de novas terapias anticancerígenas. Este modelo fornece um sistema apropriado para as pesquisas dos efeitos de drogas e compostos tóxicos as células, mutagênese e carcinogênese, na triagem e desenvolvimento de fármacos. Além de permitir resultados consistente e *reproduzíveis*, tornando-se *uma das principais ferramentas utilizadas em oncologia experimental*, apresentando como vantagem, serem derivadas de pacientes e facilmente manipuladas em laboratório. O uso de linhagens celulares, são fundamentais nas pesquisas relacionadas ao estudo de novos fármacos antineoplásicos para o tratamento de pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) que ainda são refratários às terapias disponíveis atualmente. Dessa forma, o entendimento dos mecanismos de ação e dos padrões de resistência e sensibilidade desses quimioterápicos, através do uso dessas linhagens, pode tornar mais eficiente e específica a terapia contra o câncer. Assim, destacamos nesse capítulo as aplicações das linhagens celulares como modelo de estudo para os diversos aspectos biológicos do câncer em Oncologia Experimental.

PALAVRAS-CHAVE: Oncologia Experimental; Leucemias; Antineoplásicos.

LEUKEMIC CELL LINES AND THEIR IMPORTANCE IN EXPERIMENTAL ONCOLOGY

ABSTRACT: Experimental oncology is based on a model of study through cell culture, a technique frequently used for the study of cancer biology and for tests of new anticancer therapies. This model provides an appropriate system for researching the effects of drugs and toxic compounds on cells, mutagenesis and carcinogenesis, in drug screening and development. In addition the cell lines allows consistent and reproducible results, becoming one of the main tools used in experimental oncology, with the advantage of being derived from patients and easily manipulated in the laboratory. The use of cell lines is fundamental in the research related to the study of new antineoplastic drugs for the treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML) who are still refractory to the currently available therapies. Thereby, the understanding of the mechanisms of action and resistance and sensitivity patterns of these chemotherapies through the use of these lineages can make cancer therapy more efficient and specific. Thus, we highlight in this chapter the applications of cell lines as a study model for the various biological aspects of cancer in Experimental Oncology.

KEYWORDS: Experimental Oncology; Leukaemia; Antineoplastic.

1 | INTRODUÇÃO

A oncologia experimental consiste em um modelo de estudo através da cultura de células, é uma técnica rotineiramente utilizada em laboratórios de investigação de alterações genética e epigenéticas, e testes de drogas antineoplásicas (CRUZ *et al.*, 2009).

Ademais, a cultura celular baseia-se na remoção de células de um tecido para um ambiente artificial de condições favoráveis. Estas, podem ser removidas diretamente do tecido tumoral biopsiado e dissociadas por meios enzimáticos ou mecânicos antes da cultura ou podem ser provenientes de uma linhagem celular ou estirpe celular antes estabelecido (ALVES e GUIMARÃES, 2010; ANTONI *et al.*, 2015).

As células que sobreviverem ao processo de dissociação e aderirem a garrafa, formarão a primeira monocamada de células daquele tecido. Estas, apresentam características genóticas e fenóticas do tecido de origem e, podem crescer em cultura por um determinado período, designada de cultura primária (ALVES; GUIMARÃES, 2010; BROUTIER *et al.*, 2017; CRUZ *et al.*, 2009).

Conforme o repique celular é realizado, as células com uma maior capacidade de proliferação predominam na garrafa de cultivo, enquanto as que não toleram às condições submetidas morrem. Estas, ainda apresenta grande semelhança com o tecido original, mas possuem uma maior capacidade proliferativa. Assim, passando de uma cultura heterogênea, apresentando células do tecido original, para uma linhagem celular mais homogênea (FIGURA 1) (ALVES e GUIMARÃES, 2010; BROUTIER *et al.*, 2017; CRUZ *et al.*, 2009).

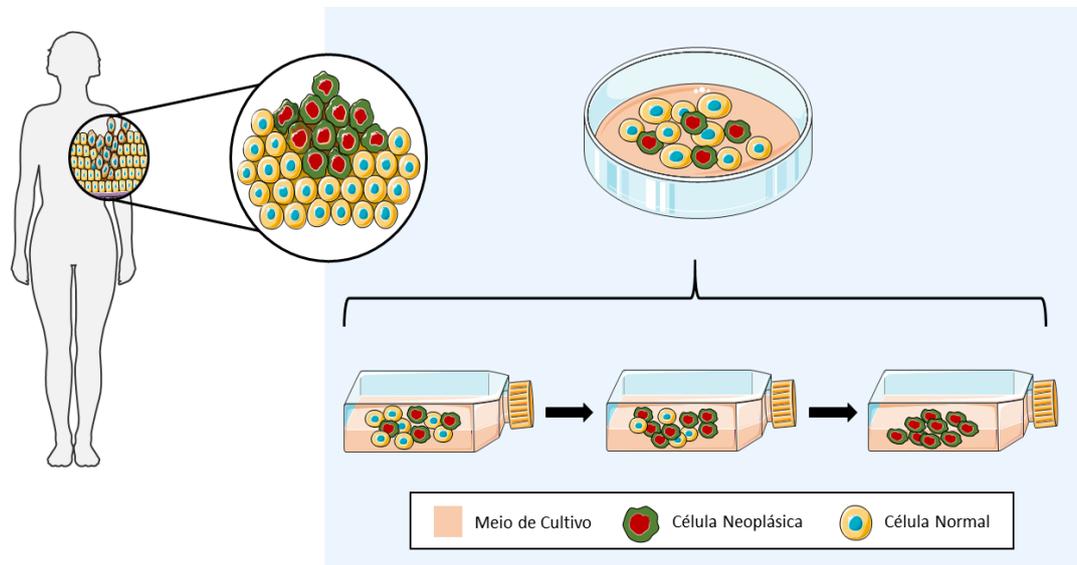


Figura 1 - Modelo Esquemático mostrando o desenvolvimento de uma Linhagem Celular derivada de Tumor Humano

Diante dos avanços no estudo da fisiopatologia do câncer, a cultura de células fornece um sistema apropriado para as pesquisas dos efeitos de drogas e compostos tóxicos as células, mutagênese e carcinogênese; na triagem e desenvolvimento de fármacos. Além de permitir resultados consistente e *reproduzíveis*, tornando-se uma das principais ferramentas utilizadas em oncologia experimental (ANTONI *et al.*, 2015; FERREIRA *et al.*, 2013).

Apesar das linhagens celulares serem, de fato, um excelente modelo para a investigação de uma série de aspectos biológicos de neoplasias e, seu uso ter contribuído para o entendimento de vários mecanismos de refratariedade aos fármacos, incluindo o fenômeno de resistência a múltiplas drogas (MDR), um estudo publicado recentemente por Ben-David *et al.* (2018), mostra que linhagens já estabelecidas, consideradas clonais e geneticamente estáveis, são na verdade, altamente heterogêneas.

Dessa forma, para que essas linhas celulares usadas em oncologia experimental sejam reconhecidas por seu princípio de identificação de marcadores de prognóstico e da sua eficácia terapêutica, é necessário a caracterização detalhada das linhagens que serão usadas para este fim. Essa caracterização, possibilita o conhecimento do mecanismo poligênico e biológico do câncer, além de estar estritamente relacionado ao desenvolvimento de novas drogas antineoplásicas mais direcionada, auxiliando no estudo do mecanismo de ação e dos padrões de resistência/sensibilidade desses quimioterápicos (CRUZ *et al.*, 2009; FERREIRA *et al.*, 2013; WU e FU, 2018).

A resistência a drogas é um grande problema na quimioterapia do câncer, sendo assim, o conhecimento dos mecanismos que levam uma célula a tornar-se resistente pode envolver uma diversidade de mecanismos. Ainda que, não exista uma elucidação íntegra sobre o que favorece à resistência das células a certos tipos de medicamentos, algumas delas já são conhecidas. Sendo, o MDR um mecanismo de efluxo do fármaco que é causado devido a hiperexpressão do gene *MDR1*, levando a um aumento dos

transportadores de membrana, como por exemplo, a glicoproteína-P (P-gp/*ABCB1*) (ANREDDY *et al.*, 2014; FERREIRA *et al.*, 2013; GUPTA *et al.*, 2019; WU e FU, 2018).

Entretanto, mesmo com essa heterogeneidade observada entre as linhagens de células do câncer e a natureza contínua dos processos subjacentes a heterogeneidade, existem inúmeras razões para o uso das linhagens oncológicas como modelo experimental para o estudo do câncer. Apresentando como vantagem (Tabela 1) sua derivação de pacientes, a facilidade de manuseio e manipulação no laboratório, a similaridade com a neoplasia inicial, a autorreplicação e a reprodutibilidade de resultados (FERREIRA *et al.*, 2013; HYNDS, 2018).

Contudo, algumas desvantagens ou limitações (Tabela 1) devem ainda ser ressaltadas ao uso desse tipo de ferramenta, por exemplo: a possibilidade de contaminação cruzada, a instabilidade genômica, as alterações morfológicas devido as condições de cultura, o ambiente de cultura diferente da neoplasia original, a heterogeneidade e as contaminações por micoplasma. Esta última sendo a mais frequente, devido à presença destes na via respiratória humana. Quando em cultura, os micoplasmas aderem a membrana da célula e retiram do meio os nutrientes necessários para o metabolismo celular (ALVES e GUIMARÃES, 2010; FERREIRA *et al.*, 2013; HYNDS, 2018).

Vantagens	Desvantagens
· Fácil de manusear e manipular;	· Contaminação cruzada;
· Similaridade com o tumor inicial;	· Heterogeneidade
· Grande variedade disponível;	· Instabilidade genômica;
· Acessibilidade imediata;	· Possibilidade de modificar as características das células;
· Fonte autorreplicativa;	· Contaminações por micoplasma;
· Reprodutibilidade dos resultados.	· Ambiente diferente do tumor.

Tabela 1 - Vantagens e Desvantagens do uso de Linhagens Celulares de Câncer como Modelo Experimental

Diante disso, com o propósito de superar essas limitações, os painéis de linhagens celulares do câncer (LCC) continuam a melhorar em quantidade e caracterização aprofundada. Então, em 1990, foi desenvolvido um painel de triagem de drogas anticancerígenas do *National Cancer Institute* (NCI-60), com o objetivo de direcionar

as descobertas de novos quimioterápicos. As primeiras pesquisas foram focadas na descoberta de medicamentos para câncer de pulmão. Com o êxito no estabelecimento das linhas celulares de tumor de pulmão, ficou claro que outros tipos células também eram necessários (CHABNER, 2016; FERREIRA *et al.*, 2013; JUAN-BLANCO *et al.*, 2018; SHOEMAKER, 2006).

Como resultado, foram montados painéis de linhagens que representavam 9 tipos de cânceres: leucemia, cólon, pulmão, sistema nervoso central (SNC), renal, melanoma, ovário, mama e próstata (Tabela 2). Painéis modernos como o *Cancer Cell Line Encyclopedia* (CCLE) oferecem uma coleção abrangente de expressão gênica, número de cópias de cromossomos e dados de sequenciamento. Atualmente, esforços são envidados para aumentar o número de medicamentos rastreados contra essa ampla coleção e para mapear dados clínicos em seus perfis moleculares. Assim, o uso de painéis de LCC parece ser um poderoso sistema subjacente aos mecanismos moleculares da resposta a drogas anticâncer (CHABNER, 2016; FERREIRA *et al.*, 2013; JUAN-BLANCO *et al.*, 2018; SHOEMAKER, 2006).

Linhagem Celular	Espécie	Doença	Morfologia
HeLa	<i>Homo sapiens</i>	Adenocarcinoma de Colo Uterino	Epitelial
MCF-7	<i>Homo sapiens</i>	Carcinoma Ductal	Epitelial
BT-549	<i>Homo sapiens</i>	Carcinoma Ductal	Epitelial
U87MG	<i>Homo sapiens</i>	Glioblastoma Multiforme	Epitelial
HT-29	<i>Homo sapiens</i>	Adenocarcinoma de Colô-retal	Epitelial
A549	<i>Homo sapiens</i>	Carcinoma Pulmonar	Epitelial
NCI-H226	<i>Homo sapiens</i>	Carcinoma de Células Escamosas	Epitelial
HEP-G2	<i>Homo sapiens</i>	Carcinoma Hepatocelular	Epitelial
K-562	<i>Homo sapiens</i>	Leucemia Mieloide Crônica	Linfoblastos
CCRF-CEM	<i>Homo sapiens</i>	Leucemia Linfóide Aguda	Linfoblastos
Cos7	<i>Cercopithecus aethiops</i>	SV40 transformado - Rim	Epitelial
786-0	<i>Homo sapiens</i>	Adenocarcinoma de Células Renais	Epitelial
PC3	<i>Homo sapiens</i>	Adenocarcinoma de Próstata	Epitelial
A375	<i>Homo sapiens</i>	Melanoma Maligno	Epitelial
SK-MEL-2	<i>Homo sapiens</i>	Melanoma Maligno	Poligonal

Tabela 2 - Exemplos de Linhagens Celulares de Câncer de acordo com a American Type Culture Collection (ATCC)

Neste contexto, o uso de linhagens celulares dentro desse modelo de estudo, possibilita o desenvolvimento de novos medicamentos, a identificação de marcadores de prognóstico e de sua eficácia terapêutica. Além de facilitar o entendimento dos padrões de resistência e sensibilidade desses quimioterápicos, auxiliando na escolha de terapias mais eficientes aos pacientes. Vale salientar, a importância da caracterização detalhada dessas linhagens para que a sua utilização seja validada (DAFLON-YUNES *et al.*, 2013).

O objetivo desse trabalho é então abordar dentro do contexto da Oncologia Experimental, as aplicações das linhagens celulares como modelo de estudo para os diversos aspectos biológicos do câncer.

2 | RESISTÊNCIA TERAPÊUTICA

A quimiorresistência é um dos principais problemas da oncologia, limitando a eficácia da terapia antineoplásica. Existem inúmeros mecanismos de resistência às drogas, podendo ocorrer desde o diagnóstico, ou seja, antes de qualquer tratamento (resistência intrínseca), até o seu surgimento durante a terapia, devido à administração contínua do fármaco (resistência adquirida) (DEBATIN *et al.*, 2004; LOWE *et al.*, 2004; XAVIER *et al.*, 2016).

Dentre estes mecanismos, podemos destacar: mudanças genéticas e epigenéticas nas vias de sinalização de sobrevivência, nas enzimas de metabolização do fármaco e nos transportadores de membrana (XAVIER *et al.*, 2016).

Ademais, de acordo com o que foi descrito por Longley *et al.* (2005), a refratariedade aos fármacos é a principal causa do fracasso terapêutico em 90% dos casos de pacientes que apresentam câncer metastático. Dessa forma, sendo de grande importância superar a resistência quimioterápica, no intuito de modificar o panorama atual, através da redução da taxa de mortalidade observada para esta doença, bem como contribuindo para a melhora do prognóstico dos pacientes.

Dessa forma, estudos sobre os transportadores de membrana são importantes no processo de desenvolvimento e descobertas de novos fármacos, pois estas proteínas participam no controle da distribuição, absorção e eliminação destes, e estão intimamente ligados ao processo de resistência quimioterápica (DEGORTER *et al.*, 2012; WU e FU, 2018).

Dentre essas famílias de transportadores de fármacos, existem duas em predominância: transportadores do cassete de ligação do ATP (*ABC*) e carreadores de soluto (*SLC*). Grande parte das proteínas *ABC* são formadas por transportadores ativos primários, que dependem da energia proveniente da hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP) ao difosfato de adenosina (ADP) para bombear seus substratos através da membrana celular contra um gradiente de concentração (FIGURA 2) (AHMED *et al.*, 2016; ANREDDY *et al.*, 2014).

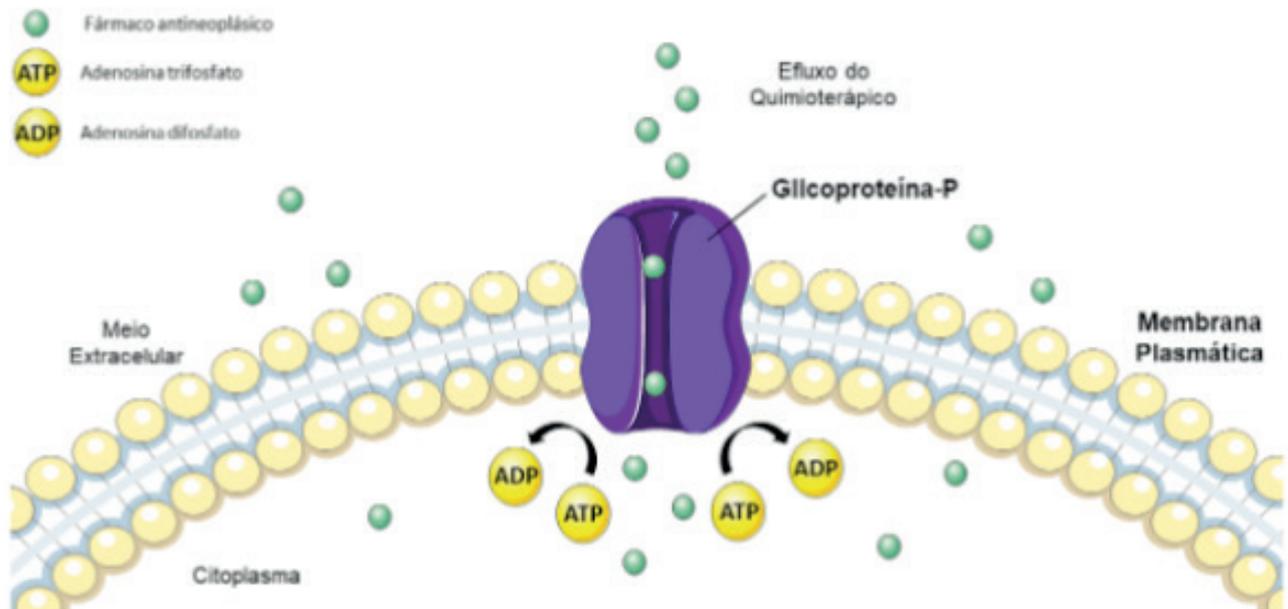


Figura 2 - Atuação da Glicoproteína-P no Efluxo de Quimioterápicos

Além disso, o grupo de transportadores de fármacos da família *ABC* são considerados de grande importância na terapia com a utilização de drogas, pois são determinantes na farmacocinética e eficácia dos fármacos (AHMED *et al.*, 2016). No qual, o fenômeno MDR é conhecido como o principal mecanismo desencadeador da resistência adquirida. Tornando-se refratário não só aos fármacos expostos, mas também, a vários outros medicamentos (AHMED, *et al.*, 2016; XAVIER *et al.*, 2016).

O *ABCB1/P-gp* é um transportador da família *ABC* que foi inicialmente identificado em células relacionadas com a resistência a múltiplos medicamentos. Ressalta-se, que sua expressão ocorre nas células renais, placentárias, hepáticas, supra-renais, intestinais e barreira hematoencefálica, onde funciona como proteção contra xenobióticos e tóxicos celulares e nas células de câncer (AMIN, 2013; ANREDDY *et al.*, 2014; GUPTA *et al.*, 2019). É responsável por mediar o efluxo de diversos quimioterápicos antitumorais utilizados no combate da doença, conferindo quimiorresistência ao tumor quando expressa em grandes quantidades nas células malignas (FIGURA 2) (ARRUGA; DEAGLIO, 2017; SRDIC-RAJIC *et al.*, 2016).

De acordo com Anreddy *et al.* (2014), um entendimento mais elucidado dos transportadores *ABC* constitui uma estratégia valiosa para superar o fenômeno MDR nas células neoplásicas. Neste momento, a quimioterapia é a abordagem de primeira linha para o tratamento da maioria dos cânceres. Todavia, mesmo com a introdução de novas drogas e a aplicação de diferentes artifícios quimioterápicos, as células tornam-se resistentes, diminuindo a probabilidade de sucesso do tratamento.

Portanto, se faz importante e necessário estudos que busquem encontrar um modelo *in vitro* que se assemelhe ao processo de resistência multifatorial observado *in vivo*, pois o desenvolvimento e a caracterização de uma linhagem celular resistente auxiliam no entendimento do processo de resistência em células tumorais e,

consequentemente, podendo ser utilizada como uma ferramenta na triagem de novos fármacos que sejam capazes de evitar a ocorrência de processos resistentes e eficazes para reverter o fenômeno de resistência antitumoral em pacientes que são refratários às terapias disponíveis (RUMJANEK *et al.*, 2001).

3 | LINHAGENS LEUCÊMICAS

As linhagens leucêmicas são consideradas o melhor modelo para estudar uma série de aspectos biológicos de neoplasias e, seu uso tem contribuído para o entendimento de vários mecanismos de resistência, incluindo o fenômeno MDR (RUMJANEK *et al.*, 2013).

Em concordância, estudos realizados por Ferreira *et al.* (2013) e Jaeger *et al.* (2015), evidenciam a importância do uso dessas linhagens como modelo *in vitro* para pesquisas que enfatizam o processo de refratariedade a fármacos disponíveis para as leucemias. Como também, auxiliam na identificação de biomarcadores, que desempenham um papel fundamental nos estágios iniciais da triagem de medicamentos, reduzindo, assim, os custos com testes clínicos.

Para a obtenção de linhagens celulares resistentes em células suscetíveis a quimioterapia, existem duas técnicas principais: por transfecção de um transportador específico; e por seleção, com concentrações crescentes de um determinado fármaco. Nesse caso, outros mecanismos de resistência podem ser selecionados em paralelo e, como resultado, é possível observar a expressão de mais de um transportador ABC, podendo apresentar múltiplos fenótipos de resistência que variam durante os diferentes estágios do processo de seleção, semelhante ao que acontece durante o tratamento dos pacientes. Além de apresentar como vantagem a permanência do *background* genético (RUMJANEK *et al.*, 2013; SLAPAK *et al.*, 1994; XAVIER *et al.*, 2016).

No entanto, a pesquisa sobre mecanismos envolvidos e formas de combater a resistência aos medicamentos ainda precisa ser melhorada. Para tal, é necessário um maior número de modelos celulares para o estudo dos diversos mecanismos de resistência (ANREDDY *et al.*, 2014).

Neste contexto, as linhagens oncológicas resistentes têm sido amplamente utilizadas em modelos *in vitro* para estudar o câncer e a sua biologia. Além de tratar-se de uma ferramenta valiosa para a identificação de biomarcadores e de fenômenos que afetam a sensibilidade a drogas. Desempenhando um papel fundamental nos estágios iniciais da descoberta de medicamentos, facilitando sua triagem e suas combinações antes de traduzir os resultados em modelos *in vivo* (JAEGER *et al.*, 2015).

3.1 K-562, K562-LUCENA e FEPS

A utilização experimental de cultura de células a partir das linhagens leucêmicas K-562, K562-Lucena e FEPS, é de suma importância nas pesquisas relacionadas ao estudo de novos fármacos antineoplásicos para o tratamento de pacientes com leucemia mielóide crônica (LMC) que ainda são refratários às terapias disponíveis atualmente. Dessa forma, o entendimento dos mecanismos de ação e dos padrões de resistência e sensibilidade desses quimioterápicos, através do uso dessas linhagens, pode tornar mais eficiente e específica a terapia contra o câncer (FERREIRA *et al.*, 2013).

A primeira linhagem celular de LMC com cromossomo Philadelphia (Ph+) persistente após culturas contínuas foi estabelecida em 1970. K-562 (FIGURA 3) foi derivada de um derrame pleural durante a crise blástica de uma paciente com 53 anos de idade, portadora de LMC por cerca de 4 anos (LOZZIO e LOZZIO, 1975).

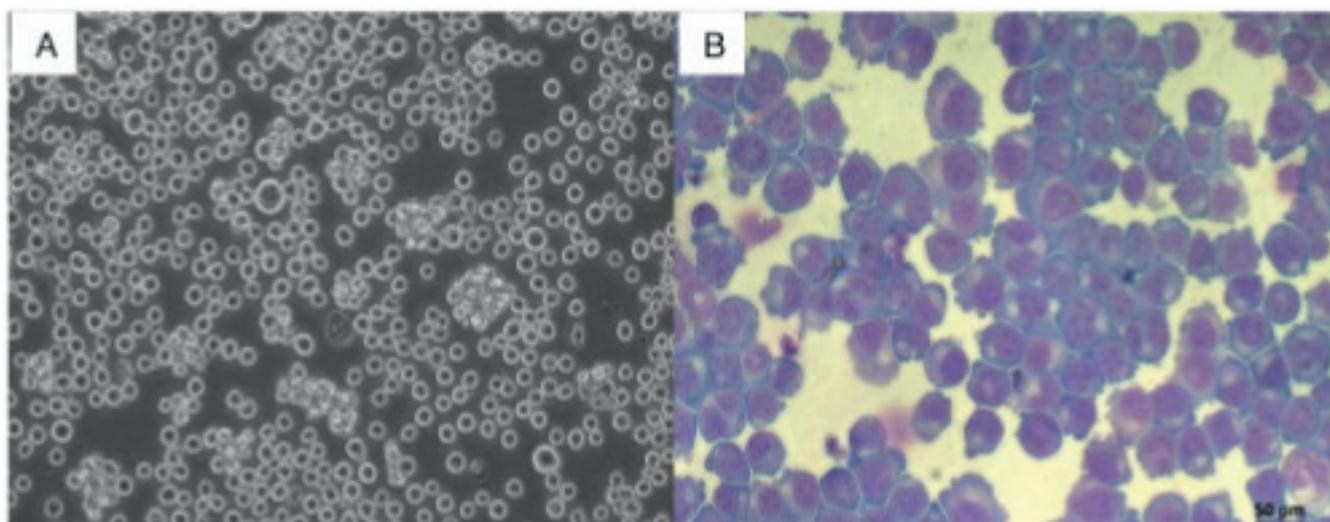


Figura 3 - Linhagem K-562 em Cultivo

(A) Morfologia da linhagem K-562 sob cultivo celular mostrado em microscopia por inversão em aumento de 20x.
(B) Morfologia dos blastos corados por Giemsa da linhagem K-562.

Fonte: (A) <http://www.addexbio.com/attachment/File37.jpg>; (B) Autoria própria.

A partir desta, novas linhagens resistentes a múltiplas drogas foram induzidas. Elaboradas através da exposição a doses crescentes de Vincristina (VCR) e Daunorrubicina (DNR), designadas Lucena-1 e FEPS, respectivamente (RUMJANEK *et al.*, 2013).

Em Lucena-1, foi observada uma hiperexpressão de P-gp (*ABCB1*), responsável pelo fenômeno MDR e, uma amplificação do gene *MDR1* (TSURUO *et al.*, 1983; RUMJANEK *et al.*, 2013). Enquanto na FEPS, apresentava um maior nível de

resistência, quando comparado as outras duas linhagens, devido à hiperexpressão da P-gp (*ABCB1*) e MRP-1 (*ABCC1*), envolvidas no mecanismo de efluxo do quimioterápico (LOPES *et al.*, 2002; RUMJANEK *et al.*, 2013).

Contudo, como referido anteriormente, para que essa metodologia seja validada, é necessário a caracterização celular, já que mesmo com a grande semelhança genômica entre a neoplasia original e as linhas celulares, ambas ainda possuem suas individualidades

Assim, um estudo comparativo realizado por Sales *et al.* (2019), mostrou que a expressão dos níveis de *BCR-ABL* entre as linhagens leucêmicas e pacientes portadores de LMC eram similares. Dessa forma, validando o uso de linhagens leucêmicas K-562, K562-Lucena e FEPS como uma ferramenta indispensável para estudos moleculares, para a compreensão de mecanismos biológicos, bem como para a elucidação de mecanismos de resistência à quimioterapia e para triagem de novas drogas anticâncer que reproduzam as características moleculares que dão origem ao modelo tumoral da doença *in vivo*.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de linhagens celulares como modelo *in vitro* na oncologia experimental, possibilita o estudo de desenvolvimento de novos medicamentos antineoplásicos, da identificação de marcadores de prognóstico e de sua eficácia terapêutica. Além de facilitar o entendimento dos padrões de resistência e sensibilidade desses quimioterápicos, auxiliando na escolha de terapias mais eficientes aos pacientes.

Dentre esse contexto, as linhagens leucêmicas com padrão de resistência a múltiplos fármacos mostram-se indispensáveis para o conhecimento das particularidades relacionadas ao desenvolvimento, diferenciação e suscetibilidade ao tratamento de células tumorais. Além de auxiliarem na identificação de alvos que possam afetar o desenvolvimento de novos medicamentos antineoplásicos. No entanto, devido a sua heterogeneidade, a caracterização detalhada e o estabelecimento de modelos mais precisos podem aprimorar a sua utilização.

5 | AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por tornarem possível que este trabalho fosse realizado.

REFERÊNCIAS

AHMED, Shabbir *et al.* Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine. **Genomics, proteomics & bioinformatics**, v. 14, n. 5, p. 298-313, 2016.

- ALVES, E. A.; GUIMARÃES, A. C. R. Cultivo celular. Rio de Janeiro, p. 1215-1253, 2010.
- AMIN, Md Lutful. P-glycoprotein inhibition for optimal drug delivery. **Drug target insights**, v. 7, p. DTI. S12519, 2013.
- ANREDDY, Nagaraju et al. Tyrosine kinase inhibitors as reversal agents for ABC transporter mediated drug resistance. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 13848-13877, 2014.
- ANTONI, Delphine et al. Three-dimensional cell culture: a breakthrough in vivo. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 3, p. 5517-5527, 2015.
- ARRUGA, Francesca; DEAGLIO, Silvia. Mechanisms of resistance to targeted therapies in chronic lymphocytic leukemia. In: **Mechanisms of Drug Resistance in Cancer Therapy**. Springer, Cham, 2017. p. 203-229.
- BEN-DAVID, Uri et al. Genetic and transcriptional evolution alters cancer cell line drug response. *Nature*, v. 560, n. 7718, p. 325, 2018.
- BROUTIER, Laura et al. Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. **Nature medicine**, v. 23, n. 12, p. 1424, 2017.
- CHABNER, Bruce A. NCI-60 cell line screening: a radical departure in its time. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 108, n. 5, 2016.
- CRUZ, Mariana et al. Experimental models in oncology: contribution of cell culture on understanding the biology of cancer. **Revista portuguesa de pneumologia**, v. 15, n. 4, p. 669-682, 2009.
- DAFLON-YUNES, Nathalia et al. Characterization of a multidrug-resistant chronic myeloid leukemia cell line presenting multiple resistance mechanisms. *Molecular and cellular biochemistry*, v. 383, n. 1-2, p. 123-135, 2013.
- DEBATIN, Klaus-Michael; KRAMMER, Peter H. Death receptors in chemotherapy and cancer. **Oncogene**, v. 23, n. 16, p. 2950, 2004.
- DEGORTER, M. K. et al. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 52, 2012.
- FERREIRA, Daniela; ADEGA, Filomena; CHAVES, Raquel. The importance of cancer cell lines as in vitro models in cancer methylome analysis and anticancer drugs testing. In: *Oncogenomics and cancer proteomics-novel approaches in biomarkers discovery and therapeutic targets in cancer*. **InTech**, 2013.
- GUPTA, Pranav et al. Ciprofloxacin Enhances the Chemosensitivity of Cancer Cells to ABCB1 Substrates. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 2, p.268-270, 11 jan. 2019. MDPI AG.
- HYNDS, Robert E.; VLADIMIROU, Elina; JANES, Sam M. The secret lives of cancer cell lines. 2018.
- JAEGER, Samira; DURAN-FRIGOLA, Miquel; ALOY, Patrick. Drug sensitivity in cancer cell lines is not tissue-specific. **Molecular cancer**, v. 14, n. 1, p. 40, 2015.
- JUAN-BLANCO, Teresa; DURAN-FRIGOLA, Miquel; ALOY, Patrick. Rationalizing drug response in cancer cell lines. **Journal of molecular biology**, v. 430, n. 18, p. 3016-3027, 2018.
- LOPES, Eloisi C. et al. Dissimilar invasive and metastatic behavior of vincristine and doxorubicin-resistant cell lines derived from a murine T cell lymphoid leukemia. *Clinical & experimental metastasis*, v. 19, n. 4, p. 283-290, 2002.
- LOWE, Scott W.; CEPERO, Enrique; EVAN, Gerard. Intrinsic tumour suppression. **Nature**, v. 432, n.

7015, p. 307, 2004.

LOZZIO, Carmen B.; LOZZIO, Bismarck B. Human chronic myelogenous leukemia cell-line with positive Philadelphia chromosome. **Blood**, v. 45, n. 3, p. 321-334, 1975.

PR XAVIER, Cristina; PESIC, Milica; HELENA VASCONCELOS, M. Understanding cancer drug resistance by developing and studying resistant cell line models. **Current cancer drug targets**, v. 16, n. 3, p. 226-237, 2016.

RUMJANEK, V. M. et al. Multidrug resistance in chronic myeloid leukaemia: how much can we learn from MDR–CML cell lines?. **Bioscience Reports**, v. 33, n. 6, nov. 2013.

RUMJANEK, Vivian M. et al. Multidrug resistance in tumour cells: characterisation of the multidrug resistant cell line K562-Lucena 1. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 73, n. 1, p. 57-69, 2001.

SALES, L. O et al. Comparison of BCR–ABL Transcript Variants Between Patients with Chronic Myeloid Leukaemia and Leukaemia Cell Lines. **In Vivo**, jul. 2019.

SHOEMAKER, Robert H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, n. 10, p. 813, 2006.

SRDIC-RAJIC, Tatjana et al. Sensitization of K562 leukemia cells to doxorubicin by the *Viscum album* extract. **Phytotherapy research**, v. 30, n. 3, p. 485-495, 2016.

TSURUO, Takashi et al. Establishment and properties of vincristine-resistant human myelogenous leukemia K562. **GANN Japanese Journal of Cancer Research**, v. 74, n. 5, p. 751-758, 1983.

WU, Shaocong; FU, Liwu. Tyrosine kinase inhibitors enhanced the efficacy of conventional chemotherapeutic agent in multidrug resistant cancer cells. **Molecular Cancer**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-13, 19 fev. 2018. Springer Nature.

PAPEL DO GENE *BCR-ABL* NO PROCESSO LEUCEMOGÊNICO

Beatriz Maria Dias Nogueira

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Lívia de Oliveira Sales

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Emerson Lucena da Silva

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Maria Elisabete Amaral de Moraes

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Raquel Carvalho Montenegro

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará

Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento em Medicamentos
Faculdade de Medicina. Fortaleza – Ceará
Centro Universitário Christus – Unichristus
Faculdade de Biomedicina. Fortaleza-Ceará

RESUMO: O cromossomo Philadelphia (Ph⁺), foi a primeira alteração cromossômica associada a leucemia na qual auxilia em seu diagnóstico e prognóstico, sendo hoje uma das alterações

cromossômicas melhor caracterizada, conhecida classicamente como o marcador molecular da Leucemia Mielóide Crônica (LMC). No entanto, essa alteração cromossômica pode se apresentar frequente em casos de Leucemia Linfóide Aguda de células B (LLA-B) e também na Leucemia Neutrófilica Crônica (LNC). Em casos mais raros o cromossomo Ph⁺, pode também ser encontrado na Leucemia Mielóide Aguda (LMA) e na Leucemia Linfóide Crônica (LLC). Esta alteração cromossômica é resultante de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 – t(9;22), sendo o produto da fusão o gene quimérico *BCR-ABL*, produzindo uma oncoproteína que possui uma hiperatividade de tirosina-quinase, responsável por diversas alterações no ciclo celular promovendo a leucemogênese. Dependendo da região de quebra do gene *BCR*, diferentes isoformas de proteínas são expressas, diferindo quantitativamente à presença desse gene. Os pontos de quebra e fusão gênica ocorrem com maior frequência em duas regiões: na posição *e1* em fusão com *ABL* no éxon *a2*, resultando em uma proteína com 190kDa (p190), associada com a LLA Ph⁺. A quebra no gene *BCR*, pode ocorrer também, depois do éxon *b2* ou do éxon *b3*, resultando nos transcritos *b2a2* ou *b3a2*, ambos gerando uma proteína com 210kDa (p210). Destacamos nesse capítulo a importância do gene quimérico *BCR-ABL* na

origem da leucemogênese, apresentando como objetivo abordar o amplo papel do *BCR-ABL* e suas implicações clínicas nas doenças que possuem a presença desse marcador.

PALAVRAS-CHAVE: LEUCEMIA. *BCR-ABL*. TIROSINA-QUINASE.

ROLE OF *BCR-ABL* GENE IN LEUKEMOGENESIS

ABSTRACT: The Philadelphia chromosome (Ph⁺) was the first chromosomal alteration associated with leukemia that helps to determine its diagnosis and prognosis, being nowadays one of the best characterized chromosomal alterations, classically known as the molecular marker of Chronic Myeloid Leukemia (CML). However, this chromosomal alteration may occur frequently in cases of B-cell Acute Lymphoid Leukemia (B-ALL) and also in Chronic Neutrophilic Leukemia (LNC). In rarer cases Ph⁺ chromosome, it can also be found in Acute Myeloid Leukemia (AML) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). This chromosomal alteration results from a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22 -t(9;22), the fusion product originates the chimeric gene *BCR-ABL*, producing an oncoprotein that has a tyrosine kinase hyperactivity, responsible for several changes in the cell cycle promoting leukemogenesis. Depending on the breakpoint region of the *BCR* gene, different protein isoforms are expressed, differing quantitatively to the presence of this gene. The breakpoints and gene fusion occur more frequently in two regions: at the e1 position in fusion with *ABL* in a2 exon, resulting in a protein with 190kDa (p190), associated with Ph⁺ ALL. The break in the *BCR* gene may also occur after either b2 exon or b3 exon, resulting in the transcripts *b2a2* or *b3a2*, both yielding a 210kDa (p210) protein. We highlight in this chapter the importance of the *BCR-ABL* chimeric gene in the origin of leukemogenesis, aiming to address the broad role of *BCR-ABL* and its clinical implications in diseases that have the presence of this marker.

KEYWORDS: LEUKEMIA. *BCR-ABL*. TYROSINE KINASE.

1 | INTRODUÇÃO

O cromossomo Philadelphia (Ph⁺), foi a primeira alteração cromossômica associada a leucemia, sendo hoje uma das alterações cromossômicas melhor caracterizada, conhecida classicamente como o marcador molecular da leucemia mielóide crônica (LMC), pois encontra-se presente em 95% dos casos dessa doença, e ainda em 25-30% dos casos de leucemia linfóide aguda de células B (LLA-B) e em 5% dos casos de leucemia neutrofílica crônica (LNC) (YUANXIN et al., 2019; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Esta alteração cromossômica, é originada por uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 - t(9;22), sendo produto da fusão dos genes *BCR* (Breakpoint Cluster Region), localizado no cromossomo 22, com o *ABL* (Abelson Murine Leukemia) presente no cromossomo 9, originando um gene quimérico *BCR-*

ABL no cromossomo 22 (22q-), uma oncoproteína que possui uma hiperatividade tirosina-quinase, responsável por diversas alterações no ciclo celular, promovendo a leucemogênese. Enquanto, o gene híbrido, localizado no cromossomo 9 (9q+), apesar de possuir níveis de transcritos detectáveis, apresenta função desconhecida (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008; LOPES; ABREU, 2009; BOLMANN; GIGLIO, 2011; CHAUFFAILLE, 2015; MELO, 2003).

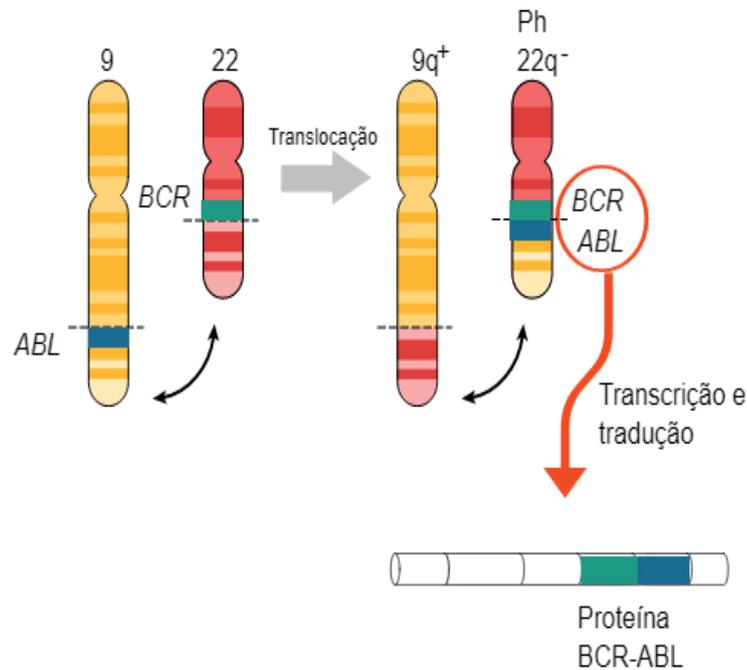


Figura 1 – Representação dos Cromossomos 9 e 22 e a formação, através da translocação, cromossômica do gene *BCR-ABL*.

Neste contexto, a importância do gene *BCR-ABL* na origem do processo leucemogênico é ímpar, uma vez que a instabilidade genômica causada pela presença desse oncogene é suficiente para desencadear o caráter neoplásico das células (CUTLER *et al.*, 2017).

O objetivo desse trabalho é então abordar o amplo papel do gene quimérico *BCR-ABL* no processo leucemogênico e suas implicações clínicas nas doenças que possuem a presença desse marcador.

1.1 Aspectos Moleculares do Gene *ABL*

O *ABL* é um proto-oncogene com 11 éxons e 230 kb de tamanho. A região codificante deste gene origina duas isoformas da proteína p145, provenientes do mecanismo de *splicing* alternativo, denominadas *a1* e *b1*. Estas isoformas estão presentes tanto no citoplasma, atuando no controle da maturação das células

hematopoiéticas, quanto no núcleo celular, auxiliando na regulação do ciclo celular e na resposta ao estresse genotóxico (CHAUFFAILLE, 2015; BOLMANN; GIGLIO, 2011).

Em termos estruturais, podemos especificar diferentes domínios ao longo do gene. Os domínios homólogos SCR (SH1, SH2 e SH3), localizados no terminal amínico (N), são os que apresentam maior relevância. O domínio SH1 transporta a função tirosina-quinase, responsável pela fosforilação de alvos proteicos; enquanto, o domínio SH2 liga-se à fosfotirosinas e intermédia as interações entre outras proteínas SRC-quinases. Já o SH3 atua na regulação negativa, suprimindo a função da tirosina-quinase. Além de um local de miristoilação, que permite a associação da proteína codificada com outras proteínas de membrana (ALI, 2016, HAI *et al.* 2014).

1.2 Aspectos Moleculares do Gene *BCR*

O gene *BCR* contém 23 éxons e tamanho total de 135 kb. Sua região 22q11 dispõe de *loci* dos pseudogenes *BCR2*, *BCR3* e *BCR4*, que consistem em diferentes cópias da porção 3' deste gene. Os RNA mensageiros (RNAm) produzidos codificam dois produtos principais, p160 e p130, que estão relacionados em grande parte com a sinalização intracelular (LAURENT, *et al.* 2001).

Estruturalmente, no terminal amínico (N), situa-se um domínio que permite a dimerização *in vivo* e outro que confere a atividade quinase de serina/treonina, envolvida em fenômenos que vão desde alterações químicas e estruturais da proteína até o controle transcricional (LAURENT, *et al.* 2001).

A porção central do gene codifica um fator de troca de guanosinas, GEF (*Guanine nucleotide exchange factors*), que exerce a ativação da RHO, uma proteína envolvida na ativação de transcrição. No terminal carboxílico (C), o *BCR* atua na ativação da proteína GTPase, atuante na regulação da polimerização da actina e da atividade da NAPH oxidase das células fagocíticas (SINA, *et al.* 2017, ADVANI; PENDERGAST 2002).

1.3 Aspectos Moleculares do Gene *BCR-ABL*

Dependendo da região de quebra no gene *BCR*, diferentes isoformas de proteínas são expressas, todas as formas contendo éxons do gene *ABL*, mas diferindo quantitativamente à presença do gene *BCR*. Os pontos de quebra e fusão gênica ocorrem com uma maior frequência em duas regiões: a primeira, na região denominada de menor (*m-bcr* ou *minor breakpoint cluster region*), localizado na posição *e1* em fusão com *ABL* no éxon *a2*, resulta em uma proteína com 190 kDa (p190), muito associada à LLA Ph+ (RECKEL *et al.*, 2017; ALI, 2016).

E a segunda, na região maior (*M-bcr* ou *major breakpoint cluster region*), com

a fusão do gene *ABL* no éxon *a2*, frequentemente expressa na LMC (POLAMPALLI *et al.*, 2008; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013). A cisão no gene *BCR*, pode ocorrer, ainda, depois do éxon *b2* ou do éxon *b3*, resultando em um transcrito que pode formar moléculas de RNAm *b2a2* ou *b3a2*, ambos gerando uma proteína de fusão citoplasmática de 210 kDa (p210) (RECKEL *et al.*, 2017; ALI, 2016). Além disso, diferentes estudos ressaltam a importância da identificação desses transcritos para uma melhor resposta dos pacientes ao tratamento (GEISLER *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2010).

Esporadicamente, o ponto de quebra do gene *BCR* pode acontecer em uma terceira região, denominada micro (*μ-bcr* ou *micro breakpoint cluster region*), correspondente ao éxon *e19* com a junção do segmento *a2* do gene *ABL*, originando uma proteína de 230 kDa (p230), correlacionada a LNC. Como resultado dessas regiões de interrupção variáveis, bem como de *splicing* alternativo entre os éxons *BCR* e *ABL*, diferentes quantidades de DNA de *BCR* são associadas aos éxons *ABL* (SOVERINI *et al.*, 2018).

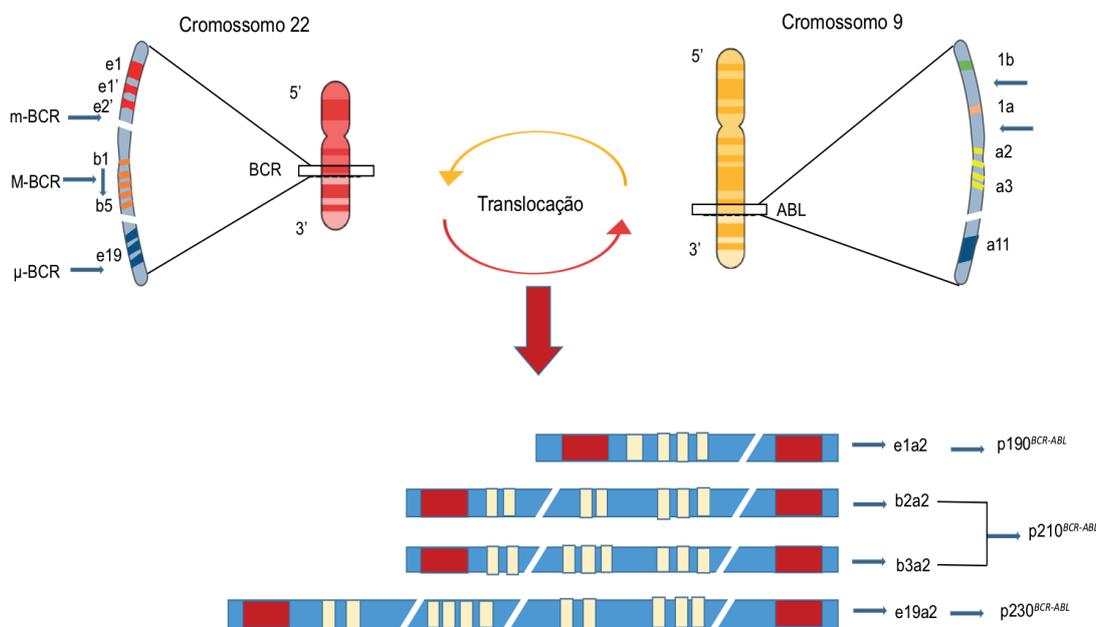


Figura 2 – Pontos de Quebra e Fusão dos genes *BCR* e *ABL* e seus respectivos transcritos gerados.

Além disso, de acordo com o estudo descrito por Ali (2016), o grau de atividade do *BCR-ABL* está correlacionado com o nível de atividade da tirosina-quinase. Ou seja, uma menor proteína (p190) contém menos *BCR* em comparação a uma proteína de maior peso molecular (p210). A primeira, associada ao desenvolvimento do fenótipo de leucemia aguda mais agressivo; enquanto, a segunda, desempenha um papel no caráter de leucemia crônica mais branda. Assim, os transcritos de *BCR-ABL* mais curtos dão origem a um fenótipo clínico mais agressivo devido à falta de importantes sequências reguladoras do gene *BCR*.

Características	<i>BCR</i>	<i>ABL</i>	<i>BCR-ABL</i>
Localização cromossômica	22q11	9q34	22q11
Tamanho do Gene	130 kb	230 kb	Variável
Número de éxons/íntrons	23/22	11/10	Variável
Peso molecular (em kDa)	p130 e p160	145	p190; p210 e p230
Principais produtos	p130 e p160	p145	P190; p210 e p230

Tabela 1 - Caracterização Molecular dos Genes *BCR*, *ABL* e *BCR-ABL*

1.4 Mecanismos de Transformação Leucemogênica Mediados Por *BCR-ABL*

Os produtos gênicos do *BCR-ABL* têm importantes implicações em mecanismos de vias regulatórias intracelulares, e estas garantem à célula instabilidade genômica e, como resultado, mutações que atuam no desequilíbrio do ciclo celular, promovendo principalmente um processo descontrolado de proliferação celular (LOPES; ABREU, 2009; BOLMANN; GIGLIO, 2011; SOSSELA *et al.*, 2017).

Dentre esses mecanismos, a perda de adesão celular, a independência de fatores de crescimento e o aumento da resistência a apoptose são algumas das mais relevantes alterações moleculares na célula, que evidenciam o poder transformante do gene quimérico *BCR-ABL* e mostram a importância deste nos estudos da área da oncologia (DANISZ; BLASIAK, 2013).

1.4.1 Perda de Adesão Celular

As células progenitoras hematopoiéticas normais aderem à matriz extracelular, e esta ligação é mediada por receptores de superfície, especialmente as integrinas, que são glicoproteínas de superfície celular compostas por duas subunidades, A e B. A cadeia A determina a especificidade do ligante, enquanto a cadeia B inicia as vias de transdução de sinal após a ligação (ALI, 2016; YANG; FU, 2015).

Porém, os transcritos do gene *BCR-ABL* estão relacionados com a perda dessa adesão em células hematopoiéticas. No qual, a proteína p210 adiciona um grupamento fosfato a proteínas do complexo de adesão celular, impedindo o reconhecimento

destas pelas integrinas-A. Desta forma, a célula hematopoiética passa a ter deficiência na adesão com a medula óssea, atuando de forma independente, induzindo a mieloproliferação (RECKEL, *et al.* 2017, CUTLER *et al.*, 2017, KURZROCK, *et al.* 2003).

1.4.2 Independência dos Fatores de Crescimento

Os fatores de crescimento (GF) apresentam um importante papel no desenvolvimento, na proliferação e na diferenciação de células hematopoiéticas. Nestas células, os fatores GF estão envolvidos na ativação de vias de sinalização de ligantes de receptores de superfície celular, estimulando uma cascata de fosforilação (INOUE *et al.*, 2015; DI BACCO *et al.*, 2000).

A expressão de *BCR-ABL* torna as células independentes desses fatores externos, podendo resultar de mecanismo como: (a) ativação de vias de transdução de sinais intracelulares; (b) expressão anormal de genes do controle do ciclo celular; (c) produção autócrina do fator de crescimento pela própria célula (REN, 2005).

1.4.3 Inibição Da Apoptose

De acordo com Sosiawan (2015), a apoptose é um mecanismo de morte celular controlado geneticamente, que pode ser ativado por uma célula após a detecção de desregulação oncogênica, estímulo indutor de estresse e agentes danificadores de DNA.

O oncogene *BCR-ABL* tem sido atribuído a atividade antiapoptótica, onde o aumento da atividade dessa quinase em células Ph⁺ leva à ativação da proteína STAT5 que, posteriormente, entram no núcleo e ativam a transcrição do gene antiapoptótico *BCL-X* (WAIBEL *et al.*, 2013; ALI, 2016).

Além disso, estudo recentes descrevem que a expressão gênica do *PAK1*, quando regulado negativamente, pode levar à superexpressão da proliferação celular e a inibição da apoptose através da fosforilação da STAT5. Assim, proporcionando a transformação celular e atuando em importantes mecanismos moleculares envolvidos no processo de desenvolvimento da leucemia (YUANXIN *et al.*, 2019).

2 | LEUCEMIAS E O GENE *BCR-ABL*

As leucemias constituem um grupo de neoplasias hematológicas, caracterizadas pela proliferação irregular de células progenitoras hematopoiéticas e o acúmulo excessivo destas células na medula óssea e no sangue periférico (GALLIPOLI *et al.*, 2014; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

Estes tipos de neoplasia, resultam da desregulação da proliferação, diminuição

da apoptose e/ou bloqueio da diferenciação das células hematopoiéticas (SOSSELA et al., 2017). De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2018), as leucemias possuem uma incidência estimada em 5,75 a cada 100 mil homens e 4,56 a cada 100 mil mulheres na população brasileira.

O cromossomo Philadelphia (Ph+), descrito pela primeira vez em 1973, foi a primeira alteração cromossômica associada a uma doença oncológica. Desde sua evidenciação, houve um aprimoramento tanto no diagnóstico e prognóstico da doença, o que também possibilitou o desenvolvimento de terapias alvo-dirigidas com o intuito de bloquear a atividade tirosina-quinase do produto transcrito proveniente desta alteração cromossômica (ROWLEY, 1973; ROSSARI *et al.*, 2018; BOLLMANN; GIGLIO, 2011).

Essa alteração cromossômica, está presente em uma diversidade de doenças oncohematológicas, como por exemplo na leucemia linfóide crônica (LLC) e na leucemia mielóide aguda (LMA), porém, sua presença não é um fator determinante para o desenvolvimento destas patologias (REN, 2005).

No entanto a presença do cromossomo Ph+ é um marco de diagnóstico e de prognóstico para algumas leucemias, em destaque a Leucemia Linfóide Aguda, a Leucemia Mielóide Crônica e a Leucemia Neutrofílica Crônica.

2.1 Leucemia Linfóide Aguda

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia do sistema hematopoiético, definida como uma expansão clonal de uma célula anormal precursora de linfócitos (PIZZO *et al.*, 2015). O risco da leucemia, como outras doenças complexas, está sujeito tanto a influências de interações de genes, quanto de exposições ambientais (METAYER *et al.*, 2013).

A presença do cromossomo Ph+ e, por conseguinte a formação do gene quimérico *BCR-ABL*, é a anormalidade citogenética mais recorrente descrita na LLA de linhagem B em adultos (LLA-B), (BOMMANNAN *et al.*, 2016) e está frequentemente associada ao alto risco e a um prognóstico desfavorável nessa faixa etária (NEUENDORFF *et al.*, 2016).

Entre os pacientes pediátricos, o cromossomo Ph+ é observado em 3% a 5% dos casos e, dentre eles, 90% apresentam o transcrito p190^{*BCR-ABL*} (BOMMANNAN *et al.*, 2016). A proteína p190^{*BCR-ABL*} é a mais encontrada e é exclusiva da LLA-B, (MIAN *et al.*, 2019) mas a produção da proteína p210^{*BCR-ABL*} também pode estar presente devido a diferentes pontos de quebras (AZEVEDO *et al.*, 2014).

A causa mais comum de falha do tratamento é a recidiva da doença, que geralmente ocorre no primeiro ano após atingir a remissão completa (OHNO, 2006). Existe a necessidade de melhorar o tratamento da LLA, que apresenta baixa taxa de cura e alta de mortalidade especialmente em adultos (YAO, 2017).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH-alo) foi considerado, a única opção que potencializava a cura. A taxa de sobrevida aumenta

consideravelmente de 30% a 65% em pacientes que realizaram o transplante. Foi demonstrado em alguns estudos que a terapia combinada de quimioterápicos e inibidores de tirosina-quinase (TKIs), os mesmos utilizados na leucemia mielóide crônica, aumentam a taxa de remissão desses pacientes, principalmente se forem em pacientes mais jovens e quando administrado o tratamento precocemente (FAKIH *et al.*, 2017; OHNO, 2006).

2.2 Leucemia Mielóide Crônica

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) foi a primeira doença hematológica a ser associada a uma alteração genética adquirida, no qual, a sinalização da proteína tirosina-quinase *BCR-ABL* ativa alvos que reprogramam as células para causar a proliferação desordenada, resultando em uma hiperplasia mielóide (ALI, 2016; SOVERINI *et al.*, 2018). As manifestações clínicas características desta doença são: fadiga, perda ponderal involuntária, hemorragia e febre (JABBOUR; KANTARJIAN, 2016).

Quando não tratada, essa leucemia progride em três fases: (1) A fase crônica (FC) dura em média de 3 a 5 anos, marcada pela produção excessiva de granulócitos maduros, mantendo a capacidade de diferenciação e funcionalidade normais; (2) A fase acelerada (FA) pode ter duração variável de 1 a 2 anos e, é caracterizada pelo aparecimento de blastos indiferenciados no sangue periférico e na medula óssea, apresentando uma resposta menos favorável à terapia. A progressão da FA para a (3) crise blástica (CB) é determinada por um aumento na instabilidade genética, levando ao acúmulo de defeitos citogenéticos adicionais ao cromossomo Ph+ e o aumento da probabilidade de resistência aos medicamentos, apresentando sobrevida mediana de 18 semanas (SOVERINI *et al.*, 2018; WEISBERG *et al.*, 2007).

Como mencionado, vários estudos mostraram a importância dos transcritos *BCR-ABL* na resposta ao tratamento, e resultados contraditórios foram demonstrados em diferentes estudos que analisaram a expressão das variantes do transcrito *BCR-ABL*, mostrando uma vantagem para os pacientes com *b3a2* (CHAKRABARTI *et al.*, 2014; CASTAGNETTI *et al.*, 2017)

Pacientes que possuem o transcrito *b3a2* são mais propensos a alcançar uma resposta molecular maior (RM) devido a uma menor atividade de tirosina-quinase do que aqueles com o transcrito *b2a2* e, portanto, são mais sensíveis ao tratamento com TKIs. Em aparente contradição, Lemos *et al.* (2005) relataram que os pacientes *b2a2* tiveram melhor RM aos 6 meses, enquanto outro estudo não mostrou diferenças significativas entre os pacientes com *b3a2* e *b2a2* em RM aos 6 meses (DENGLER *et al.*, 2014; HANSFSTEIN *et al.*, 2014; LUCAS *et al.*, 2009; SALES *et al.*, 2019)

Particularmente, na LMC a presença do cromossomo Ph+ e do gene quimérico *BCR-ABL* são fatores de diagnóstico, prognóstico e de acompanhamento de remissão

da doença nos pacientes. Logo, uma série de estudos buscou demonstrar que a atividade desregulada do *BCR-ABL* era suficiente para induzir a leucemia, por conseguinte, a LMC tornou-se a primeira malignidade humana com terapia alvo-dirigida (SOVERINI *et al.*, 2018; ROSSARI *et al.*, 2018).

Neste contexto, a introdução dos TKIs promoveram uma mudança favorável para o cenário terapêutico da LMC, passando de uma doença fatal para uma desordem passível de medicação oral por toda a vida e compatível com uma sobrevida normal (CHEREDA; MELO, 2015).

Os TKIs atuam como inibidores competitivos do sítio de ligação do ATP na proteína quinase *BCR-ABL*, impedindo a habilidade dessa proteína de transferir grupos fosfato de ATP e resíduos de TK fosforilada, prevenindo assim, a transdução de sinais de energia necessários para a proliferação celular (Figura 3). Desse modo, os TKIs tem a capacidade de interromper o crescimento celular e induzir a apoptose nas células hematopoiéticas que expressam essa oncoproteína (CHAUFFAILLE, 2009; DRUKER *et al.*, 2000; GAMBACORTI-PASSERINI *et al.*, 1997; ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

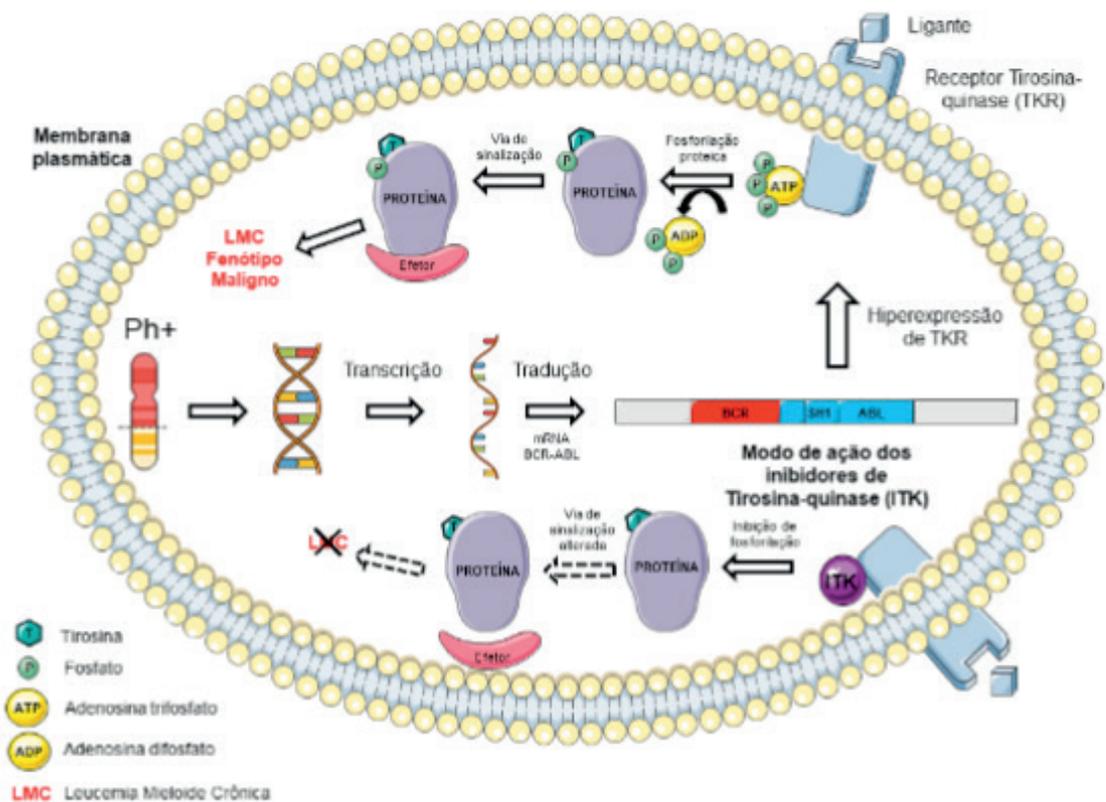


Figura 3 – Mecanismo de Ação dos Inibidores de Tirosina-quinase na Terapia-Alvo Dirigida contra a oncoproteína *BCR-ABL*.

No entanto, apesar dos avanços bem-sucedidos no tratamento da LMC, a refratariedade aos TKIs é observada em aproximadamente 25% dos pacientes (CHEREDA; MELO, 2015). Nesse contexto, torna-se ainda necessário o

desenvolvimento de novos TKIs, que demonstram eficácia nas terapias ou tratamentos alternativos para pacientes que não respondem a terapia (ALI, 2016).

Dentre as causas de resistência aos TKIs, a mais frequente é a mutação do domínio de quinase *BCR-ABL* que prejudica a ligação de TKI, seja por interferência com um sítio de ligação ou pela estabilização de uma conformação *BCR-ABL* com afinidade reduzida ao TKI específico (CHEREDA; MELO, 2015).

2.3 Leucemia Neutrofilíca Crônica

A Leucemia Neutrofilíca Crônica (LNC) é uma neoplasia com característica mieloproliferativa e potencialmente agressiva. É uma doença rara, apresentando neutrofilia do sangue periférico, hepatoesplenomegalia e hiperplasia na medula óssea, com predomínio de neutrófilos maduros e ausência de características histológicas de outras neoplasias mieloproliferativas (CASTELLI *et al.*, 2015; ELLIOTT; TEFFERI, 2018)

A ausência de marcadores específicos dificulta a caracterização da LNC principalmente na diferenciação de processos reativos (SENÍN *et al.*, 2015) porém existe uma mutação genética que ajuda na diferenciação entre a LNC e a leucemia mielóide crônica atípica (DAO; TYNER; GOTLIB, 2017).

O diagnóstico tem sido primariamente pela exclusão dos principais componentes facilmente confundidos, que são processos que causem uma reação neutrofilíca e reações leucemóides, excluindo também a presença de displasias (ELLIOTT; TEFFERI, 2018).

Como já dito anteriormente, o gene quimérico *BCR-ABL* apresenta outros pontos de quebra gerando outras proteínas. Na LNC a proteína p230^{*BCR-ABL*} é a mais prevalente e inicialmente foi associada a um curso melhor quando comparada na leucemia mielóide crônica (LÓPEZ-ANDRADE *et al.*; 2015, VERSTOVSEK *et al.*, 2002).

O tratamento para LNC utiliza quimioterápicos padrão, os mesmos utilizados na LMC, porém, até então, não foi relatada uma remissão completa. O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH-alo) é considerada a única alternativa curativa (ELLIOTT; TEFFERI, 2018).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a influência do gene *BCR-ABL* no desenvolvimento do processo de leucemogênese é notória e merece destaque, uma vez que diferentes mecanismos de ação deste oncogene e seus produtos quiméricos atuam na transformação maligna de células hematopoiéticas através do desequilíbrio genômico ocasionado pela presença desta alteração.

Assim, o conhecimento cada vez maior dos mecanismos genéticos, biológicos

e moleculares de *BCR-ABL* e a sua relação com a leucemogênese tornam-se imprescindíveis para o desenvolvimento de novos tratamentos e terapias mais específicas. Fundamentais para a reversão do quadro clínico dos pacientes e, como resultado, proporcionando um aumento em sua taxa de sobrevivida.

4 | AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por tornarem possível que este trabalho fosse realizado.

REFERÊNCIAS

ADVANI, Anjali S.; PENDERGAST, Ann Marie. Bcr–Abl variants: biological and clinical aspects. **Leukemia research**, v. 26, n. 8, p. 713-720, 2002.

ALI, Mohamed AM. Chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: an evolving paradigm of molecularly targeted therapy. **Molecular diagnosis & therapy**, v. 20, n. 4, p. 315-333, 2016.

AZEVEDO, Ilana de França *et al.* Frequency of p190 and p210 *BCR-ABL* rearrangements and survival in Brazilian adult patients with acute lymphoblastic leukemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 36, n. 5, p.351-355, set. 2014. Elsevier BV.

BOLLMANN, Patricia Weinschenker; GIGLIO, Auro del. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, n. 2 Pt 1, p. 236-243, 2011.

BOLLMANN, Patricia Weinschenker; GIGLIO, Auro Del. **Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro**. Einstein, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 236-243, 2011.

BOMMANNAN, Karthik *et al.* P210 *BCR-ABL1* positive pediatric B-lineage acute lymphoblastic leukemia presenting with hypercalcemia. **Leukemia & Lymphoma**, [s.l.], v. 58, n. 2, p.501-502, 24 jun. 2016. Informa UK Limited.

BORTOLHEIRO, Teresa Cristina; CHIATTONE, Carlos S. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. **Rev. bras. hematol. hemoter**, v. 30, n. 1, p. 3-7, 2008.

CASTAGNETTI, Fausto *et al.* The *BCR-ABL1* transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. **American Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 92, n. 8, p.797-805, 30 maio 2017.

CHAKRABARTI, Prantar *et al.* Incidence of *BCR-ABL* transcript variants in patients with chronic myeloid leukemia: Their correlation with presenting features, risk scores and response to treatment with imatinib mesylate. **Indian Journal Of Medical And Paediatric Oncology**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.26-40, 2014. Medknow.

CHAUFFAILLE, Maria de Lourdes Lopes Ferrari; BANDEIRA, Ana Carolina de Almeida; SILVA, Aline Schiavoni Guarnieri da. Diversity of breakpoints of variant Philadelphia chromosomes in chronic myeloid leukemia in Brazilian patients. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 37, n. 1, p. 17-20, 2015.

CHEREDA, Bradley; MELO, Junia V. Natural course and biology of CML. **Annals of hematology**, v. 94, n. 2, p. 107-121, 2015.

- CUTLER, J. A. *et al.* Differential signaling through p190 and p210 *BCR-ABL* fusion proteins revealed by interactome and phosphoproteome analysis. **Leukemia**, v. 31, n. 7, p. 1513, 2017.
- DANISZ, Katarzyna; BLASIAK, Janusz. Role of anti-apoptotic pathways activated by BCR/ABL in the resistance of chronic myeloid leukemia cells to tyrosine kinase inhibitors. **Acta Biochimica Polonica**, v. 60, n. 4, 2013.
- DAO, Kim-hien T.; TYNER, Jeffrey W.; GOTLIB, Jason. Recent Progress in Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical Chronic Myeloid Leukemia. **Current Hematologic Malignancy Reports**, [s.l.], v. 12, n. 5, p.432-441, out. 2017. Springer Nature.
- DRUKER, Brian J.; LYDON, Nicholas B.. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. **Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 105, n. 1, p.3-7, 1 jan. 2000. American Society for Clinical Investigation.
- ELLIOTT, Michelle A.; TEFFERI, Ayalew. Chronic neutrophilic leukemia: 2018 update on diagnosis, molecular genetics and management. **American Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 93, n. 4, p.578-587, 7 mar. 2018.
- FAKIH, Riad El *et al.* Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults. **American Journal Of Hematology**, [s.l.], v. 93, n. 2, p.286-295, 31 out. 2017. Wiley.
- GAMBACORTI-PASSERINI, Carlo *et al.* Inhibition of the ABL Kinase Activity Blocks the Proliferation of BCR/ABL+Leukemic Cells and Induces Apoptosis. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.380-394, dez. 1997. Elsevier BV.
- GEISLER, Jan *et al.* Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries. **Journal Of Cancer Research And Clinical Oncology**, [s.l.], v. 143, n. 7, p.1167-1176, 13 mar. 2017. Springer Nature.
- HAI, Abdul *et al.* Differences in structural elements of *BCR-ABL* oncoprotein isoforms in Chronic Myelogenous Leukemia. **Bioinformatics**, v. 10, n. 3, p. 108, 2014.
- HANFSTEIN, B. *et al.* Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 *BCR-ABL1* driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib. **Haematologica**, [s.l.], v. 99, n. 9, p.1441-1447, 16 maio 2014. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).
- INOUE, Daichi *et al.* SETBP1 mutations drive leukemic transformation in ASXL1-mutated MDS. **Leukemia**, v. 29, n. 4, p. 847, 2015.
- JABBOUR, Elias; KANTARJIAN, Hagop. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. **American journal of hematology**, v. 91, n. 2, p. 252-265, 2016.
- KURZROCK, Razelle *et al.* Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. **Annals of internal medicine**, v. 138, n. 10, p. 819-830, 2003.
- LAURENT, Eunice *et al.* The BCR gene and Philadelphia chromosome-positive leukemogenesis. **Cancer research**, v. 61, n. 6, p. 2343-2355, 2001.
- LOPES, Nei R.; ABREU, M. T. Inibidores de tirosina quinase na leucemia mieloide crônica. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 31, n. 6, p. 449-53, 2009
- LÓPEZ-ANDRADE, Bernardo *et al.* Acute lymphoblastic leukemia with e13a2 BCR/ABL fusion protein. A report of two cases. **Experimental Hematology & Oncology**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-5, dez. 2015. Springer Nature.
- LUCAS, C. M. *et al.* Chronic myeloid leukemia patients with the e13a2 *BCR-ABL* fusion transcript have

inferior responses to imatinib compared to patients with the e14a2 transcript. **Haematologica**, [s.l.], v. 94, n. 10, p.1362-1367, 27 ago. 2009. Ferrata Storti Foundation (Haematologica).

MELO, J. V.. Chronic Myeloid Leukemia. **Hematology**, [s.l.], v. 2003, n. 1, p.132-152, 1 jan. 2003. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2003.1.132>.

METAYER, Catherine *et al.* The Childhood Leukemia International Consortium. **Cancer Epidemiology**, [s.l.], v. 37, n. 3, p.336-347, jun. 2013. Elsevier BV.

MIAN, Afsar A. *et al.* The phosphatase UBASH3B/Sts-1 is a negative regulator of *BCR-ABL* kinase activity and leukemogenesis. **Leukemia**, [s.l.], p.1-5, 8 abr. 2019. Springer Nature.

NEUENDORFF, Nina Rosa *et al.* *BCR-ABL*-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. **Annals Of Hematology**, [s.l.], v. 95, n. 8, p.1211-1221, 14 jun. 2016. Springer Nature.

OHNO, Ryuzo. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with imatinib in combination with chemotherapy. **Current Hematologic Malignancy Reports**, [s.l.], v. 1, n. 3, p.180-187, set. 2006. Springer Science and Business Media LLC.

PIZZO, Philip A.; POPLACK, David G.. **Principles and Practice of Pediatric Oncology**. 7. ed. [s.i]: Lww, 2015.

POLAMPALLI, S. *et al.* Analysis and comparison of clinicohematological parameters and molecular and cytogenetic response of two *Bcr/Abl* fusion transcripts. **Genet Mol Res**, v. 7, n. 4, p. 1138-49, 2008.

RECKEL, Sina *et al.* Differential signaling networks of *Bcr-Abl* p210 and p190 kinases in leukemia cells defined by functional proteomics. **Leukemia**, v. 31, n. 7, p. 1502, 2017.

REN, Ruibao. Mechanisms of *BCR-ABL* in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. **Nature Reviews Cancer**, v. 5, n. 3, p. 172, 2005.

ROSSARI, Federico; MINUTOLO, Filippo; ORCIUOLO, Enrico. Past, present, and future of *BCR-ABL* inhibitors: from chemical development to clinical efficacy. **Journal of hematology & oncology**, v. 11, n. 1, p. 84, 2018.

SALES, L. O *et al.* Comparison of *BCR-ABL* Transcript Variants Between Patients with Chronic Myeloid Leukaemia and Leukaemia Cell Lines. **In Vivo**, jul. 2019.

SENÍN, Alicia *et al.* Caracterización molecular de la leucemia mieloide crónica atípica y la leucemia neutrofilica crónica. **Medicina Clínica**, [s.l.], v. 144, n. 11, p.487-490, jun. 2015. Elsevier BV.

SHARMA, Pratibha *et al.* Response to Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia patients with variant *BCR-ABL* fusion transcripts. **Annals of hematology**, v. 89, n. 3, p. 241-247, 2010.

SILVA, BÁRBARA V. *et al.* Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Quim. Nova**, v. 32, n. 2, p. 453-462, 2009.

SOSIAWAN, Agung. ROLE OF BREAK CLUSTER REGION (*BCR*)-ABELSON MURINE LEUKIMIA (*ABL*) EXAMINATION IN CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA (*CML*). **Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease**, v. 5, n. 2, p. 37-40, 2015.

SOSSELA, Fernanda Roberta. Leucemia Mieloide Crônica: aspectos clínicos, diagnóstico e principais alterações observadas no hemograma. Volume 49/Volume 49 Número 2/Number 2, v. 49, n. 2, p. 127-30, 2017.

SOVERINI, Simona *et al.* Chronic myeloid leukemia: the paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. **Molecular cancer**, v. 17, n. 1, p. 49, 2018.

VERSTOVSEK, Srdan *et al.* Neutrophilic-chronic myeloid leukemia. **Cancer**, [s.l.], v. 94, n. 9, p.2416-2425, 25 abr. 2002. Wiley.

WAIBEL, Michaela *et al.* Combined targeting of JAK2 and Bcl-2/Bcl-xL to cure mutant JAK2-driven malignancies and overcome acquired resistance to JAK2 inhibitors. **Cell reports**, v. 5, n. 4, p. 1047-1059, 2013.

WEISBERG, Ellen *et al.* Beneficial effects of combining nilotinib and imatinib in preclinical models of *BCR-ABL*+ leukemias. **Blood**, v. 109, n. 5, p. 2112-2120, 2007.

YANG, Ke; FU, Li-wu. Mechanisms of resistance to BCR–ABL TKIs and the therapeutic strategies: A review. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 93, n. 3, p. 277-292, 2015.

YAO, Chenjiao *et al.* Potent induction of apoptosis by givinostat in *BCR-ABL1*-positive and *BCR-ABL1*-negative precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia cell lines. **Leukemia Research**, [s.l.], v. 60, p.129-134, set. 2017. Elsevier BV.

YUANXIN, Ye *et al.* Pak1 gene functioned differentially in different *BCR-ABL* subtypes in leukemiogenesis and treatment response through STAT5 pathway. **Leukemia research**, v. 79, p. 6-16, 2019.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. Tratado de Hematologia. São Paulo: Atheneu, 2013.

T1 E T1 IR GRE NA IDENTIFICAÇÃO DAS ESTRUTURAS ANATÔMICAS DA FACE LATERAL DO CÉREBRO

Sergio Murilo Georgeto

Neurosurgery Department from Irmandade of Santa Casa, Londrina and Professor of clinical neurosurgery of State University of Londrina Paraná, Brazil

Heraldo de Oliveira Mello Neto

Physician radiologist, X-Leme Clinic Curitiba Paraná, Brazil

Munir Antônio Gariba

Post-graduation Professor in Health Technology at Pontifical Catholic University of Paraná (PUC-PR) Curitiba, Paraná, Brazil

Luiz Roberto Aguiar

Post-graduation Professor in Health Technology at Pontifical Catholic University of Paraná (PUC-PR) Curitiba, Paraná, Brazil

RESUMO: Objetivo: Comparar os resultados de identificação de estruturas cerebrais utilizando-se de imagens volumétricas isotrópicas por ressonância magnética, nas aquisições T1 GRE e T1 IR GRE. Materiais e Métodos: Foram avaliados 120 blocos de imagens: 30 indivíduos com imagens extraídas do hemisfério esquerdo e direito e pelos dois métodos de aquisição: T1 GRE e T1 IR GRE. A partir da metodologia baseada em Naidich et al. (1997) para localização dos referenciais anatômicos, as 27 estruturas anatômicas foram classificadas em duas categorias, identificável versus deixam

dúvidas quanto à identificação somadas as não identificável para análises de repetitividade (intraobservador) e reprodutibilidade (interobservadores). Resultados: Com a corroboração que houve uma boa concordância na análise intra e interobservador (Kappa médio superior a 0,60), a avaliação das imagens de cada referencial anatômico, testada entre T1 GRE e T1 IR GRE pelo Teste de McNemar, indicou uma maior frequência de referenciais identificáveis pelo método T1 IR GRE do que pelo método T1 GRE. Conclusão: O método de imagem T1 IR GRE apresenta um desempenho levemente superior, porém, estatisticamente significativo ao método T1 GRE para identificar os referenciais anatômicos cerebrais. Cabe aprofundar se essas diferenças possuem efeitos no plano prático.

PALAVRAS-CHAVE: Ressonância Magnética; Estruturas anatômicas cerebrais; Anatomia por imagens de ressonância Magnética

PERFORMANCE EVALUATION BETWEEN T1 GRE AND T1 IR GRE IN ANATOMICAL STRUCTURES IDENTIFICATION OF THE SIDE SURFACE OF BRAIN

ABSTRACT: Objective: To compare the brain structures identification results using the isotropic volumetric magnetic resonance imaging, the acquisitions GRE T1 and T1 IR GRE. Materials and Methods: A total of 120 images of blocks:

30 subjects with images taken from the left and right hemispheres and the two methods of acquisition: GRE T1 and T1 IR GRE. From the methodology based on Naidich et al. (1997) to locate the anatomical frames, 27 anatomical structures were classified into two categories, identifiable versus leave no doubt as to the identification added the unidentifiable for repeatability analysis (intra) and reproducibility (inter). Results: With a confirmation that there was a good agreement in the intra and interobserver analysis (mean kappa greater than 0.60), the evaluation of the images of each anatomical reference, tested between T1 and T1 IR GRE GRE by the McNemar test indicated a higher frequency identifiable by reference T1 IR GRE method than by T1 GRE method. Conclusion: The imaging method T1 IR GRE has a slightly higher performance, however, statistically significant at T1 GRE method to identify brain anatomical references. It deepens these differences have an effect on the practical level.

KEYWORDS: MRI; Brain anatomical structures; Anatomy by Magnetic Resonance Imaging

1 | INTRODUCTION

Topographic anatomy can be described by both cranial computed tomography (CT) and cranial magnetic resonance imaging (MRI). New multislice CT scanners have good spatial resolution and can make correlations with craniometric points. However, these scanners also increase radiation exposure and produce less sharp images of the cortical mantle (KOPP, SCHROEDER, BAUMBACH, KUETTNER, GEORG, OHNESORGE, HEUSCHMID, KUZO, CLAUSSEN, 2001). A comparison of CT and MR images of the lateral side shows that fixed time, weighted MR images in the horizontal plane (T1) and acquired by spin-echo (SE), are superior to tomographic images for identifying predetermined structures (NAIDICH, BRIGHTBILL, 1996). Because MR does not provide an adequate osseous framework for locating elements in the lateral face, a sulci and gyri identification system has been developed to study normal anatomical relationships. Significant success in the characterization of preselected anatomic elements from MR images acquired by SE in T1 and T2 sequences was achieved by following the length of the lateral fissure and then identifying sulci and gyri in the lateral face (NAIDICH, KUBIK, TABER, YASARGIL, 1997).

Recent advances in image acquisition and post-processing have made it financially viable to use T1-weighted gradient-echo images (T1 GRE) and T1-weighted inversion recovery gradient-echo pulse sequences (T1 IR GRE) in routine exams. Improved coils and image post-processing methods make it possible to obtain images from three-dimensional matrices of isotropic voxels. These images are called isotropic volumetric images that can be high quality in any orthogonal plane (BUSHONG, CLARKE, 2013). T1 GRE images are routinely used in most tests to show cortical topographic changes. Nevertheless, T1 IR GRE images provide greater contrast between gray and white matter, allowing more precise identification of anatomical references (HASHEMI,

WILLIAM, CHRITOPHER, 2010).

Therefore, the present study aimed to evaluate the identification of anatomical references using magnetic resonance imaging of the lateral surface of the brain with pulse sequences that are currently available for topographic location. Weighted T1 GRE and T1 IR GRE were chosen because the first is routinely used in most MR exams and because T1 IR GRE is not normally recommended for the evaluation of cortical mantle structures. Demonstrating that T1 IR GRE is superior to T1 GRE is useful because the topographic anatomical study of sulci and gyri is not only important for the routine diagnosis and treatment of pathologies, but also for neuroscientists making anatomical-functional correlations between cortex patterns and the development of pathologies (RIBAS, YASUDA, RIBAS, NISHIKUNI, RODRIGUES, 2006; ROBICHON, LEVRIER, FARNARIER, HABIB, 2000).

The goal of this study was to analyze the performance of the T1 GRE and T1 IR GRE pulse sequences. To this end, we first evaluated the reliability of the techniques using intra and inter-observer concordance analyses and then determined which technique was better for identifying anatomical references of the lateral surface of the brain.

2 | MATERIALS AND METHODS

Our study was approved by the XX-X committee on ethical research) and had a prospective character. Participants were recruited via announcements at YY. After learning about the objectives and procedures of the study, the participants signed a free and informed consent form. Next, the participants filled out a questionnaire and an Edinburgh Handedness Inventory to confirm eligibility for the study.

The study excluded subjects who had any neurological or other medical conditions that would invalidate the examination. After the initial interview, eligible participants were scheduled for MR exams. The sample consisted of 30 young adults (average age 25.3 years): 16 women (53.3%) and 14 men (46.76%). Thirteen (43%) of these were left-handed and 17 were right-handed (53%).

The device used for magnetic resonance was a *Magneton Symphony*[®] 1.5T (SIEMENS, Erlangen, Germany) with a 12 channel coil. Isotropic volumetric images were acquired from the T1 GRE and T1 IR GRE sequences as specified in Table 1.

1	T1 GRE		T1 IR GRE	
Acquisition	Volumetric sagittal gradient-echo		Volumetric coronal	
Matrix	256 x 256		256 x 256	
Voxel	Isotropic (1 x 1 x 1mm)		Isotropic (1 x 1 x 1 mm)	
Parameters	TR	1910	TR	4000
	TE	3.09	TE	373
FOV	256 mm		260 mm	
Cut thickness	1 mm		1 mm	
Interval between cuts	Zero		zero	
Flip angle	15°		-	
Inversion time	-		350 msec	

Table 1: Magnetic resonance parameters of the T1GRE and T1 IR sequences.

An experienced radiologist evaluated the tests to identify pathologies and to delete images with motion artifacts or that were otherwise inadequate for evaluation.

The 30 MRI, weighted T1 GRE and T1 IR GRE files were transferred to OsiriX M.D.® software v.5.7.1. 64 bit (Pixmeo SARL, Bernex, Switzerland). Sixty image blocks were obtained from which the left and right hemispheres were analyzed, resulting in a total of 120 image blocks.

A method described by Naidich et al 3 was used to qualitatively identify the main anatomical structures in the lateral side of the brain. This method consists of a 15-step description that identifies the 27 anatomical structure of the lateral side of the brain using MRI sagittal cross-sections.

1	Anatomic structures	Easily identifiable		Tentatively identifiable	Not identifiable
---	---------------------	---------------------	--	--------------------------	------------------

Step 1

1. Lateral convexity (sagittal cut) in the segment where the lateral fissure is most visible.

Step 2

2. Lateral fissure
 - 2.1. Posterior horizontal ramus
 - 2.2. Anterior horizontal ramus
 - 2.3. Anterior ascending ramus
 - 2.4. Posterior ascending ramus
 - 2.5. Posterior descending ramus
 - 2.6. Anterior sub-central sulcus
 - 2.7. Posterior sub-central sulcus
 - 2.8. Transverse temporal sulcus
 - 2.9. Anterior sylviano point

Step 3

3. Inferior frontal gyrus

3.1. Orbital part

3.2. Triangular part

3.3. Opercular part

Step 4

4. Medial frontal gyrus

Step 5

5. Connection between frontal-medial gyrus and pre-central gyrus

Step 6

6. Pre-central sulcus

Step 7

7. Pre-central gyrus

Step 8

8. Central sulcus

Step 9

9. Post-central gyrus

Step 10

10. Post-central sulcus

Step 11

11. Posterior ascending ramus of the lateral fissure/supramarginal gyrus

Step 12

12. Superior temporal sulcus

Step 13

13. Angular gyrus

Step 14

14. Intraparietal sulcus

Step 15

15. Superior parietal lobe

Table 2: Anatomic references to be identified on the lateral side of the brain.

Source: modified from (Naidich TP *et al.*; 1997).

The T1 GRE and T1 IR GRE acquisitions were analyzed in sagittal cross-sections with bi-dimensional reconstructions that minimized the overlapping of sulci and gyri in the coronal and axial planes. Verification started with the identification of the longest section of the lateral fissure. This step was followed by 15 steps used to identify the 27 anatomical structures of the lateral side of the brain, as described in the latest version of Naidich *et al.* (NAIDICH, KUBIK, TABER, YASARGIL, 1997). The structures were classified as easily identifiable, tentatively identifiable or not identifiable.

Observer 1 performed a repeatability analysis of the 120 image blocks at 3 different times (evaluations), with a minimum interval of 10 days. The sequence of the images was randomized for each of these evaluations. This procedure resulted in 360 total observations (30 individuals x 2 hemispheres x 2 imaging methods x 3 evaluations) for the intraobserver analysis.

Two other evaluators (observer 2 and observer 3) analyzed the anatomical structures. Both observers are neurosurgeons from Londrina, Brazil who were invited because of their familiarity with the anatomy and image types. These procedures produced an additional 240 observations (30 individuals x 2 hemispheres x 2 imaging methods x 2 observers). However, to test the reproducibility of the analysis, evaluations from the first observer were also included (i.e. an additional 120 observations). Thus, there were 360 total observations used for the interobserver analysis.

All observers received instruction manuals with relevant information about the target variables and their use, and tables for noting down findings. All images were viewed under standardized conditions using the same Apple MacBook Pro with a 15" retina display (2880 x 1800 pixels, 220 PPI resolution). The 120 block image sequences were reordered randomly in three ways such that each observer only had access to his/her data sequence.

The performance of the imaging techniques (T1 GRE and T1 IR GRE) was determined in two concurrent stages. First, we used the Kappa concordance index to determine whether the image techniques led the observers to similar results. Afterwards, we used the nonparametric McNemar test to examine interobserver concordance and determine if one of the techniques facilitated the identification of anatomical structures more than the other. Six different scenarios were used in this step and are outlined in the results section.

3 | RESULTS

To determine intra and interobserver concordance, weighted Kappa coefficients were estimated for the three classifications: not identifiable, tentatively identifiable and easily identifiable. Of the 216 potential Kappa indices (27 structures in two hemispheres using the T1 GRE and T1 IR GRE methods) it was possible to measure 115 Kappa coefficients (58 from intraobserver and 57 from interobserver observations). In general all Kappa coefficients were significant at 1%, indicating that concordance among almost all evaluations was positive and not equal to zero. The only Kappa value that was not significant (0.04) referred to the interobserver analysis using the T1 GRE method on the right side for the anterior sub-central sulcus. The mean of the calculated Kappa coefficients was 0.62 ± 0.02 , which is good according to the criteria of Byrt et AL (BYRT, BISHOP, CARLIN, 1983).

Only 24.3% of the Kappa coefficients were classified as poor (Kappa <0.2) or

weak ($Kappa < 0.04$) according to Byrt et al¹⁷. There were no differences between intra or interobserver analyses (intraobserver = 0.60 ± 0.03 , interobserver = 0.63 ± 0.04).

After confirming strong intra and interobserver concordance, the McNemar test was carried out to determine if some methods could be used to identify anatomic structures more easily than others. For this test it was assumed that each image evaluation for anatomic structures was independent from the others. This hypothesis can be considered strong given the characteristics of the survey data such as the same examiner, the same image and different times, which might indicate dependence between cases. However, if the results remain stable under different simulations, then one could make a conclusion in favor of the findings.

Thus, there would be 16,200 observations: 8,100 observations for the T1 GRE method and 8,100 observations for the T1 IR GRE method. This number comes from the 600 observations (3 evaluations from the observers x 120 image blocks + 2 evaluations from observers two and three x 120 image block) that are segregated by images of the 27 anatomical structures (27×600) and separated between the T1 GRE and T1 IR GRE sequences ($27 \times 600 \div 2$).

The lateral convexity and lateral fissure references were excluded from the results because they showed 100% concordance between the intraobserver and interobserver analyses. This was done to avoid over-estimating the frequency of identifiable images, given that these structures would easily be identifiable regardless of method. Accordingly, only 7,500 observations were used for the T1 GRE method and 7,500 for the T1 IR GRE method.

Using these 15,000 observations, the following six scenarios were considered in the McNemar test.

- 1) all observations ($n=15000$);
- 2) only intraobserver analysis ($n=9000$);
- 3) only interobserver analysis ($n=9000$);
- 4) only evaluations from the first observer ($n=3000$);
- 5) only evaluations from the second observer ($n=3000$);
- 6) only evaluations from the third observer ($n=3000$).

Only two classifications were considered in the McNemar test for the “not identifiable” plus the “tentatively identifiable” evaluations versus the “easily identifiable” evaluations. In practical terms, these two classifications (identifiable or not identifiable) are the most interesting. The McNemar test is intended for two classifications. Thus, we tested whether the frequency of Identifiable (“identifiable” plus “tentatively identifiable”) in the T1 GRE method differed from the frequency of Identifiable (“identifiable” plus “tentatively identifiable”) in the T1 IR GRE method. Table 3 summarizes these frequencies.

T1 IR GRE		T1 GRE			Total
		Not identifiable or questionable	Identifiable		
All observations (n=15000)	Not identifiable or tentatively	n	582	91	673
		%	7.8%	1.2%	9.0%
	Identifiable	n	256	6571	6827
		%	3.4%	87.6%	91.0%
	Total	n	838	6662	7500
		%	11.2%	88.8%	100.0%
Intraobserver analysis (n=9000)	Not identifiable or tentatively	n	374	53	427
		%	8.3%	1.2%	9.5%
	Identifiable	n	176	3897	4073
		%	3.9%	86.6%	90.5%
	Total	n	550	3950	4500
		%	12.2%	87.8%	100.0%
Interobserver analysis (n=9000)	Not identifiable or tentatively	n	341	51	392
		%	7.6%	1.1%	8.7%
	Identifiable	n	145	3963	4108
		%	3.2%	88.1%	91.3%
	Total	n	486	4014	4500
		%	10.8%	89.2%	100.0%
First evaluation from observer 1 (n=3000)	Not identifiable or tentatively	n	133	13	146
		%	8.9%	.9%	9.7%
	Identifiable	n	65	1289	1354
		%	4.3%	85.9%	90.3%
	Total	n	198	1302	1500
		%	13.2%	86.8%	100.0%
Only evaluation from observer 2 (n=3000)	Not identifiable or tentatively	n	103	23	126
		%	6.9%	1.5%	8.4%
	Identifiable	n	48	1326	1374
		%	3.2%	88.4%	91.6%
	Total	n	151	1349	1500
		%	10.1%	89.9%	100.0%
Only evaluation from observer 3 (n=3000)	Not identifiable or tentatively	n	105	15	120
		%	7.0%	1.0%	8.0%
	Identifiable	n	32	1348	1380
		%	2.1%	89.9%	92.0%
	Total	n	137	1363	1500
		%	9.1%	90.9%	100.0%

Table 3 – Cross-table between T1 GRE and T1 IR GRE

shows the absolute (n) and relative (%) frequency of identifiable, tentatively identifiable or not identifiable images via the T1 GRE and T1 IR GRE methods under six different scenarios: 1) all observations (McNemar $\chi^2 = 77.51$, p-value=0.000), 2) intraobserver analysis (McNemar $\chi^2 = 64.97$, p-value=0.000), 3) interobserver analysis (McNemar $\chi^2 = 44.12$, p-value=0.000). 4) first evaluation from observer 1 (McNemar $\chi^2 = 33.35$, p-value=0.000). 5) only evaluation from observer 2 (McNemar $\chi^2 = 8.11$, p-value=0.003) and 6) only evaluation from observer 3 (McNemar $\chi^2 = 5.48$, p-value=0.020).

Considering all observations, the T1 IR GRE method (91% of observations identifiable) was slightly, but statistically better when used for identification than was the T1 GRE method (88.8% identifiable) (McNemar $\chi^2 = 77.51$, $p = 0.000$).

The McNemar test showed that the T1 IR GRE method performed better under all scenarios ($p < 5\%$). For example, the difference between the identifiable frequency from the first observation of the researcher for the T1 IR GRE and T1 GRE methods was a highly significant 3.5%. In general, considering all of the evaluations as independent, as usually happens in MRI evaluations, the T1 IR GRE method performed slightly better than the T1 GRE method.

4 | DISCUSSION

There are no established MRI techniques for evaluating the components of the cortical mantle. Various pulse sequences have been described in the literature including T1 GRE, T2 GRE, spoiled GRASS, Gradient Recalled in Steady State SPGR, spoiled GRE and T1 IR GRE (CLARK, PLANTE, 1998; TAMRAZ, COMAIR, 2006; FOUNDAS, WEISBERG, BROWNING, WEINBERGER, 2001; KELLER, HIGHLEY, GARCIA-FINANA, SLUMING, REZAIE, ROBERTS, 2007; CALABRESE, DE STEFANO, ATZORI, BERNARDI, MATTISI, BARACHINO, MORRA, RINALDI, ROMUALDI, PERINI, 2007). Weighted GRE images obtained from volumetric isotropic arrays provide high resolution images in all orthogonal planes (HASHEMI, WILLIAM, CHRITOPHER, 2010).

T1 IR GRE acquisitions provide better contrast between grey and white substances in the convolutions between gyri. This occurs because the water contained in the cortical region, primarily concentrated in the cytoplasm of neurons and glial cells, provides greater contrast when it goes through the inversion recovery process, which forms the signal that is the basis for the MRI¹³. This characteristic makes several relevant clinical applications possible such as better visualizations of cryptogenic neocortical lesions and atrophy of the hippocampus associated with temporal lobe epilepsy (ACHTEN, BOON, DE POORTER, VAN DE KERCKHOVE, DE REUCK, KUNNEN, 1995). The technique has also been recommended for the detection of inflammatory cortical lesions in patients with multiplesclerosis (CALABRESE, DE STEFANO, ATZORI, BERNARDI, MATTISI, BARACHINO, MORRA, RINALDI, ROMUALDI, PERINI, 2007).

The contrast that T1 IR GRE produces between grey and white substances in the cerebral cortex provides an effective way to discriminate structures in cerebrospinal fluid, which would assist in the segmentation process of volumetric studies (PHAM, XU, PRINCE, 2000). A meta-analysis of the factors that influence the volumetric determination of the amygdala via MRI showed that the primary problem was a lack of precision in defining the anatomy of the region (BRIERLEY, SHAW, DAVID, 2002). Thus, a more precise method of determining the edges of anatomical structures would improve the precision and consistency of volumetric anatomical studies.

With these expectations in mind, we aimed to determine if obtaining images using the T1 IR GRE method improved the identification of the 27 structures of the cerebral surface relative to the T1 GRE method (NAIDICH, KUBIK, TABER, YASARGIL, 1997). We based our approach on the method described by Naidich et al (NAIDICH, KUBIK, TABER, YASARGIL, 1997). Given our materials and methods, which mainly consisted of five evaluations of 30 MR images of the cranium for each of the imaging techniques and cranial hemispheres, our study showed that the T1 IR GRE method performed statistically better, though only somewhat better, than the T1 GRE method.

5 | CONCLUSION

We used weighted Kappa concordance indices to confirm the reliability of T1 GRE and T1 IR GRE methods by evaluating intra and interobserver analyses of the 27 structures of the surface of the brain. We then used the McNemar test to show that the T1 IR GRE method enables easier identification of these structures than does the T1 GRE method. To perform these statistical tests, we needed to assume that the evaluation of each of the images of the 27 anatomical reference points was independent from all other evaluations. This hypothesis does not apply to the context of the study because it deals with the same observer, image and subject. However, the results did remain stable in all six scenarios, which supports the findings of this study. Regardless of the limitations of the study, the statistical evidence of the superior performance of the T1 IR GRE method compared to the T1 GRE method should also be evaluated in terms of cost/benefit given that in one of the simulated scenarios, T1 IR GRE was only 1.1% superior to T1 GRE in identifying anatomical structures of the brain.

REFERENCES

- ACHTEN, E.; BOON, P.; DE POORTER, J.; CALLIAUW, L.; VAN DE KERCKHOVE, T.; DE REUCK, J.; KUNNEN, M. An MR protocol for presurgical evaluation of patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. **American journal of neuroradiology**. Bélgica, 16(6): 1201-1213, jun. 1995.
- BRIERLEY, B.; SHAW, P.; DAVID, A. The human amygdala: a systematic review and meta-analysis of volumetric magnetic resonance imaging. **Brain Research Reviews**. Londres, 39(1): 84-105, jun. 2002.
- BUSHONG, S.C.; CLARKE, G. **Magnetic resonance imaging: physical and biological principles**. Estados Unidos da América: Elsevier Health Sciences; 2013. p. 528.
- BYRT, T.; BISHOP, J.; CARLIN, JB. Bias, prevalence and kappa. **Journal of Clinical Epidemiology**. Victoria, 46(5): 423-429, mai. 1983.
- CALABRESE, M.; DE STEFANO, N.; ATZORI, M.; BERNARDI, V.; MATTISI, I.; BARACHINO, L.; MORRA, A.; RINALDI, L.; ROMUALDI, C.; PERINI, P. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. **Archives of Neurology**. Padova, 64(10): 1416-1422. Out. 2007.
- CLARK, M.M.; PLANTE, E. Morphology of the inferior frontal gyrus in developmentally language-disordered adults. **Brain and Language**. Tucson, 61(2): 288-303, fev. 1998.

FOUNDAS, A.L.; WEISBERG, A.; BROWNING, C.A.; WEINBERGER, D.R. Morphology of the frontal operculum: a volumetric magnetic resonance imaging study of the pars triangularis. **Journal of Neuroimaging**. Nova Orleans, 11(2): 153-159, abr. 2001.

HASHEMI, R.H.; WILLIAM, G.; CHRITOPHER, J.L.B.J. **MRI The Basics In: W K L W Wilkins**. 3. ed. Philadelphia, PA: Wolter Klumwer Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 395.

KELLER, S.S.; HIGHLEY, J.R.; GARCIA-FINANA, M.; SLUMING, V.; REZAI, R.; ROBERTS, N. Sulcal variability, stereological measurement and asymmetry of Broca's area on MR images. **Journal of Anatomy**. Reino Unido, 211(4): 534-555, out. 2007.

KOPP, A.F.; SCHROEDER, S.; BAUMBACH, A.; KUETTNER, A.; GEORG, C.; OHNESORGE, B.; HEUSCHMID, M.; KUZO, R.; CLAUSSEN, C.D. Non-invasive characterisation of coronary lesion morphology and composition by multislice CT: first results in comparison with intracoronary ultrasound. **European radiology**, São Paulo, 11(9): 1607-1611, set. 2001.

MALEK, A.M.; HIGASHIDA, R.T.; PHATOUROS, C.C.; LEMPERT, T.E.; MEYERS, P.M.; GRESS, D.R.; DOWD, C.F.; HALBACH, V.V. Treatment of posterior circulation ischemia with extracranial percutaneous balloon angioplasty and stent placement. **Stroke**. São Francisco, 30(10): 2073-85, out. 1999.

NAIDICH, T.P.; BRIGHTBILL, T.C. Systems for localizing fronto-parietal gyri and sulci on axial CT and MRI. **International Journal of Neuroradiology**. 2(4): 313-338. 1996.

NAIDICH, T.P.; VALAVANIS, A.G.; KUBIK, S.; TABER, K.H.; YASARGIL, M.G. Anatomic relationships along the low-middle convexity: Part II: Lesion Localization. **International Journal of Neuroradiology**. Flórida, 3(5): 393-409, mar. 1997.

PHAM, D.L.; XU, C.; PRINCE, J.L. Current methods in medical image segmentation 1. **Annual review of biomedical engineering**. Maryland, 2(1): 315-337, ago. 2000.

RIBAS, G.C.; YASUDA, A.; RIBAS, E.C.; NISHIKUNI, K.; RODRIGUES, A.J.J. Surgical anatomy of microneurosurgical sulcal key points. **Neurosurgery**. São Paulo, 59(4): ONS-177- ONS-211, out. 2006.

ROBICHON, F.; LEVRIER, O.; FARNARIER, P.; HABIB, M. Developmental dyslexia: atypical cortical asymmetries and functional significance. **European Journal of Neurology**. Marselha, 7(1): 35-46, jan. 2000.

TAMRAZ, J.C.; COMAIR, Y.G. Brain Cortical Mantle and White Matter Core. In: Springer-Verlag. **Atlas of Regional Anatomy of the Brain Using MRI - With Functional Correlations**. Coréia do Sul: Springer-Verlag, 2006. p. 51-116, 117-138, 138-160.

POLIFARMÁCIA: TABELA COMO FERRAMENTA PARA O USO ADEQUADO DE MEDICAMENTOS ENTRE IDOSOS

Bruna França Silva

Centro Universitário São Camilo, faculdade de medicina São Paulo – SP

André Ludolf Lacerda di Pierro Ortiz

Centro Universitário São Camilo, faculdade de medicina São Paulo – SP

Eduardo Sterman Campos

Centro Universitário São Camilo, faculdade de medicina São Paulo – SP

Julia Busana da Costa

Centro Universitário São Camilo, faculdade de medicina São Paulo – SP

Rafael Correia Naletto

Centro Universitário São Camilo, faculdade de medicina São Paulo – SP

William Hideki Nishimura

Centro Universitário São Camilo, faculdade de medicina São Paulo – SP

RESUMO: Introdução: A polifarmácia entre os idosos torna-se um problema de Saúde Pública, devido ao uso inadequado e prescrições desnecessárias, além da farmacocinética e a farmacodinâmica que ocorrem de maneira diferente entre estes, aumentando assim o risco de reações adversas. **Objetivo:** facilitar a adesão dos idosos em polifarmácia aos tratamentos. **Metodologia:** **1. Construção:** a tabela foi composta por imagens que representam os três períodos do dia – manhã (sol), tarde (sol e lua)

e noite (lua). Também foi constituído um espaço específico para o preenchimento dos horários pelos Agentes Comunitárias de Saúde (ACS) e/ou auxiliar de enfermagem de acordo com a medicação de uso do paciente. **2. Identificação:** Foi proposto o uso de adesivos coloridos para identificar as caixas dos medicamentos e a tabela com as respectivas cores, ajudando o usuário na identificação do medicamento e do horário correto. **3. Capacitação:** Os profissionais da equipe da Estratégia da Saúde da Família (ESF) foram treinados pelos acadêmicos de medicina para a aplicabilidade correta da tabela. **4. Aplicabilidade:** Foi proposto aos ACS e ou auxiliares de enfermagem que durante a visita domiciliar organizassem os medicamentos na tabela de acordo com a receita médica. **Resultado:** Após a construção da tabela e treinamento da equipe da ESF, houve adesão dos ACS e estes começaram a utilizar durante a visita domiciliar aos idosos em polifarmácia, sendo considerada de fácil aplicabilidade para o profissional e usuário. **Conclusão:** A tabela é uma proposta com baixo custo, fácil manejo e possibilita reduzir danos e complicações à saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

POLYPHARMACY: TABLE AS A TOOL FOR THE ADEQUATED USE OF MEDICATION AMONG ELDERLY

ABSTRACT: Introduction: the polypharmacy among elderly became a public health issue due to inadequate use and unnecessary prescriptions, besides pharmacokinetics and pharmacodynamics that occur in a different way among them, increasing the risk of adverse reactions. **Objectives:** to facilitate the treatment adherence between the elderly in currently polypharmacy. **Methodology: 1. Construction:** the table was made by images that represent the three periods of the day – morning (sun), afternoon (sun and moon) and evening (moon). The table's gaps will be filled up by the Health Communitarian Agent (HCA) and/or nursing assistant according to the patient's medications. **2. Identification:** it was proposed the use of colored stickers to identify the correct medication in the correspondent schedule. **3. Capacitation:** The Family Health Strategy (FHS) professionals were trained by medical students for the table's right application. **4. Application:** during the Home Visit (HV) the HCA and/or nursing assistant will organize the table according to the medical prescription. **Results:** after the table's construction and the FHS members training, they started using it during elderly in polypharmacy HV, being considered effortless for the professional and patient. **Conclusion:** this material is a low-cost proposal, easily usable and allow the decrease of health risks and complications.

KEYWORDS: Side effects and adverse reactions related to medications.

1 | INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que nas próximas décadas a população mundial com mais de 60 anos vai passar dos atuais 841 milhões para 2 bilhões até 2050, tornando as doenças crônicas e o bem-estar da terceira idade novos desafios de saúde pública global. Esse fenômeno é refletido no Brasil, sendo o atual número de idosos 14 milhões, e projeções indicam que esse número chegará a 30 milhões em 2020, colocando o Brasil como sexto país do mundo com a maior população de idosos. O Brasil está passando por uma transformação demográfica, com o grupo etário dos idosos crescendo rapidamente no país, e a demanda deste grupo por recursos de saúde é intensa, tanto no que se refere à utilização de serviços de saúde, quanto no que diz respeito ao uso de medicamentos.

Os medicamentos em idosos se comportam de maneira diferente devido às alterações na farmacocinética e na farmacodinâmica, portanto, as reações adversas dos medicamentos podem ocorrer de maneira mais proeminente nesses pacientes. Segundo o levantamento da USP, 46,2%¹ dos idosos relataram reações adversas aos medicamentos, que são os efeitos colaterais causados por um fármaco, como diarreia, náusea, azia, dores, boca seca, mal-estar, insônia, sonolência, impotência, entre outros. Seja no ambiente hospitalar ou domiciliar, o erro mais comum na administração de remédios é o uso do medicamento em horários indevidos ou com

intervalos irregulares. Por possuírem tempos de decaimentos específicos (meia-vida), cada droga tem um pico e queda de concentração no organismo de duração variada, logo cada medicamento deve ser colocado no sistema sanguíneo com intervalos bem delimitados.⁴

Segundo uma pesquisa realizada pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro, 56,6% dos idosos possuem receitas com mais de quatro medicamentos de uso contínuo (GOMES, 2008). O uso inadequado de medicamentos é frequente e sério, sendo responsável, nos Estados Unidos, por mais de 18 mil mortes, 9 milhões de hospitalizações e gastos em torno de US\$ 177 bilhões anuais.²

Considerando a transição do perfil demográfico da população, com o crescente aumento da população idosa e, conseqüentemente, o aumento da prevalência de doenças crônicas e uso de medicações, se torna necessária a implementação de um plano de cuidados.

Para organizar esta assistência na atenção básica, é utilizado o instrumento denominado Avaliação Multidimensional da Pessoa Idosa na Atenção Básica (AMPI-AB), que tem a finalidade de avaliar o desempenho funcional e classificar a pessoa idosa em saudável, pré-frágil e frágil.

A UBS Jardim Selma está localizada na Rua Pedro Fernandes Aragão, nº 78 – Jardim Selma, São Paulo – SP e, segundo dados do SIAB, atende um total de 17.841 pessoas, sendo agrupadas em 5.377 famílias. Dessa população, 272 indivíduos possuem menos de um ano de idade, 1.060 possuem de um a quatro anos, 569 possuem de cinco a seis anos, 782 têm entre sete e nove anos, 1.298 entre 10 a 14 anos, 1.503 entre 15 a 19 anos, 6.373 entre 20 a 39 anos, 2.384 entre 40 a 49 anos, 1.789 entre 50 a 59 anos e 1.811 com mais de 60 anos de idade.

A UBS Jardim Selma faz parte da Atenção Básica à Saúde, a qual é desenvolvida pelas equipes da estratégia de saúde da família que, segundo o Departamento de Atenção Básica, “realizam a atenção de uma população específica que está em um território definido. Assumem, portanto, a responsabilidade sanitária e o cuidado destas pessoas, e trabalham considerando a dinamicidade existente no território em que vivem essas populações”. Nesta UBS existem 6 equipes formadas por médicos, enfermeiros e agentes comunitários para atender à essas famílias.

Até setembro de 2017 o serviço aplicou a AMPI-AB em 39% dos idosos cadastrados, destes 29,7% utilizam 5 ou mais medicamentos.

Considerando o número expressivo de idosos que utilizam cinco ou mais medicamentos diários, há um risco de uso indevido das medicações e faz-se necessária uma atenção específica para orientação referente ao uso das medicações prescritas.

Esse projeto se propõe a elaborar um dispositivo para prevenir o risco de uso inadequado de medicações entre os idosos da UBS Jardim Selma.

2 | OBJETIVOS DO PROJETO

- GERAL: facilitar a adesão dos idosos em polifarmácia aos tratamentos.
- ESPECÍFICOS:
 - a. Evitar reações adversas a medicamentos
 - b. Reduzir a frequência de interações medicamentosas
 - c. Melhorar a adesão ao tratamento

3 | METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento das fichas de Avaliação Multidimensional da Pessoa Idosa da Atenção Básica (AMPI-AB). A AMPI-AB é um instrumento que avalia a capacidade funcional (física, psíquica, social), o qual categorizou a população idosa em dois grandes grupos: idosos saudáveis e idosos frágeis, possibilitando a elaboração de um Plano de Cuidados para essa população.

O instrumento é composto por 17 questões para avaliação social, física, cognitiva e funcional e aplicação de Testes de Rastreamento Funcional. Permite a organização dos idosos em três categorias: 0 - 5 pontos: idoso saudável, 6 - 10 pontos: idoso pré-frágil e > 11 pontos: idoso frágil.³

Após a identificação do número destes idosos, o grupo discutiu com a equipe de referência de saúde do idoso da UBS e, juntos, definiram uma proposta de intervenção voltada ao uso adequado de medicação.

Foi proposta a elaboração de uma tabela ilustrada para atingir os objetivos do projeto. Ela será realizada em uma folha sulfite A4, dividida em períodos do dia utilizando imagens de sol, sol/lua e lua para identificar manhã, tarde e noite, respectivamente. Além disso, será subdividida em colunas com horários que serão escritos na tabela pelo ACS e/ou auxiliar de enfermagem, de acordo com a medicação do paciente.

Serão colados adesivos coloridos tanto nas tabelas, quanto nas cartelas dos medicamentos. Cada remédio terá uma respectiva cor, correspondente ao adesivo da tabela, ajudando o usuário a se lembrar do fármaco a ser tomado, sem necessariamente saber seu nome, e do horário.

O usuário, ao passar pela consulta médica com o médico da equipe, receberá um receituário contendo as informações sobre os medicamentos que devem ser tomados. Esse receituário deverá ser levado até a farmácia da unidade básica de saúde, na qual a maioria dos atendidos são idosos (de acordo com a farmacêutica do Jardim Selma) e, mediante o cartão SUS, o usuário poderá retirar seus remédios.

O ACS, durante a visita domiciliar, identificará uma dificuldade do idoso em polifarmácia de usar o medicamento na dose e horário corretos. Após o levantamento de tal problema, juntamente com o auxiliar de enfermagem, agendará uma visita com

o objetivo de organizar uma tabela que facilite a compreensão do usuário quanto ao seu tratamento.

Objetivos	Meta	Ação
Evitar reações adversas a medicamentos	Diminuir a 20% as interações de idosos por causa de reações adversas a medicamentos.	Realizar exames clínicos mensais.
Reduzir a frequência de interações medicamentosas	Diminuir a 30% os efeitos colaterais.	Realizar exames clínicos mensais.
Melhorar a adesão ao tratamento	Aumentar em 80% a quantidade de idosos que se medicam corretamente.	Verificar se as cartelas dos medicamentos dos pacientes idosos estão terminando no prazo estipulado pelo médico.

4 | RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se que, após a implementação da tabela, os idosos em situação de polifarmácia da UBS Jardim Selma diminuam a frequência do uso errôneo das medicações prescritas.

O consumo nas doses prescritas e horários corretos permitirá a diminuição, em pelo menos 20%, das interações de idosos por conta de reações adversas a medicamentos. Para garantir isso, serão realizados ensaios clínicos mensais para o controle dessas reações.

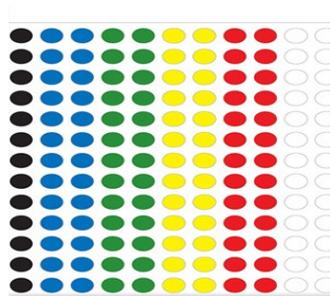
Conseqüentemente, o consumo correto permitirá reduzir a frequência das interações medicamentosas, diminuindo em até 30% os efeitos colaterais nos idosos em polifarmácia. Para essa verificação, também serão feitos ensaios clínicos mensais.

Finalmente, se espera que os pacientes, ao inserirem esse recurso (a tabela projetada) em sua rotina, tenham uma melhora na adesão de seu tratamento, aumentando em 60% o número de idosos que se medicam corretamente na UBS Jardim Selma. Para tal, serão checados o período de término correto das cartelas de medicamentos dos pacientes.

5 | ANEXOS

Tabela modelo



Exemplos de Adesivos

REFERÊNCIAS

¹ BALDONI, André De Oliveira. **Estudo de utilização de medicamentos em idosos atendidos pelo sistema único de saúde (SUS)**. Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), 2010.

² CRUCIOL-SOUZA, Joyce; THOMSON, João Carlos; CATISTI, Douglas Godoy. **Avaliação de prescrições medicamentosas de um hospital universitário brasileiro**. Universidade Estadual de Londrina, 2008.

³ FILHO, Alexandre Nemes. **Implantação Da Avaliação Multidimensional Da Pessoa Idosa Na Atenção Básica (AMPI-AB) Na Coordenadoria Regional De Saúde Oeste**. PMSP/Secretaria Municipal De Saúde De São Paulo, 2016.

⁴ GOMES, Haroldo Oliveira. **Uso inapropriado de medicamentos pelo idoso: polifarmácia e seus efeitos**. Faculdade de Ciências Médicas- UERJ.

PREVALÊNCIA DE ENTEROPARASITOSE EM CRIANÇAS MATRICULADAS NAS CRECHES PÚBLICAS DE UM MUNICÍPIO DO RECÔNCAVO DA BAHIA

Jasielle Bastos de Souza

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia
Faculdade Maria Milza (FAMAM)
Governador Mangabeira - Bahia

Taniele Correia Damasceno Santana

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia
Clínica, Faculdade Maria Milza (FAMAM)
Governador Mangabeira – Bahia

Shirley Nascimento Costa

Faculdade Santo Antônio de Alagoinhas (FSAA)
Alagoinhas – Bahia

Cássia Vargas Lordêlo

Faculdade Maria Milza (FAMAM)
Governador Mangabeira – Bahia

Lara Cristine da Silva Vieira

Faculdade Maria Milza (FAMAM)
Governador Mangabeira – Bahia

RESUMO: Considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma doença negligenciada, as enteroparasitoses são definidas como a presença de helmintos e/ou protozoários no sistema digestivo do ser humano, que afetam principalmente crianças menores de 5 anos, pois estas, andam descalças e colocam as mãos e objetos contaminados na boca e desconhecem as noções básicas de higiene. Com isso, o objetivo desse trabalho foi avaliar a prevalência de enteroparasitoses nas crianças de 2 a 5 anos matriculadas nas creches públicas

de um município do recôncavo da Bahia ano letivo de 2018. Após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa, nº 2.341.441, foi realizado o exame coproparasitológico, pelo método de Hoffmann, Pons e Janer, no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade Maria Milza (FAMAMLAB), das crianças cujo responsável retornaram com a amostra no dia marcado, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Termo de Assentimento e Questionário Socioeconômico. Das 749 crianças matriculadas nas creches municipais de Cruz das Almas, 215 (28,8%) retornaram a amostra de fezes com o TCLE, Termo de Assentimento e questionário socioeconômico preenchidos. Destas amostras, 36 (16,7%) estavam positivas, sendo que 25 (69,4%) possuíam protozoários e 11 (30,6%) helmintos. As crianças com 3 anos foram as mais acometidas, com 16 (44,5%) casos, já o sexo mais acometido foi o masculino com 19 (52,7%) casos. A realização dessa pesquisa foi de suma importância para a conscientização da população participante sobre as enteroparasitoses, que é um problema de saúde pública em todo país.

PREVALENCE OF ENTEROPARASITOSE IN CHILDREN REGISTERED IN THE PUBLIC CRUCES OF A MUNICIPALITY OF THE BAHIA RECONCILY

ABSTRACT: Considered by the World Health

Organization (WHO) to be a neglected disease, enteroparasitoses are defined as the presence of helminths and / or protozoa in the digestive system of the human being, which affect mainly children under 5 years of age, as they walk barefoot and contaminated hands and objects in the mouth and are unaware of the basics of hygiene. Therefore, the objective of this study was to evaluate the prevalence of enteroparasitoses in children aged 2 to 5 enrolled in public day care centers in a municipality in the state of Bahia in 2018. After approval by the Ethics and Research Committee, No. 2,341,441 (Hoffmann, Pons and Janer), in the Clinical Analyzes Laboratory of the Maria Milza School (FAMAMLAB), the children whose responsible returned with the sample on the day marked, signed a Free and Informed Consent Form, Assent Term and Socioeconomic Questionnaire. Of the 749 children enrolled in Cruz das Almas municipal day care centers, 215 (28.8%) returned the stool sample with free and informed consent, completed consent form and socioeconomic questionnaire. Of these samples, 36 (16.7%) were positive, 25 (69.4%) had protozoa and 11 (30.6%) helminths. The 3-year-old children were the most affected, with 16 (44.5%) cases, whereas the male sex was the most committed, with 19 (52.7%) cases. The realization of this research was extremely important for the awareness of the participating population about enteroparasitoses, which is a public health problem in every country.

1 | INTRODUÇÃO

As enteroparasitoses são um problema de saúde pública principalmente em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos (CAMARGO; SANTOS, 2014), pois quanto menor o nível socioeconômico de um país maior são os índices de doenças parasitárias (FONSECA et al., 2017). Isto ocorre por que as enteroparasitoses são transmitidas quando o ser humano entra em contato com água, alimento e solo contaminado com ovos, larvas e cistos (SOUZA et al., 2016). Por isso, a prevalência de enteroparasitoses pode ser utilizada como indicador socioeconômico de um país (DAMÁZIO et al., 2016).

Com o exacerbado crescimento populacional, as pessoas com menos condições financeiras migram para as periferias das cidades, e estes locais crescem sem as devidas condições de saneamento básico (SOUZA et al., 2016). A falta de infraestrutura das moradias e o desconhecimento sobre enteroparasitoses da população são outros fatores que favorecem o desenvolvimento de doenças parasitárias (SIQUEIRA et al., 2016).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera as enteroparasitoses uma doença negligenciada, e estima que 2,4 bilhões de pessoas não possuam instalações sanitárias básicas; e mais de 660 milhões de pessoas não consomem água tratada (OMS, 2017). Estima-se também que 60% da população mundial estejam infectadas por algum parasita, onde destes, 3,5 bilhões de crianças possuem enteroparasitoses patogênicas (BANHOS et al., 2017).

Neste contexto, o estudo da prevalência de enteroparasitoses em crianças

de creches públicas mostra-se importante para se diagnosticar, tratar e difundir conhecimento não só para as crianças, mais também para seus cuidadores, diretores, pais/responsáveis, para que assim todos possam se prevenir contra as enteroparasitoses.

Com isso, o objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência de enteroparasitoses em criança matriculadas nas creches públicas do município de Cruz das Almas – Bahia no ano letivo de 2018.

2 | METODOLOGIA

2.1 Área e População de Estudo

Foi realizado um estudo qualitativo e quantitativo, de caráter descritivo-analítico, nas creches municipais da zona urbana do município de Cruz das Almas-BA, no ano letivo de 2018.

O município situa-se no Recôncavo Sul da Bahia, a uma latitude de 12°40'12" sul e uma longitude de 39° 06'07" oeste. Possui uma população estimada em 64.932 habitantes, segundo o último censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no ano de 2017.

O município de Cruz das Almas possui 8 creches públicas, que se localizam na região urbana, com 749 alunos devidamente matriculados, cuja idade varia de 2 a 5 anos.

2.2 Aspectos Éticos da Pesquisa

O projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa e seguiu os requisitos da Resolução 466/2012 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012), número do parecer: 2.341.441, que assegura ao participante segurança perante a pesquisa. Sendo que a coleta de dados só aconteceu após a devida leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e do Termo de Assentimento.

2.3 Obtenção de Dados

Foi realizada uma palestra para os diretores das instituições e em seguida para os professores e responsáveis, com o objetivo de orientar a maneira correta de coleta e armazenamento do material fecal, assim como, esclarecer a importância da pesquisa. Neste momento, explicamos a importância do projeto e solicitamos a permissão deles para que as crianças participassem da pesquisa. Os responsáveis que autorizaram a participação de seus filhos na pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o Termo de Assentimento.

Foram aplicados também, questionário semiestruturado para a obtenção dos dados sanitários e socioeconômicos das famílias das crianças envolvidas no estudo. Foram analisadas algumas variáveis, como: idade e sexo das crianças, hábitos alimentares, processamento e consumo de vegetais, fruta e água, assim como o tipo de escoamento sanitário da residência.

2.4 Critérios de Inclusão

As crianças participantes do estudo foram aquelas que estavam matriculadas nas creches municipais do município de Cruz das Almas - BA, em 2018, cujo pais/responsáveis autorizaram a participação da criança na pesquisa com a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e termo de assentimento.

2.5 Processamento das Amostras Fecais

Foram analisadas 215 amostras fecais de 8 creches do município de Cruz das Almas - BA, sendo que, os exames coproparasitológicos foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade Maria Milza- FAMAMLAB, pelo método de Sedimentação Espontânea (Hoffmann, Pons e Janer).

2.6 Entrega dos Resultados

Os laudos com os resultados dos exames foram entregues as diretoras responsáveis das creches, que repassaram para os pais/responsáveis das crianças. Foi realizada uma palestra com os pais/responsáveis que participaram da pesquisa, na qual foi explicada as formas de transmissão, tratamento e profilaxia das enteroparasitoses. Os resultados positivos de cada creche foram relatados a Secretária de Saúde do município de Cruz das Almas, que disponibilizaram tratamento adequado para as crianças.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Exames Coproparasitológicos

As sete creches públicas do município de Cruz das Almas que participaram do estudo possuem um total de 749 alunos matriculados, de 2 a 5 anos, mas desse total, apenas 215 (28,7%) amostras fecais foram entregues com o TCLE e Termo de Assentimento devidamente preenchidos (Tabela 1). Os questionários socioeconômicos foram entregues junto com os termos, porém nem todos os responsáveis responderam integralmente, por falta de conhecimento ou por não querer disponibilizar algumas informações.

NOME DA CRECHE/BAIRRO	Nº DE ALUNOS	Nº DE AMOSTRAS ENTREGUES
Mariá da Conceição Lima Matias/Areal	160	49
Maria Antonia/Tabela	120	43
Marinalva Vilas Boas/Linha	37	9
Maria da Conceição Machado Sampaio/Sorriso	65	21
Maria Borba Pamponet/Coplan	100	21
Maria Garcia de Oliveira/Edla Costa	42	23
Padre Julião Edward Josef Claes/Baixa da Toquinha	106	25
Maria Alves Dias/Vilareijo	119	24
TOTAL	749	215

Tabela 1-Distribuição dos alunos das creches públicas do município de Cruz das Almas e nº de amostras entregues.

Fonte: Dados do autor

Segundo Silva et al. (2017), o baixo número de amostras coletadas nas pesquisas é justificado pelos pais não permitirem a participação dos filhos na pesquisa ou pelas crianças que não conseguirem evacuar no dia da coleta. Outros trabalhos realizados nessa mesma temática, como Melo et al. (2015), Zamprone et al. (2017) e Bragagnollo et al. (2017), constaram também, um baixo número de amostras coletadas.

Dos 215 participantes da pesquisa, 121 (56,3%) eram do sexo masculino e 94 (43,7%) do sexo feminino. A faixa etária predominante foi de 3 anos com 87 (40,5%) amostras, seguidos dos de 2, 4 e 5 anos, com 81 (37,6%), 13 (6,1%) e 7 (3,3%) amostras, respectivamente, outros 27 (12,5%) responsáveis não informaram a idade da criança (Tabela 2).

	Idade					Total	
	2	3	4	5	Não Respondeu	Nº	%
Masculino	48	50	6	3	14	121	56,3
Feminino	33	37	7	4	13	94	43,7
Total	81	87	13	7	27	215	100

Tabela 2-Distribuição dos alunos segundo sexo e faixa etária.

Fonte: Dados do autor.

Das 215 amostras analisadas, 36 (16%) estavam positivas, sendo 34 com monoparasitismo e 2 com biparasitismo (Figura 1).

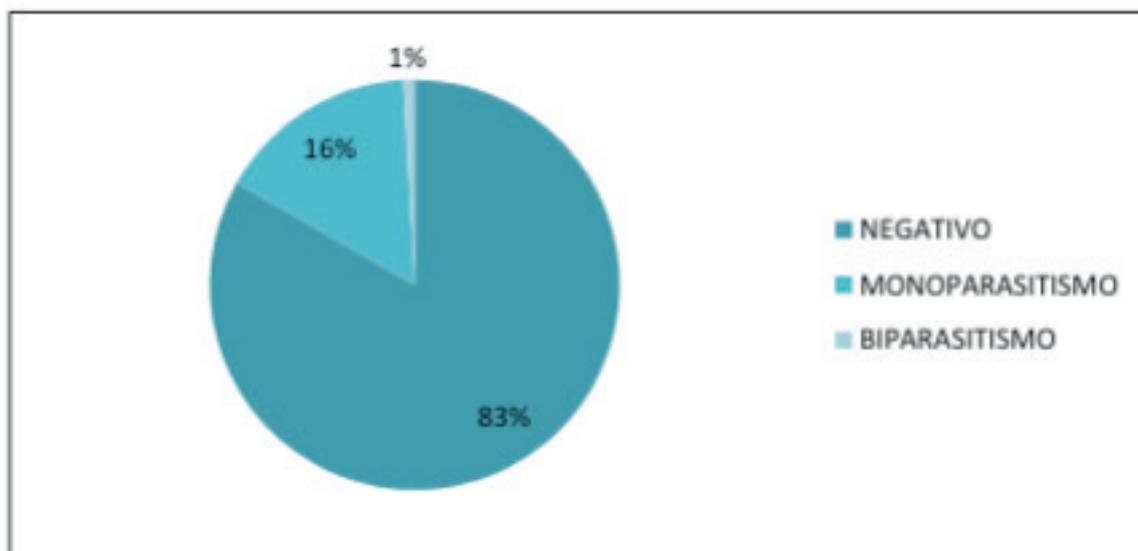


Figura 1-Relação entre as amostras negativas, monoparasitismo e biparasitismo.

Fonte: Dados do autor

Conforme exposto na Tabela 3, as crianças mais acometidas pelas enteroparasitoses foram as do sexo masculino e as que possuíam 3 anos.

	Idade					Total	
	2	3	4	5	Não Respondeu	Nº	%
Masculino	5	8	1	1	4	19	52,8
Feminino	3	8	1	2	3	17	47,2
Total	8	16	2	3	7	36	100

Tabela 3-Amostras positivas, segundo sexo e faixa etária.

Fonte: Dados autor

Ainda não há uma comprovação do porque as crianças do sexo masculino são mais acometidas do que o feminino, mas outros estudos como Dias et al.(2013), Santos et al. (2014), Banhos et al. (2017) e Auler et al. (2018), relacionam esse resultados pelo fato das crianças do sexo feminino possuírem seu entretenimento mais domiciliar do que as crianças do sexo masculino e aos responsáveis terem uma maior atenção as meninas por considerar mais frágeis do que os meninos.

Em demais estudos realizados nessa temática, abordando essa mesma faixa etária, como Abreu et al. (2014), Banhos et al. (2017) e Auler et al. (2018), foi observado também uma maior prevalência nas crianças com 3 anos.

A pesquisa realizada nas creches públicas de Cruz das Almas demonstrou as

diversas espécies de enteroparasitas que as crianças de 2 a 5 anos estão acometidas, como: *Entamoeba coli*, *Giardia lamblia*, *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermiculares*, *Tricuris trichiura*, *Hymenolepis nana*, *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba beutschili* (Figura 2).

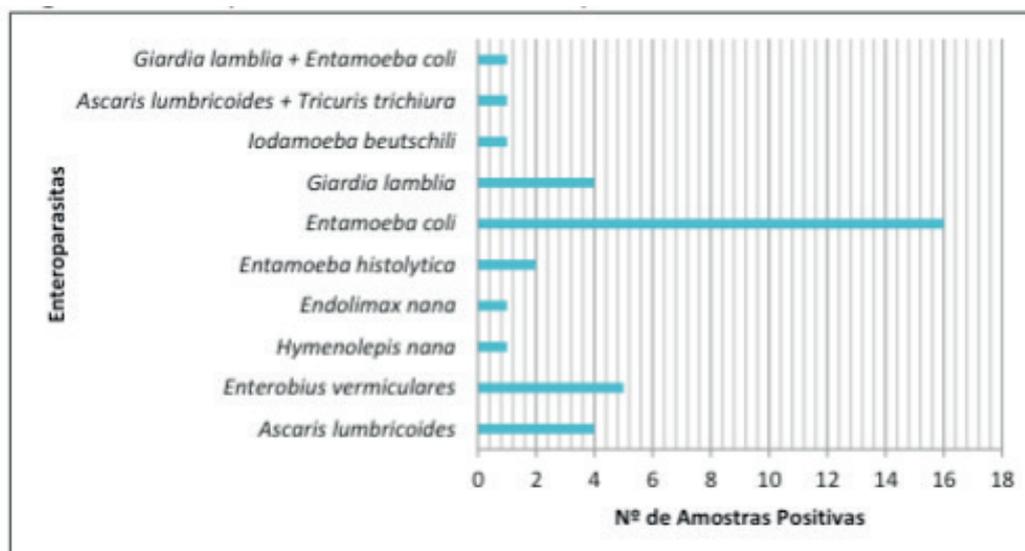


Figura 2-Enteroparasitas x Nº de amostras positivas.

Fonte: Dados do autor.

A maior prevalência foi de protozoários comensais como a *Entamoeba coli* (44%), *Iodamoeba beutschili* (3%) e *Endolimax nana* (3%), que corresponde a 50% dos enteroparasitas encontrados na pesquisa. Mesmo não causando sinais e sintomas no hospedeiro, compartilham a mesma via de transmissão dos protozoários patogênicos, como água e alimentos contaminados, o que reflete as condições sanitárias, higiênicas e alimentares em que essas crianças estão inseridas (MARCIEL et al., 2017).

Os protozoários patogênicos encontrados na pesquisa foram *Entamoeba histolytica* (5%), *Giardia lamblia* (11%) e uma amostra com biparasitismo entre *Giardia lamblia* e *Entamoeba coli* (3%). Estes enteroparasitas são transmitidos através de água e alimentos contaminados com a forma evolutiva contaminante, os cistos, a presença desses protozoários na pesquisa indicam que há uma contaminação com material fecal em alimentos e/ou água (BANHOS et al., 2017).

Os helmintos apresentaram uma menor porcentagem da pesquisa, sendo *Ascaris lumbricoides* 11%, *Enterobius vermiculares* 14%, *Hymenolepis nana* 3% e uma associação *Ascaris lumbricoides* e *Tricuris trichiura* 3%, assim como em outras pesquisas como Cavagnolli et al. (2015), Lopis-Mori et al. (2016) e Banhos et al. (2017). A contaminação por helmintos acontece por via oral-fecal, e é decorrente da falta de saneamento básico e de higiene pessoal e alimentar, o que propicia a sua disseminação (OJHA et al., 2014).

3.2 Questionário Socioeconômico

Quanto às informações coletadas no questionário socioeconômico sobre os dados pessoais dos responsáveis, 30% não responderam o grau de instrução e dos 150 que responderam a maioria possui o 2º grau completo e apenas 3 não são alfabetizados. Em relação à renda familiar 31% não disponibilizaram a informação, 56% recebem até um salário mínimo e 13% de 1 a 3 salários (Tabela 4).

Grau de Instrução do Responsável	Nº	%
Não alfabetizado	3	1
1º grau incompleto	42	20
1º grau completo	39	18
2º grau incompleto	7	3
2º grau completo	53	25
Curso Superior	6	3
Não Respondeu	65	30
Renda Familiar	Nº	%
Até um salário mínimo	121	56
1 a 3 salários	28	13
Não Respondeu	66	31

Tabela 4-Dados pessoais do responsável.

Fonte: Dados do autor.

Segundo Maciel et al. (2017) as informações sobre a característica do domicílio onde a criança reside é de suma importância, como a natureza do imóvel e escoadouro das residências, por que reflete o resultado encontrado no exame parasitológico de fezes.

Quanto à natureza do imóvel, foi constatado que 59% moram em casa própria e outros 17% em domicilio alugado ou cedido. A rede pública é a principal forma de escoadouro nas residências com 47%, 27% utilizam fossa e apenas 2% córrego ou terreno.

Quanto ao abastecimento de água 71% utilizam a água provinda da rede pública e 5% de poço ou cisterna. O consumo de água filtrada ou fervida foi a mais prevalente com 55%, já o consumo de água não filtrada correspondeu a 17%. O destino do lixo gerado é recolhido em 73% dos domicílios e 3% são queimados (Tabela 5).

Natureza do imóvel	Nº	%
Próprio	127	59
Cedido	11	5
Alugado	25	12
Outros	2	1
Não Respondeu	50	23
Uso e escoadouro da instalação sanitária	Nº	%
Rede pública	100	47
Córrego	3	1
Fossa	59	27
Terreno	1	1
Outros	2	1
Não respondeu	50	23
Abastecimento de água	Nº	%
Rede pública	152	71
Poço ou cisterna	11	5
Mina	0	0
Outros	2	1
Não Respondeu	50	23
Tipo de água utilizada para beber	Nº	%
Filtrada	119	55
Não filtrada	36	17
Fervida	9	4
Outros	2	1
Não respondeu	49	23
Destino do lixo	Nº	%
Recolhido	157	73
Queimado	6	3
Outros	0	0
Não respondeu	52	24

Tabela 5-Características do domicílio.

Fonte: Dados do autor.

Das 215 crianças que participaram da pesquisa, apenas 23% já tiveram algum enteroparasita, mas 51% afirmaram já terem tomado antiparasitários, mesmo que o resultado do exame parasitológico de fezes se apresentasse negativo. Cavagnoli et al. (2015) evidenciaram no seu trabalho um resultado semelhante ao encontrado neste trabalho. Segundo estes autores, é comum as pessoas realizarem a automedicação sem a necessidade comprovada, através do exame parasitológico de fezes, o que leva a uma exposição química desnecessária.

O acometimento de enteroparasitoses está diretamente relacionado aos fatores socioambientais, e os resultados obtidos nos exames coproparasitológicos são

justificados pelas informações obtidas no questionário socioeconômico aplicado.

Por ter sido uma pesquisa realizada na zona urbana de Cruz das Almas – BA, que não é banhada por rio, não possui florestas e seus domicílios estão localizados em vias calçadas ou pavimentadas, com presença de bueiros e esgotamento sanitário adequado (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2018), contribuiu para a baixa prevalência de enteroparasitoses nas crianças participantes da pesquisa.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa pesquisa foi de suma importância a avaliação da prevalência de enteroparasitoses nas crianças matriculadas nas creches públicas de Cruz das Almas.

A realização do diagnóstico através do exame parasitológico de fezes em crianças de 2 a 5 anos, em paralelo com a aplicação do questionário socioeconômico possibilitou avaliar as condições em que as crianças estão inseridas. E mesmo com baixo número de amostras entregues foi possível fazer uma análise da pesquisa, onde foi constatada uma baixa prevalência de enteroparasitoses, consequência de ter sido uma pesquisa realizada na zona urbana do município, local sem rios e lagos, sem região com florestas e matas habitadas, que possui rede de esgoto e calçamento em grande parte da cidade o que favorece a não proliferação de enteroparasitas.

As amostras positivas encontradas na pesquisa estão relacionadas com as questões de higiene e moradia das crianças, principalmente em relação à lavagem de alimentos e das mãos e o abastecimento de água.

O enteroparasita mais frequente nas amostras positivas foi a *Entamoeba coli*, que é comensal, mas compartilha a via de transmissão de outros enteroparasitas, o que ressalta a importância de melhorias, nas condições higiênico sanitárias de algumas moradias.

Esta pesquisa possibilitou a promoção da saúde da população, uma vez que foram realizadas palestras educativas para os diretores, professores, funcionários, pais/responsáveis e crianças matriculadas, além do diagnóstico das crianças com enteroparasitoses e o tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

ABREU, Lillian Kassia; et al. Prevalência e aspectos sócio-epidemiológicos de enteroparasitoses em crianças do centro municipal educacional infantil de Joanópolis – PR. Paraná: **Revista Saúde e Biologia**, 2014.

AULER, Marcos Ereno; et al. Saúde itinerantes nos centros municipais de educação infantil em Janiópolis – PR. Paraná: **Revista Saúde e Biologia**, 2014.

BANHOS, Elissandro Fonseca; et al. Prevalence and risk factors for intestinal parasite infections in schoolchildren, in the city of Santarém, Pará State, Brazil. Pará: **ABCS Health Sciences**, 2017.

CAVAGNOLLI, Natália Inês; et al. Prevalência de enteroparasitoses e análise socioeconômica de

escolares em flores da Cunha – RS. Rio Grande do Sul: **Revista de Patologia Tropical**, 2015.

CUNHA, Larissa Ferreira; AMICHI, Kelly Ribeiro. Relação entre a ocorrência de enteroparasitoses e práticas de higiene de manipuladores de alimentos: uma revisão de literatura. Vitória: **Revista Saúde e Pesquisa**, 2014.

DIAS, Danielle da Silva; et al. Fatores de risco que contribuem para as parasitoses intestinais em crianças de 0 a 5 anos em Macapá – Amapá, Brazil. Macapá: **Ciência Equatorial**, 2013.

BRAGAGNOLLO, Gabriela Rodrigues; et al. Intervenção educacional sobre enteroparasitoses: um estudo quase experimental. São Paulo: **Revista Cuidarte**, 2017.

CAMARGO, Eliana Anunciato Franco; SANTOS, Michele Simões. Ocorrência de enteroparasitoses em crianças de creche no município de São João da Boa Vista, SP. São Paulo: **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2014.

DAMÁZIO, Schayra Minine; SOARES, Aparecida Rios; SOUZA, Marco Antônio Andrade. Perfil parasitológico de escolares da localidade de Santa Maria, Zona Rural do município de São Mateus/ES, Brasil. Espírito Santo: **Revista APS**, 2016.

FONSECA, Renata Elizabete Pagotti; BARBOSA, Michelle Chistiane Rodrigues; FERREIRA, Beatriz Rossetti. High prevalence of enteroparasites in children from Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. São Paulo: **Revista Brasileira de Enfermagem**, 2017.

LOPES-MORI, Fabiana Maria Ruiz; et al. Fatores associados a enteroparasitoses em escolares da rede municipal do ensino de Cambé. Londrina: **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, 2016.

MACIEL, Laiane Silva; et al. Ocorrência de protozoários intestinais em crianças do Ensino Fundamental de Sete Lagoas, Minas Gerais: um enfoque sobre a prevenção de enteroparasitoses. Minas Gerais: **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2017.

MELO, Aurisangela Rodrigues; et al. Ocorrência de parasitos intestinais em laudos parasitológicos de fezes de um laboratório privado do município de Bacabal – MA. Goiânia: **Enciclopédia Biofera**, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>. Acesso em: 24 abr. 2018.

OJHA, Suvash Chandra; et al. Geohelminths: public health significance. Tailândia: **The Journal of Infection in Developing Countries**, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Progresso sem precedentes contra doenças tropicais negligenciadas**. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5401:relatorio-da-oms-informa-progressos-sem-precedentes-contra-doencas-tropicais-negligenciadas&Itemid=812>. Acesso em: 12 fev. 2018.

SANTOS, Juliano; et al. Parasitoses intestinais em crianças de creche comunitária em Florianópolis, SC, Brazil. Santa Catarina: **Revista de Patologia Tropical**, 2014.

SILVA, André Oliveira; et al. Epidemiologia e prevenção de parasitoses intestinais em crianças das creches municipais de Itapuranga - GO. Goiás: **Revista Faculdade Montes Belos**, 2015.

SIQUEIRA, Mayara Perlingeiro; et al. Conhecimento de escolares e funcionários da Rede Pública de Ensino sobre as parasitoses intestinais. São Paulo: **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, 2016.

SOUZA, Aline Costa; et al. Perfil epidemiológico das parasitoses intestinais e avaliação dos fatores de risco em indivíduos residentes em um assentamento rural do Nordeste Brasileiro. Ponta Grossa:

Revista Conexão UEPG, 2016.

SÃO PAULO. **Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo**. Manual de acompanhamento da criança. São Paulo: 2015.

ZAMPRONE, Jéssica Teixeira; et al. Prevalência de enteroparasitoses em crianças de uma unidade de educação infantil municipal de Rondonópolis – MT. Mato Grosso: **Journal oh Health & Biological Sciences**, 2017.

PREVALÊNCIA DE LOMBALGIA/CERVICALGIA EM ESTUDANTES DE MEDICINA EM UMA FACULDADE PARTICULAR DE TERESINA

Joelma Moreira De Norões Ramos

Especialista em Clínica Médica e Reumatologia, Mestre em Saúde da Família, professora de Reumatologia da Faculdade Facid Wyden e Faculdade de Medicina da Universidade Estadual do Piauí (UESPI)

Gleycianne da Silva Oliveira Dumont Vieira

Graduada em medicina pela Faculdade Integral Diferencial (FACID) e em direito pela Universidade Federal do Piauí (UFPI)

Angélica Maria Assunção da Ponte Lopes

Graduanda em medicina pela Faculdade Integral Diferencial (FACID)

Gabriela Grabowski Amorim

Graduanda em medicina pela Universidade Estadual do Piauí

Guilherme Miranda Correia

Graduado em medicina pela Faculdade Integral Diferencial (FACID)

Jôyce Reis Costa

Graduada em medicina pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI, residência médica em Clínica Médica pela Universidade Estadual do Piauí

RESUMO: Dores na coluna são sintomas muito frequentes na sociedade moderna e afeta uma quantidade considerável de pessoas. Os estudantes de medicina são bastante suscetíveis para desenvolver lombalgias e cervicalgias em virtude do tempo em que permanecem sentados, em frente a um computador, dentro

de uma sala de aula, ou mesmo estudando, muitas vezes com uma postura inadequada. Somado a isto, podemos acrescentar como fator de risco para dores vertebrais, o enfraquecimento da musculatura dorsal devido à falta de atividade física regular, o que pode causar desequilíbrio e dor. O estudo teve como objetivo verificar a prevalência de estudantes de medicina acometidos por cervicalgias e/ou lombalgias bem como os fatores relacionados com tais sintomas. A pesquisa foi desenvolvida obedecendo aos princípios éticos da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Para a realização da mesma, foram aplicados questionários em uma parcela de estudantes matriculados do primeiro ao décimo segundo período do curso de Medicina de uma faculdade particular de Teresina-PI. Foi de suma importância a pesquisa, pois verificou o percentual de alunos acometidos por cervicalgia e lombalgia, os fatores de risco para tais patologias e se os mesmos fazem uso de analgésicos e/ou anti-inflamatórios para alívio dos sintomas.

PALAVRAS-CHAVE: Cervicalgia. Lombalgia. Má postura. Sedentarismo.

PREVALENCE OF LOMBALGIA / CERVICALGIA IN MEDICINE STUDENTS IN A PARTICULAR COLLEGE OF TERESINA

ABSTRACT: Spine pains are very common symptoms in modern society and affect a considerable amount of people. Medical students are quite susceptible to developing low back pain and neck pain due to the time they sit in front of a computer, in a classroom, or even studying, often with an inappropriate posture. Added to this, we can add as a risk factor for vertebral pain, the weakening of the dorsal musculature due to lack of regular physical activity, which can cause imbalance and pain. The aim of the study was to verify the prevalence of medical students suffering from cervical and / or back pain as well as the factors related to such symptoms. The research was developed obeying the ethical principles of Resolution 466/2012 of the National Health Council. For the accomplishment of the same, questionnaires were applied in a portion of students enrolled from the first to the twelfth period of the medical course of a private college of Teresina-PI. The research was extremely important because it verified the percentage of students affected by cervicalgia and low back pain, the risk factors for such pathologies and whether they use analgesics and / or anti-inflammatories to relieve symptoms.

KEYWORDS: Cervicalgia. Low back pain. Bad posture. Sedentary lifestyle.

1 | INTRODUÇÃO

A coluna vertebral é importante causa de problemas ortopédicos e álgicos, sendo uma das estruturas mais afetadas pelo sedentarismo e má postura. No Brasil, as dores na coluna são a segunda maior causa de aposentadorias por invalidez, perdendo apenas para acidentes de trabalho (GUEDES; MACHADO, 2008). Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2011) mais de 60% das pessoas sentirão dor na região cervical e mais de 80% sentirão dor na região lombar em algum momento da vida

Atualmente, a população jovem encontra-se predisposta a elevados riscos de alterações posturais, principalmente os estudantes pois passam muitas horas desenvolvendo suas atividades na mesma posição (BARBARA, 2010). Dentre os estudantes, os que fazem medicina são bastantes predispostos a desenvolver lombalgias e cervicalgias em virtude da extensa carga horária de estudo, geralmente na mesma posição. Esse fator associado ao enfraquecimento da musculatura paravertebral, devido à falta de atividade física regular, podem causar desequilíbrio e dor.

Um dos responsáveis pela manutenção da postura anatomicamente correta é o tônus muscular que quando se altera pode trazer prejuízos posturais ao indivíduo, sem citar os processos álgicos, sendo um dos maiores responsáveis pela demanda de pacientes com dores na coluna (GUEDES; MACHADO, 2008).

O presente estudo teve como objetivo geral avaliar a prevalência e os fatores que contribuem para o surgimento de dores vertebrais em estudantes de Medicina. Teve como objetivos específicos verificar a relação entre o sedentarismo e o aparecimento de lombalgia e/ou cervicalgia; pesquisar se a quantidade de tempo que os alunos de medicina passam sentados realizando suas atividades acadêmicas contribui para o surgimento de dores na coluna vertebral; analisar se os alunos de períodos mais avançados são os mais acometidos por dores vertebrais e, por fim, mostrar a frequência com que os estudantes de medicina fazem uso de analgésicos e/ou anti-inflamatórios por queixas de dores na coluna lombar e/ou cervical.

O estudo foi de suma importância em virtude da relevância do tema nos dias atuais. O presente trabalho trouxe dados relevantes e atualizados sobre as causas que influenciam o aparecimento de dores na coluna entre estudantes de medicina, podendo, assim, contribuir para reduzir o seu surgimento precoce. Além disso, pode servir de orientação aos estudantes quanto ao benefício da atividade física para o fortalecimento da musculatura dorsal e abdominal e a consequente estabilização da coluna. Ajudará também a esclarecer ao acadêmico sobre os benefícios de uma postura adequada na prevenção de lombalgias e cervicalgias.

2 | REFERENCIAL TEÓRICO

A coluna vertebral é responsável pela sustentação e movimentos do corpo sem prejudicar a função de proteger a medula espinhal, é composta por vértebras alinhadas que funcionam como uma haste firme e flexível. Movimenta-se através de articulações estabilizadas por ligamentos e músculos ligados a essas vértebras (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

Dentre as vértebras da coluna vertebral, 24 são móveis e contribuem para o movimento do tronco. As regiões cervical e lombar são as mais móveis por serem livres de fixação óssea, tendo a sua estabilidade pelas inserções das estruturas ligamentares e musculares. As regiões torácica e pélvica são as mais rígidas (FERNANDES et al., 2015).

A maior parte do peso do corporal situa-se anteriormente à coluna vertebral, principalmente em pessoas obesas; dessa forma, os músculos fortes inseridos aos processos espinhosos e transversos são indispensáveis para a sustentação e movimento da coluna vertebral (MOORE; DALLEY; AGUR, 2012).

Existem muitas estruturas que podem causar dor (ossos, articulações, ligamentos, músculos, medula espinhal, nervos) e mais de 70 doenças que podem se manifestar com dor na coluna vertebral, como infecções, tumores, traumas súbitos ou de repetição, contusões, luxações e fraturas, erros posturais e sobrecargas, inflamações locais ou sistêmicas. As regiões cervical e lombar são os segmentos mais móveis e onde as dores se manifestam com maior frequência (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

A cervicalgia é um sintoma musculoesquelético comum, responsável por uma proporção bastante grande das 9,3 milhões de consultas médicas que ocorrem anualmente nos EUA devido a distúrbios de partes moles, sendo decorrente de distúrbios mecânicos em 90% dos casos. A dor mecânica na região cervical pode ser definida como dor secundária a excesso de uso de uma estrutura anatômica normal ou a traumatismo ou deformidade de uma estrutura anatômica e caracteriza-se por exacerbação e alívio da dor em correlação direta com determinadas atividades. Tende a diminuir em 2 a 4 semanas em mais de 50% dos pacientes e os sintomas em geral podem desaparecer em 2 a 3 meses (IMBODEN; HELLMANN; STONE, 2014).

Outras causas de cervicalgia, além das alterações mecânicas, são as alterações vertebrais, de disco, de articulação ou de ligamentos. Essas alterações são produzidas por trauma, inflamação, neoplasia, fatores posturais e ergonômicos ou sobrecarga dos membros superiores (ISSY; SAKATA, 2008). Em menor proporção a dor pode do tipo referida, quando origina-se em estruturas distantes da região cervical (TEIXEIRA, YENG, KAZIYAMA, 2008).

A lombalgia é a queixa musculoesquelética mais comum e uma das principais causas de incapacidade para o trabalho; estima-se que 80% da população apresentarão este problema ao longo da vida. Afeta a área entre a parte inferior da caixa torácica e as pregas glúteas e pode irradiar para as coxas. Em geral, são situações benignas e autolimitada. Cerca de 90% dos pacientes com lombalgia aguda apresentam melhora espontânea em poucas semanas, embora sintomas mais leves possam persistir (IMBODEN; HELLMANN; STONE, 2014).

Dentre as causas de dor lombar, como as anormalidades nos músculos posteriores, tendões e ligamentos, podemos incluir também a permanência na posição sentada ou em pé por tempo prolongado. Em geral, o paciente apresenta fraqueza dos músculos abdominais, posteriores da coluna lombar e glúteos, além de encurtamento dos músculos isquiotibiais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

Apesar de serem grandes os fatores de risco relacionados com a dor lombar, vários estudiosos caracterizam-na como uma patologia de pessoas sedentárias, estando a falta de atividade física diretamente relacionada com dores na coluna (OLIVEIRA; CASA JUNIOR, 2014).

Os exercícios aeróbicos e os de fortalecimento da musculatura abdominal e paravertebral são comprovadamente eficientes na prevenção da lombalgia, pois os músculos abdominais fortes protegem a região lombar (OLIVEIRA; CASA JUNIOR, 2014).

Manter o equilíbrio nas estruturas da coluna vertebral, evitando quadros álgicos a ela relacionados, não é tarefa fácil, devido, principalmente, às constantes mudanças de postura realizadas diariamente pelo homem, expondo sua estrutura morfofuncional a uma série de danos (TOSCANO; EGYPTO, 2001). A posição em que as atividades são realizadas é de grande importância para poupar a coluna de esforços excessivos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

A postura sentada por tempo bastante prolongado, que é adotada pela maioria dos estudantes, é fator de risco de problemas posturais. Essa postura, quando assumida durante várias horas seguidas, poderá levar a fadiga e a dor crônica nas costas (FERNANDES et al., 2015). A região lombar é a que recebe maior carga de pressão que age longitudinalmente sobre a coluna, sustentando o peso conjunto da cabeça, cintura escapular, membros superiores do tronco. Estas estruturas geram uma carga gravitacional importante sobre os discos intervertebrais (FERNANDES et al., 2015).

Para Issy e Sakata (2008), a lombalgia de origem postural consiste em desvios da postural normal, o que causa dor. Atitudes habituais ou profissionais (permanência em pé por tempo prolongado ou trabalho sedentário), obesidade, abdome em pêndulo, visceroptose, pé vicioso e massas musculares insuficientemente desenvolvidas contribuem para as distorções posturais.

O comportamento sedentário é qualquer atividade que proporcione a redução do gasto de energia a valores equivalentes ao do repouso, podendo ser incluídas atividades como sentar, assistir televisão, usar o computador ou dormir (RADDI et al., 2014).

O crescente acúmulo de tarefas durante a formação acadêmica faz com que o aluno, na maioria das vezes, não realize qualquer tipo de atividade física orientada, alimente-se mal, podendo até chegar a um estado de sobrepeso, elevando ainda mais a probabilidade de ocorrer disfunções osteomusculares (GUEDES; MACHADO, 2008).

A maioria dos pesquisadores defendem que a atividade física é fundamental à saúde e que a mesma pode reduzir os desconfortos musculoesqueléticos. Estudos demonstraram que os estudantes que praticam atividade física no seu dia a dia apresentaram os menores níveis de dor (VITTA et al., 2012).

Partindo do princípio que a lombalgia pode estar associada à fraqueza muscular e à coordenação deficitária da musculatura, programas de fortalecimento muscular vêm atualmente sendo indicados para o tratamento desta patologia (MEDEIROS et al., 2012).

3 | METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de corte transversal em uma Instituição de Ensino Superior privada de Teresina-PI, onde foram aplicados questionários em 228 estudantes do curso de medicina de um total de 555 alunos matriculados, sendo submetidos ao estudo 19 alunos de cada período, escolhidos aleatoriamente. Para o cálculo da amostra foi utilizado uma calculadora amostral considerando um erro amostral de 5%, com nível de confiança de 95%.

Incluíram-se na pesquisa os estudantes voluntários e regularmente matriculados do primeiro ao décimo segundo período do curso. Foram excluídos do estudo os alunos com diagnóstico prévio de comorbidades que pudessem influenciar na avaliação,

como a espondilite anquilosante, fibromialgia ou hérnia de disco.

Foram aplicados questionários de natureza descritiva com abordagem quantitativa e qualitativa com o objetivo de analisar a prevalência de lombalgias e/ou cervicalgias causada por sedentarismo e má postura em estudantes do curso de medicina de uma faculdade privada de Teresina-PI, avaliados em abril de 2017.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Integral Diferencial (CEP/FACID) com o número de Certificação de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 58472416.7.0000.5211. No momento da coleta de dados, foram entregues aos participantes voluntários o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, após a assinatura, foram colhidas as informações em forma de questionário.

O campo de coleta de dados foi uma Instituição de Ensino Superior (IES) na cidade de Teresina-PI, por ter destaque na qualidade do ensino e que proporciona aos alunos experiências acadêmicas diferenciadas. Os sujeitos da pesquisa constituíram uma amostra de população finita de acadêmicos de medicina divididos em estratos de acordo com o período que cursam, sendo composta por: 57 alunos do primeiro ao terceiro período (grupo 1); 95 alunos do quarto ao oitavo período (grupo 2); e 76 alunos do nono ao décimo segundo período (grupo 3). A seleção em cada estrato foi aleatória. Essa estratificação foi feita de acordo com ciclos do curso de medicina e suas respectivas necessidades. O grupo 1 são os alunos dos três primeiros períodos que correspondem ao ciclo básico do curso e que possuem mais aulas dentro da faculdade. O grupo 2 é composto por alunos do quarto ao oitavo período do curso que correspondem ao ciclo de propedêutica, clínica médica e clínica cirúrgica, onde os alunos têm que dividir seu tempo entre ambulatório, hospitais e aulas teóricas, com menos tempo para suas atividades pessoais. O grupo 3 é composto por alunos do nono ao décimo segundo período, correspondendo ao ciclo do internato, no qual os alunos possuem poucas aulas teóricas e muitas horas de aulas práticas em ambulatórios, plantões, enfermarias e centros cirúrgicos.

Outro aspecto que sustentou essa divisão em grupos foi o fato de que o curso de medicina possui diversos fatores que podem propiciar o desenvolvimento de dores na coluna, como por exemplo, o fato de passarem grande parte do tempo em posição sentada, estudando ou atendendo pacientes, muitas vezes com postura incorreta, somado ao fato de terem pouco tempo para a realização de atividades físicas. Os 228 estudantes que foram submetidos ao questionário foram escolhidos de forma aleatória.

Após coletados, os dados foram organizados com os programas Microsoft Office Excel® versão 2010, em que foram distribuídos conforme os objetivos do projeto. Posteriormente, os dados foram submetidos ao teste de correlação de Pearson Qui-quadrado, com Intervalo de Confiança em 95% e significância em $p < 0,05$. Para tanto, foi usado programa estatístico R 3.2.1, sendo os resultados apresentados em tabelas e gráficos.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os estudantes avaliados, 66,07% estavam compreendidos na faixa etária entre dezenove e vinte e cinco anos, 6,14% foram excluídos por apresentarem patologias prévias que causam dores na coluna, tais como espondilite anquilosante, fibromialgia ou hérnia de disco e, daqueles incluídos na pesquisa, 84,11% referiram já ter sentido ou sentir dores na coluna vertebral.

A região cervical e lombar da coluna foram as mais prevalentes nos três grupos avaliados, em que 23,02% referiram sentir dor cervical e 48,68% dor lombar, índices bastante elevados para uma população jovem. Verifica-se, conforme a Tabela 1, que no grupo 3 há um maior percentual de acadêmicos acometidos por cervicalgia e/ou lombalgia.

Variáveis	Sim		Não		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
Grupo 1	42	23,33	8	23,53	50	23,36	0,9991
Grupo 2	79	43,89	14	41,18	93	43,46	
Grupo 3	59	32,78	12	35,29	71	33,18	
Geral	180	84,11	34	15,89	214	100,00	

Tabela 1 - Avaliação da presença de dor na coluna dos estudantes de Medicina de uma IES privada, Teresina, 2017

Legenda: n, frequência absoluta; %, frequência relativa; P para o teste de Pearson Qui-quadrado com IC 95% e significância em $P < 0,05$.

Fonte: VIEIRA (2017)

Em estudo realizado por Falcão, Marinho e Sá (2007), o local mais prevalente de dor foi a coluna lombar (39,7%), seguida da cervical (12,2%) e da torácica (12,2%). Tal fato corrobora os dados encontrados neste estudo e se justifica pelo fato da coluna lombar ser a responsável pela sustentação das cargas estáticas e dinâmicas.

Dos estudantes acometidos por dores na coluna, de acordo com a Tabela 2, 40% informaram que a referida dor iniciou após ter ingressado no curso de medicina, sendo que o grupo 3 foi o que apresentou maior percentual de alunos (52,78%) com dores após o início do curso.

Variáveis	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Antes	30	55.56	37	42.05	20	27.78	87	40.47	0,8912
Após	11	20.37	37	42.05	38	52.78	86	40.00	
Não sinto dores na coluna	13	24.07	14	15.91	14	19.44	41	19.07	
TOTAL	54	25.23	88	41.12	72	33.64	214	99.53	

Tabela 2 - Avaliação do momento em que sentiu dor na coluna, se antes ou após o início do curso de Medicina em uma IES privada, Teresina, 2017

Legenda: n, frequência absoluta; %, frequência relativa; P para o teste de Pearson Qui-quadrado com IC 95% e significância em $P < 0,05$.

Fonte: VIEIRA (2017)

Através da pesquisa, constatou-se que 44,24% dos estudantes não praticam atividade física, sendo que o grupo 1 e o grupo 2 tiveram os maiores percentuais de estudantes sedentários, ou seja, 34,69% de não praticantes de atividades físicas. Entre os que não praticam atividade física, 95,83% informaram já terem praticado, e a musculação foi a atividade física mais praticada, com um índice de 59,21% dentre os que praticam alguma atividade (TABELA 3). Entre esses indivíduos, 38,79% praticam atividades no mínimo três vezes por semana e apenas 4,21% se exercitam todos os dias (TABELA 4).

Observou-se que a atividade física pode reduzir os desconfortos osteomusculares, pois, em estudo recente, os estudantes de cursos que exigiam uma prática de atividade física no seu dia a dia apresentaram os menores níveis de dor (PAIXÃO; TASSITANO; SIQUEIRA, 2013). As pessoas que não fazem exercício têm 15% de chance de apresentarem dores na coluna vertebral (FALCÃO; MARINHO; SÁ, 2007). Dessa forma, a alta prevalência de dores na coluna cervical e lombar na amostra avaliada pode estar associada ao fato de muitos estudantes de medicina não praticarem atividade física.

Atividades	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Musculação	16	76,19	37	56,92	37	56,06	90	59,21	0,2349
Atividade aeróbica	2	9,52	17	26,15	21	31,82	40	26,32	
Atividade na água	0	0,00	3	4,62	0	0,00	3	1,97	
Outros	3	14,29	8	12,31	8	12,12	19	12,50	
TOTAL	21	13,82	65	42,76	66	43,42	152	100,00	

Tabela 3 - Avaliação sobre o tipo da atividade física praticada pelos estudantes de Medicina de uma IES privada, Teresina, 2017

Legenda: n, frequência absoluta; %, frequência relativa; P para o teste de Pearson Qui-quadrado com IC 95% e significância em $P < 0,05$.

Fonte: VIEIRA (2017)

Variáveis	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Todos os dias	4	7,27	1	1,14	4	5,41	9	4,21	0,4773
Entre 3 a 6 dias	12	21,82	37	42,05	34	45,95	83	38,79	
Menos de 3 dias	3	5,45	15	17,05	6	8,11	24	11,21	
Não pratico atividade física	36	65,45	34	38,64	26	37,84	96	45,79	
TOTAL	55	25,70	87	40,65	72	33,64%	214	100,00	

Tabela 4-Avaliação sobre a quantidade de dias que os estudantes de Medicina de uma IES privada praticam atividade física, Teresina, 2017

Legenda: n, frequência absoluta; %, frequência relativa; P para o teste de Pearson Qui-quadrado com IC 95% e significância em $P < 0,05$.

Fonte: VIEIRA (2017)

Dentre os que não praticam atividades físicas, na amostra avaliada, 70,37% afirmaram não realizar por falta de tempo, sendo o Grupo 2 o que mais apresentou acadêmicos sedentários por tal motivo (81,58%), seguido pelo grupo 1 (73,81%). No grupo três, 50% não realizam atividade física por falta de tempo.

A falta de tempo está diretamente relacionada com a quantidade de tempo que a amostra avaliada leva para realizar suas atividades acadêmicas, seja estudando, assistindo aula ou participando das práticas, pois 37,85% dos estudantes passam entre seis e nove horas e 20,09% passam mais de nove horas na prática de atividades cotidianas exigidas pelo curso. O Grupo 3 foi o que apresentou maior percentual (63,04%) de acadêmicos que passam mais de seis horas sentados (TABELA 5).

Variáveis	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total		p
	N	%	n	%	n	%	n	%	
Menos de 3 horas	2	10,53	2	2,44	7	15,22	11	5,14	0,0551
3 a 6 horas	19	40,43	28	34,15	32	69,57	79	36,92	
6 a 9 horas	20	42,55	32	39,02	29	63,04	81	37,85	
Mais de 9 horas	6	12,77	20	24,39	17	36,96	43	20,09	
TOTAL	47	21,96	82	38,32	85	39,72	214	100,00	

Tabela 5 - Avaliação de quantas horas por dia os estudantes de medicina de uma IES privada ficam sentados, realizando atividades acadêmicas, Teresina, 2017

Legenda: n, frequência absoluta; %, frequência relativa; P para o teste de Pearson Qui-quadrado com IC 95% e significância em $P < 0,05$.

Fonte: VIEIRA (2017)

O sedentarismo, associado ao estresse da vida diária, e a forma do estudante sentar-se durante sua permanência na sala de aula tornam-se fatores propícios para desenvolver alguma disfunção nas articulações da coluna, aumentando a incidência de problemas musculoesqueléticos, podendo causar encurtamentos musculares e propiciar o desenvolvimento de lombalgias ou cervicalgias (NETO; SAMPAIO; SANTOS, 2016).

Buscando correlacionar desvios posturais com cervicalgias e/ou lombalgias, foi perguntado aos acadêmicos de medicina se os mesmos sentem dor cervical e/ou lombar após ficarem um longo período de tempo sentados realizando atividades acadêmicas (estudando, assistindo aula ou usando computador). Diante disso, 71,63% da amostra referiram dor cervical, na qual o Grupo 2 teve uma maior incidência, com 40,91%, seguido pelo Grupo 3, com 32,47%. No que se refere a lombalgias, 70,70% do total relataram dor lombar, sendo mais prevalente no Grupo 2, com 43,42%, seguido pelo Grupo 3, com 32,24%.

Em pesquisa realizada por Oliveira e Casa Junior (2014), 35% dos entrevistados informaram que a posição sentada acarreta o aumento da dor lombar. Na posição sentada, a pressão nos discos intervertebrais é bem maior do que na posição de pé, confirmando aquilo que já era conhecido pelos ortopedistas e reumatologistas: permanecer sentado por longos períodos de tempo origina uma série de complicações.

Outro fator importante diz respeito ao peso da carga transportada pelos estudantes. Neste sentido, foi questionado se a amostra submetida à avaliação transporta material acadêmico pesado. O resultado evidenciou que 43,72% dos alunos transportam uma carga pesada. Destes, 28,04% informaram sentir dor lombar e 10,75% dor cervical.

Partindo do fato de que estudantes de medicina apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de lombalgias e/ou cervicalgias – sedentarismo, longas horas na posição sentada e, por vezes, com postura inadequada, além de transporte de material acadêmico pesado – foi avaliado se os sintomas álgicos, para quem referiu dor na coluna, pioraram com o decorrer dos períodos. Nesta abordagem, 49,53% dos que são acometidos por dores na coluna informaram piora dos sintomas com o decorrer dos períodos, sendo o Grupo 3, que compreende os alunos que estão em períodos mais avançados do curso, os que mais referiram piora (TABELA 6).

Variáveis	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Total		P
	N	%	n	%	N	%	n	%	
Sim	23	46,00	43	47,78	40	54,05	106	49,53	0,0784
Não	22	44,00	35	38,89	21	28,38	78	36,45	
Não sinto dores	5	10,00	12	13,33	13	17,57	30	14,02	
Total	50	23,70	90	41,71	74	34,60	214	100,00	

Tabela 6- Avaliação sobre se os sintomas álgicos na coluna pioraram com o decorrer dos períodos, Teresina, 2017

Legenda: n, frequência absoluta; %, frequência relativa; P para o teste de Pearson Qui-quadrado com IC 95% e significância em $P < 0,05$.

Fonte: VIEIRA (2017)

Em virtude do elevado número de estudantes de medicina acometido por sintomas álgicos cervicais e lombares, foi questionado quanto ao uso de anti-inflamatórios pelos mesmos. Observou-se que 27,57% dos estudantes que referiram sentir dores na coluna fizeram uso de anti-inflamatórios para controle da dor, sendo que o Grupo 3 foi o que apresentou a maior quantidade de alunos (45,76%) que utilizaram tal medicação, seguido pelo Grupo 2 (38,98%) (TABELA 7).

Grupos	Sim		Não		Total		P
	N	%	N	%	n	%	
Grupo 1	9	15,25	45	29,03	54	25,23	0,0176*
Grupo 2	23	38,98	64	41,29	87	40,65	
Grupo 3	27	45,76	46	29,68	73	34,11	
Geral	59	27,57	155	72,43	214	100,00	

Tabela 7 - Avaliação quanto ao uso de analgésico e/ou anti-inflamatório, pelos estudantes de Medicina de uma IES privada, em virtude de dores vertebrais, Teresina, 2017

Legenda: n, frequência absoluta; %, frequência relativa; P para o teste de Pearson Qui-quadrado com IC 95% e significância em $P < 0,05$.

Fonte: VIEIRA (2017)

Em virtude do elevado número de estudantes de medicina acometido por sintomas álgicos cervicais e lombares, foi questionado quanto ao uso de anti-inflamatórios pelos mesmos. Dessa forma, verificou-se que 27,57% dos estudantes que referiram sentir dores na coluna fizeram uso de anti-inflamatórios para controle da dor, sendo que o Grupo 3 foi o que apresentou a maior quantidade de alunos (45,76%) que utilizaram tal medicação, seguido pelo Grupo 2 (38,98%) (TABELA 16). Verificou-se que 22,33% dos alunos fazem uso de anti-inflamatórios de forma esporádica para alívio de sintomas álgicos na coluna (TABELA 17).

5 | CONCLUSÃO

A frequência de dores na coluna cervical e lombar percebidas pelos acadêmicos de uma faculdade particular de Teresina foi alta, acometendo principalmente a região lombar, podendo estar relacionada ao sedentarismo, à permanência prolongada na posição sentada, à inadequação postural e ao estilo de vida agitado que o aluno enfrenta durante sua vida acadêmica, conciliando tarefas diárias com curriculares.

Talvez, na ansiedade de acompanhar o curso, que possui uma carga horária bastante elevada e exige muitas horas de estudo, o acadêmico se esqueça de aplicar

cuidados relacionados à ergonomia corporal e abra mão de dispensar parte de seu tempo com a prática de atividades físicas, tornando-o vulnerável a desconfortos osteomusculares e dores, tais como a cervicália e lombalgia.

É importante trabalhar a conscientização destes futuros médicos, desde a vida acadêmica, sobre a importância da utilização de posturas corretas, bem como sobre a prática regular de atividades físicas para evitar problemas futuros na coluna vertebral, sobretudo cervical e lombar, que foram os locais em que os estudantes de medicina mais referiram dor. Previne-se também, dessa forma, o uso de anti-inflamatórios para controle das dores em tais regiões.

REFERÊNCIAS

BARBARA, P. I. O. **Avaliação da postura corporal em estudantes de ensino superior**. 2010. 74 f. Dissertação (Mestrado em Terapia Ocupacional) – Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, Porto, 2010.

FALCÃO, F. R. C.; MARINHO, A. P. S.; SÁ, R. N. **Correlação dos desvios posturais com dores musculoesqueléticas**. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, Salvador, v. 6, n. 1, p. 54-62, jan./abr. 2007.

FERNANDES, J. M. I. et al. **Biomecânica da coluna vertebral e os problemas posturais na escola**. Revista Científica Emersão, Porto Belo, v. 1, n. 1, p. 58-81, mai. 2015.

GUEDES, F. G.; MACHADO, A. P. N. B. **Fatores que influenciam no aparecimento das dores na coluna vertebral de acadêmicos de fisioterapia**. Revista Estação Científica Online, Juiz de Fora, v. 5, jan. 2008. Disponível em: <<http://portal.estacio.br/media/3304416/4-fatores-que-influenciam-aparecimento-dores-coluna-vertebral-academicos-fisioterapia.pdf>> Acesso em: 02 abr. 2016.

IMBODEN, J. B.; HELLMANN, D. B.; STONE, J. H. **Current: Reumatologia Diagnóstico e Tratamento**. 2. ed. São Paulo: McGraw-Hill Education, 2008.

ISSY, A. M.; SAKATA, R. K. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP: Dor**. 2. ed. Barueri: Manole, 2008.

MEDEIROS, B. A. et al. **Efeitos do fortalecimento muscular sobre os níveis de dor e incapacidade funcional em indivíduos com lombalgia crônica**. Revista Eletrônica Novo Enfoque, Rio de Janeiro, v. 14, n. 14, p.14-24, 2012. Disponível em: <http://www.castelobranco.br/sistema/novo enfoque/files/14/artigos/2_EfeitosdeFortal_Muscular_Bruna_A_Medeiros.pdf> Acesso em: 04 abr. 2016.

NETO, M. G.; SAMPAIO, G. S.; SANTOS, P. S. **Frequência e fatores associados a dores musculoesqueléticas em estudantes universitários**. Revista Pesquisa em Fisioterapia, v. 6, n. 1, p. 26-34, jan. 2016.

OLIVEIRA, G. D. O; CASA JUNIOR, A. J. **Prevalência de lombalgia e avaliação da capacidade funcional lombar em praticantes de musculação**. Estudos, Goiânia, v. 41, n. 2, p. 247-258, abr./jun. 2014.

PAIXÃO, M. S.; TASSITANO, R. M.; SIQUEIRA, G. R. **Prevalência de desconforto osteomuscular e fatores associados em estudantes universitários**. Revista Brasileira de Promoção da Saúde, Fortaleza, v. 26, n. 2, p. 242-250, 2013.

RADDI, L. L. O. et al. **Nível de atividade física e acúmulo de tempo sentado em estudantes de**

medicina. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 101-104, mar./abr. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Coluna: cartilha para pacientes.** São Paulo, 2011.

TEIXEIRA, M. J., YENG, L. T., KAZIYAMA, H. **Dor: Síndrome dolorosa miofascial e dor musculoesquelética.** Roca, 2008.

TOSCANO, J. J. O.; EGYPTOS, E. P. A. **Influência do sedentarismo na prevalência de lombalgia: artigo de opinião.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte, São Paulo, v. 7, n. 4, p. 132-137, jul./ago. 2001.

VITTA, A. et al. **Prevalência e fatores associados à dor musculoesquelética em profissionais de atividades sedentárias.** Fisioterapia em Movimento, Curitiba, v. 25, n. 2, p. 273-280, abr./jun. 2012.

PRIMEIRO CASO DE SÍNDROME DE BAGGIO-YOSHINARI NO ESTADO DE MATO GROSSO

Maíra Sant Anna Genaro

Universidade de Cuiabá – Preceptora no Serviço
de Clínica Médica e Reumatologia

Cuiabá-MT

Matheus Yung Perin

Universidade de Cuiabá – Acadêmico
de Medicina Cuiabá-MT

RESUMO: Desde os primeiros casos semelhantes a Doença de Lyme no Brasil, em 1992, há o questionamento da existência desta zoonose no país. O quadro clínico caracterizar-se por eritema migratório e complicações sistêmicas após contato com o carrapato. Em nosso serviço, descrevemos o caso de uma mulher, 29 anos de idade, previamente hígida, residente em Cuiabá-MT, queixando-se de exantema súbito com eritema migratório e área de clareamento central, com diâmetro superior a 5 cm, em face lateral de coxa esquerda, além de sintomas sistêmicos. A epidemiologia compatível associada a sorologia positiva para *Borrelia burgdorferi* corroboraram para o preenchimento dos critérios diagnósticos adotados para Doença de Lyme-Símile Brasileira ou Síndrome de Baggio-Yoshinari. Realizado o tratamento com doxiciclina com resultados satisfatórios.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Lyme-Símile Brasileira, *Borrelia burgdorferi*, eritema

migratório.

FIRST CASE OF BAGGIO-YOSHINARI SYNDROME IN THE STATE OF MATO GROSSO

ABSTRACT: Since the first cases similar Lyme disease in Brazil, in 1992, there is the questioning of the existence of this zoonosis in the country. The clinical picture is characterized by migratory erythema and systemic complications after contact with the tick. In our service, we describe the case of a 29-year-old woman, previously healthy, living in Cuiabá-MT, complaining of sudden rash with migratory erythema and central bleaching area, with a diameter greater than 5 cm, on the lateral face left thigh, in addition to systemic symptoms. The compatible epidemiology associated with positive serology for *Borrelia burgdorferi* corroborated the fulfillment of the diagnostic criteria adopted for Lyme Syndrome Brazilian Syndrome or Baggio-Yoshinari Syndrome. Doxycycline treatment was performed with satisfactory results.

KEYWORDS: Lyme Syndrome, Brazilian Simile, *Borrelia burgdorferi*, migratory erythema.

1 | INTRODUÇÃO

A síndrome de Baggio-Yoshinari,

também denominada Doença de *Lyme-símile* (DL-S), é uma enfermidade de origem infecciosa causada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi* e transmitida por carrapatos dos gêneros *Amblyomma* e *Rhipicephalus* (YOSHINARI, 2010). É considerada uma zoonose emergente no Brasil que compartilha semelhanças clínicas com a Doença de Lyme (DL) encontrada na América do Norte e Eurásia. Contudo, além de possuir agente etiológico e vetor distintos da DL, não apresenta as recidivas clínicas e as desordens autoimunes encontradas na mesma (CARRANZA-TAMAYO, 2012). No Brasil, o primeiro caso de DL-*símile* foi descrito na década de 90 e até o presente momento não foi possível isolar a espiroqueta de morfologia atípica, mesmo com uso de meios de cultura enriquecidos (GOUVEIA, 2010).

O quadro clínico é composto na fase aguda por uma lesão macular ou papular no local da picada, o eritema migratório (EM), que pode persistir por em média 30 dias. Outras manifestações encontradas após instituído o quadro são febre, fadiga, poliartralgia, mialgia e novas lesões de pele múltiplas e menos expansivas, chamadas de anulares secundárias. Complicações secundárias podem surgir decorrentes do tratamento inadequado na fase inicial, representadas pelas desordens cardiovasculares, articulares e neurológicas (BASILE, 2016; MONTOVANI, 2007; TALHARI, 2010; YOSHINARI, 2010).

síndrome de Baggio-Yoshinari no Estado de Mato Grosso.

RELATO DE CASO



Figura 1 Lesão em alvo em coxa esquerda

Mulher, 29 anos, residente em Cuiabá, Mato Grosso, previamente hígida, com história de lesão cutânea pruriginosa de crescimento centrífugo em face lateral de coxa

esquerda, fadiga e alopecia não cicatricial há mais de quinze dias. A paciente negou reação de hipersensibilidade prévia ou presença de inseto/artrópode no local da lesão e em outros sítios. Relatava visualização frequente de carrapatos em animais e no ambiente onde morava. Procurou o serviço de saúde onde foi submetida a avaliação de especialistas, infectologista e dermatologista, que cogitaram os diagnósticos de Hansen e Psoríase, prescreveram medicamento tópico a base de corticoide (metilprednisolona) e hidratação local. No entanto, a mesma não apresentou resposta as terapias instituídas. Foram afastados os diagnósticos de Hansen e Psoríase durante a reavaliação médica e realizado o encaminhamento para o serviço de reumatologia, por presença de auto anticorpo positivo em exame complementar. Ao exame físico apresentava-se afebril, com lesão macular de bordas eritematosas e centro claro, em alvo, em face lateral da coxa esquerda (figuras 1 a 2). Exames laboratoriais prévios demonstraram: ausência de alterações bioquímicas, provas inflamatórias dentro da normalidade, FAN padrão nuclear pontilhado fino e titulação de 1/80, anticoagulante lúpico negativo, anti-DNA negativo, anti-cardiolipina IgM e IgG negativos, anti-Jo1 negativo, anti-RNP negativo, anti-Ro/SSa negativo, anti-La/SSb negativo e anti-SM negativo. Afastada a suspeita de Doença do Tecido Conjuntivo relacionada as manifestações clínicas e exames complementares, indicamos investigação de processos infecciosos sistêmicos tendo como principal hipótese diagnóstica a Sd de Baggio-Yoshinari. Solicitou-se, assim, sorologias incluindo para *Borrelia burgdorferi* (ELISA). Retornou em consulta médica com os resultados de exames e persistência do quadro clínico após 18 dias da avaliação inicial na reumatologia. Os exames complementares demonstraram anticorpos contra *Borrelia burgdorferi* IgM 3,1 e IgG 95, positivos segundo a referência apresentada pelo laboratório, preenchendo os critérios diagnósticos para Síndrome de Baggio-Yoshinari (3 critérios maiores). Optou-se por prescrever doxiciclina 100 mg a cada 12 horas por 21 dias e orientar o retorno após término de terapia medicamentosa ou no caso de piora do quadro clínico. A paciente apresentou resposta completa a terapia sistêmica após 12 semanas do tratamento instituído, sem relato de sintomas constitucionais neste período. Referiu apenas hiperestesia transitória e discreta descamação local no local da lesão. Após 10 meses do tratamento da enfermidade surgiu no local da manifestação cutânea inicial uma lesão em placa pruriginosa com bordos regulares de aproximadamente 5 cm de diâmetro. Avaliado em conjunto com a dermatologia, o quadro foi diagnosticado com púrpura pigmentar, prescrito corticoide tópico e hidratação local.



Figura 2 Lesão em fase de convalescença.

DISCUSSÃO

No Brasil, a Síndrome de Baggio-Yoshinari é causada pela espiroqueta do complexo *B. burdoferi* transmitida pela pica dos carrapatos das espécies *Amblyomma cajanense* e *Ixodes loricatus*. Com casos descritos nas regiões Sul (BASILE, 2016), Sudeste, Norte e, na região Centro Oeste no estado do Mato Grosso do Sul (YOSHINARI, 2010; RODRIGUES, 2007; VIEN, 2017) sendo, portanto, este o primeiro caso descrito no Estado de Mato Grosso, especificamente na cidade de Cuiabá (10).

O diagnóstico da síndrome de Baggio-Yoshinari baseia-se em história compatível com lesão por picada de um artrópode (LOPES, 2017), no caso um aracnídeo, principalmente em membros inferiores (NAKA, 2008). Geralmente ocorre em regiões que podem ser consideradas endêmicas, ou em lugares com animais, zonas rurais ou costeiras. Assim, alguns profissionais, especificamente os que entram em contato com o vetor, estão mais sujeitos a desenvolver a doença (MONTOVANI, 2007; YOSHINARI, 2009).

Além da lesão cutânea compatível com eritema migratório é importante usar-se de critérios de exames laboratoriais para confirmar ou descartar o caso de Lyme *lato-senso*. Pode, portanto, ser utilizadas técnicas como de PCR (reação de cadeia de polimerase), *Western blott* ou ELISA (ensaio imunoenzimático) para a detecção de anticorpos IgM e IgG (LOPRS, 2017; TALHARI, 2010; YOSHINARI, 2009). Além do sinal cutâneo, os pacientes em quadro agudo, até 3 meses após a picada, pode haver a manifestação de quadro de artralgia, com ou sem artrite – o qual costuma ser reservado às afecções crônicas (GOUVEIA, 2010), sintomas semelhantes à gripe, com cefaleia, astenia, desconfortos. De modo geral, portanto, a fase primária da doença é caracterizada por um quadro de eritema migrans, ao redor do local da picada, com alguns episódios de sintomas gerais. Caso não seja tratado, apenas com evolução para a fase secundária da doença, é possível notar sinais de artrites, linfocitopenia, arritmias cardíacas, neurite de nervos cranianos, distúrbios cognitivos entre outras

manifestações sistêmicas (MONTOVANI, 2007; RODRIGUES, 2007).

Como o agente etiológico da Síndrome Baggio-Yoshinari ainda não foi isolado em nenhum meio, o método de estudo empregado para a demonstração da espiroqueta em amostras no Brasil foi a técnica de Western Blotting e ELISA, a qual foi eficiente para Yoshinari identificar a *Borrelia burgdoferi* (GOUVEIA, 2010; RODRIGUES, 2007) (2,7). Contudo, trata-se de *B. burgdoferi* lato sensu, enquanto que na América do Norte e Europa é possível encontrar o *B. burgdoferi stricto sensu*, além disso existem *B. andersonii* (América do Norte), *B. garinii* e *B. afzeli* (Europa), *B. japonica* (Japão) (BASILE, 2016; CARRANZA-TAMAYO, 2012; CHALANDA, 2016). Ademais, é verificado uma infecção no sul dos Estados Unidos, também denominada Doença de Lyme-like, o que se sugere, então que esse termo seja empregado apenas a esse quadro, causado pela espiroqueta *B. lonestari*, transmitida pelo *Amblyomma americanus*, provocando o eritema migratório mas sem os sintomas sistêmicos e sorologia negativa para borreliose.

Nota-se, no caso em questão, que, a paciente, ao chegar ao serviço de reumatologia apresentava uma única lesão cutânea, em alvo, característico de eritema migratório, com dados epidemiológicos positivos e fadiga. Por conta desse quadro clínico foi suspeitado de síndrome de Baggio-Yoshinari, sendo solicitado sorologias por ELISA IgM e IgG as quais retornaram reagentes.

Considera-se, pois, ainda, que existem casos em que apenas a lesão cutânea, isoladamente, está presente, sendo, portanto, considerado como um critério maior. Ademais, será considerado também um forte critério a presença de sorologia que indicam a doença (MONTOVANI, 2007; NETO, 2014). Para, então, a caracterização de acordo com os critérios do LIM-17 HCMUSP são critérios maiores: manifestações clínicas (eritema migrans ou sintomas sistêmicos), evidências epidemiológicas (picada de carrapato, região endêmica, contato com animais ou zona rural) e sorologia positiva; os critérios menores são: episódios recorrentes, fadiga, artralgia, mialgia, parestesia e desordens cognitivas, e identificação da espiroqueta em campo escuro. Para diagnóstico considera-se 3 critérios maiores ou 2 maiores e 2 menores (COIPAN, 2016; KOWACS, 2014; MONTOVANNI, 2007).

Sugere-se, ainda, além disso, que na vigência de oligoartrite, especialmente em articulação dos joelhos, faça-se a investigação para Lyme-*lato sensu*. Tendo em vista que se trata da articulação de maior acometimento. Portanto, deve haver, nessa situação, investigação epidemiológica, clínica e laboratorial (NETO, 2014).

Ora, a paciente em questão apresentava, conforme o protocolo LIM-17 três critérios maiores: sorologia reagente, eritema migratório e dados epidemiológicos.

Para as doenças agudas, recomenda-se esquema de antibioticoterapia com doxiciclina 100mg duas vezes ao dia por, pelo menos 15 dias. Contudo, existe a recomendação de se fazer a terapia por 3 a 4 semanas, na vigência do eritema migratório. Além desse antimicrobiano, pode ser empregado amoxicilina 500mg quatro vezes ao dia, pelo mesmo período. Tal esquema tem como pressuposto evitar

a recorrência (MONTOVANI, 2007; TALHARI, 2010) A orientação para o caso de artrite presente consiste na administração por 60 dias ao menos (MONTOVANI, 2007; NETO, 2014). Em caso de sintomas neurológicos, deve-se adicionar uso de ceftriaxona 2g ao dia por 30 dias e manter doxiciclina 100mg duas vezes ao dia por 3 meses (KOWACS, 2013).

Portanto o esquema proposto para paciente, e adota, foi 200mg de dioxíciclina ao dia por 21 dias, o qual fora útil no tratamento.

Foi, pois, apresentado o primeiro caso de síndrome de Boggio-Yoshinari ocorrido no Estado de Mato Grosso e a sequência de raciocínios clínicos necessários para a elucidação diagnóstica. Pois trata-se de uma patologia cujo agente etiológico não foi ainda isolado e que ainda pode causar dificuldades na conclusão do caso.

REFERÊNCIAS

BASILE, R.C.; YOSHINARI, N.H.; MANTOVANI, E.; BONOLDI, V.L.N.; MACORIS, D.G.; QUEIROZ-NETO, A. Brazilian borreliosis with special emphasis on humans and horses. **Med Microbiol.**, v.48, n.2017, p.167–72, 2016.

CARRANZA-TAMAYO, C.O.; NILTON, J.; BASTOS, W.M. Case report Lyme disease in the state of Tocantins, Brazil: report of the first cases. **Brazilian J Infect Dis.**, 2012;v.16, n.6, p.586–9, 2012. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2012.07.013>

CHALADA, M.J.; STENOS, J.; BRADBURY, R.S. Is there a Lyme-like disease in Australia ? Summary of the findings to date. **One Heal.**, v. 2, n.2016, p.42–54, 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.onehlt.2016.03.003>.

COIPAN, E.C.; JAHFARI, S.; FONVILLE, M.; OEI, G.A.; SPANJAARD, L.; TAKUMI, K.; et al. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis. **Infect Genet Evol**, v.42, n. 2016, p.66–76, 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2016.04.019>

GOUVEIA, E.A.; ALVES, M.F.; MANTOVANI, E.; OYAFUSO, L.K.; BONALDI, V.L.N.; YOSHINARI, N.H. Profile of patients with Baggio-Yoshinari syndrome admitted at “Instituto de Infectologia Emílio Ribas.” **Rev Inst Med Trop**, São Paulo, v.52, n.6, p.297–303, 2010.

KOWACS, P.A.; MARTINS, R.T.; PIOVESAN, E.J.; PINTO, M.C.A.; YOSHINARI, N.H. Chronic unremitting headache associated with Lyme disease-like illness. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 71, n.7, p.470–3, 2013.

LOPES, F.A.; REZENDE, J.; SILVA, D.B.S.; ALVES, F.C.G.; OLIVEIRA, C.E.; COSTA, I.P. Molecular evidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients in Brazilian central-western region. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo v. 57, n. 6, p. 641-5, 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.05.001>.

MONTOVANI, E.; COSTA, I.P.; GAUDITANO, G.; BONOLDI, V.L.N.; HIGUCHI, M.L.; YOSHINARI, N.H. Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil . Is it a new tick borne disease or Lyme disease variation ? **Brazilian J Med Biol Res.**, v.40, n.4, p.443–56, 2007.

NAKA, E.N.; COSTA, I.P.; ARÃO, C.A.B.; SOARES, C.O.; YOSHINARI, N.H. Pesquisa de Anticorpos Anti-Borrelia e Anti-Babesia em Soro de Crianças com Manifestações Clínicas e Epidemiologia Compatíveis com a Doença de Lyme-Simile no Estado de Mato Grosso do Sul. **Rev Bras Reum.**, São Paulo, v.48, n.2, p.74–85, 2008.

NETO, N.S.R.; GAUDITANO, G.; YOSHINARI, N.H. Chronic lymphomonocytic meningoencephalitis, oligoarthritis and erythema nodosum: report of Baggio- Yoshinari syndrome of long and relapsing evolution. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 54, n.2, p.148–51, 2014.

RODRIGUES, B.D.; MEIRELES, V.M.B.; BRAZ, M.N. Borreliose de Lyme símile - Relato de caso. **Rev Parana Med**, v.21, n.3, p.63–7, 2007.

TALHARI, S.; SANTOS, M.N.S.; TALHARI, C.; FERREIRA, L.C.L.; JÚNIOR, R.M.S.; ZELGER, B.; et al. *Borrelia burgdorferi* “sensu lato” in Brazil : Occurrence confirmed by immunohistochemistry and focus floating microscopy. **Acta Trop**, v.115, n.2010, p.200–4, 2010.

VIEN, V.P.; BASSI, R.; MAXIM, T.; BOGOCH, I.I. Lyme disease vs Baggio – Yoshinari syndrome in a returned traveller from Brazil. **J Travel Med**, v.24, n.5, p.1–2, 2017.

YOSHINARI, N.H. Uma longa jornada para entender a *Borrelia burgdorferi* no Brasil. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v.49, n.5, p.483–4, 2009. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042009000500001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.

YOSHINARI, N.H.; MANTOVANI, E.; BONOLDI, V.L.N.; MARANGONO, R.G.; GAUDITANO, G. Brazilian Lyme-like Disease or Baggio-Yashinari syndrome: Exotic and emerging Brazilian tick-borne zoonosis. **Rev Assoc Med Bras**. v.56, n.3, p.363–8, 2010.

PSORIATIC ARTHRITIS AND HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME: A CASE REPORT

**Ana Clara Carvalho De Oliveira,
Germana Ribeiro Araujo Carneiro De
Lucena**

Ana Carolina Montenegro Vieira Da Silva

Andre Rabelo Lafayette

Ana Carla Alves De Souza Lyra

Background: Psoriatic arthritis (PA) is a form of inflammatory arthritis that may occur in up to 30% of patients with psoriasis, although it is relatively uncommon in the general population. Cutaneous skin disease are simultaneous with arthritis in approximately 10% of cases. PA is highly polymorphic and may occur in all age groups, adults and children, despite the peak of incidence in the 40s and 50s, with the same frequency in both genders. Systemic manifestations as fever and unintentional weight loss are extremely rare. However there are no reports of hypereosinophilic syndrome associated with PA.

Case Report: A 36-year-old male, with a history of symmetrical and additive polyarthritis affecting knees, hands and wrists, associated with fever, nocturnal sweating, skin pruritus and unintentional weight loss for 2 months. Thereafter he came up with hyperchromic wound in clavicular region and desquamative plaques in articular regions and palmoplantar region.

He also presented lymph node enlargement in the cervical, axillary and inguinal chains. The patient was hospitalized for clinical investigation in a tertiary hospital.

On the hospital, the laboratory tests evidenced eosinophilia ($3,200 \text{ cel/mm}^3$), that resulted in the perform of electrocardiogram, echocardiogram and computed tomography of thorax and abdomen for investigation of eosinophilic infiltration, all of which did not show abnormalities.

A cervical lymphnode biopsy was performed and revealed a reactive lymph node. He also performed a biopsy of cutaneous lesions suggestive of psoriasis. The patient has negative rheumatoid factor, ANA and ANCA, weakening hypothesis of vasculitis and systemic lupus erythematosus.

In this way, we attribute hypereosinophilic syndrome to psoriatic arthritis. Treatment with a topical corticosteroid was started for dermal lesions and methotrexate associated with folic acid for PA. The patient evolved with significant clinical improvement, with remission of arthritis, hypereosinophilia and others systemic manifestations.

Conclusion: We describe a rare case of PA with systemic involvement and hypereosinophilic syndrome. The appropriate therapeutic

approach for PA depends on the type and severity of cutaneous and joint involvement. An early specific therapy should be started to avoid functional disability and provide a better quality of life.

RELATO DE CASO: SÍNDROME DE ATIVAÇÃO MACROFÁGICA EM PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO JUVENIL

Carla Rayssa Cristofolo Arruda

Centro Universitário São Camilo, docente
São Paulo - SP

Jéssica dos Santos Andrade

Centro Universitário São Camilo, docente
São Paulo - SP

Lindiane Gomes Crisostomo

Centro Universitário São Camilo, docente
São Paulo - SP

RESUMO: INTRODUÇÃO A Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM) ou hemofagocitose reativa é uma complicação das doenças inflamatórias sistêmicas, causada por expansão de células T e macrófagos e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, frequentemente levando a falência de múltiplos órgãos. Entre as doenças inflamatórias, a síndrome é mais frequente em pacientes com AIJS correspondendo 7-13% dos casos e esporadicamente em outras doenças de caráter autoimune, como LESJ e dermatomiosite juvenil. Apresenta manifestações polimórficas e desfechos graves para coma, CIVD e falência de múltiplos órgãos. A presença de numerosos macrófagos em hemofagocitose de células da medula óssea, sem evidência de malignidade, é característica da síndrome. Habitualmente, anemia, leucopenia, plaquetopenia,

hipofibrinogenemia e alargamentos dos tempos de coagulação estão presentes nos pacientes. A estratégia terapêutica requer uso de imunossupressores e de início precoce é determinante no prognóstico do paciente. **OBJETIVO:** Relatar a complicação rara de SAM em paciente de LESJ. **METODOLOGIA:** Este relato de caso é baseado em um paciente pediátrico lúpico com diagnóstico de SAM. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Paciente de 11 anos, sexo feminino com diagnóstico de LESJ, apresentou inicialmente um quadro de nefrite lúpica, pancardite, sepse bacteriana, desnutrição, insuficiência renal, colelitíase, peritonite, pancreatite, queda de saturação de O₂, elevação de transaminases, amilase e lipase, dor abdominal, distensão das alças intestinais e ascite moderada, necessitou de transfusão de concentrado de hemácias para controlar a anemia. Evoluiu com aumento de ferritina, triglicérides, hepatomegalia, pancitopenia, febre, quadro pulmonar grave, sangramento em narinas, boca e necessidade de TOT, recebendo o diagnóstico de SAM. Foi tratada com pulsoterapia de metilprednisolona e imunoglobulina endovenosa, antibióticos de largo espectro e antifúngico. **CONCLUSÃO:** As complicações de doenças inflamatórias sistêmicas como a LESJ apresentam achados poucos específicos, baixa incidência e apresentação polimórfica, constituindo-se em

um diagnóstico desafiador para o médico generalista, no entanto merece atenção devido seu prognóstico ruim na maioria dos casos.

DESCRITORES: hemofagocitose reativa, infecções, lúpus eritematoso sistêmico juvenil, síndrome de ativação macrofágica

CASE REPORT: MACROFAGIC ACTIVATION SYNDROME IN PATIENT WITH JUVENILE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

ABSTRACT: INTRODUCTION Macrophagic Activation Syndrome (SAM) or reactive hemophagocytosis is a complication of systemic inflammatory diseases, caused by expansion of T cells and macrophages and increased production of pro-inflammatory cytokines, often leading to multiple organ failure. Among inflammatory diseases, the syndrome is more frequent in patients with JIA, accounting for 7-13% of cases and sporadically in other autoimmune diseases, such as JSLE and juvenile dermatomyositis. It presents polymorphic manifestations and severe outcomes for coma, CIVD and multiple organ failure. The presence of numerous macrophages in hemophagocytosis of bone marrow cells, with no evidence of malignancy, is characteristic of the syndrome. Usually, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and enlargements of coagulation times are present in patients. The therapeutic strategy requires the use of immunosuppressants and early onset is determinant in the prognosis of the patient.

OBJECTIVE: To report the rare complication of SAM in a JSLE patient. **METHODOLOGY:** This case report is based on a pediatric lupus patient diagnosed with SAM. **CASE REPORT:** An 11-year-old female patient diagnosed with JSLE initially presented with lupus nephritis, pancarditis, bacterial sepsis, malnutrition, renal failure, cholelithiasis, peritonitis, pancreatitis, O₂ saturation, elevation of transaminases, amylase and lipase, abdominal pain, distension of the intestinal loops, and moderate ascites required the transfusion of packed red blood cells to control anemia. It evolved with increased ferritin, triglycerides, hepatomegaly, pancytopenia, fever, severe pulmonary disease, bleeding in the nostrils, mouth and need for TOT, receiving the diagnosis of SAM. She was treated with methylprednisolone pulse therapy and intravenous immunoglobulin, broad spectrum antibiotics and antifungal. **CONCLUSION:** Complications of systemic inflammatory diseases such as LESJ present few specific findings, low incidence and polymorphic presentation, constituting a challenging diagnosis for the general practitioner, but it deserves attention due to its poor prognosis in most cases. **KEY WORDS:** reactive hemophagocytosis, infections, juvenile systemic lupus erythematosus, macrophagic activation syndrome.

REFERENCIAS

Departamento de Reumatologia - Lúpus eritematoso sistêmico juvenil. TARR, T et al. **Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus.** Lupus, [s.l.], v. 24, n. 8, p.796-803, 15 dez. 2014. SAGE Publications.

HEDRICH, Christian M.; SMITH, Eve M.d.; BERESFORD, Michael W. **Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) – Pathophysiological concepts and treatment options.** Best Practice

& Research Clinical Rheumatology, [s.l.], v. 31, n. 4, p.488-504, ago. 2017. Elsevier BV.

OKUDA, Eunice Mitiko; SANTOS, Maria Carolina dos. **Recomendações Sociedade de Pediatria de São Paulo: Atualização de Condutas em Pediatria**. 77. ed. São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo, 2016.

SISTEMA NERVOSO HUMANO HUMAN NERVOUS SYSTEM

Flávia Melo Cunha de Pinho Pessoa

Centro Universitário Christus

Fortaleza – Ceará

Joaquim José de Lima Silva

Centro Universitário Christus

Fortaleza – Ceará

RESUMO: Dentre os vários sistemas que compõem o organismo humano, o Sistema Nervoso é um dos mais enigmáticos e é amplamente estudado, por ser uma organização complexa de neurônios, que são as unidades funcionais, e células da glia, também chamada de neuroglia, que atuam de diversas formas. As estruturas que compõem o sistema nervoso podem ser organizadas em: Sistema Nervoso Central (SNC), que é composto pelo encéfalo e medula espinal, e Sistema Nervoso Periférico (SNP), composto pelos nervos cranianos, nervos espinais, gânglios, plexos entéricos e terminações nervosas. Esse sistema e seus componentes estão relacionados a uma infinidade de funções, que variam desde o controle motor e sensorial à regulação hormonal e respiração.

PALAVRAS CHAVES: Sistema nervoso; Neurônios; Sistema Nervoso Central; Sistema Nervoso Periférico.

ABSTRACT: Among the various systems that

make up the human organism, the Nervous System is one of the most enigmatic and is widely studied, because it is a complex organization of neurons, which are functional units, and glia cells, also called neuroglia, which act in different ways. The structures that make up the nervous system can be organized into: Central Nervous System (CNS), which is composed of the brain and spinal cord, and Peripheral Nervous System (SNP), composed of the cranial nerves, spinal nerves, ganglia, enteric plexus and endings nervous This system and its components are related to several functions, ranging from motor and sensory control to hormonal regulation and respiration. **KEYWORDS:** Nervous system; Neurons; Central Nervous System; Peripheral Nervous System.

1 | INTRODUÇÃO

O Sistema Nervoso é uma organização complexa de neurônios, que são as unidades funcionais, e células da glia, também chamada de neuroglia, que atuam de diversas formas. As estruturas que compõem o sistema nervoso podem ser organizadas em: Sistema Nervoso Central (SNC), que é composto pelo encéfalo e medula espinal, e Sistema Nervoso Periférico (SNP), composto pelos nervos cranianos, nervos espinais, gânglios, plexos entéricos e

terminações nervosas.

1.1 Neurônios

Os neurônios são capazes de responder a estímulos e convertê-los em impulsos nervosos (potenciais de ação).

Existem três tipos de neurônios: os **neurônios motores**, também chamados de eferentes, são responsáveis por enviar o comando para os órgãos efetores. Os **neurônios sensoriais**, também chamados de aferentes, são responsáveis por enviar a informação ao SNC. E os **interneurônios**, são responsáveis por processar as informações sensitivas e armazenar uma parte delas, realizando o que é chamado de função integrativa.

Os neurônios apresentam diversidade estrutural, portanto, existem **neurônios multipolares**, que estão em maior quantidade e possuem vários dendritos e apenas um axônio, geralmente, correspondendo aos interneurônios e aos neurônios motores (eferentes), **neurônios bipolares**, que apresentam um dendrito principal e um axônio, e **neurônios unipolares**, também chamados de pseudounipolares, que correspondem aos neurônios sensoriais.

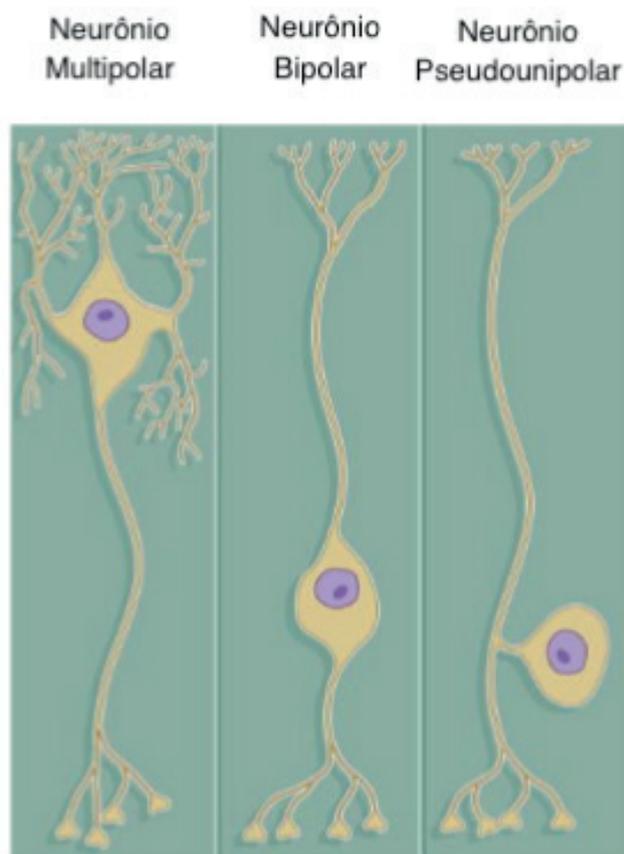


Figura 1 - Tipos de Neurônios

1.2 Sinapse

É o mecanismo de comunicação entre os neurônios ou entre um neurônio e uma célula efetora. Existem dois tipos de sinapses: elétrica e química. A sinapse elétrica é realizada através de canais diretos de condução (junções comunicantes- gap junctions). Já a sinapse química, é realizada através de neurotransmissores liberados dentro de vesículas sinápticas na fenda sináptica, excitando ou inibindo o neurônio.

1.3 Neuroglia

São células de extrema importância para os neurônios e estão em maior quantidade do que eles, porém não produzem potenciais de ação.

Existem células da glia no SNC e no SNP. As células da glia encontradas no SNC são: os **astrócitos**, responsáveis por manter a estrutura e pela cicatrização do tecido nervoso, os **oligodendrócitos**, sintetizadores de bainha de mielina, as **micróglias**, responsáveis pela defesa do tecido nervoso, e as **células endodimárias**, produtoras de Líquido Cefalorraquidiano (LCR). Já as células da glia encontradas no SNP são: as **células de Schwann**, sintetizadoras de bainha de mielina, e **células satélites**, que apresentam função estrutural.

1.4 Bainha de Mielina

É uma camada de proteínas e lipídeos encontrada no axônio de alguns neurônios, responsável por isolar eletricamente fibra nervosa, ou seja, ela passa a oferecer maior resistência devido à diminuição de concentração de canais iônicos. Dessa forma, ocorre a condução do impulso de forma mais acelerada. Esse impulso é chamado de impulso saltatório devido à presença dos nós de Ranvier, que são os espaços não cobertos por bainha de mielina, permitindo que ocorra uma despolarização mais rápida.

1.5 Substância Branca e Cinzenta

A segregação entre corpos celulares dos neurônios e seus prolongamentos no SNC permite distinguir duas porções de tecidos: a substância branca, contendo fibras nervosas (axônios e dendritos), e a substância cinzenta, contendo corpos celulares e fibras nervosas. Tanto a substância branca como a cinzenta são vascularizadas. No encéfalo, a substância branca está localizada na porção mais interna do córtex, enquanto a substância cinzenta está mais externa. Já na medula espinal, é o inverso, ou seja, a substância cinzenta está na porção interna e a branca, na porção externa.

2 | EMBRIOLOGIA

O sistema nervoso tem origem embrionária ectodérmica, sendo o SNC originado do tubo neural e o SNP da crista neural.

Vesículas primitivas:

- Prosencéfalo: Dando origem ao telencéfalo e ao diencéfalo.
- Mesencéfalo: Dando origem ao mesencéfalo.
- Rombencéfalo: Dando origem ao metencéfalo e ao mielencéfalo.

3 | ENCÉFALO

O encéfalo é formado pelo cérebro, pelo cerebelo e pelo tronco encefálico.

3.1 Cérebro

É formada pelo telencéfalo, constituído pelos hemisférios cerebrais, e pelo diencéfalo, que se subdivide em tálamo, hipotálamo, epitálamo e subtálamo.

O cérebro apresenta sete lobos:

- Lobo Frontal: Responsável pela tomada de decisões e raciocínio. Além disso, possui a área de Broca, responsável pela parte motora da linguagem.
- Lobo Central: Composto apenas por dois giros (giro pré-central e giro pós-central), apresentando função motora e sensitiva.
- Lobo Parietal: Responsável pela sensibilidade e memória.
- Lobo Temporal: Responsável pela audição e pelo olfato. Além disso, contém a área de Wernicke, responsável pela parte interpretativa da linguagem.
- Lobo Occipital: Responsável, principalmente, pela visão.
- Lobo Límbico: Também formado apenas por dois giros (giro do cíngulo e giro para-hipocámpal) e está relacionado às emoções e ao aprendizado.

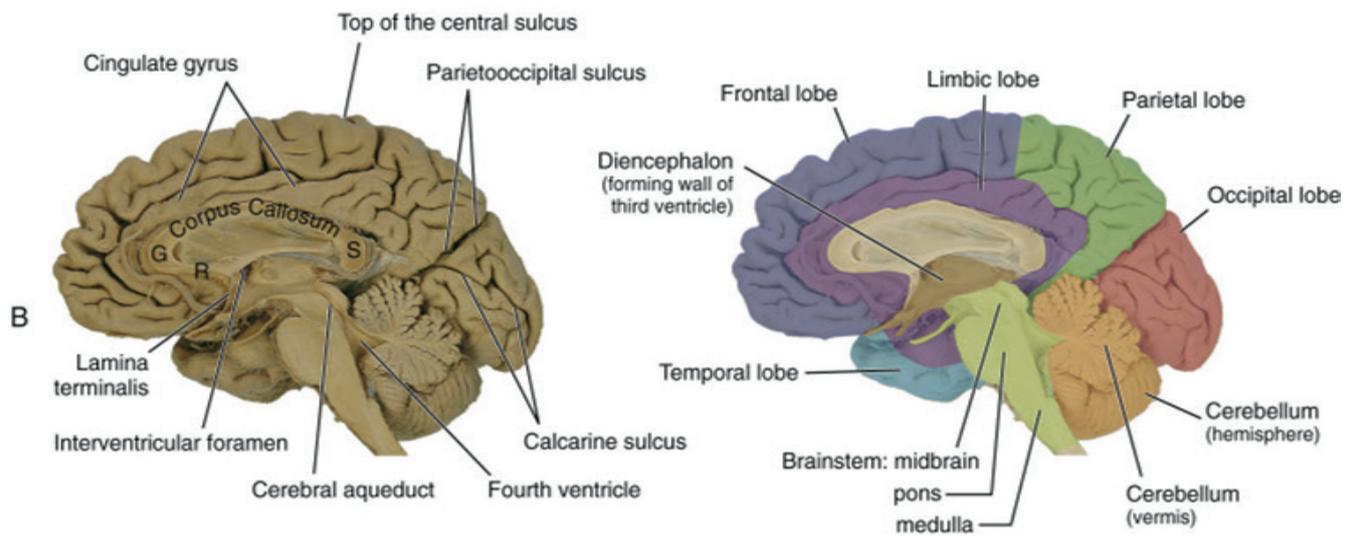


Figura 2 - Lobos cerebrais

O diencefalo, como citado anteriormente, apresenta divisões também:

- Tálamo: Atua como centro retransmissor dos impulsos sensitivos para o córtex cerebral (exceto o olfato).
- Hipotálamo: Responsável pela regulação da água, do equilíbrio eletrolítico, da frequência cardíaca, do sistema endócrino, da resposta sexual, das emoções, além de controlar a atividade gastrointestinal.
- Epitálamo: Participa da regulação do ciclo circadiano, pois está situado na mesma região da glândula pineal, que é produtora de melatonina (hormônio indutor do sono).
- Subtálamo: Duas funções ainda não foram bem elucidadas.

3.2 Cerebelo

O cerebelo apresenta dois hemisférios e uma estrutura mediana, o vermis, e é responsável pelo equilíbrio e pela manutenção da postura corporal, através da indução de contrações nos músculos esqueléticos. É originado do metencéfalo. Pode ser dividido em três lobos: lobo anterior, lobo posterior e lobo flóculo-nodular, onde os lobos anterior e posterior constituem o corpo do cerebelo e o lobo flóculo-nodular está relacionado ao desenvolvimento do sistema vestibular e de controle do equilíbrio.

3.3 Tronco encefálico

O tronco encefálico é formado pelo mesencéfalo, pela ponte e pelo bulbo.

O **mesencéfalo** é o menor segmento do tronco encefálico e sua origem embrionária é o próprio mesencéfalo. Apresenta, entre outras estruturas, o aqueduto cerebral, responsável por conectar o terceiro ventrículo (presente no diencefalo) ao quarto ventrículo (no rombencéfalo).

A **ponte** situa-se entre o mesencéfalo e o bulbo e está localizada na porção anterior do tronco encefálico. Sua função é transmitir as informações da medula e do bulbo para o córtex cerebral. Assim como o cerebelo, a ponte é originada do metencéfalo.

O **bulbo** é derivado do mielencéfalo e também é chamado de medula oblonga. Possui forma de cone, correspondendo à menor parte e à parte mais caudal do tronco encefálico. Forma uma espécie de zona de transição entre a região menos diferenciada do SNC (medula espinal) e mais diferenciada (encéfalo).

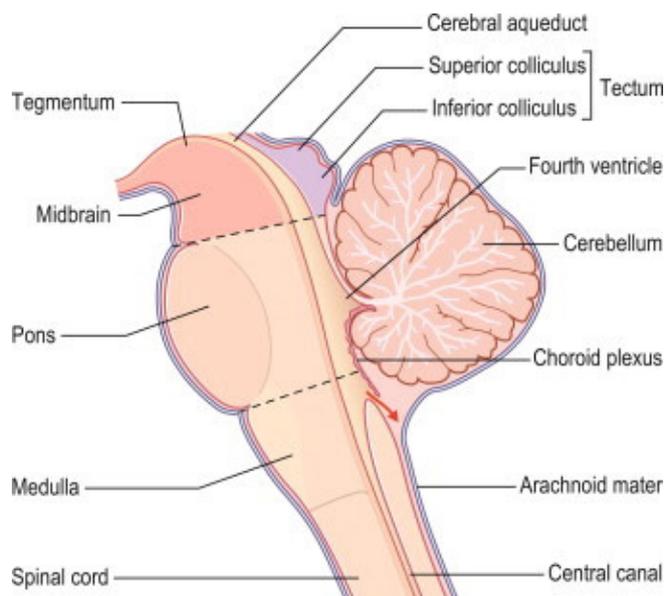


Figura 3 - Tronco encefálico

4 | MEDULA ESPINAL

A medula espinal é um órgão cilíndrico e longo que está alojado dentro do canal vertebral, cuja função é protegê-la. Nos adultos, estende-se do bulbo até a segunda vértebra lombar. A medula espinal apresenta duas funções principais na manutenção da homeostasia: a propagação do impulso nervoso e a integração de informação. Existem 31 pares de nervos espinais que emergem pelos forames intervertebrais, conectando o SNC aos receptores sensitivos, aos músculos e às glândulas.

5 | PLEXOS NERVOSOS

Pertencem ao SNP e são responsáveis por ligar as partes do corpo ao SNC. São redes extensas de neurônios formadas pelos ramos anteriores dos nervos espinais (exceto os nervos torácicos T2-T12). Os principais plexos de nervos espinais são: plexo cervical, plexo braquial, plexo lombar e plexo sacral.

- Plexo Cervical: Formado pelos ramos dos nervos C1-C4, supre a pele e os

músculos da cabeça, do pescoço e da porção superior dos ombros e do tórax.

- Plexo Braquial: Formado pelos ramos dos nervos C5-C8 e T1, inervando ombros e membros superiores.

- Plexo Lombar: Formado pelos ramos dos nervos L1-L4, inervando os membros inferiores.

- Plexo Sacral: Formado pelos ramos dos nervos L4-L5 e S1-S4, suprindo nádegas, períneo e membros inferiores.

6 | NERVOS CRANIANOS

São 12 pares de nervos, que assim com os 31 pares de nervos espinais, fazem parte do SNC. Cada par possui um número (numeral romano), de acordo com a ordem de anterior para posterior de origem, e um nome que designa a função ou a distribuição do nervo.

I. Olfatório: origem no cavidade nasal e apresenta função sensorial (olfato).

II. Óptico: origem na retina e apresenta função sensorial (visão).

III. Óculomotor: origem no tronco encefálico, apresentando função motora do globo ocular.

IV. Troclear: origem no tronco encefálico e também é responsável pela função motora do globo ocular, inervando o músculo oblíquo superior.

V. Trigêmeo: origem no tronco encefálico, promovendo a sensibilidade da face e inervando músculos da mastigação.

VI. Abducente: origem no tronco encefálico, apresentando função motora do globo ocular, inervando o músculo reto lateral.

VII. Facial: origem no tronco encefálico, promovendo a sensibilidade gustativa e inervando a musculatura mímica da face, glândula sublingual e glândula submandibular.

VIII. Vestibulococlear: origem na orelha interna e apresenta função sensorial, onde na parte vestibular é responsável pelo equilíbrio, e na parte coclear, pela audição.

IX. Glossofaríngeo: origem no tronco encefálico, promovendo a sensibilidade faríngea e gustativa, além de inervar a glândula parótida e o músculo estilofaríngeo.

X. Vago: origem no tronco encefálico, promovendo sensibilidade na faringe e na laringe, além de inervar a musculatura da laringe.

XI. Acessório: origem no tronco encefálico, inervando os músculos esternocleidomastóideo e trapézio.

Hipoglosso: origem no tronco encefálico, inervando a musculatura da língua.

7 | GÂNGLIOS E TERMINAÇÕES NERVOSAS

Gânglios são massas pequenas de tecido nervoso consistindo em corpos de células nervosas localizadas fora do encéfalo e da medula espinal, ou seja, fora do SNC. Eles estão associados com os nervos cranianos e espinais. Existem gânglios sensitivos e viscerais.

As terminações nervosas podem ser sensitivas ou motoras. Os receptores sensoriais são estruturas responsáveis por monitorar alterações no ambiente.

8 | MENINGES

As meninges são um conjunto de membranas de tecido conjuntivo que revestem o SNC.

- Dura-máter: É a camada mais superficial, portanto, a mais resistente e espessa.

- Aracnoide-máter: É a membrana meníngea média, constituída de um revestimento avascular fino. Recebe esse nome devido ao arranjo semelhante a uma teia de aranha. Entre a dura-máter e a aracnoide-máter está o espaço subaracnóideo, contendo líquido intersticial.

- Pia-máter: é a meninge mais interna. É transparente e fina, aderindo à superfície do SNC.

REFERÊNCIAS

MENESES, Murilo S. **Neuroanatomia aplicada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

NIELSEN, Mark T.; TORTORA, Gerard J. **Princípios de anatomia humana**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

Figura 01: Barbara Young BSc Med Sci (Hons), PhD, MB BChir, MRCP, FRCPA, Geraldine O'Dowd BSc (Hons), MBChB (Hons), FRCPath e Phillip Woodford MB BS, FRCPA. **Wheater's Functional Histology**. 6 ed

Figura 02: Todd W. Vanderah PhD e Douglas J. Gould PhD. Nolte's **The Human Brain**. 7 ed.

Figura 03: Brian Pentland. **Medical Sciences**. 2 ed.

SYSTEMIC SCLEROSIS WITH ATYPICAL CUTANEOUS INVOLVEMENT: A CASE REPORT

Ana Clara Carvalho de Oliveira
Germana Ribeiro Araujo Carneiro de Lucena
Thiago Mendes Fonseca dos Santos
Andre Rabelo Lafayette
Anna Carolina de Castro Araújo Lessa

Background: Systemic sclerosis (ES) is an autoimmune disease characterized by inflammation and vascular hyperreactivity of the microcirculation and macrocirculation associated with excessive deposition of collagen in the tissues, with consequent fibrosis of the skin and internal organs. It is a rare disease with a predominance of females (ratio 3: 1) with a peak of incidence between 30 and 50 years, with estimated survival of 10 years in 66% of the cases. Despite of therapeutic advances ES remains a pathology for which therapeutic options are still limited.

Case Report: Female, 42-year-old, related hypochromic cutaneous lesions since 20 years old, restricted to the extremities. When she was 38, the lesions were disseminated throughout the body associated with thickening of the limbs, trunk and face. For approximately 2 months, she reported having ventilator-dependent pain, dyspnea on exertion, cough with hyaline

expectoration, associated with unquantified weight loss, symptoms that caused her to seek medical attention and to be admitted to a tertiary hospital for research. In addition to hypochromic lesions and thickening, she presented microstomia, nasal thinning, telangiectasias in face, Raynaud phenomenon and digital pitting in the hands. At admission, she had conduction dysphagia and a digestive endoscopy was performed, evidencing esophagus with Barret epithelium. Non-contrast tomography of the chest was performed, suggested a nonspecific interstitial pneumonia with areas in frosted glass. The ANA study was positive (1/160 - homogeneous dotted pattern), as well as anti-Scl70 reagent and anti-centromere negative. Pulmonary function, assessed by spirometry, evidencing a severe restrictive pattern and in the six-minute walk test (6MWT) were 441 meters (67% of the estimated for age / weight / height). He had atrioventricular block of the first degree without alterations to the echocardiogram. Due to interstitial pneumonia, it was introduced treatment with cyclophosphamide for 6 months with low dose corticosteroids sequentially. With the treatment there was no improvement in respiratory complaints, but considerable skin improvement was observed with repigmentation of most of the lesions and reduction of thickening.

Systemic Sclerosis therapy requires a global and multidisciplinary view of the patient and must be initiated in a coherent and targeted manner in order to improve the quality of life and prevent, where possible, the progression of the disease.

UMA NOVA FERRAMENTA ENTRE PROFISSIONAIS PARA ORGANIZAR OS MEDICAMENTOS DOS IDOSOS

Marina Valente Ribeiro

Centro Universitário São Camilo, São Paulo - SP

Daniela Parente Di Cunto

Centro Universitário São Camilo, São Paulo -SP

Lucas Fornaziero Celeste de Alencar

Centro Universitário São Camilo, São Paulo -SP

Luis Felipe Laganaro

Centro Universitário São Camilo, São Paulo -SP

Maria Carolina Brandão Morán

Centro Universitário São Camilo, São Paulo -SP

Mariana Garcia Prates Pessoa

Centro Universitário São Camilo, São Paulo –SP

RESUMO: Os idosos na Unidade Básica de Saúde (UBS) encontravam dificuldades para se medicar devido à situação de polifarmácia. Com o intuito de ajudá-los, foi criada uma tabela explicativa, que relacionava os medicamentos aos horários do dia e a quantidade de vezes que deveriam ser ingeridos. Foi relatada a experiência para a equipe de Estratégia da Saúde da Família, a qual demonstrou aceitação pelo projeto por conta de sua praticidade e baixo custo.

PALAVRAS-CHAVE: Administração de terapia medicamentosa, Polifarmácia, Capacitação em serviço, Idosos

A NEW TOOL BETWEEN PROFESSIONALS TO ORGANIZE THE MEDICINES OF THE ELDERLY

ABSTRACT: The elderly in the Basic Health Unit (UBS) were finding it difficult to take medications due to their polypharmacy situation. In order to help them, an explanatory chart was created, in which the medications were related to the time of day and the number of times they should be ingested. The experience was reported to the Family Health Strategy team, which showed acceptance for the project because of its practicality and low cost.

KEYWORDS: Drug administration therapy, Polypharmacy, Capacitation in service, Elderly

INTRODUÇÃO

O uso de cinco ou mais medicamentos entre os idosos vem crescendo, decorrente do aumento das doenças crônicas não transmissíveis entre estes. Com isto novas estratégias que viabilizem o uso adequado dos fármacos e reduzam os eventos adversos vem surgindo no âmbito da saúde, trazendo a necessidade de aproximar os trabalhadores de saúde a novos métodos para lidar com os desafios diários e possibilitar reflexões dentro da prática no âmbito do trabalho.

OBJETIVO

Relatar a experiência da roda com a equipe da Estratégia da Saúde da Família a fim de utilizarem uma tabela para viabilizar o uso adequado de medicamentos entre os idosos.

MATERIAL E MÉTODO

Primeira fase: Foi realizada a construção da tabela lúdica e apresentada a proposta ao gestor da Unidade Básica de Saúde (UBS), sendo considerada de fácil manejo para o profissional de saúde e usuário.

	AMANHECER	CAFÉ	INTERVALO 1	ALMOÇO	INTERVALO 2	JANTAR	DORMIR
HORÁRIO							
MEDICAMENTO							

Segunda fase: Foram enviados convites aos profissionais da Equipe da Estratégia da Saúde da Família.

Terceira Fase: Foi proposta uma roda de conversa para mostrar a aplicabilidade da tabela como proposta do uso adequado dos medicamentos entre os idosos em situação de polifarmácia.

RESULTADOS

Participaram da roda de conversa os profissionais que atuam na Estratégia da Saúde da Família, dentre os quais estavam os Agentes Comunitários de Saúde

(ACS), enfermeiros e farmacêutico. Durante a intervenção observou-se o interesse dos participantes e adesão imediata ao uso da tabela nas visitas domiciliares, por considerarem de fácil manejo e de baixo custo, além da situação de vulnerabilidade entre os idosos que vivem na comunidade.

CONCLUSÃO

A tabela teve grande aceitação entre os profissionais presentes, além do baixo custo que aumentará a possibilidade da continuidade do uso da tabela na unidade básica de saúde. No entanto vale ressaltar um viés da tabela que não tem aplicabilidade entre os deficientes visuais.

REFERÊNCIAS

ALVES, Niedja Maria Coelho; CEBALLOS, Albanita Gomes da Costa de. Polifarmácia em idosos do programa universidade aberta à terceira idade. **Journal Of Health & Biological Sciences**, [s.l.], v. 6, n. 4, p.412-418, 9 out. 2018. Instituto para o Desenvolvimento da Educacao. <http://dx.doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v6i4.1910.p412-418.2018>.

FRANÇA, Bruna et al. **Polifarmácia: tabela como ferramenta para o uso adequado de medicamentos entre idosos**. 2017. 2 e 3 f. Projeto de Intervenção (Graduação em Medicina)- Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

A TECNOLOGIA PROTEÔMICA COMO ESTRATÉGIA APLICADA AO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES FÚNGICAS

Bhruna Kamilla Dos Santos

Bacharel em Biomedicina

bhrunakamilla123@hotmail.com

Benedito R. Da Silva Neto

Pós-Doutorando em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática
Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás. Mestrado em Biologia Celular e Molecular. Tem experiência na área de Microbiologia Genômica, Engenharia Genética e Quimioinformática
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG
dr.neto@ufg.br

Os fungos são microrganismos eucariotos, possuem dimensões variáveis e tem sido utilizado pelos seres humanos na produção alimentícia, na degradação de resíduos, na produção de produtos industriais, cosméticos e em fins medicinais. Aplicando a descrição botânica tradicional já foram identificados entorno de 120.000 espécies de fungos, contudo por meio de análises de sequenciamento e ciências da computação são estimadas cerca de 4 milhões, tornando este reino o mais diversificado do domínio *Eukarya* (JANBON, et al., 2019).

Contudo, algumas espécies são prejudiciais à agricultura, ao meio ambiente e a

saúde humana. Como é o caso do *Magnaporthe oryzae*, que por adoecer o arroz leva a perdas globais de aproximadamente 30% da produção, ou do *Batrachochytrium dendrobatidis* e *B. salamandrivorans* que levaram a uma acentuada diminuição de espécies de sapos e salamandras em diferentes partes do mundo, incluindo a Europa (JANBON, et al., 2019).

As infecções fúngicas tem avançado nos últimos anos, há pouco tempo uma levedura (*Candida auris*) que havia sido identificada pela primeira vez no ano de 2009 no Japão se espalhou por cinco continentes, vinte países, segundo dados de fevereiro deste ano do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos. O Brasil não está entre estes países, porém como não possui sistema de vigilância para fungos a contaminação pode ocorrer sem que haja a identificação. Apesar de não contaminar indivíduos saudáveis causou o óbito de enfermos com quadros clínicos graves, apresentando resistência aos principais antifúngicos, o que levou alguns centros de controle e prevenção de doenças a emitirem alertas de saúde pública e os hospitais infectados a aplicarem medidas de biossegurança para a eliminar. Por sua recente descoberta muitas informações sobre esse microrganismo ainda são desconhecidas, porém um estudo recente chegou à conclusão

que sua fonte de adaptação a condições de estresse está ligada à sua capacidade de sofrer e manter alterações drásticas em sua estrutura genômica, dando-lhe potencial para se manter virulenta (BEARDSLEY, et al., 2019; RICHTEL, et al., 2019; RUIZ, et al., 2019).

A displicência em relação às infecções fúngicas em humanos tem favorecido sua disseminação, estudos mais recentes estimam que tal infecção leve a óbito anualmente mais de 1,6 milhões de indivíduos e atinja de forma invasiva e crônica 4,9 milhões. A propagação desta enfermidade é estritamente relacionada ao estado de saúde dos pacientes e a patogenicidade do fungo em questão. Deste modo, se observa nos países carentes a prevalência de infecções por *Pneumocystis* e *Cryptococcus*, associadas ao surto de AIDS, pois o acesso geral à terapia antirretroviral é inexistente. Por outro lado, nos países abastados é a candidíase invasiva e Aspergilose broncopulmonar ou invasiva alérgica, que constantemente são diagnosticadas em associação ao câncer e a cirurgia. E mesmo com tratamento essa enfermidade é de difícil cura e possui uma alta mortalidade o que expõe a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos, métodos de diagnóstico precoce e a criação de vacinas (JANBON, et al., 2019).

A tecnologia proteômica tem proporcionado a superação de desafios no diagnóstico das infecções fúngicas, pois os métodos convencionais de diagnóstico, tais como: análise microscópica, histopatológica e cultivo fúngico, apresentam lentidão, baixa sensibilidade dependendo do tipo fúngico, e a exatidão do resultado está sujeita à amostra biológica coletada, o que pode ser inviável de acordo com a gravidade do estado de saúde do paciente, o que levou à busca por novas tecnologias que superassem tais limitações. A utilização de estudos proteômicos através de espectrometria de massa (MALDI-TOF) tem obtido destaque como a novidade mais promissora na busca de novas tecnologias de diagnóstico das infecções fúngicas, pois esta metodologia permite a especificação correta do agente etiológico em apenas 30 minutos, superando os obstáculos presentes nos métodos convencionais (DE OLIVEIRA, 2015).

A chamada imunoproteômica tem proporcionado avanços no que diz respeito às possibilidades de novas vacinas contra fungos. Recentemente uma pesquisa que aplicou essa abordagem conseguiu identificar proteínas antigênicas de *Sporothrix brasiliensis* e classificaram os peptídeos que podem acoplar-se ao MHC classe II para desenvolver uma resposta imune efetiva (DE ALMEIDA, et al., 2018). Já na identificação de novas famílias de drogas antifúngicas o fato do patógeno ser eucarioto dificulta o processo, pois grande parte das substâncias que inibem o desenvolvimento fúngico é prejudicial à saúde humana, deste modo a utilização de novas tecnologias é essencial para a descoberta de alvos específicos para as drogas (JANBON, et al., 2019).

O estudo responsável por quantificar e descrever as proteínas, assim como, por analisar suas: interações, variações populacionais e modificações relacionadas a enfermidades, a terapias ou as próprias funções orgânicas saudáveis, é denominado

proteômica, uma tecnologia inovadora que tem proporcionado avanços em diversos setores e principalmente nas pesquisas aplicadas a saúde humana, por meio da descoberta de novos biomarcadores e de alvos farmacológicos, contribuindo para o diagnóstico e tratamento de diferentes doenças. Segundo pesquisa, no ano de 2017 o câncer foi a enfermidade que ocupou 32,53% dos estudos realizados sobre a proteômica aplicada ao diagnóstico clínico (SANTOS e NETO, 2018).

As pesquisas com proteínas tiveram início com o desenvolvimento da eletroforese bidimensional, pois através desta técnica bancos de dados de proteínas foram desenvolvidos, contribuindo para o surgimento do estudo do proteoma, definido como todo o conjunto de proteínas que um genoma expressa. De modo que, para compreender as funções desempenhadas pelos genes é necessário conhecer mais do que apenas o sequenciamento nucleotídico que os compõe, é imprescindível também definir as expressões proteicas que estes produzem. Pois, após o processo de transcrição e tradução ocorrem modificações na fita nucleotídica original, que são determinantes para a função da proteína produzida, portanto o estudo proteômico se faz necessário para a plena compreensão do genoma e representa um avanço em relação a genômica (GÓES e OLIVEIRA, 2014).

O procedimento aplicado nos ensaios proteômicos baseia-se na utilização conjunta de diferentes técnicas que trabalham a extração e separação de proteínas da amostra, ionização, fragmentação, detecção de peptídeos e análise dos dados, aplicando os seguintes procedimentos: eletroforese, cromatografia, espectrometria de massas e as ferramentas da bioinformática, desta maneira, executasse a separação e identificação proteica. Deste modo, diferentes técnicas laboratoriais tanto *in vitro* como *in silico* são aplicadas (EMIDIO *et al.*, 2015).

A cromatografia pode ser realizada em fase líquida ou gasosa, porém a mais aplicada nos estudos proteômicos é a cromatografia líquida. Este método tem tido um grande avanço nos últimos anos, sua utilização ocorre para a separação de compostos químicos iônicos ou macromoléculas, que sofrem alteração com a variação de temperatura. Na proteômica ela pode ser aplicada em conjunto com a eletroforese na segregação proteica, ou até mesmo sozinha na execução deste preparo da amostra para análise no espectrômetro de massas (BARBOSA *et al.*, 2012).

A eletroforese em gel bidimensional é o tipo de eletroforese mais utilizada para a separação de proteínas, e segundo pesquisas, a segunda técnica mais aplicada para essa função (SANTOS e NETO, 2018). Através deste método a segregação proteica ocorre através de ponto isoelétrico e peso molecular, ela apresenta uma excelente resolução e boa capacidade de ser reproduzida. Porém, a determinação da identidade das proteínas após sua separação em spots, no início da aplicação deste método, encontrava algumas complicações, devido aos métodos analíticos serem lentos e com sensibilidade reduzida. Entretanto, na década de noventa surgiu um excelente método de análise, a espectrometria de massas, que proporcionou a queda das limitações encontradas anteriormente e tem se revelado uma inovação capaz de proporcionar

grandes avanços no campo da proteômica (GÓES e OLIVEIRA, 2014).

A espectrometria de massas é fundamentada no seguinte princípio: cada composto possui uma fragmentação única, gerando um padrão de espectro de massa próprio. Este método executa primordialmente a ionização do composto em análise, e em fase gasosa a avaliação da razão massa/carga (m/z) dos íons. Em sua composição, este equipamento conta com uma fonte de ionização, um ou mais analisadores de massas, um detector e um sistema de aquisição de dados. No processo de ionização é utilizado *electrospray* (ESI) ou dessorção a laser assistida por matriz (MALDI); para a análise m/z pode ser aplicado um analisador ou múltiplos analisadores, os mais utilizados são o quadrupolo (Q) e o de tempo de voo (ToF), que também podem ser empregados em conjunto. Os espectros de massas obtidas constituem a impressão digital, isto é, *fingerprinting* da proteína e por meio de *Softwares* específicos é possível realizar uma comparação entre os resultados da amostra e os que já estão presentes nos bancos de dados, determinando assim a proteína encontrada (EL-ANEED *et al.*, 2009). Segundo pesquisadores a metodologia com maior aplicação nos estudos relacionados a proteômica aplicada ao diagnóstico clínico no ano de 2017 foi a cromatografia líquida e a utilização em conjunto de dois analisadores de m/z (SANTOS e NETO, 2018).

Com o avanço da medicina personalizada, também denominada medicina genômica, que tem como fundamentação o desenvolvimento de adaptações nos procedimentos médicos para que sejam compatíveis ao organismo de cada paciente, encontra nos estudos proteômicos apoio para seu desenvolvimento. Visto que, o proteoma humano é dinâmico e passa por um constante processo de alterações reagindo as ações celulares fisiológicas, patológicas, ou as decorrentes de terapias medicamentosas e das influências ambientais. Deste modo, o estudo proteômico ao descrever as proteínas envolvidas em uma enfermidade, pode levar a um diagnóstico seguro e com maior velocidade, além de conduzir ao desenvolvimento de um tratamento mais eficaz, transportando a uma nova era de diagnóstico, prognóstico e tratamento, por meio dos avanços da técnica e com as inovações da bioinformática no trabalho *in silico* dos dados (WEBER, 2013).

A bioinformática é um campo interdisciplinar que aplica a informática no trabalho dos dados biológicos, e a execução destas análises nos resultados dos estudos proteômicos é fundamental para o avanço no processo de aplicação das pesquisas, para que possam chegar a fase de testes clínicos e posteriormente a utilização pela população. Em vista disso, apesar da proteômica ser uma inovação que tem avançado nos últimos anos e estar sendo utilizada em diferentes tipos de aplicações, os dados gerados necessitam de uma análise *in silico* mais eficiente, pois com a rápida expansão da área os resultados não estão sendo tão explorados quanto poderiam ser, se passassem por todas as análises cabíveis.

Em virtude dos fatos mencionados, no âmbito do diagnóstico laboratorial as análises proteômicas ainda tem muito a oferecer, pois apresenta excelente especificidade e sensibilidade. Entretanto, sua utilização permanece focada nas pesquisas científicas,

e enfrentará um longo percurso antes atingir a rotina laboratorial. Porém, é evidente que seu potencial inovador conduzirá a uma transformação em diferentes áreas do conhecimento, e na saúde afetará tanto a terapia, quanto o prognóstico, como o diagnóstico. Certamente ainda iremos ouvir muito sobre a tecnologia proteômica como estratégia aplicada ao diagnóstico laboratorial.

REFERÊNCIAS

1. BARBOSA, E. B. *et al.* **Proteômica: metodologias e aplicações no estudo de doenças humanas.** Rev Assoc Med Bras. V. 58, n. 3, pg: 366-375, 2012.
2. EL-ANEED, A; Cohen A; Banoub, J. **Mass spectrometry, review of the basics: electrospray, maldi, and commonly used mass analyzers.** Journal Applied Spectroscopy Reviews, v. 44, e. 3, p. 210-230, mar. 2009.
3. EMIDIO, N. B. *et al.* **Proteômica: uma introdução aos métodos e aplicações.** HU Revista, Juiz de Fora, v. 41, n. 3 e. 4, p. 101-111, jul./dez. 2015.
4. GALDOS-RIVEROS, A. C. *et al.* **Proteômica: novas fronteiras na pesquisa clínica.** ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer – Goiânia. v.6, n.11. 2010.
5. GÓES, A. C. S. OLIVEIRA, B. V. X. **Projeto genoma humano: um retrato da construção do conhecimento científico sob a ótica da revista Ciência Hoje.** Ciênc. Educ., Bauru, v. 20, n. 3, p. 561-577, 2014.
6. SANTOS, K. B. NETO, B. R. S. **A tecnologia proteômica como estratégia aplicada ao diagnóstico laboratorial.** Instituto Educacional Santa Catarina, Faculdade Jangada. Goiânia. 2018.
7. WEBER, S. S. **Abordagens proteômicas e suas aplicações no campo da hematologia.** Artigo de conclusão do curso de pós-graduação em Hematologia Laboratorial, AC&T, São José do Rio Preto. 2013. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/hemato27.pdf>. Acesso em 11 de março de 2018.
8. DE OLIVEIRA, R. M. Z. **Técnicas Avançadas no Diagnóstico de Micoses.** [Entrevista concedida a] *Micro in foco.* XXVIII Congresso Brasileiro de Microbiologia, Florianópolis. Outubro, 2015. Disponível em: <<https://sbmicrobiologia.org.br/novas-tecnologias-aceleram-o-diagnostico-de-infeccoes-fungicas/>>. Acesso em 09 de julho de 2019.
9. BEARDSLEY, J. **Fungo é a próxima “superbactéria” a ameaçar a saúde humana.** ABC Notícias. Disponível em: <<https://mobile.abc.net.au/news/2019-04-17/fungus-superbug-next-threat-to-human-health/11018652?pfmredir=sm>>. Acesso em 09 de julho de 2019.
10. RICHTEL, M. JACOBS, A. **Infecção misteriosa causada por fungo se espalha pelo mundo.** THE NEW YORK TIMES. Folha de São Paulo. 2019. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/eqilibrioesaude/2019/04/infeccao-misteriosa-causada-por-fungo-se-espalha-pelo-mundo.shtml>>. Acesso em 09 de julho de 2019.
11. RUIZ, B. G. *et al.* **Diversificação rápida e extensa de cariótipo em isolados clínicos de *Candida auris* haploides.** Springer Berlin Heidelberg. 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2F00294-019-00976-w>>. Acesso em 11 de julho de 2019.
12. JANBON, G. *et al.* **Studying fungal pathogens of humans and fungal infections: fungal diversity and diversity of approaches.** Genes & Immunity. v. 20, p. 403–414. 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41435-019-0071-2.pdf>>. Acesso em 11 de julho de 2019.

13. DE ALMEIDA, J. R. F. et al. **Abordagem imunoproteômica revelando peptídeos de *Sporothrix brasiliensis* que induzem resposta imune celular na Esporotricose subcutânea.** *Scientific Reports*. v. 8, n. 4192. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-22709-8>>. Acesso em 11 de julho de 2019.

14. CLARK, A. E. et al. **Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry: a Fundamental Shift in the Routine Practice of Clinical Microbiology.** *Clinical Microbiology Reviews*. v. 26, n. 3 p. 547– 603. 2013. Disponível em: <<https://cmr.asm.org/content/26/3/547>>. Acesso em 11 de julho de 2019.

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 (Universidade Candido Mendes - RJ). 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 (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico.

Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro.

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, desde 2016, no centro-oeste do país.

Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acupuntura 8
Administração de terapia medicamentosa 232
Amplificador e filtro
Anatomia por imagens de ressonância Magnética
Animais venenosos
Antineoplásicos

B

Bcr-abl.tirosina-quinase
Bioindicador 99
Borrelia burgdorferi 210, 211, 212, 215, 216

C

Câncer de Colo uterino
Capacitação em serviço 232
Captação de sinais eletromiográficos
Cervicalgia 197, 198

D

Deficiência de G6PD 57, 66
Diagnóstico 45, 68, 208, 239
Doença de Lyme-Símile Brasileira 210
Doença mista do tecido conjuntivo 75
Doenças 70, 89, 235

E

Efeitos Cardiovasculares 79
Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos
Eletromiografia 56
Enteroparasitoses 107, 112
Epidemiologia 22, 32, 33, 34, 44, 45, 97, 195, 215
Eritema migratório
Esclerodermia limitada 75
Esclerodermia sistêmica
Estruturas anatômicas cerebrais 168
Exsanguíneotransfusão 57, 67

F

Febre Reumática 124, 126

G

Gene 70, 71, 113, 155, 156, 158

Glicose 6 fosfato desidrogenase 57

H

Hemofagocitose reativa

Hepatócitos 99, 103

Hiperostose 120

Hipertensão pulmonar 75

Hipotensor 79

I

Idosos 232

Incidência 107

Indicadores de Morbimortalidade 124

Infecção fúngica

Infecção hospitalar 22

Infecções 23, 33, 64, 87

L

Leucemias 141

Lombalgia 197

Lúpus eritematoso sistêmico 75, 220

Lúpus eritematoso sistêmico juvenil 220

Luxação congênita de quadril 116

M

Má postura 197

Melorreostose 120, 123

Miocardite 124

Mortalidade 33, 86, 87, 89, 97

Mutação 70, 72

N

Nanopartículas 129, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 139, 140

Neoplasia maligna de colo uterino 87

Neurônios 222, 223

O

Oncologia experimental

Ortopedia 116

Osteosclerose 120

P

Patologia 9, 10, 11, 19, 99, 195, 235, 241

Patologia Clínica 9, 10, 11, 19

Pediatria 32, 69, 116, 221

Peixes 99

Pimenta do reino 79

Piperina 79, 81, 82, 84

PLP1 6, 70, 71, 72, 73

PMD 70, 71, 72

Polifarmacia 232

Polimiosite 75

Prevenção 107

Profilaxia 107

Proteômica 235, 239, 241

Pública 9, 19, 34, 39, 40, 41, 44, 45, 96, 97, 179, 195, 235, 241

R

Reabilitação

Relatos de casos 120

Ressonância Magnética 168

Rio São Francisco 99, 103

S

Sedentarismo 197

Serviços de Atendimento 9

Síndrome 72, 209, 210, 212, 213, 214, 219

Síndrome de ativação macrofágica

Sistema nervoso 222

Sistema Nervoso Central 43, 222

Sistema Nervoso Periférico 222

T

Teste do pezinho 57, 61

Tratamento 101, 102, 104, 105, 139, 208

U

Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica 21, 22, 33

V

Vasorelaxante 79

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-497-9

