



DINÂMICA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS 2

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO
(ORGANIZADOR)**

Atena
Editora
Ano 2020



DINÂMICA DAS DOENÇAS INFECCIOSAS 2

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO
(ORGANIZADOR)**

Atena
Editora
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

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

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
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. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof^a Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof^a Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof^a Dr^a Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof^a Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof^a Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Prof. Me. Heriberto Silva Nunes Bezerra – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof^a Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Prof^a Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^a Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
D583	Dinâmica das doenças infecciosas 2 [recurso eletrônico]/ Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-5706-002-5 DOI 10.22533/at.ed.025201604 1. Doenças transmissíveis. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. II. Título. CDD 616.9
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

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

APRESENTAÇÃO

A obra “Dinâmica das Doenças Infecciosas” que aqui temos o privilégio de apresentar, compõe – se inicialmente de dois volumes.

Na medicina sabemos que uma doença infecciosa ou transmissível é uma doença ou distúrbio de funções orgânicas, causada por um agente infeccioso ou suas toxinas através da transmissão desse agente ou seus produtos por meio de hospedeiro intermediário vegetal ou animal, por meio de um vetor, ou do meio inanimado.

Deste modo, podemos dizer que a obra que você possui agora em mãos, essencialmente trata de qualquer doença causada por um agente patogênico, os quais podemos incluir príons, vírus, rickettsias, bactérias, fungos, e parasitas. Cada vez mais a evolução biotecnológica tem nos permitido conhecer mais sobre os microrganismos causadores de infecções em humanos, e o material apresentado e elencado aqui nos oferece essa visão e nos leva à compreender os motivos do estabelecimento da infecção, das co-infecções agregando valor para o discernimento e compreensão das doenças infecto-parasitárias. A disponibilização destes trabalhos nos favorece conhecimento e ao mesmo tempo evidencia a importância de uma comunicação científica sólida.

Esse primeiro volume compreende capítulos bem elaborados e desenvolvidos por profissionais de diversas regiões do país com diferentes linhas de pesquisa no campo das doenças infecciosas demonstrando a dinâmica das doenças tais como a leptospirose, a meningite, o vírus da dengue, a hepatite C, a malária, a Biotecnologia, Leishmania, toxoplasmose, *Mycobacterium leprae*, vigilância epidemiológica, choque séptico, microRNAs, biogênese, febre amarela, hepatite B, enterobacteriaceae, resistência, antibiótico, doença de Chagas, meningite, zika vírus, *Mycobacterium avium* dentre outras diversas observações à dinâmica das doenças infecciosas.

Portanto, a obra “Dinâmica das Doenças Infecciosas – volume 2” pretende apresentar ao leitor uma teoria bem fundamentada desenvolvida em diversas partes do território nacional de maneira concisa e didática. Entendemos que a divulgação científica é fundamental para o desenvolvimento e avanço da pesquisa básica em nosso país, por isso destacamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores divulguem seus resultados.

Desejo à todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ANÁLISE COMPARATIVA DA TAXA DE LETALIDADE POR LEPTOSPIROSE NAS REGIÕES NORDESTE E SUDESTE DO BRASIL DE 2013 A 2017	
Rodrigo Santos dos Santos Jair de Souza Braga Filho Rodrigo Mesquita Costa Braga Thuanne Cidreira dos Santos Gomes Aurea Angelica Paste	
DOI 10.22533/at.ed.0252016041	
CAPÍTULO 2	10
ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE MIR-15 E MIR-16 EM INFECÇÕES EXPERIMENTAIS POR VDEN1	
Karla Fabiane Lopes de Melo Gustavo Moraes Holanda Walter Felix Franco Neto Jardel Fabio Lopes Ferreira Francisco Canindé Ferreira de Luna Ana Paula Sousa Araújo Taiana Andrade Freitas Carlos Alberto Marques de Carvalho Samir Mansour Moraes Casseb	
DOI 10.22533/at.ed.0252016042	
CAPÍTULO 3	26
ANÁLISE DA MORTALIDADE POR MENINGITE NA REGIÃO NORTE DO BRASIL EM 2017	
Rebeca Andrade Ferraz Ana Beatriz Tavares Araujo Armando da Silva Rosa Beatriz Sayuri Vieira Ishigaki Denile Lima de Oliveira Gabriela Sobral Santos Andrade Gabrielly Ramalho Mendonça Alves Giovana Fischer Neto Larissa Fernandes Silva de Souza Matheus Ferreira Santos da Cruz	
DOI 10.22533/at.ed.0252016043	
CAPÍTULO 4	32
ANÁLISE DO CONTÁGIO DE HEPATITE VIRAL CRÔNICA C POR TRATAMENTO CIRÚRGICO NO BRASIL NO PERÍODO DE 2010 A 2018	
Amanda Vallinoto Silva de Araújo Giovanna Barcelos Fontenele Pereira Luis Fernando Praia Rodrigues Manuela Santos de Almeida Narely Araújo Smith Érika Maria Carmona Keuffer Cavalleiro de Macedo	
DOI 10.22533/at.ed.0252016044	
CAPÍTULO 5	36
ANÁLISE DO PADRÃO DE FORMAÇÃO DA MATRIZ PERITRÓFICA DO VETOR DA MALÁRIA <i>ANOPHELES DARLINGI</i> COM ALIMENTAÇÃO SANGUÍNEA EM CONDIÇÕES DE LABORATÓRIO	
Rejane de Castro Simões	

Bianca Cristina Nascimento de Paula
Ricardo Cesar Correa Cabral
Adriano Nobre Arcos
Francisco Augusto da Silva Ferreira
Edineuza Vidal dos Santos
Carlos Alberto Praia Lima
Thaís Melo Benchimol
Rosemary Aparecida Roque
Edmar Vaz de Andrade
Rosemary Costa Pinto
Wanderli Pedro Tadei

DOI 10.22533/at.ed.0252016045

CAPÍTULO 6 49

ANÁLISE *in silico* DA VARIABILIDADE PROTEICA DA HSP83 PARA O SORODIAGNÓSTICO ELISA DE LEISHMANIOSES

João Alphonse Apóstolo Heymbeeck
Karem Beatriz de Oliveira Mantena
Marco Antônio Lucena da Motta
Katharyna Alexsandra Lins Lima
Ana Paula de Sousa Araújo
Sávio Pinho dos Reis

DOI 10.22533/at.ed.0252016046

CAPÍTULO 7 59

ASPECTOS FUNDAMENTAIS DA TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E CONGÊNITA: UMA REVISÃO ATUALIZADA

Patrícia Silva Albuquerque
Antonio Rosa de Sousa Neto
Luiza Ester Alves da Cruz
Rogério da Cunha Alves
Vanessa Maria Oliveira Viana
Vera Alice Oliveira Viana
Daniela Reis Joaquim de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.0252016047

CAPÍTULO 8 71

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE HANSENÍASE NA REGIÃO METROPOLITANA DE BELÉM, PARÁ

Juliana Moia de Carvalho
Cristiane Natividade Monteiro
Dafne Rosa Benzecry
Diego Rodrigues Dantas
Emanuelle Costa Pantoja
Isabele Martins Saldanha
Juliana Silva Soares
Lívia Simone Tavares
Luísa Corrêa Janaú
Marcos da Conceição Moraes
Sérgio Antônio Batista dos Santos Filho
Yasmin Adrião Medeiros

DOI 10.22533/at.ed.0252016048

CAPÍTULO 9 82

CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE PORTADORES DE HANSENÍASE REALIZANDO TRATAMENTO EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA

Alicia Gleides Fontes Gonçalves
Rosileide de Souza Torres
Débora Lopes Mattos
Lucidéa Rocha de Macedo
Cynthia Tayane Dias de Araujo
Samara da Silva Queiroz
Hellen Ruth Silva Corrêa
Elen Cristina Braga de Souza
Suzan dos Santos Ferreira
Emmely Belize de Souza Pereira
Agostilina Renata Dos Santos Da Cruz Ramos
Elaine Cristina Silva Soares

DOI 10.22533/at.ed.0252016049

CAPÍTULO 10 86

COBERTURA VACINAL PARA A HEPATITE B ENTRE ESTUDANTES DE MEDICINA QUE SOFRERAM ACIDENTES COM MATERIAL BIOLÓGICO

Nadia Tavares El Kadi Monteiro Paiva
Marcio Matheus Rosas de Souza
Rosane Todeschini Borges
Dirce Bonfim de Lima

DOI 10.22533/at.ed.02520160410

CAPÍTULO 11 95

DENGUE NEONATAL: RELATO DE CASO DE UMA TRANSMISSÃO VERTICAL EM ÁREA ENDÊMICA

Ana Paula Maximiano de Oliveira
Victor Cabreira Frazão

DOI 10.22533/at.ed.02520160411

CAPÍTULO 12 103

EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO PARÁ NO PERÍODO 2008-2017

Rafael Reis do Espírito Santos
Sérgio Marcelo Rodriguez Málaga
Tatiane Rodrigues de Oliveira
Beatriz Oliveira da Cunha
Everton Batista da Silva
Áyzik Macedo Silva

DOI 10.22533/at.ed.02520160412

CAPÍTULO 13 114

EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES PRIMÁRIAS DE CORRENTE SANGUÍNEA NO ESTADO DO PARÁ, BRASIL

Edilson Galeno de Sousa Junior
Samara Tatielle Monteiro Gomes

DOI 10.22533/at.ed.02520160413

CAPÍTULO 14 122

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS INTERNAÇÕES POR SEPSE NO MUNICÍPIO DE BELÉM DO PARÁ, NO PERÍODO DE 2014 A 2018

Gabriela Pereira da Trindade

Eduarda Souza Dacier Lobato
Michele Pereira da Trindade Vieira
Gilson Guedes de Araújo Filho
Gabriela Arja de Abreu
Maria Emilia da Silva Coelho
Kleber Pinto Ladislau
Weder Catucá Xavier
Anthony Benny da Rocha Balieiro
José Tavares Machado Neto

DOI 10.22533/at.ed.02520160414

CAPÍTULO 15 124

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO RELACIONADA À SONDA VESICAL DE DEMORA: PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

Ana Thays Gomes Pimenta
Mariana Moreira de Oliveira Fama
Évila Souza Dourado
Larissa Negromonte Azevedo

DOI 10.22533/at.ed.02520160415

CAPÍTULO 16 136

INFECÇÃO PELO VIRUS DA FEBRE AMARELA EM PRIMATAS NÃO HUMANOS (PNH) DA ESPÉCIE *Saimiri* sp. MODULA A EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS CHAVE DA BIOGÊNESE DE microRNAs

Ana Paula Sousa Araújo
Samir Mansour Moraes Casseb
Milene Silveira Ferreira
Walter Felix Franco Neto
Jardel Fabio Lopes Ferreira
Francisco Canindé Ferreira de Luna
Karla Fabiane Lopes de Melo
Gustavo Moraes Holanda
Taiana Andrade Freitas
Wailla Rafaela Barroso Mendes
Pedro Fernando da Costa Vasconcelos
Lívia Carício Martins

DOI 10.22533/at.ed.02520160416

CAPÍTULO 17 151

INFECÇÕES PELO VÍRUS DA HEPATITE B NO BRASIL: EPIDEMIOLOGIA

Izabella Rocha da Costa
Vitória Gabrielle Matos Nascimento
Céres Larissa Barbosa de Oliveira
Beatriz Santiago Pantoja
Camila Rodrigues Monteiro

DOI 10.22533/at.ed.02520160417

CAPÍTULO 18 156

OS PRINCIPAIS GENES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM CEPAS DA FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEAE

Jessica Ferreira Santos
Everton Lucas de Castro Viana
Lucas Daniel Melo Ribeiro
Glenda Melissa Alves de Oliveira
Anna Paula de Castro Pereira

Gabriel Silas Marinho Sousa
Lorena Rodrigues da Silva
Maria Clara da Silva Monteiro
Rodrigo Santos de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.02520160418

CAPÍTULO 19 168

OS PRINCIPAIS PLASMÍDEOS ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS DEPOSITADOS NO BANCO DE DADOS GENBANK (NCBI)

Jessica Ferreira Santos
Lucas Daniel Melo Ribeiro
Everton Lucas de Castro Viana
Gabriel Silas Marinho Sousa
Anna Paula de Castro Pereira
Glenda Melissa Alves de Oliveira
Lorena Rodrigues da Silva
Maria Clara da Silva Monteiro
Rodrigo Santos de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.02520160419

CAPÍTULO 20 180

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA AUTÓCTONE NA METRÓPOLE DA AMAZÔNIA, DE 2007 A 2013

Derek Chrystian Monteiro Leitão
Karolayne Paula de Souza
Jhenyfer Chrystine Monteiro Leitão
Elenir de Brito Monteiro
Marcelo Alves Farias

DOI 10.22533/at.ed.02520160420

CAPÍTULO 21 184

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE MENINGITE NO ESTADO DO PARÁ DE 2013 A 2015

Luísa Corrêa Janaú
Juliana Moia de Carvalho
Diego Rodrigues Dantas
Cristiane Natividade Monteiro
Yasmin Adrião Medeiros
Isabele Martins Saldanha
Marcos da Conceição Moraes
Emanuelle Costa Pantoja
Sérgio Antônio Batista dos Santos Filho
Juliana Silva Soares
Lívia Simone Tavares
Ricardo Chaves Branco

DOI 10.22533/at.ed.02520160421

CAPÍTULO 22 196

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ÓBITOS POR SEPSE EM IDOSOS NO ESTADO DO PARÁ ENTRE 2000 A 2016

Polyana Nathércia Vale da Luz
André Luiz Nunes da Silva Carlos
Andréa Luzia Vaz Paes
Anna Flávia Altieri Lobo dos Santos
Bruna Nunes Costa
Danielle Moreno Fernandes Furtado

Danilo Jun Kadosaki
Heruenna Castro da Silva Conceição
João Vitor da Costa Mangabeira
Thalles Ricardo Melo de Souza
Letícia da Cunha Andrade
Luiz Carlos Sousa de Castro

DOI 10.22533/at.ed.02520160422

CAPÍTULO 23 204

PRÉ-NATAL: FERRAMENTA INDISPENSÁVEL NO ENFRENTAMENTO DO ZIKA VÍRUS

Thiago Gomes de Oliveira
Maria Francisca da Silva Amaral
Sâmara da Silva Amaral
Gabriella Martins Soares
Amanda Tavares da Silva
Paulo Roberto Bonates da Silva
Flor Ernestina Martinez Espinosa
Eline Naiane de Freitas Medeiros
André de Souza Santos
Antonia Honorato da Silva
Graciela Marleny Rivera Chavez

DOI 10.22533/at.ed.02520160423

CAPÍTULO 24 206

PREVALÊNCIA DE RESUMOS ESTRUTURADOS DE UM PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA PARASITÁRIA DE UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Ana Carla Costa Azevedo
Allana Moura de Araújo
Murilo da Silva Rodrigues
Paula Gabriela Nascimento Gonçalves
Murilo Brandão Pimenta
Arilson Lima da Silva
Regis Bruni Andriolo
Brenda Nazaré Gomes Andriolo

DOI 10.22533/at.ed.02520160424

CAPÍTULO 25 224

PREVALÊNCIA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE ARTRITE SÉPTICA EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM PEDIATRIA NO ESTADO DO PARÁ

Danielle Moreno Fernandes Furtado
Heruenna Castro da Silva Conceição
Adriana Veiga da Conceição Silva
Anna Flávia Altieri Lobo dos Santos
André Luiz Nunes da Silva Carlos
Bruna Nunes Costa
Danilo Jun Kadosaki
Letícia da Cunha Andrade
Luiz Carlos Sousa de Castro
Polyana Nathércia Vale da Luz
Thalles Ricardo Melo de Souza
Andréa Luzia Vaz Paes

DOI 10.22533/at.ed.02520160425

CAPÍTULO 26	230
SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA EM ISOLADOS PULMONARES DO COMPLEXO <i>Mycobacterium avium</i> NO ESTADO DO PARÁ	
Kariny Veiga dos Santos	
Maria Luiza Lopes	
Alex Brito Souza	
Adriana Rodrigues Barretto	
Ana Roberta Fusco da Costa	
DOI 10.22533/at.ed.02520160426	
CAPÍTULO 27	239
TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA NO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA EM PACIENTES PORTADORES DE COMORBIDADES IMPORTANTES E COMPLICAÇÕES DE CIRROSE HEPÁTICA	
Renato Fereda de Souza	
Vinícius Ferreira de Oliveira	
DOI 10.22533/at.ed.02520160427	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	248
ÍNDICE REMISSIVO	249

ANÁLISE COMPARATIVA DA TAXA DE LETALIDADE POR LEPTOSPIROSE NAS REGIÕES NORDESTE E SUDESTE DO BRASIL DE 2013 A 2017

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 03/01/2020

Rodrigo Santos dos Santos

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina da Bahia
Salvador – Bahia

<http://lattes.cnpq.br/8430207046045931>

Jair de Souza Braga Filho

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina da Bahia
Salvador – Bahia

<http://lattes.cnpq.br/8141810398031058>

Rodrigo Mesquita Costa Braga

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina da Bahia
Salvador – Bahia

<http://lattes.cnpq.br/9953299121174110>

Thuanne Cidreira dos Santos Gomes

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina da Bahia
Salvador – Bahia

<http://lattes.cnpq.br/5815262540992514>

Aurea Angelica Paste

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de
Medicina da Bahia
Salvador – Bahia

<http://lattes.cnpq.br/1686279692869504>

RESUMO: A leptospirose é uma doença bacteriana aguda cujo agente etiológico pertence ao gênero *Leptospira spp.* A sua ocorrência está classicamente relacionada à exposição de risco, especialmente em locais associados a enchentes e com maior vulnerabilidade social. Esse estudo caracteriza-se por uma análise epidemiológica comparativa cujo objetivo foi analisar a taxa de letalidade pela leptospirose nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil entre os anos de 2013 a 2017. Os dados foram retirados do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Entre os anos de 2013 a 2017 foram notificados um total de 7.998 casos nas regiões estudadas, e identificados um total de 938 óbitos por leptospirose no mesmo período e regiões. Embora o número absoluto de notificações de casos e número de óbitos por leptospirose tenha sido maior na região Sudeste, a taxa de letalidade foi superior na região Nordeste em todos os anos estudados. A diferença no prognóstico dos pacientes de acordo com a região pode estar relacionada à diferença do número de médicos por 1000 habitantes sendo 1,41 no Nordeste e 2,81 no Sudeste. Essa informação, se acrescentada ao fato de que o prognóstico para desfecho fatal da doença está relacionada com o tempo

de diagnóstico, torna viável inferir duas perspectivas: o maior número de médicos por habitantes possibilita um contato mais precoce com o doente, melhorando o prognóstico ou, independentemente da quantidade de profissionais, os médicos do Sudeste estão diagnosticando a leptospirose de forma mais precoce. Nota-se que se faz necessário um maior investimento em políticas públicas, principalmente na região mais assolada, que visem diminuir as potenciais fontes de infecção e que melhorem o acesso aos serviços de saúde. Essas medidas são fundamentais para diminuir o número de casos e, conseqüentemente, a taxa de letalidade pela leptospirose.

PALAVRAS-CHAVE: Leptospirose; Nordeste; Sudeste; Epidemiologia; Letalidade

COMPARATIVE ANALYSIS OF LEPTOSPIROSIS FATALITY RATE IN THE NORTHEAST AND SOUTHEAST REGIONS OF BRAZIL FROM 2013 TO 2017

ABSTRACT: Leptospirosis is an acute bacterial disease whose etiological agent belongs to the genus *Leptospira*. Its incidence is classically related to risk exposure, especially in places associated with floods and with greater social vulnerability. This study entails a comparative epidemiological analysis whose objective was to analyze the fatality rates of leptospirosis in the Northeast and Southeast regions of Brazil from 2013 to 2017. The data were taken from the Mortality Information System (SIM) and Disease Information Notification Service System (SINAN). Between 2013 and 2017, a total of 7,998 cases were reported in the regions studied, as were a total of 938 leptospirosis-related deaths in the same period and regions. Although the absolute number of cases and deaths due to leptospirosis was higher in the Southeast region, the fatality rate was higher in the Northeast region in all studied years. The difference in the prognosis of patients according to region may be related to the difference in the number of doctors per 1000 inhabitants, being 1.41 in the Northeast and 2.81 in the Southeast. This information, if added to the fact that the prognosis for fatal outcome of the disease is useful with the time of diagnosis, makes it feasible to infer two perspectives: either the greater number of physicians per inhabitant in the Southeast enables earlier contact with the patient, thus improving prognosis, or, independent of the number of physicians, doctors in the Southeast are diagnosing leptospirosis earlier in the disease course. It should be noted that, especially regions more severely affected by leptospirosis, there is a need for greater investment in public policies that aim to decrease potential sources of infection and improve access to health services. Such policies are key to decreasing disease incidence and thus leptospirosis-associated deaths.

KEYWORDS: Leptospirosis; Northeast; Southeast; Epidemiology; Fatality

1 | INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença bacteriana aguda cujo agente etiológico pertence

ao gênero *Leptospira spp.* A transmissão dessa enfermidade dá-se pelo contato direto do agente infeccioso com mucosas ou pele contendo ou não lesões, por meio da urina de roedores, sendo os principais reservatórios. A bactéria também pode ser encontrada em águas e solos contaminados, ambientes em que as leptospirosas sobrevivem por até 6 meses (BRASIL, 2014; CHAIBLICH e col., 2017; LARA e col., 2019).

Entre as regiões brasileiras há uma similaridade quanto aos fatores epidemiológicos de incidência da leptospirose. A doença ocorre, principalmente, nas áreas urbanas sujeitas ao crescimento populacional desordenado, precariedade nos serviços de saneamento básico, incluindo precário abastecimento de água, coleta de resíduos e tratamento de esgoto. Está associada também a áreas de inundação em que criam ambientes propícios para a proliferação de ratos e disseminação da urina infectada. Na região Norte, soma-se as condições supracitadas aos problemas relacionados a altos índices pluviométricos e à pobreza, observando-se habitações em madeira e atividades ocupacionais insalubres (CHAIBLICH e col., 2017; LARA e col., 2019; GONCALVES e col., 2016; SILVA e col., 2015).

O Instituto Trata Brasil, em sua publicação de 2016, mostra que metade da população brasileira não possui saneamento básico. Afirma, ainda, que há uma desigualdade na distribuição do saneamento básico. O Sudeste possui uma cobertura de 80%, enquanto na maioria das capitais do Nordeste a cobertura não ultrapassa 40%. Além disso, os investimentos na melhoria desses bens concentram-se cerca de 3,5 e 17 vezes mais no Sudeste do que, respectivamente, no Nordeste e Norte. Esses dados mostram uma desigualdade de distribuição de recursos e, conseqüentemente, de doenças, entre elas a leptospirose (ALBAREDA e TORRES, 2019).

Em sua fase inicial, a leptospirose manifesta-se por uma síndrome febril aguda, caracterizada por febre, cefaleia e mialgia. Essa manifestação é comum a diversas doenças infecciosas como dengue, influenza, zika, chagas agudo e malária, tornando difícil o diagnóstico precoce. Sendo assim, a história de exposição a ambientes contaminados pela *Leptospira* torna-se fator de relevância para aumentar o grau de suspeição (BRASIL, 2014).

A média do número de internações de pacientes diagnosticados com leptospirose no Brasil é cerca de 75%, de acordo com o Ministério da Saúde. Por esse motivo, é possível perceber o quão o quadro é considerado grave pelos profissionais da saúde. Cerca de 10 a 15% dos pacientes desenvolvem uma apresentação mais grave da doença caracterizada pela Síndrome de Weil (icterícia, insuficiência renal e síndrome hemorrágica). Contudo, por ser uma patologia de apresentação clínica ampla muitas vezes os quadros se apresentam de maneira inespecífica e isso dificulta o diagnóstico (BRASIL, 2014).

A relação de letalidade por leptospirose nas diversas regiões brasileiras revela uma diferença significativa em que a média nacional, de acordo com o Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde (MS/SVS), em 2010, é de 10%. Porém, nas capitais nordestinas despontam 21,6% no Ceará, 17,4% em Sergipe, 15% no Rio Grande do Norte e 14,6% na Bahia (OLIVEIRA, 2012). Essa informação corrobora para afirmação de que o cuidado e a distribuição dos equipamentos e serviços nas suas diversas complexidades estão concentrados nos polos econômicos mais favorecidos (ALBUQUERQUE e col., 2017).

Dessa forma, o objetivo desse estudo é analisar a taxa de letalidade pela leptospirose nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil entre os anos de 2013 a 2017, com o intuito de avaliar o panorama de evolução de letalidade da doença ao longo dos anos e verificar se ainda, nos tempos atuais, mantém-se diferença significativa entre as regiões mencionadas e a possível explicação para essa situação.

2 | METODOLOGIA

Esse estudo caracteriza-se por uma análise epidemiológica comparativa da taxa de letalidade pela leptospirose no período de 2013 a 2017 nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil. Foram utilizados dados secundários coletados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) utilizando os seguintes critérios: número de mortalidade por ano e notificação por ano. Os dados coletados nessas plataformas são de domínio público.

Para a construção teórica foram utilizadas publicações encontradas nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Google acadêmico e do Ministério da Saúde do governo brasileiro relacionadas ao tema.

Após essa etapa os dados foram inseridos em uma tabela no programa *Microsoft Excel* 2019, sendo calculada a taxa de letalidade por ano a cada 100 casos notificados nas regiões. O referido programa foi utilizado, também, para a criação dos gráficos e da tabela apresentado no texto desse artigo.

Foi realizada análise descritiva com base na distribuição da frequência de letalidade para cada região e ano.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os anos de 2013 a 2017 foram notificados um total de 2305 e 5693 casos de leptospirose nas regiões Nordeste e Sudeste, respectivamente, e identificados um total de 938 mortes por leptospirose no mesmo período e regiões (BRASIL,

2019).

De acordo com as orientações do Ministério da Saúde, todos casos de pacientes que se apresentarem com um quadro de febre de início súbito, cefaleia e mialgia, associado a antecedentes epidemiológicos sugestivos nos últimos 30 dias à data de início dos sintomas, devem ser notificados às autoridades competentes imediatamente, geralmente em um prazo de até 24 horas do atendimento. Após a notificação, a leptospirose pode ser confirmada através de exames laboratoriais. Se os resultados dos exames laboratoriais forem negativos, a confirmação pode ser, ainda, através de critérios clínico-epidemiológicos (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2017b).

Considerando-se o número de internações por leptospirose é possível visualizar na *tabela 1* um maior número na região Sudeste comparado à região Nordeste. Em 2013, nas regiões Nordeste e Sudeste, foram identificados, respectivamente, 521 e 1502 casos. Em 2017 foram notificados 464 casos na região Nordeste e 929 casos na região Sudeste. É possível notar um determinado padrão no número de notificações para cada região. No entanto, nota-se um maior número de casos na região Sudeste (BRASIL, 2019).

A população do Nordeste é composta pelos estados do Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Alagoas, Sergipe e Bahia, totalizando um número de 9. O Sudeste é formado pelos estados de Minas Gerais, São Paulo, Espírito Santo e Rio de Janeiro, totalizando 4 estados (IBGE). Em 2010 a região Nordeste era composta por 53 081 950 pessoas comparados aos 80 364 410 da região Sudeste (IBGE, 2010). A diferença demográfica pode estar relacionada ao número de casos encontrados em cada região, sendo maior na região Sudeste.

Ano	Número de internações	
	Região Nordeste	Região Sudeste
2013	521	1502
2014	573	1328
2015	424	948
2016	323	986
2017	464	929
Total	2305	5693

Tabela 1: Número de internações por leptospirose nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil de 2013 a 2017.

Fonte: elaborada pelos autores com base nas informações do SIM e do SINAN do Ministério da Saúde, 2019.

De acordo com o *gráfico 1* é possível observar que existe um maior número de óbitos causados pela leptospirose na região Sudeste, quando comparado à região Nordeste. Em 2013, por exemplo, observamos que foram notificados 74 casos

de óbitos na região Nordeste comparados a 142 óbitos na região Sudeste. Um maior número de óbitos pode estar relacionado, também, ao número de pacientes infectados na região Sudeste, como apresentado na *Tabela 1* e descrito acima. O padrão de maior número de óbitos na região Sudeste em relação à região Nordeste segue por todos os anos, de 2013 a 2017, totalizando 345 na região Nordeste e 593 na região Sudeste.

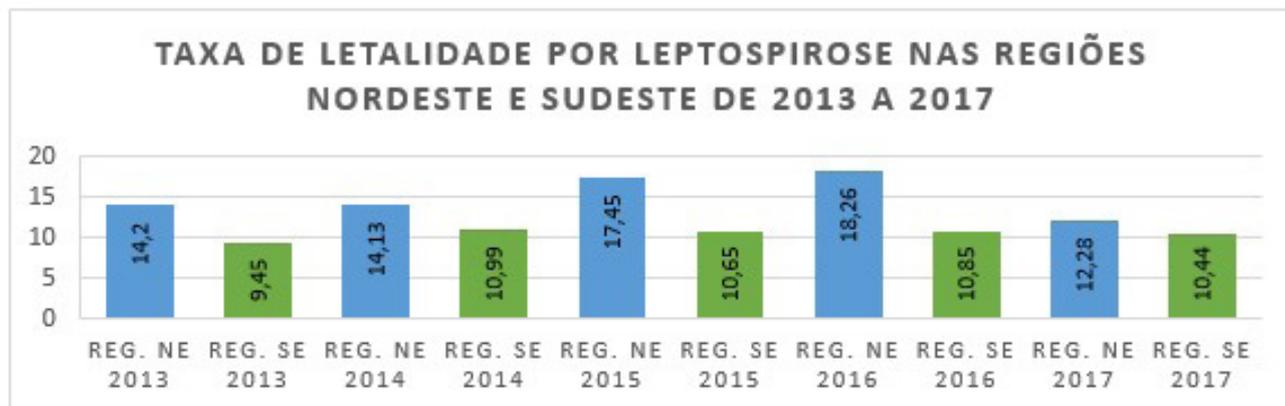


Gráfico 1: Número de internações e número de óbitos por leptospirose nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil de 2013 a 2017

No entanto, através da análise de dados demonstrados no *gráfico 2*, é possível perceber que durante todos os anos, embora o número de notificações e de óbitos tenha sido maior na região Sudeste, a taxa de letalidade nesta região foi menor do que na região Nordeste.

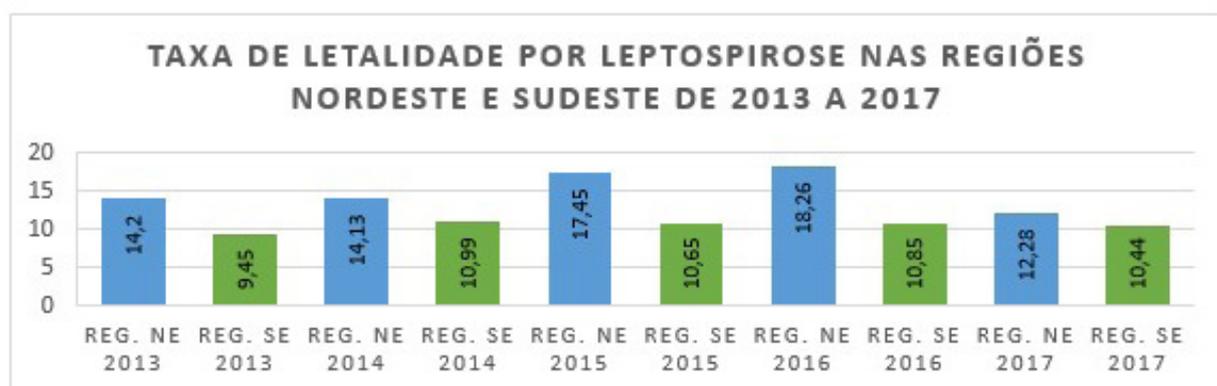


Gráfico 2: Taxa de letalidade por leptospirose nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil de 2013 a 2017.

Contudo, para a compreensão das características que realmente impactam os dados trazidos por esse estudo, é preciso transcender a perspectiva do processo biológico da relação saúde-doença. É necessário entender os âmbitos socioeconômicos e a distribuição médica nas regiões supracitadas que acarretam em

situações de vulnerabilidades sociais nas populações atendidas e, por conseguinte, em piores desfecho dos quadros de indivíduos submetidos a situações de maior precariedade social.

As diferenças entre as macrorregiões demonstram que no âmbito socioeconômico e na oferta/baixa complexidade de saúde o Nordeste está em grande desvantagem quando comparado ao Sudeste (ALBUQUERQUE e col., 2017). Tal afirmação torna-se ainda mais plausível quando agregada ao fato de que existe uma diferença significativa no número de médicos por habitantes quando são comparadas as duas regiões: sendo 2,8 no Sudeste e no Nordeste 1,4 profissionais por mil habitantes (SCHEFFER e col., 2018).

O diagnóstico precoce da leptospirose aumenta as chances de sucesso terapêutico (YANG e col., 2019). Por conseguinte, é notável que, de maneira geral, os indivíduos que se encontram no Sudeste do país e possuem mais oportunidades de serem atendidos por um profissional de saúde, do que nas regiões menos favorecidas do Nordeste, têm uma maior chance de desfecho favorável do quadro. Esse cenário permite inferir que o diagnóstico inicial pode ser dificultado pela ausência de contato com os profissionais no início dos sintomas, em casos mais brandos ou em locais onde há uma baixa cobertura nos serviços de saúde. A ausência do diagnóstico interfere diretamente no tratamento e, conseqüentemente, no prognóstico do paciente. Desta forma, o diagnóstico torna-se tardio e, por conseqüência, proporciona a evolução da doença para desfechos mais graves na região Nordeste.

Essa realidade é agravada pelo menor número, no Nordeste, de serviços de saúde que tenham um nível de complexidade mais elevado ou mais adequado para dar suporte aos quadros mais graves (ALBUQUERQUE e col., 2017). Dessa forma, os pacientes que apresentam quadros mais ameaçadores à vida e que estão em locais de alta vulnerabilidade social, são, necessariamente, mais prejudicados quando comparados aqueles que possuem mais serviços e maior complexidade.

Diante do maior número de casos na região Sudeste, os médicos que fazem atendimento nos serviços de urgência e emergência podem também estar mais bem preparados para reconhecer os sinais e sintomas relacionados a leptospirose e conduzir os pacientes ao correto diagnóstico.

4 | CONCLUSÃO

Diante da superioridade da taxa de letalidade associada à região Nordeste do Brasil em comparação à Sudeste, nota-se que um maior investimento em políticas de saúde pública na zona mais assolada torna-se um passo fundamental

para amenizar as desigualdades. Isso acontece porque tal incentivo poderia ser convertido na formação de um maior número de médicos tendo a grade curricular centrada nas demandas da população local, a fim de que a detecção precoce seja favorecida, diminuindo, assim, internamentos em estágios de maior gravidade que tendem ao aumento da taxa de letalidade.

As políticas públicas podem também ser direcionadas para a educação continuada de profissionais que fazem o atendimento à população, especialmente para aqueles em localidades de alta vulnerabilidade, onde a taxa de notificação da doença seja maior

Uma importante medida para diminuir o número de casos e, conseqüentemente, a taxa de letalidade, é através do controle dos ratos, principais transmissores da *Leptospira spp.* através da urina. É importante também a melhoria na eficácia e no acesso aos serviços de saúde pública.

Existem também medidas que fazem parte do conceito ampliado de saúde, como melhoria no acesso a água limpa e rede de esgoto, que poderiam influenciar na redução do número de casos.

Por fim, são necessárias implementações de ações de prevenção de agravos e doenças e promoção da saúde, a fim de reduzir o número de notificações e a taxa de letalidade causada pela leptospirose na região Nordeste.

REFERÊNCIAS

ALBAREDA, Alexandra; TORRES, Ricardo Lobato. Saneamento, saúde e desenvolvimento regional no Brasil. Disponível em: <<http://anpur.org.br/xviiianpur/anaisadmin/capapdf.php?reqid=441>>. Acesso em: 22 de dezembro de 2019.

ALBUQUERQUE, Mariana Vercesi de et al. Desigualdades regionais na saúde: mudanças observadas no Brasil de 2000 a 2016. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 22, n. 4, p. 1055-1064, Abril 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Leptospirose: diagnóstico e manejo clínico* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014

BRASIL. Ministério da Saúde. Estatísticas Vitais. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>>. Acesso em: 15 de maio de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação no 4, de 28 de setembro de 2017a, Anexo V, Capítulo 1. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. *Guia de Vigilância em Saúde: volume 3* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. 3b v. : il.

CHAIBLICH, Juliana Valentim et al. Estudo espacial de riscos à leptospirose no município do Rio de

Janeiro (RJ). Saúde em debate, Rio de Janeiro, v.41, n.spe2, p.225-240, Junho 2017.

GONCALVES, Nelson Veiga et al. Distribuição espaço-temporal da leptospirose e fatores de risco em Belém, Pará, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 21, n. 12, p. 3947-3955, Dezembro 2016.

IBGE. Censo Demográfico 2010. Sinopse Brasil Tab. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9662-censo-demografico-2010.html?=&t=resultados>. Acesso em: 22 de dezembro de 2019.

LARA, Jackeline Monsalve et al. Leptospirose no município de Campinas, São Paulo, Brasil: 2007 a 2014. Disponível em link: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415790X2019000100417&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 22 de dezembro de 2019.

OLIVEIRA, Vagne de Melo. Leptospirose na região Nordeste do Brasil: levantamento epidemiológico até 2010. Disponível em: <http://propi.iftto.edu.br/ocs/index.php/connepi/vii/paper/viewFile/2446/1823>. Acesso em: 22 de dezembro de 2019.

Scheffer M, Matijasevich A, Filho B, Russo G, Bahia L, Boulos M, et al. Demografia Médica no Brasil 2018. São Paulo: FMUSP, CFM, Cremesp; 2018.

SILVA, Geraedson Aristides da. Enfoque sobre a Leptospirose na região Nordeste do Brasil entre os anos de 2000-2013. ACTA Biomedica Brasileira. Vol 6, n°1, Julho de 2015.

YANG, Bada. Et al. Nucleic acid and antigen detection tests for leptospirosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 8, Agosto 2019.

ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE MIR-15 E MIR-16 EM INFECÇÕES EXPERIMENTAIS POR VDEN1

Data de aceite: 02/04/2020

Karla Fabiane Lopes de Melo

Universidade Federal do Pará

Belém – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8372120745494510>

Gustavo Moraes Holanda

Universidade da Amazônia

Belém – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6454563520643168>

Walter Felix Franco Neto

Instituto Evandro Chagas

Ananindeua – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3457533296108686>

Jardel Fabio Lopes Ferreira

Instituto Evandro Chagas

Ananindeua – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8076788617514385>

Francisco Canindé Ferreira de Luna

Universidade Federal do Pará

Belém – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0344919985229218>

Ana Paula Sousa Araújo

Instituto Evandro Chagas

Ananindeua – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2717649014627789>

Taiana Andrade Freitas

Universidade do Estado do Pará

Belém – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8152400471882033>

Carlos Alberto Marques de Carvalho

Universidade do Estado do Pará

Belém – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8700672339331484>

Samir Mansour Moraes Casseb

Instituto Evandro Chagas

Ananindeua – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5910620618443223>

RESUMO: A dengue é uma doença febril aguda causada por um vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, endêmica nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. O agente é um vírus com RNA de fita simples, classificado em cinco sorotipos distintos: Vírus Dengue (VDEN) 1, 2, 3, 4 e 5. As respostas imunológicas inatas e adaptativas do hospedeiro exercem importante função na determinação da história natural das infecções virais, especialmente na dengue. Neste contexto vem sendo observado nos últimos anos que é cada vez mais comum a presença de pequenos RNAs nos processos de infecção viral, assim como de defesa imunológica, tornando necessário o melhor entendimento do papel destes pequenos RNAs durante a infecção viral por VDEN. Sendo assim, avaliamos a expressão dos miRNA-15, miRNA16 e das vias de caspase 3 e 7 em

linhagens celulares contínuas/humanas durante a infecção pelos vírus DEN-1. As células foram extraídas utilizando beads magnéticas e guardadas a -70oC até o momento de uso, para a quantificação da carga viral foi utilizado o método TaqMan com sondas marcadas em conjunto com o método de quantificação por curva absoluta através de um plasmídeo clonado em vetor do genoma dos quatro sorotipos, além de sondas marcadas para os miRNA usados no estudo. A quantificação da via de caspase 3 e 7 foi realizado com o uso de marcadores utilizando luciferina. Foi possível observar uma relação entre as vias de apoptose e os miRNAs-15 e 16, além dos mesmos demonstrarem que células hepáticas de origem humana sofrem mais intenso processo de apoptose durante infecção por VDEN. Esses achados reforçam a hipótese que estes miRNAs estão envolvidos com o processo de apoptose durante a infecção por VDEN e que isto acaba por agravar a infecção principalmente nos hepatócitos.

PALAVRAS-CHAVE: Vírus Dengue; miRNA; Apoptose

THE EXPRESSION ANALYSIS MIR-15 AND MIR-16 IN EXPERIMENTAL INFECTION BY DENV1

ABSTRACT: Dengue is an acute febrile illness caused by a virus of the genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae*, endemic in the tropical and subtropical regions of the planet. The agent has a single-stranded RNA virus, classified into five distinct Dengue Virus (DENV) serotypes 1, 2, 3, 4 and 5. Innate and adaptive immune responses play an important role in determining the natural history of viral infections, especially dengue. In this context it has been observed that the presence of small RNAs in the processes of viral infection, as well as immunological defense, is becoming increasingly common, making it necessary to better understand the role of these small RNAs during the viral infection by DENV. Therefore, we evaluated the expression of miRNA-15, miRNA16 and caspase 3 and 7 pathways in continuous/human cell line during infection with DENV-1. The cells were extracted using magnetic beads and stored at -70oC until the time of use. The TaqMan with probes method was used for the quantification of the viral load in conjunction with the absolute curve quantitation method using a cloned vector plasmid. genome of the four serotypes and labeled probes for the miRNAs. The quantification of the caspase 3 and 7 pathway was performed using luciferin markers. It was possible to observe a relationship between the apoptosis pathways and miRNAs-15 and 16 and the human liver cells undergo more intense apoptosis during DENV infection. These findings support the hypothesis that these miRNAs are involved in the apoptosis process during DENV infection may worsen the infection in hepatocytes.

KEYWORDS: Dengue virus; miRNA; Apoptosis

1 | INTRODUÇÃO

O vírus dengue (VDEN) é um dos mais importantes arbovírus que afetam seres humanos em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 100 milhões de casos de doença por dengue são relatados anualmente em mais de 100 países diferentes no mundo, onde o VDEN é responsável por mais de 500.000 casos hemorrágicos e 22.000 mortes (BHATT et al., 2013).

A dengue é uma doença febril aguda, causada pelo VDEN, pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus* e está amplamente distribuída em todos os continentes, com exceção da Europa. O VDEN é transmitido para o homem por meio da picada da fêmea de mosquito *Aedes aegypti* infectada (TEXEIRA et al., 2003). O vírus possui quatro sorotipos distintos VDEN1, VDEN2, VDEN3 e VDEN4 com manifestações clínicas que vão de casos clássicos a graves, podendo evoluir para óbito (CHAMBERS et al., 1990).

A partir de avanços em tecnologias moleculares de sequenciamento e análise de expressão gênica, foi constatado que os microRNAs (miRNAs) possuem um papel importante em diversos processos do desenvolvimento, proliferação e diferenciação celular, carcinogênese e resposta imune, dentre outros (GAROFALO; GROCE, 2011). Sendo esses pequenos RNAs possuem o potencial ideal para a modulação da expressão gênica em infecções virais (MARQUEZ; MCCAFREY, 2008).

2 | VIRUS DENGUE

O VDEN é formado por quatro sorotipos denominados VDEN-1, VDEN-2, VDEN-3 e VDEN-4. Pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, tem como principal vetor o mosquito *Aedes aegypti* e os seres humanos como hospedeiros primários (JOHNSON et al., 2005).

Morfologicamente, são vírus esféricos, medindo cerca de 40–70 nm de diâmetro. Contêm um envelope de natureza lipoprotéica e o genoma composto de RNA de fita simples, polaridade positiva (Figura 1) (CHAMBERS et al., 1990).

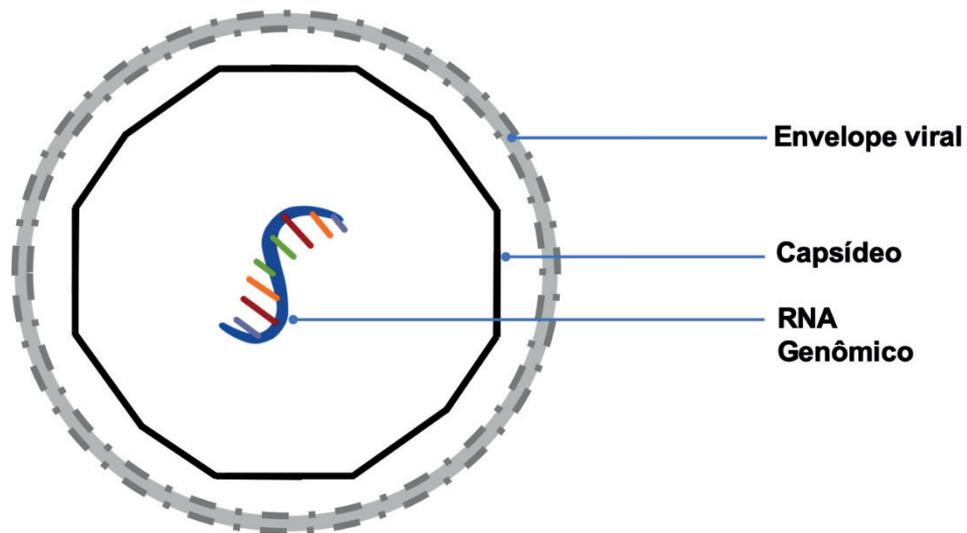


Figura 1 – Estrutura morfológica do VDEN.

2.1 Epidemiologia

Cerca de 40% da população mundial habita áreas com elevado risco de transmissão da dengue, o que corresponde a aproximadamente, 3 bilhões de pessoas expostas ou em risco para o VDEN. De fato, calcula-se que ocorram cerca de 100 milhões de casos sintomáticos de infecção por ano, com 500 mil casos de dengue grave e, aproximadamente, 22.000 óbitos, segundo estimativas da OMS (BHATT et al., 2013; CDC, 2015).

As infecções por arbovírus ocorrem em todas as regiões do Brasil, incluindo a região amazônica. As epidemias por arbovírus como o VDEN representam risco à saúde de grande parte da população, seja na área urbana seja na área rural (CASSEB et al., 2013).

Epidemias de dengue, febre de chikungunya, febre do Zika e febre amarela tornaram-se doenças de notificação compulsória no Brasil, sendo incluídas na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública. Semanalmente, é divulgado, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde/SVS/MS, boletins epidemiológicos contendo os números de casos, de óbitos e do coeficiente de incidência (BRASIL, 2017).

2.2 Organização genômica e estrutura do RNA viral

O genoma do VDEN possui 11 kb de comprimento, tem uma estrutura do tipo cap (m7GpppG) na extremidade 5' e ausência de cauda poli(A) na extremidade 3' (BAUMA et al., 2010). Além disso, durante a infecção, o RNA viral evita ou suprime a resposta antiviral do hospedeiro (BAUMA et al., 2010).

A tradução da ORF única no retículo endoplasmático rugoso produz uma grande poliproteína que é clivada co- e pós-traducionalmente nas proteínas maduras. A porção N-terminal da poliproteína traduz as proteínas estruturais C, prM e E,

seguida por, sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (Figura 2) (CHAMBERS et al., 1990; HOLMES et al., 2009).

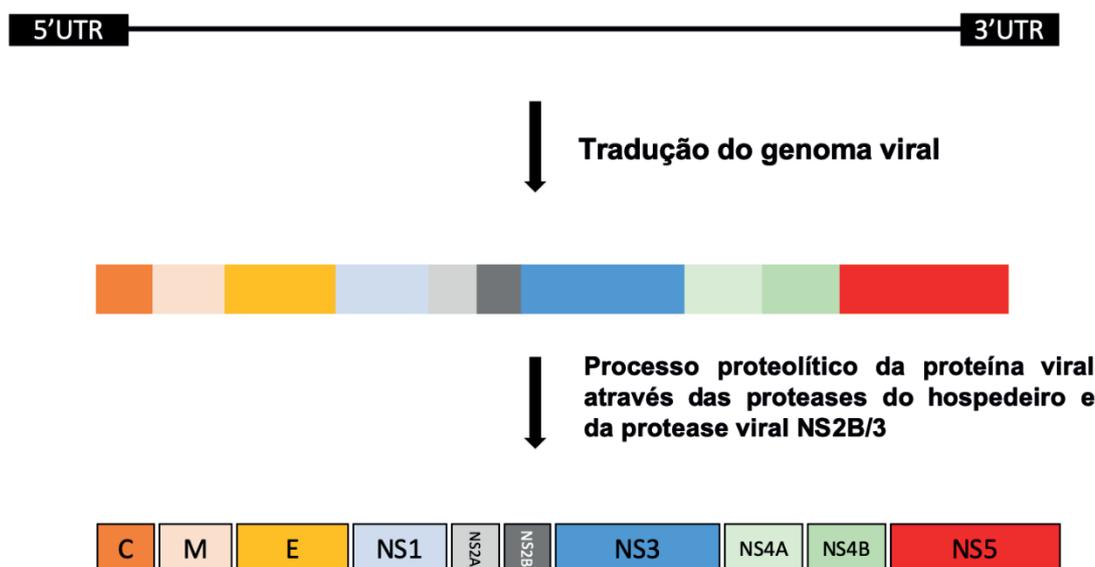


Figura 2 – Estrutura genômica do VDEN

Além da região codificante (ORF) das proteínas estruturais e não estruturais, o vírus também possui regiões flanqueadas chamadas de regiões não codificantes ou não traduzidas 5'UTR e 3'UTR. Essas regiões, apesar de não darem origem a proteínas, estão envolvidas de forma significativa no processo de controle da replicação viral (BAUMA et al., 2010).

2.3 Ciclo De Replicação E Patogênese Viral

Acredita-se que o VDEN, quando interage com receptores celulares, é internalizado nas células por endocitose, pela proteína E do vírion e pelos receptores da membrana plasmática. Existem também receptores específicos que facilitam a adsorção e fixação do vírus à célula, quando há presença de anticorpos. Em infecções sequenciais com sorotipos diferentes, é provável que a entrada do vírus na presença de anticorpos heterólogos acabe por atuar como fator para que ocorra o desenvolvimento de casos de Dengue Grave (GUZMAN; HARRIS, 2014).

Os virions migram para as vesículas pré-lisossomais não revestidas, e o seu capsídeo é liberado para o citoplasma, através de uma fusão de membrana mediada por ácido. Para complementar este processo, é necessário que ocorra com a diminuição do pH, uma alteração conformacional na proteína E. De três a seis horas depois da liberação do genoma viral, a síntese de RNA viral já pode ser detectada, sendo os títulos máximos variáveis em diferentes tipos de célula. Alguns tipos de células de vertebrados não mostram efeitos citopáticos, tornando-se infectadas cronicamente, porém, entre os efeitos observados, incluem-se

vacuolização e proliferação de membranas intracelulares (Figura 3) (CHAMBERS et al., 1990).

Depois de introduzido no organismo, o VDEN é conduzido por células dendríticas DC-SIGN+ para células musculares estriadas e lisas, fibroblastos e linfonodos, onde faz sua primeira replicação. Em seguida, ocorre a viremia e o vírus é, por meio do sangue, disseminado por todo o organismo. Sua circulação se dá de forma livre ou por meio de monócitos. O VDEN tem maior afinidade por células mononucleares, sendo tais células o principal sítio de replicação (DAHER, 2005).

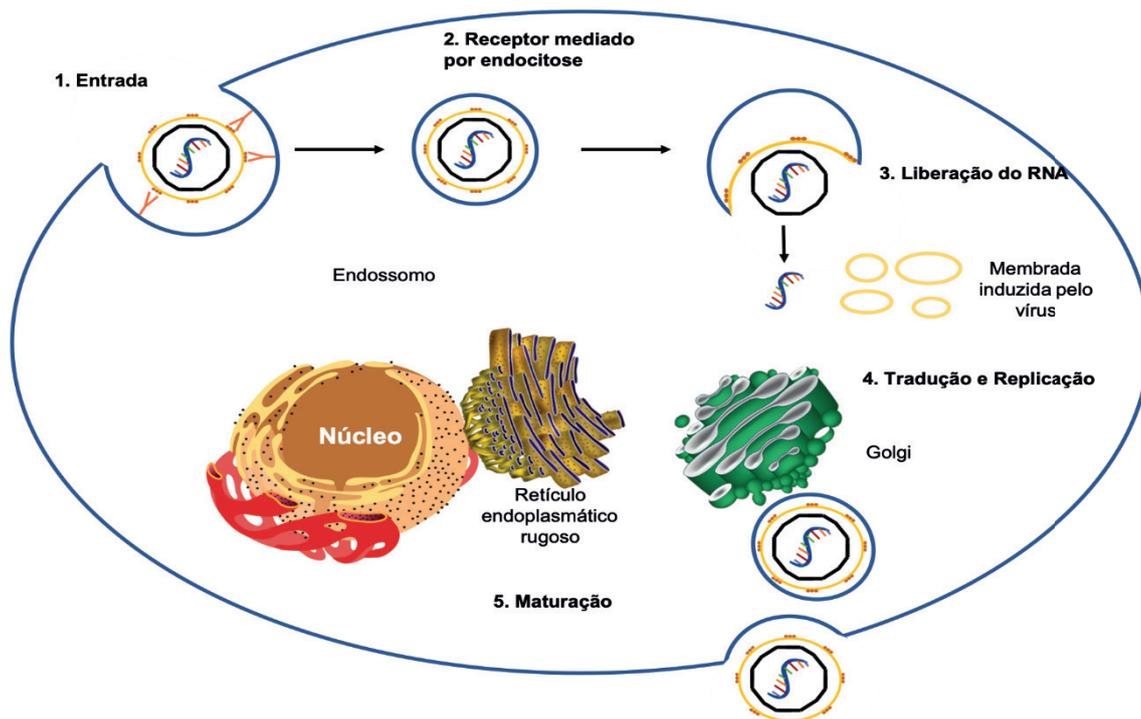


Figura 3 – Visão geral das diferentes etapas do ciclo de replicação do VDEN, da ligação à célula hospedeira até a liberação do vírus

A infecção com um sorotipo do VDEN resulta em imunidade sobre aquele sorotipo apenas; a resposta imunológica ao sorotipo primário causa reação cruzada e proteção contra outros sorotipos heterólogos apenas durante os primeiros meses após a infecção primária (CLYDE et al., 2006).

Acredita-se que a proteção sorotipo-específica é devida aos anticorpos neutralizantes, às células T de memória específica para VDEN, ou a ambos. Os anticorpos policlonais do soro contra as proteínas prM e E são capazes de neutralizar VDEN *in vitro* e, em conjunto com anticorpos para NS1, fornecem proteção *in vivo*. Assim, uma vez que a pessoa tenha sido infectada por um sorotipo, ela terá anticorpos homotípicos que conferem imunidade em longo prazo para este sorotipo, porém, quando infectada por um sorotipo diferente, há reação cruzada com anticorpos heterotípicos pré-existentes que reconhecem o vírus formando

imunocomplexos instáveis (KAKUMANI et al., 2013).

3 | APOPTOSE

A morte celular pode ser programada ou acidental. A morte programada ocorre dependendo da via de sinalização e resulta em morfologia lítica ou não lítica. Sendo a apoptose uma forma de morte não lítica e imunologicamente silenciosa. Acredita-se que a eliminação de células imunes do hospedeiro através do fenômeno da apoptose pode ser utilizada para beneficiar um patógeno infectante (MIAO, 2017).

Em 1972, Kerr et al., observaram um tipo específico de morte celular em tecidos humanos, no qual as células e os núcleos se condensavam e se fragmentavam, e denominaram esse processo de morte celular como “apoptose”. Eles propuseram que a apoptose é crucial para a regulação das populações celulares durante o desenvolvimento e rotatividade dos tecidos (MIAO, 2017).

3.1 Apoptose e os vírus

Para facilitar a sua replicação, os vírus utilizam muitos fatores das células hospedeiras, incluindo receptores, enzimas, fatores de transcrição, organelas e membranas. Em resumo, esses patógenos acabam por comandar o ambiente celular. Ao mesmo tempo, os vírus devem contornar as respostas celulares que evoluíram para limitar a sua replicação (BEST; BLOOM, 2003).

A apoptose é uma dessas respostas celulares que limita tanto o tempo como a maquinaria celular disponível para a replicação do vírus. Os vírus utilizam uma variedade de estratégias para evitar a apoptose e, desta forma, mantêm o processo de replicação de forma eficiente (EVERETT; MCFADDEN, 2002).

A existência de múltiplos genes virais anti-apoptóticos em diversos grupos de vírus sugere que a apoptose é algo que os vírus devem evitar a todo custo. No entanto, como é frequente nos sistemas biológicos, a relação entre a replicação do vírus e a apoptose é, na verdade, muito mais complexa. Alguns vírus utilizam diretamente componentes da via apoptótica para facilitar a sua replicação, tornando assim esta estratégia eficaz contra respostas imunológica contra estes agentes virais (BEST; BLOOM, 2003).

Para ativação da apoptose, as caspases são responsáveis pela cascata de eventos a nível celular. A caspase 3 cliva a maioria dos substratos celulares durante a apoptose e é também responsável pela clivagem das proteínas virais. As caspases 7, 6 e 2 também têm sido implicadas na clivagem de substratos de proteínas virais (AL-MOLAWI et al., 2003, ELE'OUÉ et al., 2000, GRAND et al., 2002).

4 | microRNAS

Definem-se como miRNAs pequenas moléculas de RNA fita simples com aproximadamente 19–25 nts, não codificadoras de proteínas, que atuam como mediadores da regulação da expressão genica pós-transcricional (RICARTE; KIMURA, 2006). Segundo Amaral et al. (2010) os miRNAs atuam em importantes funções na célula como na proliferação, na diferenciação, na apoptose, na resposta a estresse e na regulação transcricional. Estudos comprovaram que os miRNAs sofrem alterações em sua expressão em diversas doenças, elevando, desse modo, sua importância na patogenia das mesmas (RICARTE; KIMURA, 2006).

4.1 MicroRNAs e a interação com vírus

Um dos princípios para combater quaisquer patógenos se dá pelo silenciamento de um gene essencial a este patógeno ou de algum fator do hospedeiro que seja essencial para o seu ciclo de replicação (PEREIRA; CENDES, 2013). Sampey et al., (2012) sugerem que os vírus sintetizam miRNAs por não serem antigênicos, ao contrário das proteínas virais, sendo útil portanto, ao escape do sistema imune. Outra vantagem seria que os miRNAs virais poderiam inibir a expressão de genes com propriedades antivirais.

Os miRNAs virais podem direcionar transcrições virais e celulares, que se envolvem sinergicamente com proteínas virais na reprogramação celular para promover um ambiente celular favorável para a conclusão da replicação viral (SKALSKY; CULLEN, 2010).

5 | MATERIAL E MÉTODO

5.1 Inoculação em células humanas

As linhagens celulares Huh7.5 e HepG2 (células humanas, provenientes de hepatocarcinomas), A549 (células humanas provenientes de carcinoma pulmonar) e HEK-293 (Células embrionárias de rim humano) foram infectadas com a cepa de VDEN1 proveniente do acervo viral da Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas do Instituto Evandro Chagas, em 5 garrafas de 25 cm², sob MOI de 1, utilizando o método de adsorção por uma hora a 37 °C. Para controle deste experimento, foram mantidas de forma concomitante uma garrafa de células Huh7.5, HepG2, A549 e HEK-293 não infectadas, garantindo, assim, a qualidade do experimento.

5.2 Obtenção e análise do RNA

O RNA obtido das amostras cultivadas, em todas as linhagens celulares foram

extraídos utilizando o kit comercial *Maxwell 16 Viral Total Nucleic Acid Purification Kit* (Promega, Madison, EUA), de acordo com as especificações do fabricante. A determinação da concentração e pureza do material foi realizada com o auxílio do aparelho Qubit 2.0 (Invitrogen), utilizando o kit comercial Qubit RNA Assay (Invitrogen) conforme descrição do fabricante.

5.3 Quantificação relativa da carga viral

Para a quantificação da carga viral foi utilizado o método descrito por Menting et al (2011), utilizando o kit comercial *GoTaq Probe 1-Step RT-qPCR System* (Promega) em conjunto com o método de quantificação por curva absoluta através de um plasmídeo clonado em vetor pGEM Easy vector (Promega) do genoma do sorotipo do VDEN1.

5.4 Quantificação dos miRNAs por RT-qPCR

Para esse experimento foi utilizado o kit High-Capacity cDNA Archive Kit (Applied Biosystems), conforme especificações do fabricante, para etapa de RT. Realizou-se a substituição do *random primer* (Applied Biosystems) pelo *stem-loop RT primer* para cada miRNA maduro analisado.

A segunda etapa foi de amplificação (qPCR) onde utilizou-se o kit comercial TaqMan microRNA assays Human (Applied Biosystems) (miRNA-15 e miRNA-16) conforme, descrito pelo fabricante utilizando a plataforma ABI Prism 7500 Sequence Detection System (Applied Biosystems).

5.5 Quantificação da ativação das vias Caspase 3 e 7

Para a quantificação da ativação de caspase 3 e 7 foi utilizado o kit comercial Caspase-Glo 3/7 Assay (Promega), baseado em luminescência, e, para a sua leitura, foi utilizado o aparelho GloMax Multi+ (Promega), de acordo com a descrição do fabricante.

5.6 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o programa Expression Suite v1.0 (Applied Biosystems), o programa R Project com o pacote de qPCR.Ct e o pacote Prism Graph (Prism, inc). As amostras foram comparadas e os resultados obtidos analisados por meio de análise de variância (ANOVA), sendo que valores de p igual ou inferior a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

6 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Perfil de quantificação da carga viral durante a infecção pelo VDEN1

Todos os ensaios e experimentos foram reproduzidos em triplicata biológica e técnica, a fim de garantir qualidade e igual reprodutibilidade entre os seus resultados.

O estoque viral inicial apresentou cerca de $3,2 \times 10^3$ cópia/ μ l no sorotipo estudado. Então foi realizado a inoculação do sorotipo VDEN-1, em todas as linhagens celulares estudadas.

A quantificação viral foi realizada no intervalo de 24 em 24 horas pós infecção (hpi) como é possível observar na figura 4, demonstrando a carga viral de VDEN-1 durante as 120 horas de infecção.

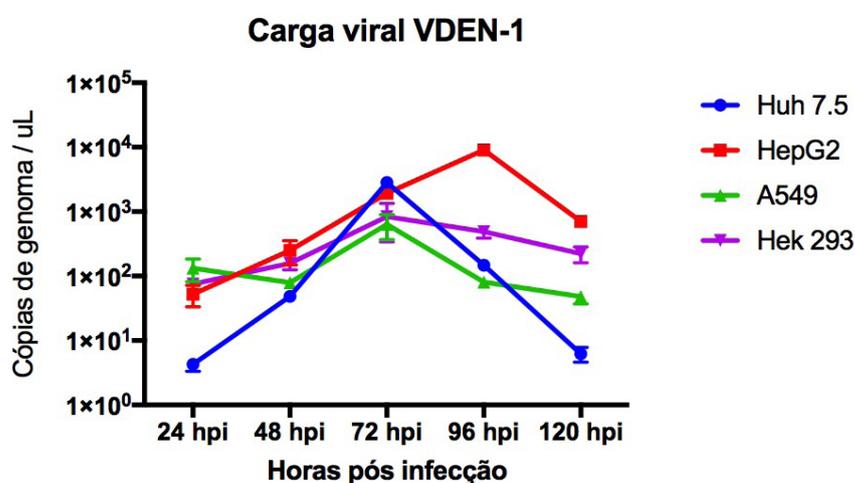


Figura 4 – Quantificação por RT-qPCR da carga viral do sobrenadante celular durante a infecção por VDEN-1 em quatro diferentes linhagens celulares contínuas de origem humana.

6.2 Ativação de caspases 3 e 7 durante a infecção por VDEN1

Na figura 5, observa-se a ativação das caspases 3 e 7 durante a infecção pelo sorotipo de VDEN1 nas diferentes linhagens celulares. Pode-se observar o aumento da ativação ao longo de 96 e 120 hpi quando comparado ao MOCK, evidenciando maior ativação nas linhagens de hepatócitos, na quais, sabidamente o VDEN possui maior afinidade.

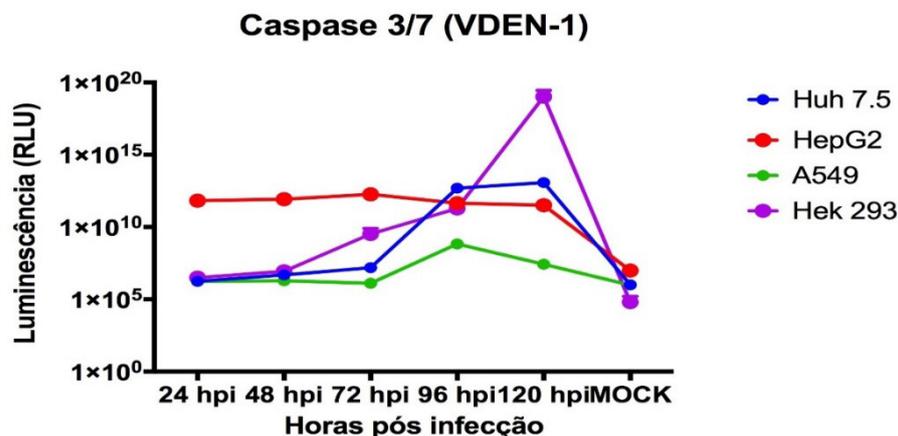
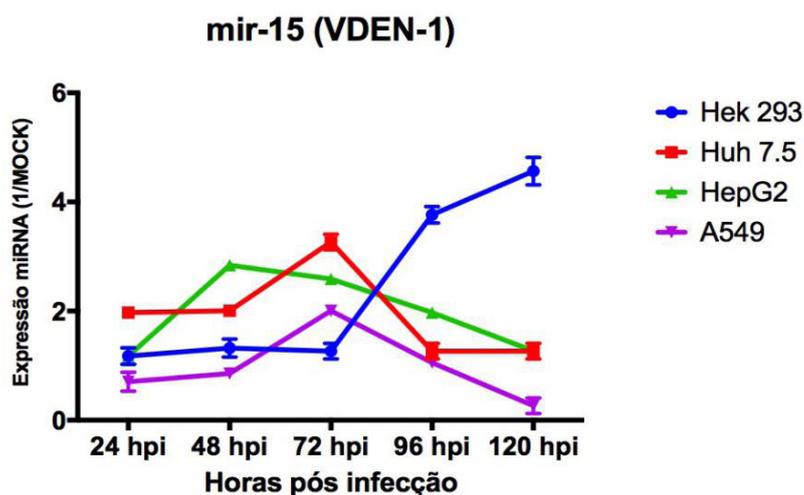


Figura 5 – Quantificação da atividade da caspase 3/7 durante infecção por VDEN-1, em quatro diferentes linhagens celulares contínuas de origem humana.

6.3 Expressão dos miRNAS-15 e miRNA-16 durante a infecção por VDEN1

A expressão foi realizada por meio de RT-qPCR das amostras coletadas das células infectadas pelo sorotipo de VDEN1. Os resultados foram comparados com amostras das diferentes linhagens não infectadas (MOCK), assim como, aos controles endógenos celulares, sendo estes os controles RNU48 e RNU-58 (Figura 6).

A quantificação do miRNA-15 demonstrou significância de $p=0,005$ para a infecção por VDEN1 durante as horas pós infecção. A quantificação do miRNA-16 demonstrou significância de $p= 0,004$ para a infecção por VDEN1 durante as horas pós infecção.



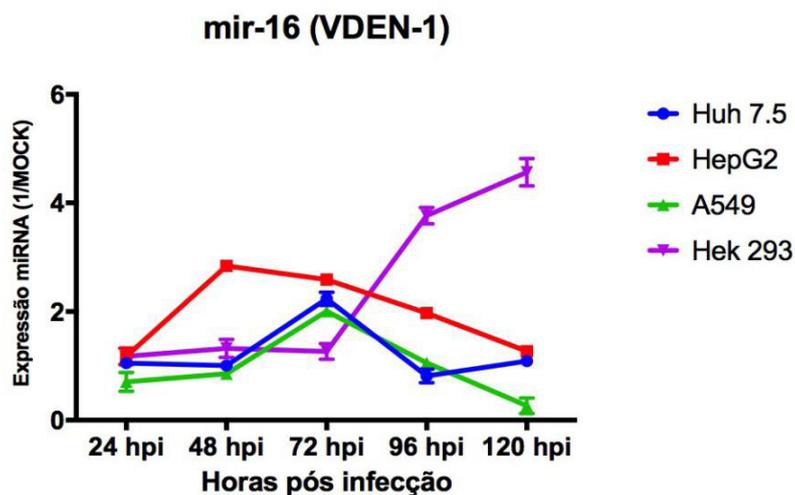


Figura 6 – Quantificação do miRNA-15 e miRNA-16 durante a infecção nas quatro linhagens celulares de origem humana por VDEN-1.

Os níveis de expressão demonstraram ser semelhantes em ambos os miRNAs. A linhagem de HepG2 iniciou seu aumento de expressão as 48 hpi com aumento ~ 3 vezes, as demais linhagens tiveram sua maior expressão por volta de 72 hpi, com exceção da linhagem HEK-293, que obteve o pico de expressão a 120 hpi alcançando um aumento próximo a ~5 vezes.

A dengue é a arbovirose mais frequente na população mundial, com cerca de 100 milhões de casos da doença sendo notificados a cada ano (BHATT et al., 2013). Entre as formas de apresentação da doença, com ou sem sinais de alerta, está associada a consideráveis taxas de morbidade e mortalidade em humanos, ainda assim, há poucos estudos com propostas terapêuticas para este vírus apesar de sua grande relevância, assim como, déficit de profilaxias específicas.

Inicialmente é possível observar a carga viral de VDEN1 em diferentes linhagens celulares, destaca-se e explica-se o uso de duas linhagens celulares de hepatócito, uma vez que, enquanto a linhagem celular HepG2 possui todos os mecanismos imunológicos ativos; a linhagem celular Huh7 caracteriza-se por déficit na ativação de IFN de tipo II. Apesar das diferenças entre as linhagens utilizadas destacou-se a 72 hpi a maior carga viral diante do sorotipo de VDEN1. Os resultados obtidos são semelhantes aos determinados nos estudos de Umaredy et al (2007) e Casseb et al (2016).

Estudos como o de Harris et al (2000) demonstram que diferentes linhagens celulares contínuas acabam se comportando de maneira diferente durante a infecção pelos diferentes sorotipos de dengue, este fato repete-se na relação ao VDEN-1 e a infecção na linhagem HEK 293. Onde se observou um padrão diferente de título viral. Outros estudos como o de Medin et al (2005) acabam por observar a mesmo padrão de replicação viral nesta linhagem celular e os mesmos atribuem a

receptores celulares envolvidos na penetração do vírus.

Os miRNAs controlam a resposta imune inata do hospedeiro durante a infecção viral através da regulação de IFN-1 e de TLR. Alguns estudos vêm relacionando uma ligação dos miRNAs com o VDEN. De fato, Kakumani et al (2013) demonstraram que miRNAs são utilizados para controlar a resposta imunológica a infecções virais, durante infecção experimental com VDEN-2. Casseb et al (2016) ao utilizar cepa de VDEN-4 apresentaram resultados semelhantes, sugerindo ainda que o vírus sintetize esses miRNAs. Estes resultados foram reproduzidos na infecção por VDEN1 nas linhagens celulares infectadas, reforçando a hipótese apresentada.

Um microRNA que se destaca devido sua relação com os processos celulares é o miRNA-15 sendo que este apresenta um importante papel na regulação da morte celular por apoptose, onde há estudos que demonstram sua baixa expressão e o relacionam com processos cancerígenos (AQEILAN et al., 2010). Estudos como o de ZHENG; WANG (2011) demonstram que os níveis celulares de miRNA-15 são modulados em infecções experimentais por Papiloma vírus.

AQEILAN et al., (2010) demonstraram também que o miRNA-16 relaciona-se com o miRNA-15 durante as vias de apoptose e no processo de proliferação celular. Sua regulação em infecções virais apresentou o mesmo perfil em relação ao miRNA-15 no estudo de El-Abd et al., (2015).

Sun et al., (2015) também afirmaram que o VDEN desencadeia a apoptose em células infectadas, no entanto esse mecanismo ainda não é bem compreendido. Em seu estudo Casseb (2016) por outro lado observou que a expressão de ambos os miRNAs está elevada durante a infecção viral por VDEN-4 em células de hepatócitos, e que a mesma está relacionada com um aumento na ativação de caspases 3 e 7, sugerindo então que essa seja a relação entre o VDEN e a apoptose.

Este trabalho reforça os achados de Casseb (2016) ao apresentar resultados semelhantes para o sorotipo de VDEN1, assim como para diferentes linhagens celulares, sugerindo que o VDEN regule a expressão de tais miRNAs para facilitar sua replicação viral, assim como, os níveis de apoptose celular, como mecanismo de interferência à resposta imune do hospedeiro.

Cimmino et al (2005) observaram que a apoptose celular poderia ser desencadeada através da regulação dos níveis da proteína BCL-2 (anti-apoptótica) por meio dos miRNAs-15 e 16; colaborando para este achado, Yu et al (2015) observaram que a expressão de miRNA-15 e 16 está inversamente relacionada com a da família de proteínas BCL-2, dados esses que estão de acordo com os nossos resultados quando relaciona-se a expressão dos miRNAs-15 e 16 com os níveis de ativação de caspase 3 e 7, sendo estas efetoras do processo de apoptose.

No presente trabalho, todos os testes realizados com o sorotipo VDEN1, independente da linhagem celular evidenciou os tempos a partir de 72 hpi até 96

hpi como os de maior carga viral, evidenciando o pico de infecção viral; a maior expressão dos miRNAs-15/16; assim como maior ativação de caspases. Sendo assim, relacionando aos resultados de Casseb (2016) sugerimos que o VDEN sintetize miRNAs ligados a vias celulares uma vez que sua expressão foi semelhante em todas as linhagens celulares utilizadas.

A superexpressão dos miRNA-15 e 16 relacionado ao pico de infecção pelo VDEN demonstra que esses miRNAs atuam na indução e regulação da apoptose, de fato, evidenciamos ainda a maior ativação de caspases em células de hepatócitos, células essas na qual o vírus possui maior tropismo. Assim, o estudo relaciona os padrões estudados em VDEN1, em diferentes linhagens celulares, assim reforçando a relação entre o VDEN e os miRNAs.

REFERÊNCIAS

- AL-MOLAWI, N.; BEARDMORE, V. A.; CARTER, M. J.; KASS, G. E. N.; ROBERTS, L. O. Caspase-mediated cleavage of the feline calicivirus capsid protein. **Journal of General Virology**, v. 84, n. 5, p. 1237-1244, 2003.
- AQEILAN, R. I.; CALIN, G. A.; CROCE, C. M. miR-15a and miR-16-1 in cancer: discovery, function and future perspectives. **Cell Death and Differentiation**, v. 17, n. 2, p. 215-220, 2010.
- BARTENSCHLAGER, R.; MILLER, S. Molecular Aspects of Dengue Virus replication. **Future Microbiology**, v. 3, n. 2, p. 155-165, 2008.
- BAUMA, A.; SACHIDANANDAMB, R.; GARCÍA-SASTRE, A. Preference of RIG-I for short viral RNA molecules in infected cells revealed by next-generation sequencing. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 37, p. 16303-1638, 2010.
- BEST, S. J.; BLOOM, M. E. Caspase activation during virus infection: more than just the kiss of death? **Virology**, v. 320, n. 2 p. 191-194, 2004.
- BHATT, S.; GETHING, P. W.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; FARLOW, A.W.; MOYES, C. L.; DRAKE, J. M.; BROWNSTEIN, J. S.; HOEN, A. G.; SANKOH, O.; MYERS, M. F.; GEORGE, D. B.; JAENISCH, T.; WINT, G. R.; SIMMONS, C. P.; SCOTT, T. W.; FARRAR, J. J.; HAY, S. I. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.
- BHATT, S.; GETHING, P. W.; BRADY, O. J.; MESSINA, J. P.; FARLOW, A.W.; MOYES, C. L.; DRAKE, J. M.; BROWNSTEIN, J. S.; HOEN, A. G.; SANKOH, O.; MYERS, M. F.; GEORGE, D. B.; JAENISCH, T.; WINT, G. R.; SIMMONS, C. P.; SCOTT, T. W.; FARRAR, J. J.; HAY, S. I. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p. 504-507, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico**. Brasília: MS, 2017.
- BRUNETTA, D. M.; DAHER, E. F.; SILVA JÚNIOR, G. B.; PERDIGÃO NETO, L. V.; PUSTER, R. A. Dengue e febre hemorrágica do dengue. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 62, n. 11, p. 462-470, 2005.
- CASSEB, A. R.; CASSEB, L. M. N.; SILVA, S. P.; VASCONCELOS, P. F. C. Arbovírus: Importante zoonose na Amazônia Brasileira. **Veterinária e Zootecnia**, v. 20, n. 3, p. 9-21, 2013.

CASSEB, S. M. M.; SMITH, D. B.; MELO, K. F. L.; MENDONÇA, M. H.; SANTOS, A. C. M.; CARVALHO, V. L.; CRUZ, A. C. R.; VASCONCELOS, P. F. C. Drosha, DGCR8, and Dicer mRNAs are down-regulated in human cells infected with dengue virus 4, and play a role in viral pathogenesis. **Genetics and Molecular Research**. v. 15, n. 2, 2016.

CDC. DENGUE. Atlanta, 2015. Disponível em: <www.cdc.gov/dengue/epidemiology>. Acesso em: 10 dezembro. 2019.

CHAMBERS, T. J.; HAHN, C. S.; GALLER, R.; RICE, C. M. Flavivirus: genome organization, expression and replication. **Reviews of Microbiology**, v. 44, pp. 649-688, 1990.

CIMMINO, A.; CALIN, G. A.; FABBRI, M.; IORIO, M. V.; FERRACIN, M.; SHIMIZU, M.; WOJCIK, S. E.; AQEILA, N. R. I.; ZUPO, S.; DONO, M.; RASSENTI, L.; ALDER, H.; VOLINIA, S.; LIU, C. G.; KIPPS, T. J.; NEGRINI, M.; CROCE, C. M. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 39, p. 13944-13949, 2005.

CLYDE, K.; KYLE, J. L.; HARRIS, E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. **Journal of Virology**, v. 80, n. 23: p. 114-131, 2006.

EL-ABD, N. E.; FAWZY, N. A.; EL-SHEIKH, S. M.; SOLIMAN, M. E. Circulating miRNA-122, miRNA-199a, and miRNA-16 as Biomarkers for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Egyptian Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. **Molecular Diagnostic Therapy**, v. 19, n. 4, p. 213-220, 2015.

ELE'OUET, J.F.; SLEE, E. A.; SAURINI, F.; CASTAGNE, N.; PONCET, D.; GARRIDO, C.; SOLARY, E.; MARTIN, S. J. The viral nucleocapsid protein of transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) is cleaved by caspase-6 and -7 during TGEV-induced apoptosis. **Journal of Virology**. v. 74, p. 3975-3983, 2000.

EVERETT, H., MCFADDEN, G. Poxviruses and apoptosis: a time to die. **Current Opinion in Microbiology**. v. 5, p. 395-402, 2002.

GAROFALO, M.; CROCE, C. M. microRNAs: Master regulators as potential therapeutics in cancer. **Annual Review Pharmacology Toxicology**, v. 51, p. 25 - 43, 2011.

GRAND, R. J. A.; SCHMEISER, K.; GORDON, E. M.; ZHANG, X.; GALLIMORE, P. H.; TURNELL, A. S. Caspase-mediated cleavage of adenovirus early region 1A proteins. **Virology**. v. 301, p. 255 – 271, 2002.

GUZMAN, M. G.; HARRIS, E. Dengue. **The Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 453-65, 2015.

HOLMES, E. C. RNA virus genomics: a world of possibilities. **Journal Clinical Investigate**, v. 119, n. 9, p. 2488-2495, 2009.

IGLESIAS, N. G.; GAMARNIK, A. V. Dynamic RNA structures in the dengue virus genome. **RNA Biology**, v. 8, n. 2: p. 249-57, 2014.

JOHNSON, B. W.; RUSELL, B. J.; LANCIOTTI, R. S. Serotype-Specific Detection of Dengue Viruses in a Fourplex Real-Time Reverse Transcriptase PCR. **Journal Of Clinical**. v. 10, p. 4977-4983, 2005

KAKUMANI, P. K.; PONIA, S. S.; SOOD, V.; CHINNAPPAN, M.; BANERJEA, A. C.; MEDIGESHI, G. R.; MALHOTRA, P.; MUKHERJEE, S. K.; BHATNAGAR, R. K. Role of RNA interference (RNAi) in dengue virus replication and identification of NS4B as an RNAi suppressor. **Journal of Virology**, v. 87, n. 16, p. 8870-8883, 2013.

MARQUEZ, R. T.; MCCAFFREY, A. P. Advances in microRNAs: implications for gene therapists.

Human Gene Therapy, v. 19, n. 1, p. 27-38, 2008.

MEDIN, C. L.; FITZGERALD, K. A.; ROTHMAN, A. L. Dengue virus Nonstructural Protein NS5 Induces Interleukin-8 Transcription and Secretion. **Journal of Virology**, v. 79, n. 17, p. 11053-11061, 2005.

MIAO, E. A.; JORGENSEN, I.; RAYAMAJHI, M. Programmed cell death as a defence against infection. **Nature**. 2017.

PEREIRA, T. C.; CENDES, I. L. Aplicações Médicas da RNAi. In: PEREIRA, T. C. (Org.) **Introdução à técnica de Interferência por RNA-RNAi**. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2013. p. 37-45.

RICARTE, J. C. M. F.; KIMURA, E. T.; MicroRNAs: Nova Classe de Reguladores Gênicos Envolvidos na Função Endócrina e Câncer. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v.50, p.1102-1107, 2006.

SAMPEY, G. C.; DUYNE, R. V.; CURRER, R.; DAS, R.; NARAYANAN, A.; KASHANCHI, F. Complex role of microRNAs in HTLV-1 infections. **Frontiers in Genetics**. v. 3, p. 1-16, 2012.

SKALSKY, R. L.; CULLEN, B.R. Viruses, microRNAs, and Host Interactions. **Revista de Microbiologia**. v. 64, 2010.

TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L.; COSTA, M. C. N.; FERREIRA, L. D. A.; VASCONCELOS, P. F. C. Dinâmica de circulação do vírus da dengue em uma área metropolitana do Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 12, p. 87-97, 2003.

UMAREDDY, I.; PLUQUET, O.; WANG, Q. Y.; VASUDEVAN, S. G.; CHEVET, E.; GU, F. Dengue virus serotype infection specifies the activation of the unfolded protein response. **Journal of Virology**, v.4, p.91, 2007.

ANÁLISE DA MORTALIDADE POR MENINGITE NA REGIÃO NORTE DO BRASIL EM 2017

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 02/01/2020

Rebeca Andrade Ferraz

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/7757170130891899>

Ana Beatriz Tavares Araujo

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/9579075840191568>

Armando da Silva Rosa

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/8986897276344382>

Beatriz Sayuri Vieira Ishigaki

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/7088073240012161>

Denile Lima de Oliveira

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/7004637636062062>

Gabriela Sobral Santos Andrade

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/8534104989690820>

Gabrielly Ramalho Mendonça Alves

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/5563550681678245>

Giovana Fischer Neto

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/6097534281573499>

Larissa Fernandes Silva de Souza

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/1586822117249293>

Matheus Ferreira Santos da Cruz

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/9122896960800958>

RESUMO: INTRODUÇÃO: A meningite consiste na inflamação das meninges, tecidos que recobrem o cérebro e a medula espinhal. A doença, quando instalada, pode evoluir com óbito ou severas complicações neurológicas e tem como fatores predisponentes traumas cranioencefálicos, diabetes, ausência de imunização prévia, infecções contíguas ao Sistema Nervoso Central (SNC), tais como mastoidite, otite e sinusite, além da própria realidade de determinadas cidades brasileiras, sendo constituída como uma característica comum aos países em desenvolvimento. Nesse sentido, a promoção de estratégias

como a vacinação são essenciais para a prevenção do agravo, visto que o atraso no acesso às vacinas pode ser um fator que contribui para o prolongamento de eventuais surtos. OBJETIVO: O presente trabalho possui como objetivo a análise da incidência de casos de morte por meningite na região Norte do Brasil durante o ano de 2017, por meio de um estudo epidemiológico descritivo. MÉTODO: Os dados foram obtidos mediante consulta a bases de dados SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação) e DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde), durante o período de janeiro a dezembro de 2017. A análise estatística e tabulação se utilizou dos softwares Microsoft Office Word e Excel versão 2010. RESULTADOS: Os resultados obtidos foram 849 casos confirmados de meningite, sendo 113 (13,3%) dos casos evoluíram para óbito. A maior prevalência da infecção foi em indivíduos entre 20 e 59 anos, com 435 (16,78%) casos. Todavia, indivíduos entre 60 e 79 anos foram os que mais morreram, correspondendo a 17,9%. Por fim, a maior mortalidade entre os estados da região Norte foi a do Acre com 28,9%. CONCLUSÃO: Portanto, neste estudo a taxa de mortalidade por meningite na região Norte correspondeu a 13,3%, sendo mais frequente em indivíduos entre 60 e 79 anos, sem distinção de gênero e predominantemente nas unidades federativas do Acre, Amazonas e Amapá.

PALAVRAS-CHAVE: Meningite, mortalidade, Brasil.

ANALYSIS OF THE MORTALITY BY MENINGITIS IN THE NORTH OF BRAZIL IN 2017

ABSTRACT: INTRODUCTION: Meningitis is an inflammation of the meninges, which are the tissues that cover the brain and the spinal cord. The disease, when installed, may progress to death or to severe neurological complications and the predisposing factors are traumatic brain injury, diabetes, absence of previous immunization, infections adjacent to the central nervous system (CNS), such as mastoiditis, otitis and sinusitis, besides the reality of certain Brazilian cities, being constituted as a characteristic common to developing countries. From this point of view, the promotion of strategies such as vaccination are essential for disease prevention, as delayed access to vaccines may be a contributing factor to the prolongation of possible outbreaks. OBJECTIVE: The present study aims to analyze the incidence of cases of death from meningitis in the northern Brazil during 2017, through a descriptive epidemiological study. METHOD: The data were obtained by consulting the databases SINAN (Notification Disease Information System) and DATASUS (Department of Informatics of the Unified Health System), from January to December 2017. Statistical analysis and tabulation used as softwares Microsoft Office Word and Excel version 2010. RESULTS: The results obtained were 849 confirmed cases of meningitis, and 113 (13.3%) of the cases died. The highest prevalence of infection was in individuals between 20 and 59 years old, with 435 (16.78%) cases. However, individuals between 60 and 79 years old died the most,

corresponding to 17.9%. Finally, the highest mortality among states in the northern region was Acre with 28.9% of deaths. **CONCLUSION:** Therefore, in this study, the mortality rate due to meningitis in the northern region of Brazil corresponded to 13.3%, being more frequent in individuals between 60 and 79 years old, regardless of gender and predominantly in the federal units of Acre, Amazonas and Amapá.

KEYWORDS: Meningitis, mortality, Brazil.

INTRODUÇÃO

A meningite é a inflamação que atinge as meninges, tecidos que recobrem o cérebro e a medula espinhal, em que de 5 a 30% dos pacientes evolui a óbito e até metade adquire complicações para o resto da vida, como alterações auditivas e problemas de aprendizado (NAMANI et al, 2013). Apesar de possuir uma prevenção por meio da vacina, ainda são necessários a monitorização da cobertura vacinal e o estudo de fatores que afetam o impacto da vacinação (MORAES et al, 2017). Porém, o atraso no acesso às vacinas pode ser um dos fatores que contribuem para o prolongamento de um surto, como foi observado na Nigéria em 2016 (NNADI et al, 2017). Assim, formas possíveis de prevenção desta ocorrência se dão por meio de projetos de incentivo à vacinação, visando a conscientização de toda comunidade em geral. Essa inflamação possui diversos fatores predisponentes, tais como o trauma craniano e diabetes, que foram observados em 23.3% e 7,8% dos pacientes em estudo europeu (DUPANOVIC et al, 2017). Além disso, outros fatores de risco estão diretamente relacionados com a realidade de diversas cidades brasileiras, como a característica de país em desenvolvimento (MASUDA, 2018; SOUZA et al, 2012), isso torna ainda mais importante a análise dos dados referentes à meningite no Brasil, em especial na região norte.

Devido à quantidade reduzida de informações regionais disponíveis a respeito da mortalidade por meningite anualmente, o rastreamento deste trabalho se faz necessário. Assim, a partir desta análise, as conclusões obtidas poderão servir de base para futuros estudos, bem como podem instigar a comunidade acadêmica a realizar outros mais nesse âmbito, a fim de haver melhorias no rastreamento, seguimento e atendimento desses pacientes com base na avaliação dos resultados do estudo sobre os aspectos epidemiológicos da mortalidade da meningite na população da região norte do Brasil. Dessa forma, possibilitará o planejamento de estratégias que visem à prevenção dos casos de meningite, bem como o melhor entendimento a respeito da realidade local.

OBJETIVO

Analisar a série temporal de casos incidentes de morte por meningite na região norte no ano de 2017.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, cujos dados foram obtidos por meio de consulta a bases de dados SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação, disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), no endereço eletrônico (<http://www.datasus.gov.br>), que foi acessado em 25/03/2018. O estudo trata da taxa de mortalidade relacionada aos casos confirmados de meningite notificados ao SINAN, no período de janeiro a dezembro de 2017. A população do estudo foi constituída por todos os casos de morte por meningite em pessoas com idade igual ou menor que 80 anos, de ambos os sexos, de todos os estados da região norte, do ano de 2017. Aplicou-se análise estatística descritiva em relação aos dados encontrados, sendo informados os valores percentuais dos dados analisados. Utilizou-se os softwares Microsoft Office Word e Excel versão 2010 para a organização dos dados e elaboração de tabelas. Por se tratar de um banco de domínio público, não foi necessário submeter o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Entre os benefícios para a ciência, relacionam-se com o fato de que os resultados obtidos poderão contribuir para uma melhor visão regional sobre a meningite, o que poderá ser usado para o aperfeiçoamento da atenção e planejamento de novas estratégias de promoção em saúde.

RESULTADOS

Ign/Branco	Alta	Óbitos por meningite	Óbitos por outra causa	Total
82	630	113	24	849

TABELA 01 – Evolução dos casos de meningite na região norte do Brasil em 2017.

Fonte: DATASUS

Faixa etária	Ign/Branco	Alta	Óbito por meningite	Óbito por outra causa	Total
< 1 ano	12	62	11	1	86
1-9 anos	13	100	12	2	160

10-19 anos	11	139	11	2	163
20-59 anos	39	305	73	19	435
60-79 anos	7	23	7	2	39
80 e +	-	1	-	-	1
Total	82	630	113	24	849

TABELA 02- Distribuição por faixa etária da evolução dos casos de meningite na região norte do Brasil em 2017.

Fonte: DATASUS

Sexo	Ign/Branco	Alta	Óbito por meningite	Óbito por outra causa	Total
Masculino	47	373	67	15	502
Feminino	35	257	46	9	347
Total	82	630	113	24	849

TABELA 03- Distribuição de acordo com o sexo dos pacientes diagnosticados com meningite na região norte do Brasil em 2017.

Fonte: DATASUS

UF de Notificação	Ign/Branco	Alta	Óbito por meningite	Óbito por outra causa	Total
Rondônia	6	43	10	5	64
Acre	9	10	8	1	28
Amazonas	17	144	34	7	202
Roraima	13	6	2	1	22
Pará	29	386	51	6	472
Amapá	3	5	2	2	12
Tocantins	5	36	6	2	49
Total	82	630	113	24	849

TABELA 04- Distribuição por Unidade Federativa dos pacientes diagnosticados com meningite na região norte do Brasil em 2017.

Fonte: DATASUS

DISCUSSÃO

No período estudado, os dados obtidos pela pesquisa mostram um total de 849 casos confirmados de meningite na região norte do país, com 113 casos de

óbito por meningite, evidenciando uma taxa de mortalidade de 13,3%. Em todo o território brasileiro, esta taxa é de 9%, segundo dados do DATASUS.

Em relação à faixa etária, evidenciou-se uma maior taxa de prevalência entre indivíduos de 20 a 59 anos de idade, com 435 acometidos pela inflamação. No entanto, a maior taxa de mortalidade foi entre indivíduos da faixa etária de 60 a 79 anos, de 17,9%.

O sexo dos pacientes não interferiu muito significativamente nos percentuais de mortalidade, sendo esta, entre ambos, de 13,3%.

A maior taxa de mortalidade, entre os estados da região, é a do Acre (28,6%), seguido pelo Amazonas (16,8%) e pelo Amapá (16,7%).

CONCLUSÃO

Evidenciaram-se, neste estudo, 113 óbitos decorrentes de meningite, correspondendo a uma taxa de mortalidade de aproximadamente 13,3%, na região norte no ano de 2017. Notou-se, ainda, que as mortes foram mais frequentes em pessoas na faixa etária entre 60 e 79 anos, sendo a proporção de homens e mulheres equivalente. Além disso, percebe-se uma predominância percentual nas unidades federativas do Acre, Amazonas e Amapá, respectivamente.

REFERÊNCIAS

DUPANOVIĆ, B. et al. Predisposing Factors Responsible for the Occurrence of Bacterial Purulent Meningoencephalitis. **Acta Clin Croat**, v. 56, n. 1, p. 117-123, 2017. doi: 10.20471/acc.2017.56.01.17.

MASUDA, E.T. **Doença meningocócica invasiva nas capitais da Região Sul do Brasil: características e tendências.** 2018. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. doi:10.11606/T.6.2018.tde-21062018-105510.

MORAES, C. et al. Evaluation of the impact of serogroup C meningococcal disease vaccination program in Brazil and its regions: a population-based study, 2001-2013. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 4, p. 237-246, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160173>.

NAMANI, S.; MILENKOVIĆ, Z; KOČI, B. Estudo prospectivo dos fatores de risco para complicações neurológicas na meningite bacteriana infantil. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 89, n. 3, p. 256-262, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2012.10.001>.

NNADI, C. et al. Large Outbreak of Neisseria meningitidis Serogroup C - Nigeria, December 2016-June 2017. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 66, n. 49, p. 1352-1356, 2017. doi: 10.15585/mmwr.mm6649a3.

SOUZA, S.F. et al. Bacterial meningitis and living conditions. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 45, n. 3, p. 323-328, June 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822012000300009>.

ANÁLISE DO CONTÁGIO DE HEPATITE VIRAL CRÔNICA C POR TRATAMENTO CIRÚRGICO NO BRASIL NO PERÍODO DE 2010 A 2018

Data de aceite: 02/04/2020

Amanda Vallinoto Silva de Araújo

<http://lattes.cnpq.br/6213191374160613>

Giovanna Barcelos Fontenele Pereira

<http://lattes.cnpq.br/1542863799634379>

Luis Fernando Praia Rodrigues

<http://lattes.cnpq.br/1419135857782067>

Manuela Santos de Almeida

<http://lattes.cnpq.br/5572101914815418>

Narely Araújo Smith

<http://lattes.cnpq.br/0756574752849320>

Érika Maria Carmona Keuffer Cavalleiro de Macedo

<http://lattes.cnpq.br/8498243104217470>

RESUMO: Introdução: As hepatites virais são consideradas a principal causa de comorbidades hepáticas no mundo, o que as tornam um grave problema de saúde pública. O HCV é um vírus de RNA e suas principais formas de transmissão estão relacionadas ao uso de drogas, à transfusão sanguínea e à transmissão sexual. Objetivo: Identificar a incidência do contágio de HCV via ato cirúrgico nas diferentes regiões brasileiras. Métodos: Trata-se de um estudo transversal, baseado na análise de dados do SINAN, disponível no DATASUS. Foram analisados os dados de 2010 a 2018, referentes

ao contágio de Hepatite Crônica C por ato cirúrgico, nas diferentes regiões brasileiras. Resultados: Foram notificados 4.729 casos de Hepatite C adquiridos por tratamentos cirúrgicos no Brasil, de 2010 a 2018. A região Sul se destacou com 2.279 (48,19%) casos, seguido pela região Sudeste, com 2.054 (43,43%). Em oposição, a região Centro-Oeste apresentou 46 (0,97%) casos e a região Norte, 59 (1,24%). Em 2012 houve 652 (13,21%) casos de infecção por tratamentos cirúrgicos; enquanto 2018 obteve os menores valores absolutos, com 279 (5,8%) casos confirmados. Conclusão: O estudo demonstrou a maior incidência de contágio da Hepatite C em 2012. Em relação às regiões brasileiras, a região Sul apresentou os maiores valores no período analisado. Nesse contexto, demonstrou-se uma porcentagem significativa de infecção por tratamentos cirúrgicos, posto que é responsável por 3,46% dos casos de Hepatite Crônica C de 2010 a 2018.

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite C, Infecção, Cirurgia.

ANALYSIS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C
CONTAGION BY SURGICAL TREATMENT IN
BRAZIL FROM 2010 TO 2018

ABSTRACT: Introduction: Viral hepatitis are

considered the leading cause of liver comorbidities in the world, making it a serious public health problem. HCV is an RNA virus and its main forms of transmission are related to drug use, blood transfusion and sexual transmission. Objective: To identify the incidence of HCV contagion by surgery in different Brazilian regions. Methods: This is a cross-sectional study based on SINAN data analysis, available from DATASUS. Data from 2010 to 2018 were analyzed, referring to the contagion of Chronic Hepatitis C due to surgery in different Brazilian regions. Results: 4,729 cases of Hepatitis C acquired by surgical treatment in Brazil were reported from 2010 to 2018. The South region stood out with 2,279 (48.19%) cases, followed by Southeast, with 2,054 (43.43%). In contrast, the Midwest region had 46 (0.97%) cases and the North region, 59 (1.24%). In 2012 there were 652 (13.21%) cases of infection caused by surgical treatments; while 2018 obtained the lowest absolute values, with 279 (5.8%) confirmed cases. Conclusion: The study showed the highest incidence of Hepatitis C contagion in 2012. In relation to Brazilian regions, the South region presented the highest values in the analyzed period. In this context, a significant percentage of infection by surgical treatments has been demonstrated, as it accounts for 3.46% of cases of Chronic Hepatitis C from 2010 to 2018.

KEYWORDS: Hepatitis C; Infection; Surgery.

1 | INTRODUÇÃO

As hepatites virais são consideradas a principal causa de comorbidades hepáticas no mundo, o que as tornam um grave problema de saúde pública devido à grande morbimortalidade associada à infecção (VIANA et al, 2017; LINGALA e GHANY, 2015). O HCV (Vírus da Hepatite C) é um vírus de RNA da família *Flaviviridae* e se encontra principalmente no sangue de indivíduos infectados. Desse modo, as principais formas de transmissão estão relacionadas ao uso de drogas, à transfusão de sangue e/ou hemoderivados e à transmissão sexual (STRAUSS, 2001). Contudo, entre os casos rotulados como ocasionais, há uma porcentagem significativa de contágio em atos cirúrgicos, permitindo então que pacientes primariamente não infectados contraíam o HCV ao realizar tais procedimentos (GARBIN et al, 2017).

2 | OBJETIVO

Identificar a incidência do contágio de HCV via ato cirúrgico nas diferentes regiões brasileiras.

3 | MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, cujos dados foram obtidos por meio de consulta à base de dados SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação), disponibilizado pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram analisados os dados de 2010 a 2018 que relatam a incidência e as formas de contágio da Hepatite Crônica C nas diferentes regiões brasileiras, com ênfase no contágio por ato cirúrgico.

4 | RESULTADOS

Foram notificados 4.729 casos de Hepatite Crônica C adquiridos por tratamentos cirúrgicos no Brasil, de 2010 a 2018. A região Sul se destacou com 2.279 (48,19%) casos confirmados no período analisado, seguido pela região Sudeste, com 2.054 (43,43%). Em oposição, a região Centro-Oeste apresentou 46 (0,97%) casos e a região Norte, 59 (1,24%). Em 2012, houve 652 (13,21%) casos de infecção por tratamentos cirúrgicos; enquanto 2018 obteve os menores valores absolutos, com 279 (5,8%) casos confirmados.

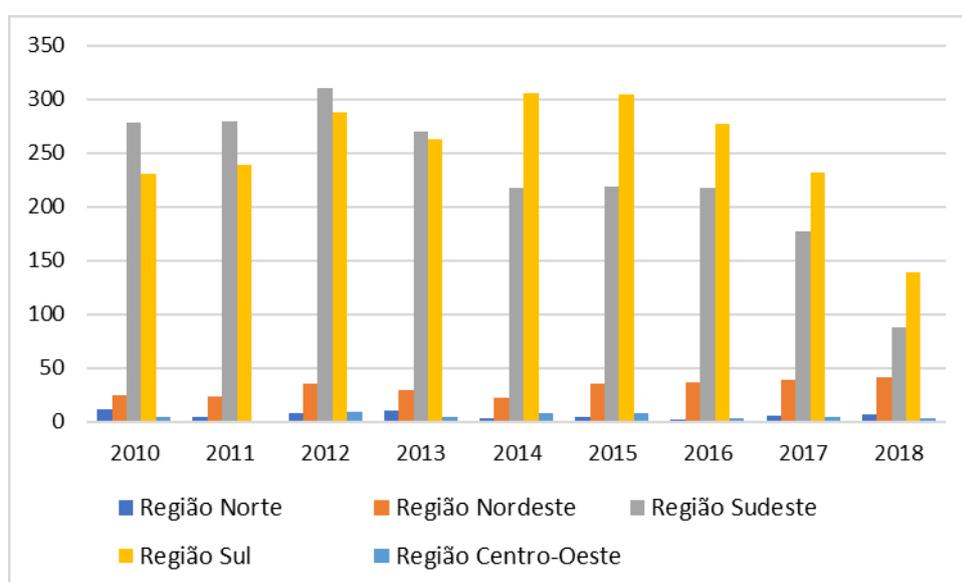


Figura 1: Contágio de Hepatite Viral Crônica C, no Brasil, de 2010 a 2018.

Fonte: Modificado de Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net.

5 | CONCLUSÃO

O estudo demonstrou a maior incidência de contágio da Hepatite Crônica C por meio de cirurgias na região Sul. Em contrapartida, a região Centro-Oeste apresentou os menores valores absolutos. Em relação aos anos, 2012 obteve uma quantidade

alarmante de casos confirmados, contrapondo 2018, com os menores números dentro do período analisado. Nesse contexto, apesar da infecção por tratamentos cirúrgicos ser rotulada como esporádica, demonstrou-se uma porcentagem alarmante, posto que é responsável por 3,46% dos casos de Hepatite Crônica C de 2010 a 2018. Dessa maneira, são necessárias medidas preventivas voltadas, principalmente, à redução da contaminação e à segurança do ato cirúrgico.

REFERÊNCIAS

GARBIN, Cléa Adas Saliba et al. **A cross sectional study regarding HCV patients knowledge about viral transmission and attitudes regarding toothbrush care.**2017.

LINGALA, Shilpa; GHANY, Marc G. **Natural history of hepatitis C.** Gastroenterology Clinics, v. 44, n. 4, p. 717-734, 2015.

VIANA, Daniel Rodrigues et al. **Hepatite B e C: diagnóstico e tratamento.** Revista de Patologia do Tocantins, v. 4, n. 3, p. 73-79, 2017.

STRAUSS, Edna. **Hepatitis C.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 34, n. 1, p. 69-82, 2001.

ANÁLISE DO PADRÃO DE FORMAÇÃO DA MATRIZ PERITRÓFICA DO VETOR DA MALÁRIA *ANOPHELES DARLINGI* COM ALIMENTAÇÃO SANGUÍNEA EM CONDIÇÕES DE LABORATÓRIO

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 05/02/2020

Rejane de Castro Simões

Universidade Federal do Amazonas – UFAM
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia
Manaus – AM
simoes.rej@gmail.com
<http://lattes.cnpq.br/6804861698877929>

Bianca Cristina Nascimento de Paula

Universidade Federal do Amazonas – UFAM
Graduação em Biotecnologia
Manaus – AM
<http://lattes.cnpq.br/9510971842557852>

Ricardo Cesar Correa Cabral

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia,
Laboratório de Malária e Dengue
Manaus – AM
<http://lattes.cnpq.br/2069985513526049>

Adriano Nobre Arcos

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul –
UFMS
Programa de Pós-Graduação em Ecologia e
Conservação
Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/1808906364554368>

Francisco Augusto da Silva Ferreira

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia –
INPA
Programa de Pós-Graduação em Ciências

Biológicas (Entomologia)

Manaus – AM

<http://lattes.cnpq.br/6253036275888670>

Edineuza Vidal dos Santos

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia,
Laboratório de Malária e Dengue
Manaus – AM
<http://lattes.cnpq.br/0766033969493049>

Carlos Alberto Praia Lima

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia,
Laboratório de Malária e Dengue
Manaus – AM
<http://lattes.cnpq.br/1586538341056704>

Thaís Melo Benchimol

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia,
Laboratório de Malária e Dengue
Manaus – AM
<http://lattes.cnpq.br/1060252304640560>

Rosemary Aparecida Roque

Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia,
Laboratório de Malária e Dengue
Manaus – AM
<http://lattes.cnpq.br/6226107929823883>

Edmar Vaz de Andrade

Universidade Federal do Amazonas – UFAM
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia
Manaus – AM
<http://lattes.cnpq.br/4691893433367918>

Rosemary Costa Pinto

Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas
– FVS

RESUMO: Ao longo do tempo os mosquitos têm ocupado uma posição como vetores de doenças, e na Amazônia se destaca o *Anopheles darlingi*, o principal vetor da malária na região. No processo adaptativo dos anofelinos, um mecanismo de defesa muito importante foi desenvolvido, conhecido como Matriz Peritrófica (MP). Nas fêmeas esta estrutura reveste o intestino médio do trato digestivo, formado após o repasto sanguíneo e sua principal função é a proteção, facilitando a digestão, além da proteção química e infecção por vírus e parasitos. O objetivo deste trabalho foi observar o processo de alimentação com sangue em *Anopheles darlingi*, analisando as diferenças no processo da dinâmica de formação da matriz peritrófica. Fêmeas do mosquito de 3 a 5 dias de idade foram alimentadas com sangue e dissecadas para a obtenção da matriz peritrófica nos intervalos de 12, 18, 24, 30, 36 e 48 horas. Os mosquitos foram alimentados com sangue em um alimentador artificial com membrana parafilm. O número total de fêmeas *A. darlingi* alimentadas foi de 260 espécimes, no qual 198 foram dissecadas e obteve-se 82 com a formação da MP bem compactada envolvendo o bolo alimentar. Nos intervalos entre 12 a 24 horas, a MP de *Anopheles darlingi*, pode ser vista bem compactada envolvendo o bolo alimentar.

PALAVRAS-CHAVE: Malária, *Anopheles*, mecanismo de defesa.

ANALYSIS OF THE FORMATION PATTERN OF THE PERITROPHIC MATRIX OF THE MALARIA VECTOR *ANOPHELES DARLINGI* WITH BLOOD FEEDING IN LABORATORY CONDITIONS

ABSTRACT: Over time, mosquitoes have occupied a position as disease vectors, and in the Amazon, *Anopheles darlingi* is the main malaria vector in the region. In the adaptive process of the anophelines, a very important defense mechanism was developed, known as Peritrophic Matrix (PM). In females, this structure lines the midgut of the digestive tract, formed after the blood meal and its main function is protection, facilitating digestion, in addition to chemical protection and infection by viruses and parasites. The aim of this work was to observe the blood feeding process in *A. darlingi*, analyzing the differences in the process of formation dynamics of the peritrophic matrix. Female mosquitoes from 3 to 5 days old were fed with blood and dissected to obtain the peritrophic matrix at intervals of 12, 18, 24, 30, 36 and 48 hours. The mosquitoes

were fed with whole blood in an artificial feeder with parafilm membrane. The total number of *A. darlingi* females fed was 260 specimens, of which 198 were dissected and 82 were obtained with the formation of well-compacted PM involving the bolus. In the intervals between 12 to 24 hours, the PM of *A. darlingi* can be seen well compacted involving the bolus.

KEYWORDS: Malaria, anopheline, defense mechanism.

1 | INTRODUÇÃO

Os mosquitos têm ocupado uma posição de importância relevante no que se refere às doenças de transmissão vetorial. Considerando a saúde humana, a proliferação de insetos vetores potencializa a transmissão de doenças, gerando impactos econômicos e de saúde pública. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, estima-se que 228 milhões de casos ocorreram em 2018, nos países endêmicos (WHO 2019).

O principal vetor da malária no Brasil é o *Anopheles darlingi*, em virtude de características bioecológicas que favorecem a transmissão da doença, em diversos locais da região Amazônica. O *A. darlingi* é altamente antropófilo, endofílico e apresenta taxas de sobrevivência maiores que de outros anofelinos (TADEI et al., 1998; FORATINNI, 2002; KISZEWSKI et al., 2004).

Segundo Tadei & Thatcher (2000), os seguintes fatores favorecem para que o *A. darlingi* seja o principal vetor dessa doença na região amazônica: I) a capacidade de adaptação neste ambiente; II) o hábito alimentar, tanto na condição de endofagia, como de exofagia; e III) acentuada antropofilia, com atividade cíclica contínua durante toda a noite, com um pico de atividade no entardecer e outro no amanhecer.

As alterações no meio ambiente, assim como o desmatamento da floresta para as atividades agrícolas, a construção de habitações precárias nas áreas de novos assentamentos, leva o homem a exposição ao vetor. Além disso, a transformação das áreas desmatadas em pastagens, assim como os garimpos de ouro e de outros minerais, são atividades que proporcionam o aumento da densidade dos vetores da malária em áreas específicas (DEANE, 1986; TADEI et al., 1988; 1998; MARQUES et al., 1994; SOUZA-SANTOS, 2002; TADEI et al., 2017). Outro fator relevante desta ordem é a construção de tanques de piscicultura, os quais se torna no habitat favorável a proliferação do *A. darlingi* é a espécie que mostra um processo adaptativos elevados a esses ambientes tornando abundante na região em diversas localidades da região amazônica (FERREIRA et al., 2015; TADEI et al., 2017; ARCOS et al., 2018).

Uma particularidade do *A. darlingi* é sua capacidade de se infectar com diferentes espécies de plasmódios, sendo analisada por meio de estudos

entomológicos, dissecação e análise das glândulas salivares e do trato digestivo desses mosquitos, que registraram a infecção pelas três espécies de *Plasmodium* que causam a malária humana no Brasil: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* e *Plasmodium malariae* (DEANE, 1986; CONSOLI E LOURENÇO-DE-OLIVEIRA 1998; TADEI & DUTARY-THATCHER, 2000; TADEI et al, 2017).

No processo adaptativo dos anofelinos, um mecanismo de defesa muito importante foi desenvolvido e que também ocorre na maioria dos insetos, foi a formação da Matriz Peritrófica (MP). Nas fêmeas esta estrutura reveste o intestino médio do trato digestivo, com sua formação, logo após a alimentação sanguínea, quando ocorre a distensão e aumento do intestino médio do *A. darlingi*. A maioria das substâncias aproveitadas pelo inseto dá-se no mesêntero, uma vez que as paredes dessa região não são revestidas de quitina (TERRA, 1990; MOSKALYK et al., 1996; JACOBS-LORENA & OO,1998; ABRAHAM & JACOBS-LORENA, 2004; SMITH et al., 2014).

Considerando a complexa interação das principais funções da matriz peritrófica pode-se destacar a proteção contra a abrasão, nas paredes do intestino, facilitando a digestão, além da proteção química contra possíveis agentes tóxicos e também a proteção contra a infecção por vírus e parasitos. Outro aspecto relevante é que o plasmódio, para iniciar o ciclo esporogônico no mosquito, precisa atravessar a matriz peritrófica, um ponto estratégico para que o parasito complete o seu ciclo de desenvolvimento no mosquito. Desta forma, esta etapa do processo pode se constituir em uma fase relevante no mecanismo de controle da transmissão da doença (HEGEDUS et al., 2009; RÍOS-VELASQUEZ et al., 2013; PIMENTA et al., 2015).

Esta estrutura possui poros que permitem o livre fluxo de moléculas pequenas, mas restringem o acesso de moléculas grandes, bactérias e partículas alimentares, impedindo assim o contato do bolo alimentar com as células do mesêntero (GULLAN & CRANSTON, 2007). Segundo Lehane (1997), Wang e Granados (2001) e Abraham e Jacobs-Lorena (2004), são três as principais funções atribuídas à MP: prevenir ou reduzir a invasão de patógenos, que ultrapassam a armadura cibarial; modular a digestão do sangue após o repasto; proteger as células epiteliais de danos mecânicos e químicos.

AMP é uma membrana semipermeável, constituída por uma mistura de quitina, proteínas, glicoproteínas e proteoglicanos, que recobre todo o epitélio (LEHANE, 1997). A modificação do epitélio do intestino médio (mesêntero) e a formação da MP, após uma alimentação sanguínea, provoca mudanças das moléculas de proteínas relacionadas à imunidade inata, citoesqueleto, enzimas do metabolismo, expressão gênica, digestão e degradação da hemoglobina. (OKUDA et al., 2005, DEVENPORT et al., 2005, CÁZARES-RAGA et al., 2014).

De acordo com Okuda et al (2005), analisando a morfologia e constituição enzimática do intestino médio de *A. darlingi* alimentados com sangue, o repasto sanguíneo provoca uma grande distensão do intestino médio, fazendo com que as células digestivas e seus núcleos fiquem achatados. Essa informação só foi possível constatar por meio da microscopia eletrônica, no qual observou a morfologia da Matriz Peritrófica. Diferenças temporais ocorrem a cinética da síntese e secreção de protease e formação da MP em anofelinos (BAIA-DA-SILVA et al., 2018).

Vários estudos mostraram que cada espécie de *Anopheles* tem um período de tempo em que o sangue é digerido e os parasitas completam seu desenvolvimento para o oocisto, antes de serem destruídos pelas enzimas digestivas (OKUDA, 2005; BAIA-DA-SILVA et al., 2018). Neste trabalho descrevemos a análise do processo de formação da MP em *Anopheles darlingi* em diferentes intervalos de tempo com alimentação sanguínea, em condições controladas de laboratório.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Coleta dos Mosquitos

Os mosquitos fêmeas adultos foram capturados no primeiro semestre de 2017, na região peri-urbana da zona Leste de Manaus, no intra e peridomicílio, por meio da técnica de captura manual, em dois pontos - Sítio Raifran e Cristo Vive e transportados para o insetário do Laboratório de Malária e Dengue do INPA para oviposição, com autorização do SISBIO – processo 21264-5, validade de 08/2013 a 08/2020.

2.2 Oviposição de *Anopheles darlingi*

Após a coleta as fêmeas foram colocadas em copos de 500 mL, vedado com uma malha fina e elástico para o repasto sanguíneo. A alimentação sanguínea foi realizada utilizando um hamster (*Mesocricetus auratus*) anestesiado com 0,1 mL de cloridrato dexilazina a 2% e 0,3 mL de cloridrato de S(+) cetamina via intramuscular (Aprovado CEUA/INPA026/2017). Após o hamster ter sido anestesiado completamente, o animal foi colocado sobre o copo parafinado, com o ventre em contato com a malha, por onde as fêmeas de *Anopheles darlingi* se alimentaram. O hamster permaneceu nesta posição durante 30 minutos, tempo suficiente para ocorrer o repasto sanguíneo e depois foram transferidos para copos individuais, para desova.

2.3 Montagem das desovas

Em seguida as fêmeas foram individualizadas para postura em copos

plásticos de 100mL, contendo algodão úmido no fundo recoberto com papel de filtro. Durante as desovas, as fêmeas depositavam os ovos sobre o papel de filtro umedecido com água, que posteriormente foram mantidas em câmara úmida, em uma caixa de isopor (Figura 1). No terceiro dia após a montagem das desovas, as caixas são abertas, e cada copo que teve postura dos ovos foram identificados com o auxílio das chaves dicotômicas especializadas, propostas por COVA-GARCIA e SUTIL (1977).

Ovos provenientes da postura das fêmeas foram colocadas em bacias retangulares (24 x 18 x 6 cm), forradas com papel-filtro nas laterais internas, mantidos por 4 a 5 dias após o início da postura, evitando colocar um número excessivo de ovos por bacia, utilizando-se o procedimento-padrão do laboratório (Figura 2).



Figura 1. Desovas mantidas em câmara úmida.



Figura 2. Bacia com desovas de *A. darlingi*.

2.4 Acompanhamento dos instares larvais

Após a eclosão, as larvas foram colocadas em recipientes plásticos com água e alimentadas com ração triturada (Tetramin® e Ração para roedores – Teklab Global 18%), na proporção 1:1 até a emergência dos adultos. Essa ração foi padronizada no Laboratório de Malária e Dengue do INPA e as larvas foram mantidas em insetário com temperatura de $28^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa entre $80 \pm 2\%$. As bacias eram limpas e adicionado água limpa para repor o volume. À medida que as larvas chegavam ao quarto instar L4, eram transferidas para bacias redondas de plástico (14x19x5), nesta fase elas se alimentam menos até a fase de pupa.

No segundo dia da emergência dos mosquitos, estes foram transferidos para copo de alimentação, deixando somente as fêmeas, onde foram mantidas em BOD até o momento da alimentação sanguínea.

2.5 Formação da MP com alimentação artificial

Na utilização do sangue para este procedimento, obtivemos a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal do Amazonas - CAAE: 66467417.6.0000.5020. Na alimentação foram usadas fêmeas de mosquitos de três a cinco dias de idade da geração F1, que permaneceram 12h sem alimento de água açucarada a 10%, para estimular o repasto sanguíneo.

No procedimento da indução da formação da MP, foram usados alimentadores de vidro compostos por uma cavidade central tubular, fechada na parte inferior por uma membrana através da qual os mosquitos se alimentaram. Ao redor desse tubo encontra-se uma câmara conectada por mangueiras a um banho maria que permite a circulação de água a 39°C, para manter o sangue aquecido (Figura 3) (MOSKALYK et al., 1996; DINGLASAN et al., 2009; RIOS-VELASQUEZ et al., 2013).

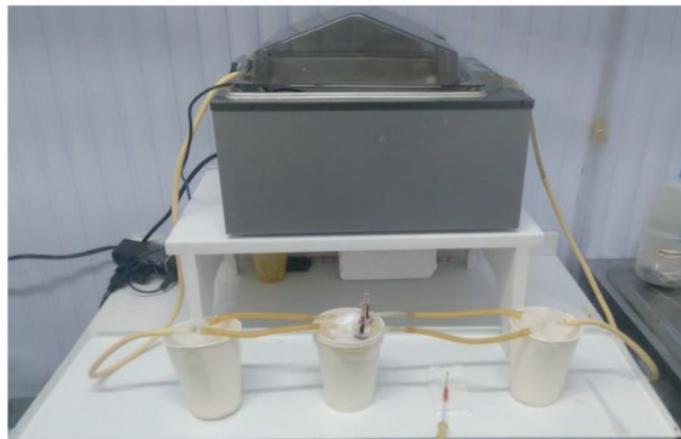


Figura 3. Alimentação artificial.

Após a alimentação artificial, as fêmeas que apresentaram distensão abdominal (que fizeram o repasto sanguíneo), foram separadas em novos copos e transportadas para a BOD, na temperatura de 27°C e umidade de 80% (SIMÕES, 2010). Nos copos foram colocados algodões embebidos com água açucarada, até o momento de dissecar os espécimes, obedecendo os intervalos de dissecação: 12h, 18h, 24h, 30h, 36h e 48h.

2.6 Dissecação e preparo das imagens

No desenvolvimento desse tópico foram separadas cinco fêmeas por copo e levadas ao freezer -20°C, para anestésias/adormecer por 3 a 5 minutos. Após isto, foram retiradas as asas e pernas das mesmas, com auxílio de pinças, estiletes e do estereomicroscópio. Em seguida, foi adicionada em placa escavada 1 gota de PBS 10X, pH 7.2 e, com o uso da pinça, foi possível transferir o mosquito para o poço da placa. Em estereomicroscópio, foi removido com um estilete, o último

segmento abdominal posterior para liberar o intestino inteiro, fazendo uma incisão do exoesqueleto ventral do tórax, para expor o intestino médio. Usando um segundo estilete, foi puxado no ápice do abdômen, até o intestino e túbulos de malpighi, também ficaram totalmente expostos. As imagens dos intestinos inteiros com a MP foram fotografados por meio de câmera - modelo Zeiss ICc 1, acoplada em um estereomicroscópio Zeiss 2000C.

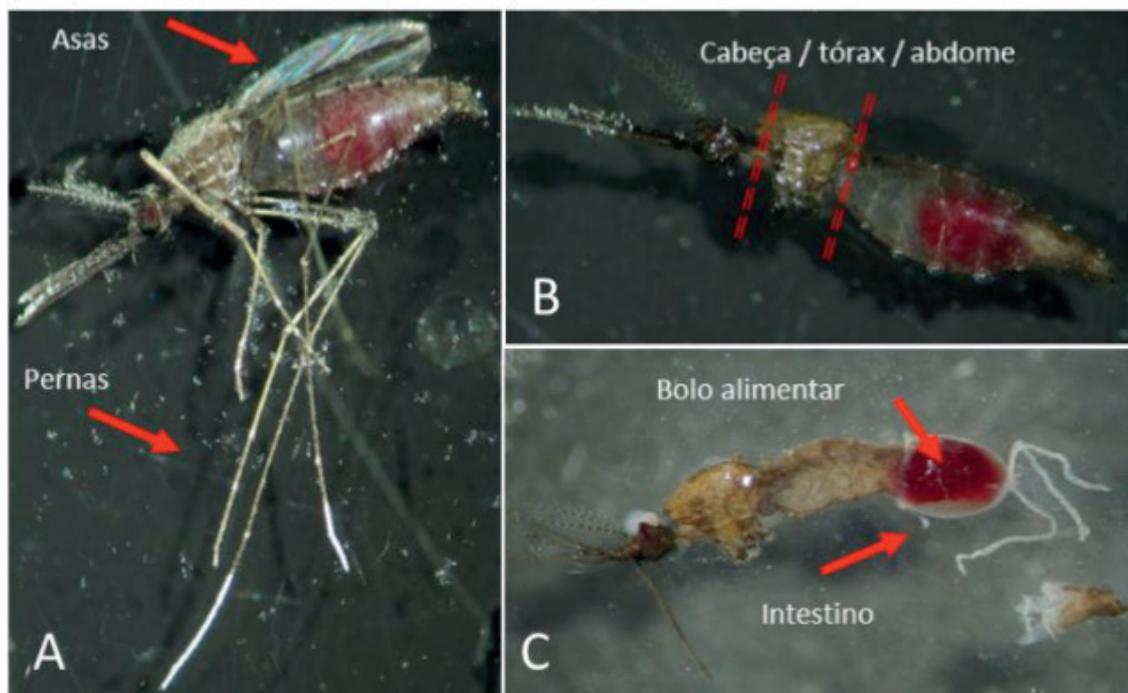


Figura 4. Preparo da fêmea alimentada para dissecação. A. Fêmea após alimentação; B. Sem asas e pernas (cabeça, tórax e abdome); C. Retirada do intestino

2.7 Análise dos dados

Foi quantificado o total de fêmeas na qual foi observada a formação da matriz peritrófica, segundo os intervalos de tempo (h) acima mencionados. Foi registrado também o intervalo (h) que teve início a degradação da matriz peritrófica anteriormente formada. Os dados obtidos foram submetidos a análise de regressão linear para avaliar a possível relação entre tempo (h) x formação da matriz e tempo (h) x degradação da matriz, por meio do software BioEstat 5.0.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados de densidade de *A. darlingi* foram elevados nas duas localidades de coleta. Desta forma dos espécimes obtidos da oviposição, foram utilizadas 260 fêmeas da geração F1 na alimentação sanguínea e dissecadas 198, para analisar a formação e a degradação da matriz peritrófica.

Segundo Lehane (1997), o intestino médio dos mosquitos é o local da digestão

e absorção do sangue, sendo que o tempo necessário para os mosquitos do gênero *Anopheles*, *Aedes* e *Culex* o processo digestivo do sangue pode variar entre 60 e 70 horas. Este processo pode ser influenciado pela temperatura do ambiente, o tipo e a quantidade de sangue ingerida, entre outros fatores.

Em *A. darlingi* foi observada a formação da MP no período de 18 a 24h, após alimentação. A ingestão intensa pelo mosquito na alimentação provoca a formação de um volume na parte interna do intestino médio, o que induz à formação da MP.

Nos intervalos de dissecação foram observadas a cinética de formação da MP, considerando que em 12 horas o bolo alimentar, começa a ser envolvido por uma fina membrana; em 18 horas a MP fica mais espessa envolvendo o alimento, em 24 horas o bolo alimentar é envolvido por uma camada mais grossa; após 24 horas essa camada vai se degradando (Figuras 5 a 10).

Okuda et al. (2005) descreveram para outros anofelinos, que a distensão do intestino provoca a secreção de grânulos armazenados nas células digestivas. Esses grânulos contêm precursores da MP e enzimas digestivas (DEVENPORT et al., 2004). Essas alterações morfológicas podem se associar às células, para sintetizar essas enzimas digestivas.



Figura 5. Dissecção 12h.

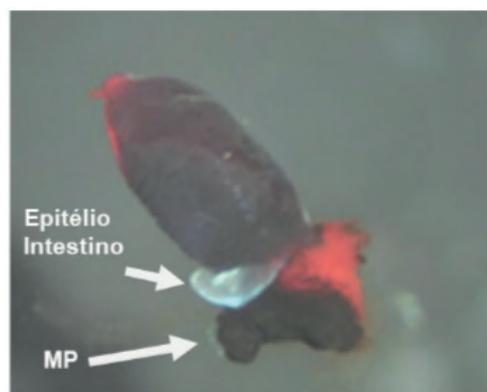


Figura 6. Dissecção 18h.



Figura 7. Intestino envolvendo o bolo alimentar – 24h.



Figura 8. Intestino médio dissecado com exposição da matriz peritrófica - 24h.

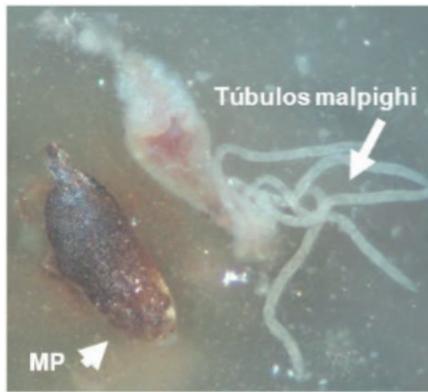


Figura 9. Dissecção 36h.

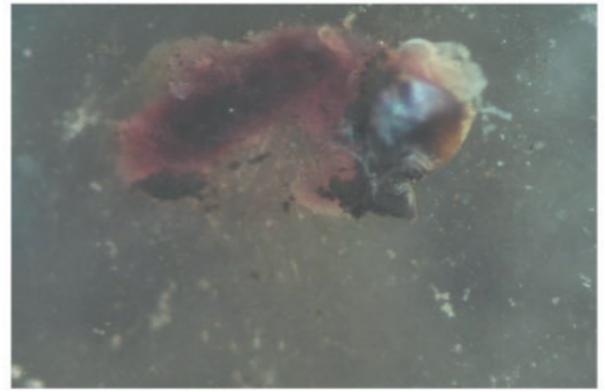


Figura 10. Dissecção 48h.

Na figura 10 constam, os horários de dissecção: 6h, 12h, 18h, 24h, 30h, 36h e 48h. Desta forma, na coluna azul estão representadas as 198 fêmeas dissecadas. A coluna vermelha retrata-se a formação da MP com 82 fêmeas, e o início da formação entre 12 e 24h, envolvendo o bolo alimentar, tornando bem compacta em 24 horas. A degradação da MP, coluna verde, começou a ser observada entre 30h até 48h, após a alimentação.

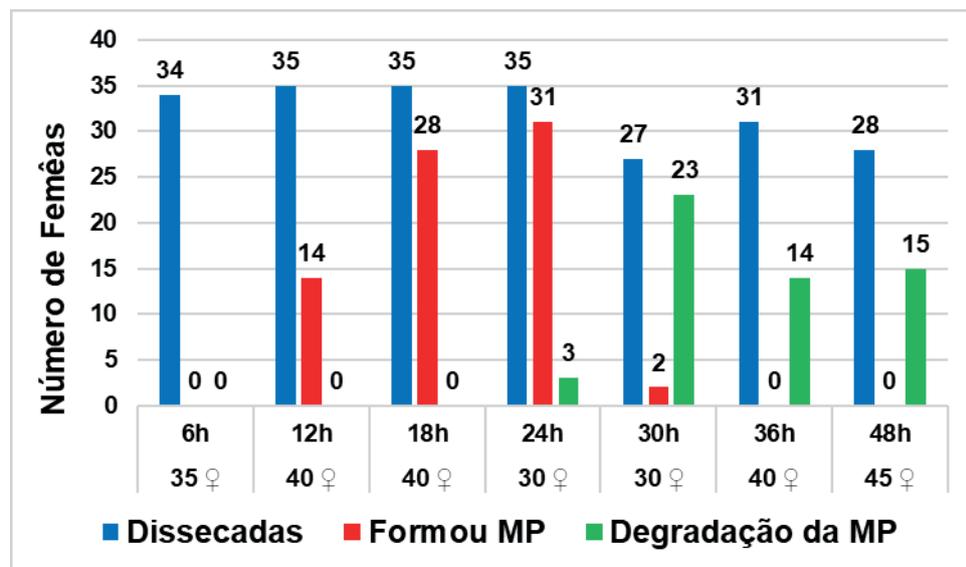


Figura 10. Número de mosquitos dissecados em intervalos de horas
 Legenda: ♀ Fêmeas alimentadas.

Segundo Cázares-Raga et al. (2014), analisando a formação da matriz peritrófica em *A. albimanus*, constataram que o início deste processo foi a partir de 6h após a alimentação sanguínea. No entanto para *A. darlingi* diferentemente do observado neste estudo, onde só foi possível analisar a formação no intervalo entre 12h a 24h, após a alimentação sanguínea. Os dados obtidos neste estudo assemelham-se ao resultado de Okuda et al. (2005), considerando o intervalo de formação da matriz.

De acordo com os resultados obtidos a partir da análise de regressão não foi observado relação entre tempo e formação da matriz peritrófica ($r^2=0.06$) num intervalo de 48h. Porém, foi observado correlação positiva entre tempo e degradação da matriz peritrófica ($r^2=0.6$), ou seja, quando maior o intervalo para dissecação maior será a quantidade de fêmeas com matriz peritrófica em fase de degradação.

4 | CONCLUSÃO

Os dados obtidos nesse trabalho constataram que o tempo de formação da matriz peritrófica em *A. darlingi*, ocorre entre 12 e 24 horas após alimentação. Desta forma verifica-se que existem diferenças na dinâmica de formação da MP, entre as espécies de anofelinos, cujos dados necessitam de observações considerando intervalos menores relativos a cada espécie isoladamente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os técnicos e parceiros de pesquisa do Laboratório de Malária e Dengue do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia. Aos projetos e agências financiadoras do Laboratório de Malária e Dengue: CAPES, FAPEAM, FVS, CNPq, FINEP.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, E.G.; JACOBS-LORENA, M. Mosquito midgut barriers to malaria parasite development. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, 34:667–671, 2004.
- ARCOS, A.N.; FERREIRA, F.A.S.; CUNHA, H.B.; TADEI, W.P. Characterization of artificial larval habitats of *Anopheles darlingi* (Diptera: Culicidae) in the Brazilian Central Amazon. **Revista Brasileira de Entomologia**, 62(4), 267-274, 2018.
- BAIA-DA-SILVA, D.C.; ORFANÓ, A.S.; NACIF-PIMENTA, R.; MELO, F.F.; SIMÕES, S.; CABRAL, I.; LACERDA, M.V.G.; GUERRA, M.G.B.; MONTEIRO, W.M.; SECUNDINO, N.F.C.; PIMENTA, P.F. P. The Midgut Muscle Network of *Anopheles aquasalis* (Culicidae, Anophelinae): Microanatomy and Structural Modification After Blood Meal and *Plasmodium vivax* (Haemosporida, Plasmodiidae) Infection. Morphology, Systematics, Evolution. **Journal of Medical Entomology**, XX(X), 1–11, 2018.
- CÁZARES-RAGA, F.E.; PARRA-TORRES, N.M.; KOURI, J. B. Proteomic analysis of rat cartilage: the identification of differentially expressed proteins in the early stages of osteoarthritis. **Proteome Science**, 12: 55, 2014.
- CONSOLI, R.A.G.B.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. Editora FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 228p,1998.
- COVA-GARCÍA, P.; SUTIL, E. *Claves Gráficas para la Clasificación de Anofelinos de Venezuela*, **Escuela de Malariología y Saneamiento Ambiental, Maracay**, Venezuela, 92. 1977.

- DEANE, L.M. Malaria vectors in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 81 (suppl.II): 5-14, 1986.
- FERREIRA, F.A.S.; ARCOS, A.N.; SAMPAIO, R.T.M.; RODRIGUES, I.B.; TADEI, W.P. Effect of *Bacillus sphaericus*, Neide on *Anopheles* (Diptera: Culicidae) and associated insect fauna in fish ponds in the Amazon. **Revista Brasileira de Entomologia**. 59, 234–239. 2015.
- DEVENPORT, M.; FUJIOKA, H.; DONNELLY-DOMAN, M.; SHEN, Z.; JACOBS-LORENA, M. Storage and secretion of Ag-Aper14, a novel peritrophic matrix protein, and Ag-Muc1 from the mosquito *Anopheles gambiae*. **Cell Tissue Res.**, 320: 175-185. 2005.
- DINGLASAN, R.R.; DEVENPORT, M.; FLORENS, L.; JOHNSON, J.R.; MCHUGH, C.A.; DONNELLY-DOMAN, M.; CARUCCI, D.J.; YATES, J.R.; JACOBS-LORENA, M. The *Anopheles gambiae* adult midgut peritrophic matrix proteome. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, 39:125-134, 2009.
- FORATTINI, O.P. **Culicidologia Médica**. Volume 2. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo. 2002.
- GULLAN, P.J.; CRANSTON, P.S. **Os insetos: um resumo de entomologia**. Editora Roca, 3a Edição. São Paulo. 2007.
- HEGEDUS, D., ERLANDSON. M., GILLOTT. C., TOPRAK. U. New Insights into Peritrophic Matrix Synthesis, Architecture, and Function. **Ann. Rev. Entomol.**, 54: 285-302, 2009.
- JACOBS-LORENA M, OO M. The peritrophic matrix of insects. In: Beaty Barry J, Marquardt William C, editors. **The biology of disease vectors**. University Press of Colorado. p. 318 –32. 1996.
- KISZEWSKI, A.; MELLINGER, A.; SPIELMAN, A.; MALANEY, P.; SACHS, S.R.; SACHS, J. A global index representing the stability of malaria transmission. **American Journal of Tropical Medical Hygiene**, 70: 486-498, 2004.
- LEHANE, M.J. Peritrophic matrix structure and function. **Annual Review of Entomology**, 42: 29-37, 1997.
- MARQUES, A.C; CARDENAS, H. Combate da malária no Brasil: evolução, situação atual e perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 27: 91-108, 1994.
- MOSKALYK, L.A.; OO, M.M.; JACOBS-LORENA, M. Peritrophic matrix proteins of *Anopheles gambiae* and *Aedes aegypti*. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, 5, 261–268, 1996.
- OKUDA, K.; CAROCI, A.; RIBOLLA, P.; MARINOTTI, O.; BIANCHI, A.G.; BIJOVSKY, A.T. Morphological and enzymatic analysis of the midgut of *Anopheles darlingi* during blood digestion. **Journal of Insect Physiology**, 51: 769-776, 2005.
- PIMENTA, P.F.P; ORFANO, A.S.; BAHIA, A.C.; DUARTE, A.P.M.; RÍOS-VELÁSQUEZ, C.M.; MELO, F.F.; PESSOA, F.A.C.; OLIVEIRA, G.A.; CAMPOS, K.M.M.; VILLEGAS, L.M.; RODRIGUES, N.B.; NACIF-PIMENTA, R.; SIMÕES, R.C.; MONTEIRO, W.M.; AMINO, R.; TRAUB-CSEKO, Y.M.; LIMA, J.B.P.; BARBOSA, M.G.V.; LACERDA, M.G.V.; TADEI, W.P.; SECUNDINO, N.F.C. An overview of malaria transmission from the perspective of Amazon *Anopheles* vectors. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro: 1-25, 2015.
- RIOS-VELÁSQUEZ, C.M.; MARTINS-CAMPOS, K.M.; SIMÕES, R.C.; IZZO, T.; DOS SANTOS, E.V.; PESSOA, F.A.C.; LIMA, J.B.P.; MONTEIRO, W.M.; SECUNDINO, N.F.C.; LACERDA, M.V.G.; TADEI, W.P.; PIMENTA, P.F.P. Experimental *Plasmodium vivax* infection of key *Anopheles* species from the Brazilian Amazon. **Malaria Journal**, 12: 460, 2013.
- SOUZA-SANTOS, R. Distribuição sazonal de vetores da malária em Machadinho d’Oeste, Rondônia,

Região Amazônica, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, 18(6): 1813-1818, 2002.

SIMÕES, R.C. Proteínas e indução experimental da matriz peritrófica de *Anopheles darlingi* root, 1926, principal vetor da malária na Amazônia, Brasil. Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia de Recursos Naturais da Universidade do Estado do Amazonas. 2010.

SMITH, R.C.; VEGA-RODRÍGUEZ, J.; JACOBS-LORENA, M. The *Plasmodium* bottleneck: malaria parasite losses in the mosquito vector. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 109: 644-661, 2014.

TADEI, W.P.; SANTOS, J.M.M.; COSTA, W, L, S.; SCARPASSA, V.M. Biologia de anofelinos amazônicos. XII. Ocorrência de espécies de *Anopheles*, dinâmica da transmissão e controle da malária na zona urbana de Ariquemes (Rondônia). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 30:221-251, 1988.

TADEI, W.P.; THATCHER, B.D.; SANTOS, J.M.M, SCARPASSA V.M.; RODRIGUES, I.B.; RAFAEL M.S. Ecologic observations on Anopheline vectors of malaria in the Brazilian Amazon. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 59:325-35, 1998.

TADEI, W.P.; DUTARY-THATCHER, B. Malaria vectors in the Brazilian Amazon: of the subgenus *Nyssorhynchus* (1). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 42: 87-94, 2000.

TADEI, W. P.; RODRIGUES, I.B.; RAFAEL, M.S.; SAMPAIO, R.T.M.; MESQUITA, H. G.; PINHEIRO, V. C. S.; ZEQUI, J. A. C.; ROQUE, R. A.; SANTOS, J. M. M. Adaptative process, control measures, genetic background, and resilience of malária vectors and environmental changes in the Amazon region. **Hydrologia**, n.789, p. 179-2017.

TERRA, W.R. Evolution and function of insect peritrophic membrane. **Ciência e Cultura**, 48: 317-24, 1990.

WANG, P., GRANADOS, R.R. Molecular structure of the peritrophic membrane (PM): identification of potential PM target sites for insect control. **Archives of Insect Biochemistry and Physiology**, 47: 110-8, 2001.

WHO. World Health Organization. **World Malaria Report**. 2019

(<https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>). Acesso em: 13/01/2020.

ANÁLISE *in silico* DA VARIABILIDADE PROTEICA DA HSP83 PARA O SORODIAGNÓSTICO ELISA DE LEISHMANIOSES

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 30/12/2019

Ciências Biológicas e da Saúde

Marabá – Pará

<http://lattes.cnpq.br/5081385321827179>

João Alphonse Apóstolo Heymbeeck

Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Marabá – Pará

<http://lattes.cnpq.br/2415901488012641>

Karem Beatriz de Oliveira Mantena

Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Marabá – Pará

<http://lattes.cnpq.br/5727079970207769>

Marco Antônio Lucena da Motta

Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Marabá – Pará

<http://lattes.cnpq.br/9927094544440935>

Katharyna Alexandra Lins Lima

Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Marabá – Pará

<http://lattes.cnpq.br/5853536252871901>

Ana Paula de Sousa Araújo

Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Marabá – Pará

<http://lattes.cnpq.br/8244086711255487>

Sávio Pinho dos Reis

Universidade do Estado do Pará, Centro de

RESUMO: As semelhanças entre as manifestações das leishmanioses que podem dificultar o diagnóstico clínico também influenciam na ocorrência de reações falso-positivas. Frente a isso, no ensaio imunoenzimático (ELISA), surge a possibilidade de utilização de um antígeno mais específico para a identificação dos protozoários, sendo um desses a proteína recombinante HSP83. O estudo objetivou analisar a possível influência da variabilidade proteica da HSP83 do gênero *Leishmania* no teste ELISA para a determinação desta como antígeno diagnóstico espécie-específico. Foi desenvolvido estudo de análise *in silico* utilizando ferramentas de bioinformática e softwares gratuitos para o alinhamento de sequências proteicas de HSP83 de espécies do gênero *Leishmania*, foram elas o banco de dados NCBI e os programas UniProt, BLAST e MEGA. Nenhum dos alinhamentos simples apresentou valor de identidade menor que 92% e o alinhamento múltiplo correspondeu a 89.64%. A árvore filogenética formou ramo mostrando maior proximidade de *L. infantum* com *L. major*.

Assim, sendo cada espécie responsável por causar um tipo de leishmaniose, o fato de existirem sequências tão conservadas influencia a ideia de que os epítomos da HSP83 a serem identificados pelos anticorpos no teste ELISA não permitam especificamente a diferenciação de qualquer das proteínas no gênero. Infere-se, portanto, que a proteína HSP83, apesar de possibilitar diagnósticos sorológicos de leishmaniose com reatividade cruzada insignificante em relação a outros gêneros, não pode ser definida como indicada para a utilização em um diagnóstico espécie-específico.

PALAVRAS-CHAVE: Bioinformática. Biotecnologia. *Leishmania*. Proteínas de Choque Térmico.

HSP83 PROTEIN VARIABILITY ANALYSIS FOR ELISA SERODIAGNOSIS OF LEISHMANIASIS

ABSTRACT: The similarities between the manifestations of leishmaniasis that can make clinical diagnosis difficult also influence the occurrence of false positive reactions. Given this, in the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), is possible use a more specific antigen for the identification of the etiological agent, which is the recombinant protein HSP83. The objective of this study was to analyze the possible influence of the protein variability of the *Leishmania* genus HSP83 on the ELISA for the determination of this as a species-specific diagnostic antigen. An *in silico* analysis study was developed using bioinformatics tools and free software for the alignment of HSP83 protein sequences of species on the genus *Leishmania*, they were the NCBI database and the UniProt, BLAST and MEGA programs. None of the simple alignments presented an identity value of less than 92% and the multiple alignment corresponded to 89.64%. The phylogenetic tree showed greater proximity of *L. infantum* with *L. major*. Thus, with each species being responsible for causing a type of leishmaniasis, the fact that there are such conserved sequences influences the idea that HSP83 epitopes to be identified by antibodies in the ELISA do not specifically allow differentiation of any of the proteins in the genus. It is inferred that the protein HSP83, despite allowing serological diagnoses of leishmaniasis with insignificant cross-reactivity in relation to other genera, cannot be defined as indicated for use in a species-specific diagnosis.

KEYWORDS: Bioinformatics. Biotechnology. *Leishmania*. Heat Shock Proteins.

1 | INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença parasitária ocasionada por protozoários do gênero *Leishmania*. Apresenta-se de duas formas distintas: a dermatrópica, que pode ainda ser classificada como cutânea, cutânea difusa ou mucocutânea, e a visceral (BARBOSA, 2005). As formas dermatrópicas são causadas, principalmente, pelos agentes *Leishmania braziliensis*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania guyanensis*,

Leishmania major, *Leishmania tropica* e *Leishmania aethiopica*. Enquanto a forma visceral é causada pelos agentes *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*. Ambas acometem humanos e animais não humanos, sendo mais comuns em roedores e canídeos, e são vetorizadas pela fêmea de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* (NEVES, MELO & LINARDI, 2011).

Epidemiologicamente, é classificada como endêmica, atingindo cerca de 100 países no mundo. Na América Latina, a maioria dos países tem grande incidência, e isso se deve ao fato de que grande parte deles está contida entre os trópicos, ou seja, apresenta clima favorável à proliferação de vetores. Tal ideia enfatiza o fato de que, mesmo sendo um grave problema de saúde pública, o controle é deficiente e complexo, acabando por proporcionar um aumento de novos casos a cada ano, com perspectiva de acometimento de novas áreas também (GALDINO, 2004). No Brasil, há incidência em todas as regiões, com exceção dos estados do sul (FUNASA, 2000). As maiores se encontram nas regiões norte e nordeste, onde as condições precárias de saneamento e atenção básicas, adjuntas a um grande abono intelectual de determinadas populações, por exemplo, em áreas menos assistidas das cidades, contribuem para a manutenção dos ciclos de reprodução dos vetores e consequente transmissão a intermediários (BARBOSA, 2005).

Em adição a essa problemática, a existência simultânea de casos isolados e de surtos de Doença de Chagas Aguda (DCA) na região Norte do Brasil (91,1% dos casos registrados no país) também é um fator preocupante, haja vista que, em muitas áreas, pode ser somada à endemicidade das leishmanioses. Tal perspectiva é um grande perigo, pois essas parasitoses, em vários casos, apresentam sinais e sintomas muito semelhantes, e isso implica a necessidade de um diagnóstico capaz de diferenciá-las (BRASIL, 2015; MATOS *et al.*, 2015). Para tentar solucionar esse impasse, proteínas recombinantes têm sido utilizadas como potenciais alvos diagnósticos, uma delas é a HSP83, que é uma proteína de choque térmico - do inglês, Heat Shock Protein - responsável, entre outras funções, pelo dobramento, síntese, montagem e degradação de proteínas (CASTRO *et al.*, 2013).

Na defesa do organismo, o nível de HSP pode ser aumentado em resposta a um estresse osmótico ou oxidativo ou a um aumento de temperatura, por exemplo. Nesses casos, o aumento de HSP trabalha para a síntese e amadurecimento de novas proteínas, que substituem aquelas prejudicadas por determinado estresse metabólico (BUKAU, WEISSMAN & HORWICH, 2006). Desse modo, a HSP83 é evidenciada como indutora de respostas imunológicas humorais - realizadas pelos linfócitos T e B, sendo antígeno imunodominante já reconhecido, por exemplo, pelos soros de pacientes com leishmaniose tegumentar. Daí a ideia de que a HSP83 é antígeno possível para o diagnóstico (KAUR & KAUR, 2012). Hoje, o teste ELISA é um dos ensaios sorológicos utilizados para estudos e diagnóstico de leishmaniose,

e, apesar de apresentar casos de reações falso-positivas, continua a ser indicado porque possui alta sensibilidade (de 71 a 100%) e grande valor preditivo, com especificidade de 85 a 100%. A técnica usada é o ELISA *Indireto*, que se utiliza de um antígeno para perceber se há a presença de anticorpos correspondentes. No entanto, a grande questão ainda é encontrar um antígeno suficientemente capaz de realizar o diagnóstico correto e de proporcionar o reconhecimento espécie-específico com o mínimo de interferências (CELESTE *et al.*, 2014; FERREIRA *et al.*, 2013; LUCIANO *et al.*, 2009).

Tudo isso tendo em vista que as semelhanças entre as manifestações das doenças que podem dificultar o diagnóstico clínico, também influenciam na ocorrência de reações falso-positivas, sendo a reatividade cruzada em testes sorológicos geralmente decorrente da similaridade entre os parasitas nos testes que utilizam a forma promastigota como antígeno bruto. Frente a isso, no ensaio imunoenzimático (ELISA), a proteína recombinante HSP83, presente no gênero *Leishmania*, surge como possível alternativa (CELESTE *et al.*, 2004). Assim o presente estudo se justifica pela necessidade de determinação de um antígeno capaz de possibilitar um diagnóstico espécie-específico rápido e confiável. Afinal, cada espécie possui suas próprias características, podendo estar envolvidas em diferentes manifestações clínicas, e a identificação correta do agente etiológico é fundamental para o tratamento adequado e controle das doenças. No geral, o objetivo foi analisar a possível influência da variabilidade proteica da HSP83 do gênero *Leishmania* no ensaio imunoenzimático (ELISA) para a determinação desta como antígeno diagnóstico espécie-específico.

2 | METODOLOGIA

O estudo desenvolvido é caracterizado como estudo de análise computacional (*in silico*), feito utilizando ferramentas e *softwares* gratuitos ou de acesso livre. A ideia principal foi alinhar as sequências proteicas de HSP83 de cada espécie de *Leishmania* disponível para avaliar se há probabilidade desta ser utilizada como um antígeno espécie-específico em testes sorológicos.

2.1 Busca de sequências

As buscas das sequências gênicas e, posteriormente, proteicas das espécies foram realizadas através do banco de dados *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), sendo realizadas em espécies do gênero *Leishmania*. As sequências de interesse estão descritas na tabela 1. O critério para a escolha das sequências foi selecionar uma de cada espécie presente no banco de dados, sendo

que, cada uma dessas necessitava possuir mais de 2000 pb. Todas as sequências com menos de 2000 pb foram excluídas. Isso porque o gene possui aproximadamente 2100 nucleotídeos e, então, a probabilidade da sequência estar completa é maior quando a quantidade de nucleotídeos se encontra acima de 2000 (VERLI, 2014).

Espécie	Identificador
<i>Leishmania major</i>	5654409
<i>Leishmania infantum</i>	10966111
<i>Leishmania panamensis</i>	22578190
<i>Leishmania donovani</i>	13392256
<i>Leishmania braziliensis</i>	5418737
<i>Leishmania mexicana</i>	13453799

Tabela 1. Espécies selecionadas para o estudo com seus respectivos identificadores presentes no banco de dados NCBI.

2.2 Alinhamento das sequências e análise de similaridade

As sequências foram alinhadas e visualizadas em 3 programas, cada um com o objetivo de obter um resultado diferente. A primeira parte foi feita utilizando o algoritmo e aplicativo Basic Local Alignment Search Tool (BLAST), no qual foram realizados os alinhamentos simples entre as sequências padrão (*query*) e as demais sequências. As sequências padrão escolhidas foram aquelas das espécies *Leishmania infantum* e *Leishmania braziliensis*, tendo como base estudos experimentais descritos na literatura. A segunda parte foi a obtenção do percentual do alinhamento múltiplo (entre todas as sequências selecionadas), realizado no *software* Universal Protein (UniProt). A terceira parte foi o alinhamento múltiplo realizado com a finalidade de obter a árvore filogenética de tais sequências proteicas, feita no programa Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA), e no qual foi utilizado uma sequência externa ao gênero como *outgroup* (ALTSCHUL *et al.*, 1997; KUMAR *et al.*, 2018; VERLI, 2014).

2.3 Análise dos dados obtidos

Para a realização da análise dos dados obtidos, foram utilizadas referências bibliográficas que atestaram a veracidade das inferências relacionadas a aspectos de similaridade de sequências e do diagnóstico.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A alta especificidade e sensibilidade da utilização de rHSP83 (recombinante) de *Leishmania infantum*, que também apresenta quantidades insignificantes de reações cruzadas com outras doenças infecciosas, sugere que tal proteína seja utilizada como ensaio sorológico confirmatório de rotina para leishmanioses (CELESTE *et al.*, 2014). Nesse sentido, a comparação de similaridade entre sequências proteicas de HSP83 de espécies do gênero *Leishmania* com a sequência específica de *Leishmania infantum*, permite inferir se a conservação entre elas confere maior ou menor probabilidade do antígeno HSP83 ser espécie-específico para o diagnóstico dessas doenças. Sendo assim, o gráfico a seguir demonstra o grau de identidade entre as sequências de HSP83 das espécies *Leishmania major*, *Leishmania donovani*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania panamensis* e *Leishmania braziliensis* com a sequência de HSP83 de *Leishmania infantum*.

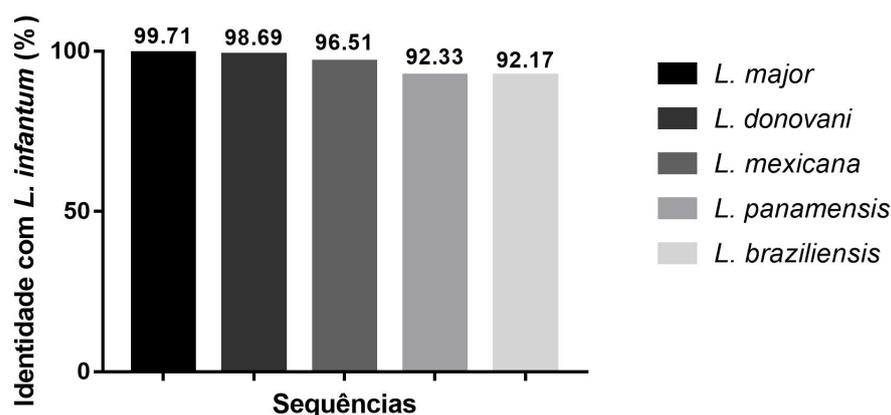


Gráfico 1. Porcentagem de identidade entre a sequência proteica de HSP83 de *Leishmania infantum* e as sequências de HSP83 das demais espécies presentes no estudo.

A sequência de HSP83 da espécie *Leishmania major* apresentou maior grau de identidade com a espécie *Leishmania infantum* (padrão), que correspondeu a 99.71% de similaridade. Quanto às demais, houve 98.69% de similaridade quando o *subject* (sequência sujeita à comparação com o padrão) foi a sequência de HSP83 de *Leishmania donovani*, 96.51% para *Leishmania mexicana*, 92.33% para *Leishmania panamensis* e 92.17% para *Leishmania braziliensis*. Todas as sequências apresentaram porcentagem maior que 92 de similaridade com a sequência de HSP83 de *Leishmania infantum*, o que quer dizer que mais de 92% dos aminoácidos da proteína HSP83 de *Leishmania infantum* são conservados nas demais espécies pesquisadas. Sendo assim, a alta similaridade permite inferir que as funções, bem como a conformação tridimensional dessa proteína se mantêm quase imutável entre as espécies do gênero *Leishmania*, e, então, apresentam grande potencial

para utilização como antígeno sorológico que não seja espécie-específico. Afinal, como as proteínas são muito conservadas no gênero, possivelmente seus epítomos estimulam os anticorpos de forma inespecífica quando realizado o teste ELISA (GALDINO, 2004; MENEZES-SOUZA *et al.*, 2014).

No mesmo sentido, a tentativa de busca por alvos diagnósticos com especificação de epítomos também se faz necessária, pois, às vezes, proteínas ortólogas de diferentes organismos podem apresentar sítios muito conservados que impliquem em reatividade cruzada. Pensando nisso, Menezes-Souza *et al.* (2014) identificou três epítomos HSP83 lineares de células B de *Leishmania braziliensis* que divergem de proteínas ortólogas em organismos potenciais para reatividade cruzada (humanos, caninos e *Trypanosoma cruzi*). Assim, o gráfico seguinte mostra o percentual de similaridade entre as sequências de HSP83 das espécies *Leishmania major*, *Leishmania donovani*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania panamensis* e *Leishmania infantum* com a sequência de HSP83 de *Leishmania braziliensis*.

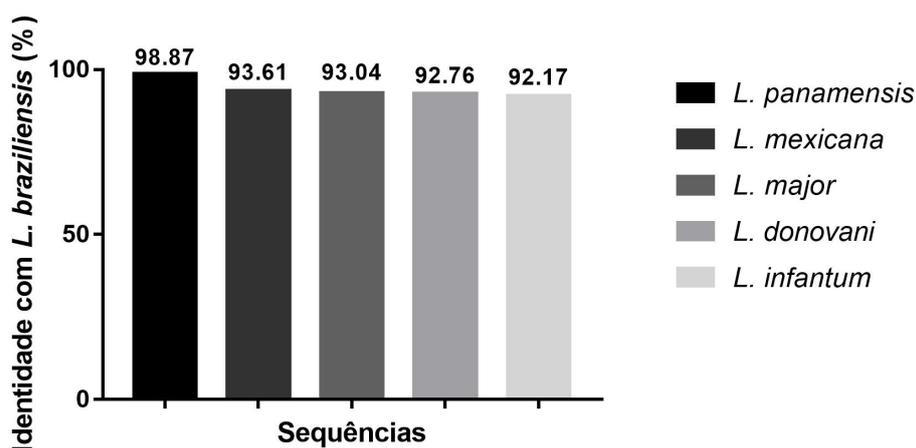


Gráfico 2. Porcentagem de identidade entre a sequência proteica de HSP83 de *Leishmania braziliensis* e as sequências de HSP83 das demais espécies presentes no estudo.

A maior porcentagem de identidade entre a sequência de HSP83 de *Leishmania braziliensis* e as demais sequências do estudo foi obtida do alinhamento com a sequência de *Leishmania panamensis*, que correspondeu a 98.87%, seguida das sequências de *Leishmania mexicana* (93.61%), *Leishmania major* (93.04%), *Leishmania donovani* (92.76%) e *Leishmania infantum* (92.17 %). Todas essas corresponderam a mais de 92% de identidade quando comparadas à sequência de *Leishmania braziliensis*, e isso indica que muito provavelmente os 3 epítomos são conservados, denotando a característica que a proteína HSP83 tem de diminuir a ocorrência de reatividade cruzada quando comparada a antígenos de espécies de outros gêneros (FARIA & ANDRADE, 2012; GALDINO, 2004; MENEZES-SOUZA *et al.*, 2014). Entretanto, permite também que a ideia de que não possa ser utilizada

como antígeno espécie-específico seja enfatizada.

Além desses, a porcentagem de identidade do alinhamento múltiplo entre todas as sequências também foi um resultado expressivo, que correspondeu ao valor de 89.645% de identidade entre as sequências proteicas. E isso, então, reafirma a inferência de que todos os soros dos indivíduos acometidos por alguma das seis espécies envolvidas no estudo reagirão quando expostos à proteína recombinante HSP83, sem, portanto, a possibilidade de realização do diagnóstico espécie-específico (FARIA & ANDRADE, 2012; MATOS, 2015).

Dando continuidade, tem-se que as relações entre as espécies são entendidas e podem ser identificadas através da filogenia, que é utilizada para inferir a origem de características similares e a conseqüente relação evolucionária entre organismos (BUSO, 2005). Assim, a seguinte figura representa a árvore filogenética obtida dos alinhamentos múltiplos das sequências proteicas de HSP83 presentes no estudo, com a presença também da sequência proteica de HSP83 da espécie *Trypanosoma brucei*, utilizada como *outgroup* na produção do dado.

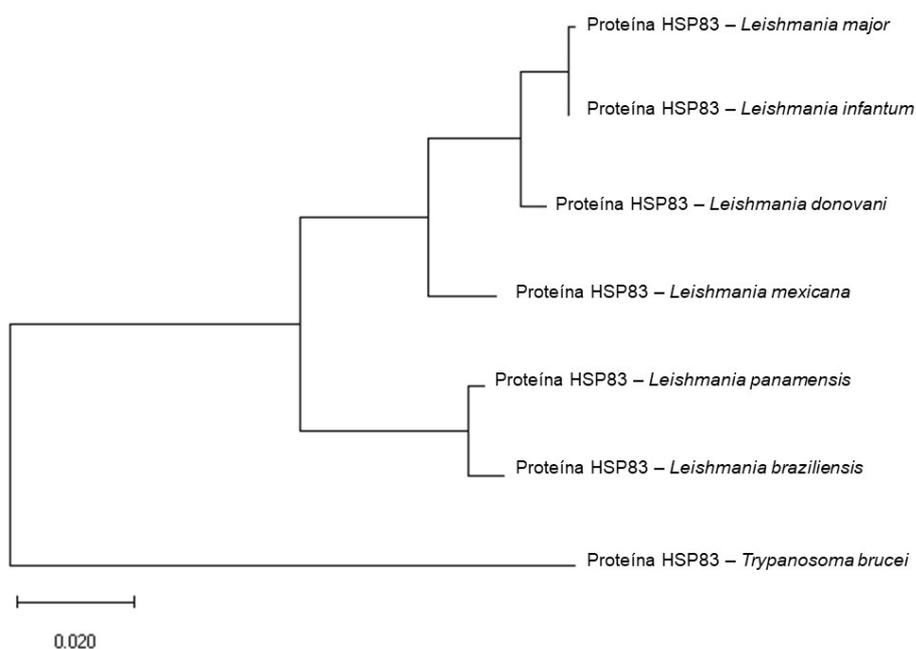


Figura 1. Árvore filogenética obtida a partir do alinhamento múltiplo entre as 6 sequências proteicas de HSP83 do gênero *Leishmania* e a sequência de HSP83 do *Trypanosoma brucei* realizada através do programa MEGA.

A disposição da árvore filogenética demonstra que entre as espécies que mostraram maior similaridade entre si, estão a *Leishmania major* e a *Leishmania infantum*. Sendo que cada uma é responsável por causar um tipo de leishmaniose, ou seja, o diagnóstico necessitaria de uma avaliação clínica conjunta, pois se sequências que causam diferentes tipos da doença são tão semelhantes, infere-se que não há como realizar o diagnóstico sorológico espécie-específico a partir dessa

proteína. Afinal, os anticorpos que agem sobre uma conformação proteica no teste ELISA, com grande probabilidade, agirão em todas as outras, pois as sequências são muito similares, e isso permite compreender que possuem conformação estrutural e função muito próximas (BARBOSA, 2005; BUSO, 2005).

No geral, todas as HSP83, no gênero *Leishmania*, podem fornecer uma sinalização universal de infecção por leishmaniose, independente da espécie da qual for retirada ou recombinada. E mesmo que não possa ser considerada como antígeno espécie-específico, apresenta alvos possivelmente muito conservados, que, quando associados ao diagnóstico clínico e/ou a outro método, pode garantir mais segurança na determinação da doença. Logo, o estudo foi importante para demonstrar o alto grau de conservação entre as proteínas no gênero, que já havia sido proposto por estudos experimentais e *in silico* com outros tipos de HSP.

4 | CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a proteína HSP83, presente no gênero *Leishmania*, apesar de possibilitar diagnósticos de leishmaniose com reatividade cruzada insignificante no teste ELISA quando relacionada a organismos de outros gêneros, não pode ser definida como indicada para a utilização em um diagnóstico espécie-específico. Sendo assim, nos casos de utilização dela, seria necessário um diagnóstico clínico conjunto, bem como a utilização de outro método que corroborasse para um diagnóstico laboratorial coerente.

REFERÊNCIAS

ALTSCHUL, S. F. *et al.* Gapped Blast and PSI-BLAST, a new generation of protein database search programs. **Nucleic Acids Research**. vol. 25, n. 17, p. 3389-3402, 1997.

BARBOSA, P. K. A. **Análise *in silico* da HSP83 de *Leishmania chagasi*: implicações para antigenicidade e evolução.** Dissertação (Mestrado) - CCB; Genética, Universidade Federal de Pernambuco, Recife - Pernambuco, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. **Bol. Epidemiol.** vol. 21, n. 46, p. 1-9, 2015.

BUKAU, Bernd; WEISSMAN, Jonathan; HORWICH, Arthur. Molecular Chaperones and Protein Quality Control. **Cell**, USA, 2016.

BUSO, G. S. C. Marcadores Moleculares e Análise Filogenética. Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia. Brasília - DF, 2005.

CASTRO, Simone Vieira *et al.* Proteínas de choque térmico Hsp70: estrutura e atuação em resposta ao estresse celular. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 7, n. 4, p. 261-271, 2013.

CELESTE, B. J. *et al.* *Leishmania infantum* heat shock protein 83 for the serodiagnosis of tegumentary

leishmaniasis. **Braz J Med Biol Res**, v. 37, n. 11, p. 1591-3, nov., 2004.

CELESTE, B. J. *et al.* Recombinant *Leishmania infantum* Heat Shock Protein 83 for the Serodiagnosis of Cutaneous, Mucosal, and Visceral Leishmaniasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** vol. 5, n. 90, p. 860–865, 2014.

FARIA, A. R.; ANDRADE, H. M. Diagnóstico da Leishmaniose Visceral Canina: grandes avanços tecnológicos e baixa aplicação prática. **Rev. Pan-Amaz. Saúde.** Ananindeua, vol. 2, n. 3, p. 47-57, 2012.

FERREIRA, P. R. B. *et al.* Teste de ELISA indireto para diagnóstico sorológico de leishmaniose visceral em canídeos silvestres. **Pesq. Vet. Bras.** vol. 4, n. 33, p. 528-534, 2013.

Fundação Nacional de Saúde. Leishmaniose Visceral no Brasil: Situação atual, principais aspectos epidemiológicos, clínicos e medidas de controle. **Boletim eletrônico epidemiológico: FUNASA.** Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/periodicos/boletim_eletronico_epi_ano02_n06.pdf>. Acesso em: 02 mai. 2018.

GALDINO, M. L. **Epitopos, sítios de trans-encadeamentos e poli-adenilação na HSP83 de *Leishmania chagasi*: uma análise *in silico*.** Dissertação (Mestrado) - Instituto de Biologia Molecular, Universidade Federal de Pernambuco, Recife - Pernambuco, 2004.

KAUR, Jaspreet; KAUR, Sukhbir. ELISA e western blotting para detecção de antígenos Hsp70 e Hsp83 de *Leishmania donovani*. **Europe PMC**, Chandigarh, Índia, 03 jul. 2012. Disponível em: <<https://europepmc.org/articles/PMC3590388>>. Acesso em: 02 mai. 2018.

KUMAR, S. *et al.* MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. **Mol Biol Evol.** vol. 35, n. 6, p. 1547-1549, 2018.

LUCIANO, R. M. *et al.* Avaliação da reatividade cruzada entre antígenos de *Leishmania spp* e *Trypanosoma cruzi* na resposta sorológica de cães pela técnica de imunofluorescência indireta (RIFI). **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.** São Paulo, v. 46, n. 3, p. 181-187, 2009.

MATOS, H. J. *et al.* Reação cruzada nos testes sorológicos entre doença de Chagas e leishmaniose visceral em regiões endêmicas para ambas as doenças. **Rev. Pan-Amaz. de Saúde.** Ananindeua, vol. 1, n. 6, p. 51-54, 2015.

MENEZES-SOUZA, D. *et al.* Epitope Mapping of the HSP83.1 Protein of *Leishmania braziliensis* Discloses Novel Targets for Immunodiagnosis of Tegumentary and Visceral Clinical Forms of Leishmaniasis. **Clinical and Vaccine Immunology.** vol. 21, n. 7, p. 949-959, 2014.

NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M. **Parasitologia humana.** 12. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2011.

VERLI, H. **Bioinformática: da Biologia à Flexibilidade Molecular.** 1 ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2014.

ASPECTOS FUNDAMENTAIS DA TOXOPLASMOSE GESTACIONAL E CONGÊNITA: UMA REVISÃO ATUALIZADA

Data de aceite: 02/04/2020

Patrícia Silva Albuquerque

Especialização em Parasitologia Aplicada às Ciências Básicas e da Saúde, Universidade Federal do Piauí
Teresina - Piauí

Antonio Rosa de Sousa Neto

Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Piauí
Teresina - Piauí

Luiza Ester Alves da Cruz

Departamento de Biologia, Universidade Federal do Piauí
Teresina – Piauí

Rogério da Cunha Alves

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Piauí
Teresina – Piauí

Vanessa Maria Oliveira Viana

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Piauí
Teresina - Piauí

Vera Alice Oliveira Viana

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comunidade, Universidade Federal do Piauí
Teresina - Piauí

Daniela Reis Joaquim de Freitas

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem; Departamento de Parasitologia e Microbiologia, Universidade Federal do Piauí
Teresina - Piauí

RESUMO: Toxoplasmose é uma infecção causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, frequente em diversas espécies, sendo os felídeos hospedeiros definitivos e outros animais de sangue quente os hospedeiros intermediários. Segundo a Organização Mundial da Saúde, é transmitido por alimentos, água contaminada, transfusões sanguíneas, transplante de órgãos ou de forma transplacentária da mãe para o feto. Em decorrência da toxoplasmose Gestacional e Congênita ser uma das formas mais graves desta doença, este trabalho tem como objetivo discutir sobre suas manifestações clínicas, características epidemiológicas, formas de diagnóstico, tratamento e profilaxia. Quando infecção ocorre no primeiro trimestre da gestação a probabilidade de aborto é elevada; no segundo trimestre, o nascimento prematuro, e a criança pode apresentar-se normal ou com algumas anomalias graves; no terceiro trimestre há a probabilidade de a criança nascer normal e apresentar evidências da doença depois. Apesar da toxoplasmose congênita fazer parte da lista de Doença de Notificação Compulsória no Brasil, a não obrigatoriedade de notificação ou a subnotificação dificulta o reconhecimento da sua real prevalência. Os testes comumente utilizados para o diagnóstico são os sorológicos e reação em cadeia da polimerase, cultivo de

células e exames histoquímicos. A droga mais utilizada no tratamento é a Espiramicina, indicada no primeiro trimestre da gestação para o tratamento de gestantes com infecção aguda devido ao fato de diminuir a transmissão congênita e a combinação de Sulfadiazina e Pirimetamina, associada ao Ácido Folínico. Faz-se cada vez mais necessária a implantação de programas de educação em saúde relacionados aos aspectos básicos da toxoplasmose.

PALAVRAS-CHAVE: Toxoplasmose; Infecção Gestacional; Infecção congênita; Saúde Pública.

ABSTRACT: Toxoplasmosis is an infection caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*, frequent in several species, and felids are the definitive hosts and other warm-blooded animals as intermediate hosts. According to the World Health Organization, it is transmitted by food, contaminated water, blood transfusions, organ transplants or in a transplacental form from the mother to the fetus. Due to the fact that Gestational and Congenital toxoplasmosis is one of the most serious forms of this disease, this study aims to discuss its clinical manifestations, epidemiological characteristics, forms of diagnosis, treatment and prophylaxis. When infection occurs in the first trimester of pregnancy, the likelihood of miscarriage is high; in the second trimester, premature birth, and the child may be normal or with some serious abnormalities; in the third trimester, the child is likely to be born normal and present evidence of the disease later. Although congenital toxoplasmosis is part of the Compulsory Notification Disease list in Brazil, the non-mandatory notification or underreporting makes it difficult to recognize its real prevalence. The tests commonly used for diagnosis are serological tests and polymerase chain reaction, cell culture and histochemical tests. The drug most used in the treatment is Spiramycin, indicated in the first trimester of pregnancy for the treatment of pregnant women with acute infection due to the fact of reducing congenital transmission and the combination of Sulfadiazine and Pyrimethamine, associated with Folinic Acid. It is becoming increasingly necessary to implement health education programs related to the basic aspects of toxoplasmosis.

KEYWORDS: Toxoplasmosis; Gestational Infection; Congenital infection; Public health.

INTRODUÇÃO

Toxoplasmose é uma infecção causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, parasita que se caracteriza por ser intercelular obrigatório, sendo encontrado em diversos tecidos, células, com exceção de hemácias e líquidos orgânicos; podendo ser encontrado também nas células do epitélio intestinal de felídeos não imunes recém-infectados (NEVES, 2016). Possui morfologia múltipla dependendo do habitat e do estágio de evolução, tendo como as formas infectantes os taquizoítos, bradizoítos e esporozoítos que apresentam organelas citoplasmáticas características

do filo Apicomplexa: conoide, anel polar, microtúbulos subpeliculares, micronemas, roptrias e grânulos densos (MAMMARI et al., 2019).

É considerada como uma zoonose muito frequente em diversas espécies, mas os felídeos desempenham grande relevância por serem os únicos que funcionam como hospedeiros definitivos, pois em seus intestinos é onde ocorre a reprodução sexuada. Outros animais de sangue quente funcionam como hospedeiros intermediários, onde ocorre a reprodução assexuada, tendo exemplo as aves e mamíferos, sendo os ovinos e caprinos altamente suscetíveis a infecção por *T. gondii* (SCHLÜTER et al., 2014). Apesar da ausência de dados aprofundados descritos na literatura, pressupõe-se que os coelhos e os peixes representem uma fonte potencial de infecção (NASCIMENTO et al., 2017; MARINO et al., 2019).

É uma doença que merece notoriedade pois pode afetar até 2 bilhões de pessoas no mundo, ou seja, quase um terço da população mundial; atingindo indivíduos saudáveis muitas vezes de forma assintomática, porém, quase fatal para pessoas imunossuprimidas (HALONEN; WEISS, 2013). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), *T. gondii* faz parte dos grandes causadores de doenças transmitidas por alimentos, fato que ocorre devido ao parasita muitas vezes estar presente em vegetais crus e não lavados, assim como em carnes cruas ou mal cozidas (HAVELAAR et al., 2015). Os humanos também podem se contaminar ao ingerir água contaminada ou amostras ambientais contaminadas, por meio de transfusões sanguíneas, transplante de órgãos ou de forma transplacentária da mãe para o feto (CDC, 2017). O ciclo completo pode ser conferido na Figura 1.

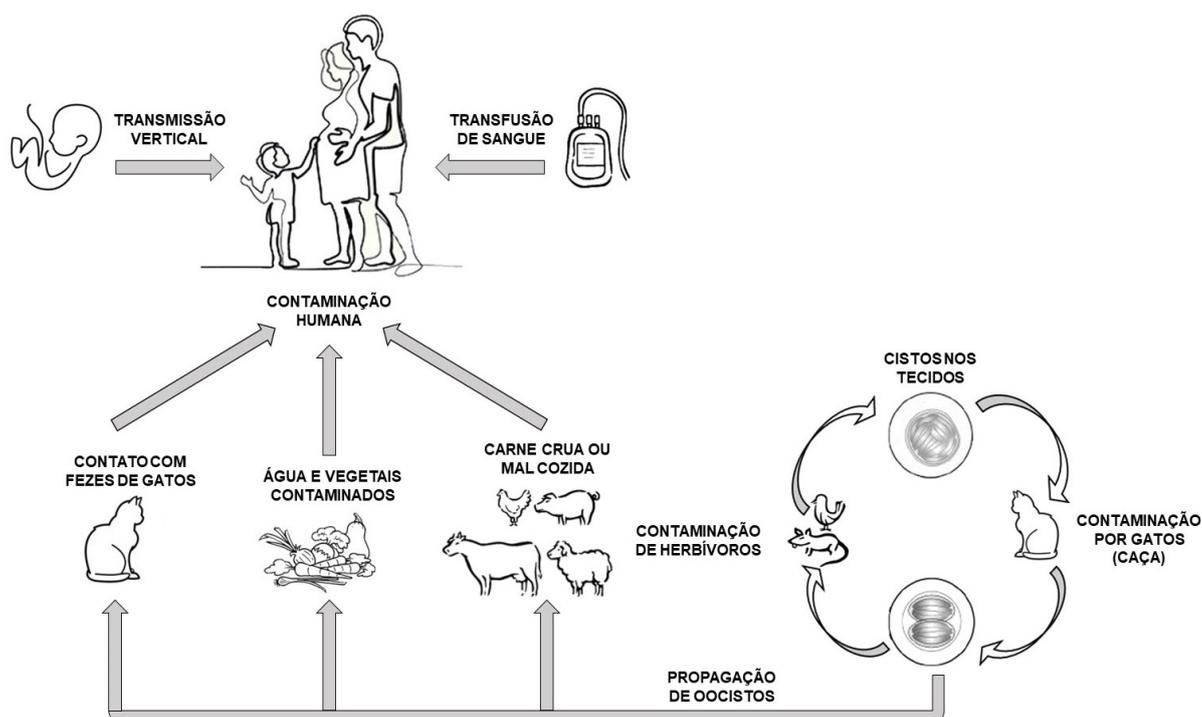


Figura 1. Ciclo do *Toxoplasma gondii*. Felídeos são infectados ao consumirem animais

contendo cistos formados pelo protozoário em seus tecidos. No intestino se formam os oocistos e estes são eliminados em grande número por aproximadamente 2 semanas. No ambiente estes oocistos esporulam (dois esporocistos cada um com quatro esporozoítos) em até 5 dias podendo infectar os hospedeiros intermediários por meio da ingestão de solo, água ou material vegetal contaminado. A ingestão de oocistos por outras espécies leva a transformação em taquizoítos no tecido neural e muscular, que se desenvolvem em bradizoítos (cisto tecidual).

Adaptado de Esch e Petersen (2013).

Em decorrência da Toxoplasmose Gestacional e Congênita ser uma das formas mais graves desta doença, este trabalho tem como objetivo discutir sobre suas manifestações clínicas, características epidemiológicas, formas de diagnóstico, tratamento e profilaxia.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

De forma geral, para que ocorra a toxoplasmose transplacentária faz-se necessário que a gestante esteja na fase aguda da doença, ou tenha reativado a infecção durante a gravidez que pode ocorrer devido a imunodepressão; basicamente ocorre porque o parasita possui capacidade de romper a barreira sanguínea da placenta e se propagar nos órgãos fetais, acarretando no comprometimento do processo de desenvolvimento embrionário (OZ, 2017).

As consequências para a mãe serão como nos outros casos, com sintomas variáveis, associados ao estágio da infecção, sendo este agudo ou crônico, normalmente leves, similares à gripe e dengue, podendo incluir dores musculares e modificações nos gânglios linfáticos, porém, no caso das gestantes, é adicionada a probabilidade de ocorrerem lesões na placenta, aborto espontâneo, nascimento prematuro ou natimorto (BRASIL, 2019). Para o feto as manifestações podem ser graves, estando relacionadas com a exposição do feto ao parasito, a virulência da cepa, a capacidade dos anticorpos maternos protegerem o feto e do período de gestação, estando a infecção no início da gravidez associada a consequências mais graves (KIEFFER; WALLON, 2013).

Nos casos onde a infecção ocorre ainda no primeiro trimestre da gestação a probabilidade de ocorrer aborto é elevada. No segundo trimestre de gestação, pode ocorrer, além do aborto, o nascimento prematuro - no qual a criança pode apresentar-se normal ou com algumas anomalias graves típicas da toxoplasmose. Já no terceiro trimestre a probabilidade de ocorrer o nascimento da criança é maior, podendo nascer normal e apresentar evidências da doença apenas algum tempo depois (NEVES, 2016).

Os recém-nascidos a termo tendem a apresentar uma forma mais branda da doença com sintomas como hepatoesplenomegalia e linfadenopatia; entretanto, os recém-nascidos prematuros, como já dito anteriormente, podem apresentam

sintomas graves que podem acometer o sistema neurológico (micro ou macrocefalia, convulsões, nistagmo, hidrocefalia, calcificações cerebrais, meningoencefalite), acarretar danos oftalmológicos (coriorretinite, microftalmia, retinocoroidite, estrabismo), redução do crescimento do feto, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia generalizada, icterícia, trombocitopenia, anemia, petéquias e erupção maculopapular; estando aqueles os bebês que tiveram infecção leve ou subclínica mais propensos a sequelas tardias como coriorretinite recorrente resultando em perda de visão, atrasos motores, distúrbios de aprendizagem, deficiência intelectual, perda de audição e anormalidades endócrinas devido à ruptura do hipotálamo e da hipófise (KOTA; SHABBIR, 2019; KHAN; KHAN, 2018).

EPIDEMIOLOGIA

A toxoplasmose representa uma ameaça emergente à saúde pública mundial, principalmente, por causar significativa morbimortalidade global (TORGERSON; MASTROIACOVO, 2013; LYKINS et al., 2016). Acomete majoritariamente os países em desenvolvimento e que possuem os climas mais quentes, onde a infraestrutura de saúde pública é precária - favorecendo a permanência do oocisto no ambiente por mais tempo (AFONSO et al., 2013). Apesar de ser conhecida há muito tempo, ainda causa diversos surtos, o que acaba por aumentar os custos para os serviços de saúde (PINTO-FERREIRA et al., 2019).

Por participarem efetivamente do ciclo sexual, os felídeos - a destacar os gatos - acarretam um elevado risco de contaminação, já que em sua fase jovem e não imune ao contrair a infecção possuem o risco de eliminar milhões de oocistos e conseqüentemente maximizar a transmissão do parasito para o ambiente; fato preocupante, levando em consideração que o Brasil possui cerca de 22,1 milhões de gatos de estimação e já foram descritos na literatura estudos demonstrando uma prevalência significativa de anticorpos IgG anti-*T. gondii* em gatos atendidos em clínicas veterinárias (BRASIL, 2017; SOUZA et al. 2017).

Na literatura também existem dados referentes a prevalência de infecção latente por *T. gondii* em mulheres com idade fértil e/ou gestantes, demonstrando perfil variável conforme o lugar do mundo avaliado - sendo os extremos de 4% na Coreia do Sul e 84% em Madagascar, dados preocupante principalmente para os locais onde o índice foi alto, pois este patógeno pode se aproveitar da imunossupressão e causar a doença na forma aguda (FLEGR et al., 2014). Já referente ao Brasil, um estudo realizado no Paraná, mostrou que das gestantes avaliadas 1,7% apresentaram infecção aguda; 35,3% infecção latente e 62,9% apresentaram-se ausentes de infecção aguda ou pregressa, sendo que, mais de um terço destas gestantes realizaram os primeiros exames do pré-natal apenas no

segundo trimestre gestacional, indo contra a recomendação do Ministério da Saúde e acarretando mais riscos para a saúde da mãe e do feto (MULLER; TORQUETTI, 2017).

Com relação aos neonatos estima-se que a incidência global anual de TC seja de 0,15% (de todos os nascidos vivos) com uma alta carga de doenças na América do Sul, bem como em alguns países do Oriente Médio e de baixa renda (TORGERSON; MASTROIACOVO, 2013). Dados também demonstraram que no Irã os neonatos com suspeita, cerca de 4,10%, apresentaram uma incidência maior de infecção por *T. gondii* do que a população neonatal geral (0,64%) (SARVI et al., 2019). No Brasil, em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) a prevalência de infecção aguda materna foi de 5,33% (26/487), que resultou em sete casos de transmissão vertical e um aborto, demonstrando uma elevada prevalência em mulheres grávidas e de casos de transmissão vertical (SILVA; VINAUD; CASTRO, 2015).

Apesar da toxoplasmose congênita fazer parte da lista de Doença de Notificação Compulsória (DNC) no Brasil, a não obrigatoriedade de notificação, ou a subnotificação em muitos países dificulta o reconhecimento da sua real prevalência (BRASIL, 2016; BELK et al., 2018). Fator este que interfere no controle da mesma, e se torna ainda mais preocupante, uma vez que, muitas gestantes desconhecem qualquer meio/forma de transmissão ou profilaxia referente a esta doença (MOURA; OLIVEIRA; ROCHA, 2018; SOUZA et al., 2019).

DIAGNÓSTICO

Os testes comumente utilizados para o diagnóstico da toxoplasmose em gestantes são os sorológicos, estando entre eles, as técnicas de Sabin-Feldman, Imunofluorescência Indireta (IFI), Hemaglutinação (HI), Fixação de Complemento (FC), Imunoblot, Ensaio de Aglutinação Imunossorvente (ISAGA), Ensaio de Imunoabsorção Enzimático (ELISA) e Ensaio Fluorescente Ligado a Enzimas (ELFA), sendo os dois últimos conhecidos por apresentarem alta sensibilidade e especificidade nos resultados (PENA; DISCACCIATI, 2013).

Também pode ser realizada a procura direta de *T. gondii* em amostras de sangue, líquido cefalorraquidiano, saliva, escarro, medula óssea, cortes de placenta, assim como dos conteúdos coletados de infiltrados cutâneos, de manifestações exantemáticas, do baço, do fígado, músculo e, especialmente de gânglios linfáticos (MITSUKA-BREGANÓ; LOPES-MORI; NAVARRO, 2010).). A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), o isolamento (cultivos celulares e inoculação em camundongos) e exames histológicos ou imunohistológicos são utilizados como teste direto para identificação do parasito, porém, em menos frequência em relação aos testes

sorológicos. (BRASIL, 2014).

O Ministério da Saúde (MS) recomenda a triagem já na primeira consulta de pré-natal, indicando nos casos onde as gestantes são soronegativas uma nova realização do teste sorológico trimestralmente ou mensalmente (BRASIL, 2012; BÁRTHOLO et al., 2015). Ressalta-se a urgência de diagnóstico, pois quanto mais cedo for descoberta, maiores serão os resultados obtidos com o tratamento, tornando os métodos imunoenzimáticos padronizados e automatizados muito importantes, pois estes, permitem também o diagnóstico de gestantes em fase de infecção recente, possibilitando sua inclusão na terapia protocolar visando minimizar complicações clínicas clássicas decorrentes da passagem transplacentária do parasita ao feto (WALCHER, D. L.; COMPARSI, B.; PEDROSO, 2016).

Basicamente os testes sorológicos realizados buscam a presença de Imunoglobulinas (IgG e IgM) contra o *T. gondii* (SIMON et al., 2020). Nos casos onde ocorre o aumento dos níveis de anticorpos da classe IgG acima de 1:2048 indica-se a presença de infecção ativa, sendo extremamente importante o também a testagem para anticorpos da classe IgM em sorologias pareadas; já os níveis de anticorpos IgG baixos e estáveis (1:2 a 1:500) podem representar infecções crônicas, passadas ou persistentes; nos casos onde o teste é negativo praticamente descarta-se uma condição clínica suspeita, fazendo-se necessária nova sorologia para descarte, com 8 a 10 dias após a primeira (BRASIL, 2010).

Nos casos onde IgG e IgM são reagentes realiza-se também o teste de avidéz, que avalia o tempo de infecção, método relevante na identificação de fase aguda da toxoplasmose gestacional e que apresenta sensibilidade de 100% e especificidade de 92,7% (SERRANO et al., 2016; FONSECA et al., 2016). Desta forma, na ocorrência de baixa avidéz, pode-se estar diante de uma infecção aguda; já na ocorrência de alta avidéz considera-se como infecção antiga, não havendo necessidade de tratamento nem de testes adicionais. É importante sempre prestar atenção para a especificação de validade dos kits, para o bom desempenho dos testes (BRASIL, 2012).

As curvas de ascensão e queda de títulos dos anticorpos específicos de diferentes isótipos (IgM, IgA, IgE e, principalmente, IgG) obedecem a ritmos diversos e refletem a evolução da infecção; assim, para a correta interpretação dos resultados obtidos nos exames sorológicos, é necessário conhecer a cinética das diferentes classes ou isótipos de anticorpos (SERRANO et al., 2016).

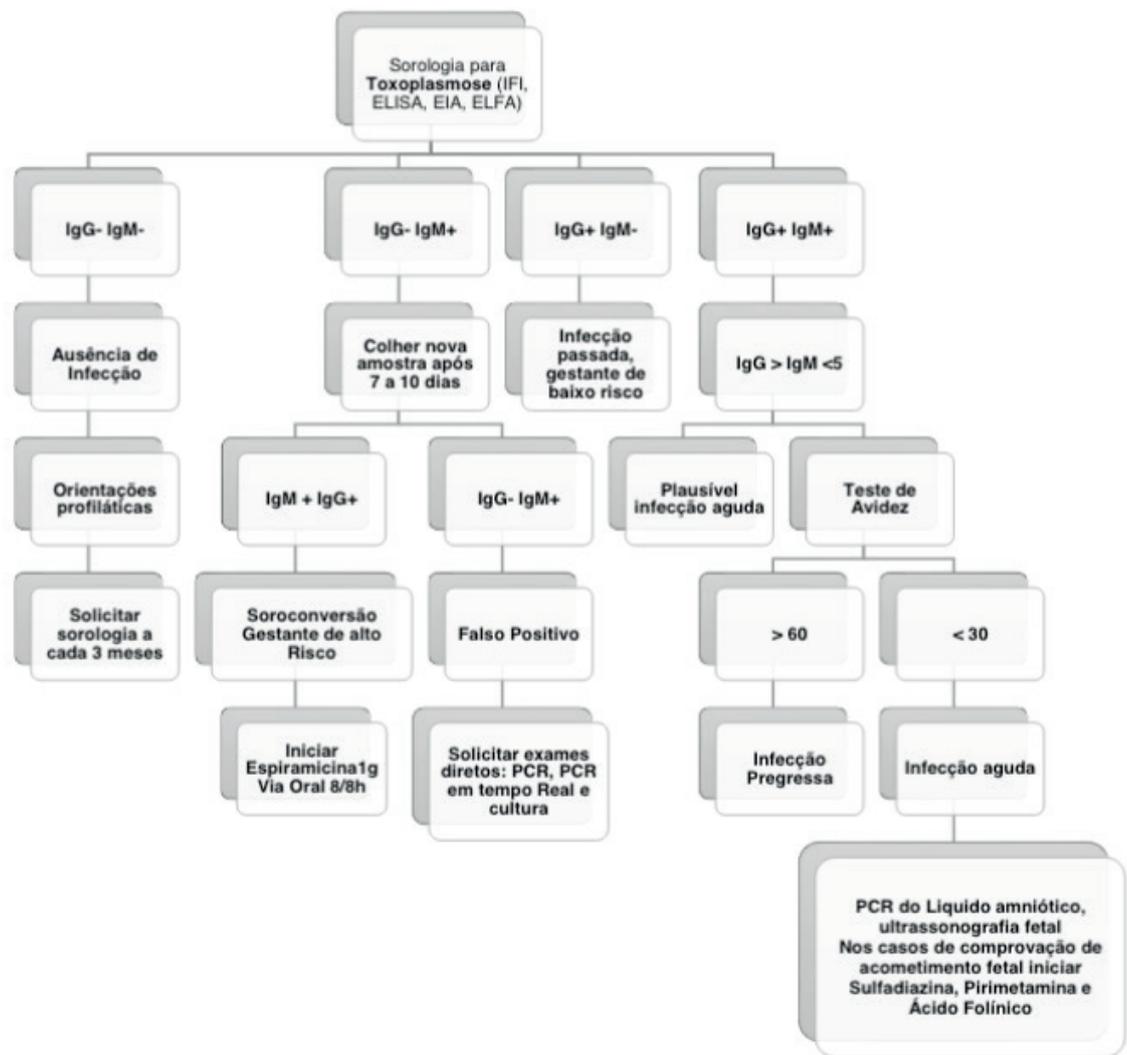


Figura 2. Roteiro para diagnóstico e conduta recomendada para toxoplasmose gestacional e congênita.

Fonte: Os autores, 2020.

TRATAMENTO

Como já foi dito anteriormente, o rastreamento sorológico é de suma importância pois permite a identificação de gestantes suscetíveis para seguimento posterior – o tratamento, essencial uma vez que sem ele a possibilidade de infecção fetal é de 10 a 15% durante o primeiro trimestre, 30% no segundo trimestre e 60% no terceiro trimestre, ou seja, a incidência aumenta à medida que ocorre maior fluxo sanguíneo para a placenta (BRASIL, 2018; SERRANO et al., 2016).

A droga mais utilizada no tratamento da toxoplasmose é Espiramicina, indicada no primeiro trimestre da gestação para o tratamento de gestantes com infecção aguda devido ao fato de diminuir a transmissão congênita, porém não altera a severidade se a doença já estiver se já instalado no feto; outra alternativa é o esquema tríplice: combinação de Sulfadiazina e Pirimetamina, associada ao Ácido Folinico, indicada para gestantes com idade gestacional >18 semanas e se houver

a confirmação de infecção do bebê, este esquema deve ser evitado no primeiro trimestre da gravidez devido ao efeito potencialmente teratogênico da Pirimetamina. (MITSUKA-BREGANÓ; LOPES-MORI; NAVARRO, 2010).

Nos casos onde foi confirmada a infecção aguda antes da 30ª semana, deve-se manter a Espiramicina na dose de 1g (3.000.000 UI) de 8 em 8 horas, via oral, continuamente até o final da gravidez; porém, se a infecção se der após este período, recomenda-se instituir o tratamento triplice materno: Pirimetamina, 25mg de 12/12 horas por via oral; Sulfadiazina, 1.500mg de 12/12 horas por via oral; e Ácido Folínico, 10mg/dia, este imprescindível para prevenção de aplasia medular causada pela Pirimetamina (BRASIL, 2012).

PERÍODO GESTACIONAL	TRATAMENTO RECOMENDADO
Primeiro Trimestre até a 18ª semana	Espiramicina (Rovamicina® comprimidos de 500mg). Dose: dois comprimidos de 8/8 horas – por via oral (em jejum).
Após a 18ª semana até o parto	Pirimetamina (Daraprin® comprimidos de 25mg). Dose de ataque: dois comprimidos de 12/12 horas, por dois dias – por via oral.
	Sulfadiazina (Sulfadiazina® comprimidos de 500mg). Dose: dois comprimidos de 6/6 horas – por via oral.
	Ácido Fonílico (Leucovorin® ou manipulado). Dose: um comprimido ao dia – por via oral.

Tabela 1. Esquema terapêutico para o tratamento da toxoplasmose em gestantes levando em consideração o período gestacional.

Fonte: Os autores, 2020.

CONCLUSÃO

Tendo em vista os aspectos observados, faz-se cada vez mais necessária a implantação de programas de educação em saúde (Prevenção primária) relacionados aos aspectos básicos da toxoplasmose, que pode ser feitos por meio de palestras, distribuição de cartilhas e aconselhamento durante as consultas de pré-natal; abordando as seguintes recomendações: não adotar ou acariciar gatos vadios, evitar comer carne crua ou mal cozida, lavar e remover cascas de frutas e legumes antes do consumo, utilizar luvas se for manusear caixa de areia ou o solo, beber somente água filtrada, nas casas onde se criam gatos não fornecer restos de comida, assim como, não permitir acesso às ruas e telhados, estando a real efetividade destes programas amplamente relacionada aos profissionais de saúde, que devem posiciona-se frente as atividades de assistência, neste caso, à saúde da

mulher no seu período gestacional para realização de acompanhamento necessário para diagnóstico e tratamento precoce, a fim de obter menores danos, tanto para a mãe como para o bebê, não esquecendo de notificar os casos para à adoção das medidas de controle pertinentes.

REFERÊNCIAS

- AFONSO, E. et al. Environmental determinants of spatial and temporal variations in the transmission of *Toxoplasma gondii* in its definitive hosts. **International Journal For Parasitology: Parasites and Wildlife**, v. 2, p.278-285, 2013.
- BÁRTHOLO, B. B. G. R. et al. Toxoplasmose na gestação. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 2, p.65-70, 2015.
- BELK, K. et al. Patient and treatment pathways for toxoplasmosis in the United States: data analysis of the Vizient Health Systems Data from 2011 to 2017. **Pathogens And Global Health**, v. 112, n. 8, p.428-437, 2018.
- BRASIL. IBGE - População de Animais de Estimacão no Brasil - 2013 - ABINPET 79.pdf. **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento**, 2017. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-tematicas/insumos-agropecuarios/anos-anteriores/ibge-populacao-de-animais-de-estimacao-no-brasil-2013-abinpet-79.pdf/view>> Acesso em: 16 de fev de 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. **Gestação de alto risco: manual técnico**. 5. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18 fev. 2016. Seção 1, p. 23
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de Notificação e Investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Toxoplasmose congênita. In: **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde**. 2. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Toxoplasmose. In: **Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso**. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- BRASIL. Toxoplasmose: sintomas, tratamento e como prevenir. **Ministério da Saúde**, 2019. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/toxoplasmose>>. Acesso em: 15 de fev de 2020.
- CDC. Centers of Disease Control and Prevention. **Toxoplasmosis**. 18 de dez. de 2017. Disponível em <<https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>>. Acesso em: 14 de fev. de 2020.
- ESCH, K. J.; PETERSEN, C. A. Transmission and Epidemiology of Zoonotic Protozoal Diseases of Companion Animals. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 1, p.58-85, 2013.
- FLEGR, J. et al. Toxoplasmosis – A Global Threat. Correlation of Latent Toxoplasmosis with Specific Disease Burden in a Set of 88 Countries. **Plos One**, v. 9, n. 3, p.e90203, 2014.
- FONSECA, Z.C. et al. Importância do teste de avidéz igG na toxoplasmose congênita. **Revista de**

Patologia Tropical, v. 45, n. 1, p.42-54, 2016.

HALONEN, S. K.; WEISS, L. M. Toxoplasmosis. **Neuroparasitology And Tropical Neurology**, p.125-145, 2013.

HAVELAAR, A. H. et al. World Health Organization Global Estimates and Regional Comparisons of the Burden of Foodborne Disease in 2010. **Plos Medicine**, v. 12, n. 12, p. e1001923, 2015.

KHAN, K.; KHAN, W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. **Parasitology International**, v. 67, n. 6, p.715-721, dez. 2018.

KIEFFER, F.; WALLON, M. Congenital toxoplasmosis. **Pediatric Neurology Part II**, p.1099-1101, 2013.

KOTA A. S; SHABBIR N. Congenital Toxoplasmosis. **StatPearls [Internet]**, 2019. Disponível em: <<http://www.ncbi-nlm-nih-gov.ez17.periodicos.capes.gov.br/books/NBK545228/>>. Acesso em: 15 de fev de 2020.

LYKINS, J. et al. Understanding Toxoplasmosis in the United States Through “Large Data” Analyses. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 4, p.468-475, 2016.

MAMMARI, N. et al. Toxoplasma gondii Modulates the Host Cell Responses: An Overview of Apoptosis Pathways. **Biomed Research International**, v. 2019, p.1-10, 4 abr. 2019

MARINO, A. M. F. et al. Toxoplasma gondii in edible fishes captured in the Mediterranean basin. **Zoonoses And Public Health**, v. 66, n. 7, p.826-834, 2019.

MITSUKA-BREGANÓ, R.; LOPES-MORI, F. M. R; NAVARRO, I. T. (ORG). **Toxoplasmose adquirida na gestação e congênita: vigilância em saúde, diagnóstico, tratamento e condutas**. Londrina: EDUEL, 2010.

MOURA, D. S.; OLIVEIRA, R. C. M. ROCHA, T. J. M. Toxoplasmose gestacional: perfil epidemiológico e conhecimentos das gestantes atendidas na unidade básica de saúde de um município alagoano. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 63, n. 2, p. 69-76, 2018.

MULLER, E. V.; TORQUETTI, J. D. Seropositivity prevalence of toxoplasmosis in pregnant women attended in a laboratory of the Paraná state coastal municipality. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 2, p.176-180, 2017.

NASCIMENTO, L. C. et al. Rare case of acute toxoplasmosis in a domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) in Brazil associated with the type BrIII Brazilian clonal lineage of *Toxoplasma gondii*. **Parasitology Research**, v. 116, n. 10, p.2873-2876, 2017.

NEVES, David Pereira. **Parasitologia humana**. 13. ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

OZ, H. Fetomaternal and Pediatric Toxoplasmosis. **Journal Of Pediatric Infectious Diseases**, v. 12, n. 04, p.202-208, 2017.

PENA, L. T.; DISCACCIATI, M. G. Importância do teste de avidéz da imunoglobulina G (IgG) anti*Toxoplasma gondii* no diagnóstico da toxoplasmose em gestantes. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, p.137-143, 2013.

PINTO-FERREIRA, F. et al. Patterns of Transmission and Sources of Infection in Outbreaks of Human Toxoplasmosis. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 12, p.2177-2182, 2019.

- SARVI, S. et al. Congenital toxoplasmosis among Iranian neonates: a systematic review and meta-analysis. **Epidemiology And Health**, v. 41, p.e2019021, 2019.
- SCHLÜTER, D. et al. Animals are key to human toxoplasmosis. **International Journal Of Medical Microbiology**, v. 304, n. 7, p.917-929, 2014.
- SERRANO, M. G. I. et al. Toxoplasmose na gravidez: revisão bibliográfica. **Connection Line**, n. 14, p. 36-46, 2016.
- SILVA, M. G.; VINAUD, M. C.; CASTRO, A. M. Prevalence of toxoplasmosis in pregnant women and vertical transmission of *Toxoplasma gondii* in patients from basic units of health from Gurupi, Tocantins, Brazil, from 2012 to 2014. **Plos One**, v. 10, n. 11, p.e0141700, 2015.
- SIMON, L. et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii*: analysis of false-positive IgG results and implications. **Parasite**, v. 27, p.1-7, 2020.
- SOUZA, L. Z. et al. Soroprevalência de *Toxoplasma gondii* em gatos domiciliados em Palotina, Paraná, Brasil. **Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR**, v. 20, n. 3, p. 123-126, 2017
- SOUZA, M. E. et al. Análise comparativa do conhecimento de gestantes sobre toxoplasmose em fronteira brasileira. **SaBios: Rev. Saúde e Biol**, v. 14, n. 2, p.25-34, 2019.
- TORGERSON, P. R.; MASTROIACOVO, P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. **Bulletin Of The World Health Organization**, v. 91, n. 7, p.501-508, 2013.
- WALCHER, D. L.; COMPARSI, B.; PEDROSO, D. Gestational Toxoplasmosis: A Review. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 4, p.323-327. 2016.

CAPÍTULO 8

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA DOS CASOS DE HANSENÍASE NA REGIÃO METROPOLITANA DE BELÉM, PARÁ

Data de aceite: 02/04/2020

Data da submissão: 03/01/2020

Juliana Moia de Carvalho

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/3022119290397462>

Cristiane Natividade Monteiro

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/4209062451065578>

Dafne Rosa Benzecry

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/8904628718375383>

Diego Rodrigues Dantas

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/2654996929499744>

Emanuelle Costa Pantoja

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/5707755700565601>

Isabele Martins Saldanha

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/3730026931003496>

Juliana Silva Soares

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/2332187040327523>

Lívia Simone Tavares

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/9656803947710904>

Luísa Corrêa Janaú

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/9527717069456611>

Marcos da Conceição Moraes

Universidade do Estado do Pará

Belém - Pará

<http://lattes.cnpq.br/9123728599432899>

Sérgio Antônio Batista dos Santos Filho

Universidade do Estado do Pará

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/7539226677465850>

Yasmin Adrião Medeiros

Universidade do Estado do Pará

Belém- Pará

<http://lattes.cnpq.br/7791514507089993>

RESUMO: Introdução: O Brasil representa o segundo lugar mundial e primeiro lugar no continente americano na incidência de hanseníase. No ano de 2015, o estado do Pará foi o quarto colocado em incidência de hanseníase no Brasil. Objetivo: Deste modo,

objetiva-se caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de Hanseníase na Região Metropolitana de Belém, no Pará, no período de 2010 a 2015. Métodos: Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo e ecológico, baseado no Banco de Dados Eletrônico do SUS (DATASUS), que utilizou como fonte os arquivos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Foram avaliados os registros de casos novos da doença no período entre 2010 e 2015, da Região Metropolitana de Belém. A casuística constituiu-se de 3.961 casos. Foram utilizadas as seguintes variáveis: sexo, faixa etária, ano de diagnóstico, classe operacional, modo de detecção, e tipo de saída. Resultados: Houve predominância dos casos no sexo masculino (58,4%), na faixa etária de 15 a 49 anos (59,1%), classe multibacilar (67,2%). A maioria dos casos foi detectada por encaminhamento (67,9%) e demanda espontânea (24,2%) e cerca de 65,3% dos pacientes receberam alta por cura. Este estudo verificou que ocorreu redução da incidência de hanseníase e manutenção da prevalência em menos de um caso por 10.000 habitantes. Conclusão: Estes resultados indicam que os programas de controle da doença estão se tornando eficazes, contudo ainda existe circulação de bacilos na região.

PALAVRAS-CHAVE: Epidemiologia; Hanseníase; *Mycobacterium leprae*

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF LEPROSY CASES IN METROPOLITAN REGION OF BELÉM, PARÁ

ABSTRACT: Introduction: Brazil is the world's second largest incidence and first place in the American continent in the incidence of leprosy. In 2015, the state of Pará was the fourth place in the incidence of leprosy in Brazil. Objective: The study aim was to evaluate the clinical and epidemiological profile of leprosy cases in the metropolitan area of Belém, Pará, from 2010 to 2015. Methods: It is a longitudinal, retrospective and ecological study, based in Banco de Dados Eletrônico do SUS (DATASUS), whose data were obtained from the Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). The records of new cases of the disease were evaluated in the period between 2010 and 2015, from the metropolitan area of Belém. The casuistry was composed by 3,961 cases. The following variables were used: gender, age, diagnosis year, operational class, detection mode and output mode. There was a predominance of male gender (58,4%), age between 15 and 49 years (59,1%), multibacillary class (67,2%). Most cases were detected by referral (67,9%) and spontaneous demand (24,2%) and about 65,3% of the patients were discharged by cure. This study verified that there was a reduction in the incidence of leprosy and maintenance of the prevalence in less than one case per 10,000 people. These results indicate that disease control programs are becoming effective, however there is still bacillus circulation in the region.

KEYWORDS: Epidemiology; Leprosy; *Mycobacterium leprae*

1 | INTRODUÇÃO

O Brasil representa o segundo lugar mundial e primeiro lugar no continente americano na incidência de hanseníase, tendo apresentado 31.064 casos novos em 2014. Em 2014, 213.899 novos casos foram detectados no mundo, sendo que 94% desses estão concentrados nos 13 países endêmicos que são alvos dos programas de combate à enfermidade, incluindo o Brasil (WHO, 2015).

No ano de 2015, o estado do Pará foi o quarto colocado em incidência de hanseníase no Brasil com uma taxa de detecção geral de casos novos de 35,2 casos/100.000 habitantes, perdendo apenas para o Mato Grosso, Tocantins e Maranhão (BRASIL, 2015).

Não obstante, ainda que a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Programa Nacional de Controle da Hanseníase tenham empreendido esforços no combate ao agravo, o número de casos novos diminuiu apenas modestamente em algumas regiões do Brasil e tem crescido em outras (NEVES et al, 2017).

A hanseníase é uma das doenças mais antigas da humanidade, caracterizada como uma doença infecciosa, crônica, granulomatosa, causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), ou bacilo de Hansen, que possui tropismo para pele, anexo cutâneo e, principalmente, para terminações nervosas da pele e troncos nervosos periféricos, acometendo em suma as células de schwann, ocasionando incapacidades físicas irreversíveis quando o diagnóstico é tardio (SILVESTRE, 2011).

No Pará, as áreas mais atingidas são as regiões do nordeste, sudoeste e a região metropolitana de Belém, não apenas pelo elevado e constante afluxo populacional provocado pelo desenvolvimento econômico da região, como também pela demanda já direcionada à busca pelo atendimento médico especializado (PALÁCIOS et al, 2010).

Neste sentido, a partir da situação de hiperendemicidade da região metropolitana de Belém, torna-se relevante conhecer o perfil relacionado às condições clínicas e epidemiológicas dos portadores de hanseníase, a fim de contribuir para o melhor conhecimento do comportamento da doença e suas consequências e assim, reorientar os serviços de saúde com o intuito de formular novas estratégias de ação.

2 | OBJETIVO

Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos casos de Hanseníase na Região Metropolitana de Belém, no Pará, no período de 2010 a 2015.

3 | MÉTODOS

O presente estudo foi realizado segundo os preceitos da declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, de acordo com as determinações da resolução 466/12 do Conselho Nacional de saúde.

Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo e ecológico, baseado no Banco de Dados Eletrônico do SUS (DATASUS), que utiliza como fonte os arquivos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o qual, no contexto da hanseníase, é alimentado pela ficha de notificação dessa doença. Como este estudo foi baseado em um banco de dados de domínio público, não se fez necessária apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Foram avaliados os registros de casos novos da doença no período compreendido entre 2010 e 2015, na região Metropolitana de Belém. A coleta dos dados foi realizada no dia 23 de outubro de 2017, sendo a última atualização dos dados do SINAN no dia 06 de março de 2017.

A casuística constituiu-se de 3.961 casos. Foram incluídos todos os casos novos de Hanseníase notificados nos anos de 2010 a 2015 do DATASUS. Dessa forma, não foi aplicado qualquer critério de exclusão nessa pesquisa.

A fim de caracterizar o perfil epidemiológico no período e local estabelecidos, foram utilizadas as seguintes variáveis: taxa de incidência, taxa de prevalência, sexo, faixa etária, ano de diagnóstico, classe operacional, grau de incapacidade no diagnóstico, modo de detecção e tipo de saída.

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados criado pelos próprios pesquisadores utilizando o *software* Excel 2013. Em seguida, as variáveis foram avaliadas conforme análise estatística descritiva e comparadas por meio da confecção de tabelas. As formatações das tabelas, dos gráficos e textos foram desenvolvidas no *software* Microsoft Office Word 2013.

Relativo à revisão de literatura, fez-se um levantamento dos artigos publicados nos bancos de dados PubMed e Lilacs. Por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram escolhidos os descritores “Hanseníase”, “*Mycobacterium leprae*” e “Perfil Epidemiológico”.

Os artigos encontrados após pesquisa nos bancos de dados tiveram seu título e resumo analisados, verificando-se se eram relevantes para a pesquisa e, em caso positivo, foram considerados na redação do trabalho.

4 | RESULTADOS

ANO DIAGNÓSTICO	QUANTIDADE	%
2010	691	18,7%
2011	708	19,2%
2012	699	18,9%
2013	574	15,6%
2014	593	16,1%
2015	426	11,5%
TOTAL	3961	100%

Tabela 1 - Distribuição de casos novos notificados de acordo com ano de diagnóstico em pacientes com hanseníase na região Metropolitana de Belém, no período de 2010 a 2015.

FONTE: DATASUS.

ANO	COEFICIENTE DE CASOS NOVOS
2010	30,39
2011	30,81
2012	30,12
2013	24,32
2014	24,90
2015	17,73

Tabela 2 - Coeficiente de casos novos de hanseníase na região Metropolitana de Belém, no período de 2010 a 2015.

FONTE: DATASUS.

ANO	COEFICIENTE DE PREVALÊNCIA
2010	0,04
2011	0,07
2012	0,27
2013	0,19
2014	0,96
2015	0,63

Tabela 3- Coeficiente de prevalência da hanseníase na região Metropolitana de Belém, no período de 2010 a 2015.

FONTE: DATASUS.

SEXO	QUANTIDADE	%
Masculino	2.154	58.4
Feminino	1.537	41.6
TOTAL	3.691	100%

Tabela 4- Distribuição de casos novos notificados de acordo com o sexo em pacientes com hanseníase na região Metropolitana de Belém, no período de 2010 a 2015.

FONTE: DATASUS.

FAIXA ETÁRIA	QUANTIDADE	%
1-14	362	9,8%
15 - 49	2.180	59,1%
≥50	1.149	31,1%
TOTAL	3691	100%

Tabela 5- Distribuição etária dos casos novos notificados em pacientes com hanseníase na região Metropolitana de Belém, no período de 2010 a 2015.

FONTE: DATASUS.

MODO DE DETECÇÃO	QUANTIDADE	%
Ignorado/branco	18	0,5
Encaminhamento	2.507	67,9
Demanda espontânea	890	24,1
Exame coletividade	124	3,4
Exame contatos	118	3,2
Outros modos	34	0,9
TOTAL	3691	100%

Tabela 6- Distribuição de casos novos notificados de acordo com modo de detecção em pacientes com hanseníase na região Metropolitana de Belém, no período de 2010 a 2015.

FONTE: DATASUS.

CLASSE OPERACIONAL	ANO						TOTAL	%
	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
Paucibacilar	252	244	205	181	188	140	1210	33%
Multibacilar	439	464	494	393	405	286	2481	67%
TOTAL	691	708	699	574	593	426	3691	100%

Tabela 7 - Distribuição de casos novos notificados de acordo com a classe operacional em pacientes com hanseníase na região Metropolitana de Belém, no período de 2010 a 2015.

FONTE: DATASUS.

ANO	AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA				TOTAL
	GRAU 0	GRAU I	GRAU II	NÃO AVALIADO	
2010	470	120	36	65	691
2011	493	119	41	55	708
2012	510	107	38	44	699
2013	366	115	30	63	574
2014	383	126	45	39	593
2015	283	86	21	36	426
TOTAL	2505	673	211	302	3691

Tabela 8 - Distribuição de casos novos notificados de acordo com o grau de incapacidade no diagnóstico dos pacientes com hanseníase na região Metropolitana de Belém, no período de 2010 a 2015.

FONTE: DATASUS.

TIPO DE SAÍDA	QUANTIDADE	%
Não preenchido	597	16,2%
Cura	2.410	65,3%
Transferido para o mesmo município	52	1,4%
Transferido Para outro município	422	11,4%
Transferido para outro Estado	33	0,9%
Óbito	34	0,9%
Abandono	143	3,9%
TOTAL	3691	100%

Tabela 9- Distribuição de casos novos notificados de acordo com o tipo de saída de pacientes com hanseníase na região Metropolitana de Belém, no período de 2010 a 2015.

FONTE: DATASUS.

5 | DISCUSSÃO

Foram notificados 3.691 casos de hanseníase na região metropolitana de Belém no período de 2010 a 2015, sendo a maior quantidade de diagnósticos feito no ano 2011 (708) e a menor quantidade do ano 2015 (426). O Ministério da Saúde classifica a Taxa de detecção anual de casos novos de hanseníase por 100 mil habitantes em: Hiperendêmico (>40,00); Muito alto (20,00 a 39,99); Alto (10,00 a 19,99); Médio (2,00 a 9,99) e Baixo (<2,00).

Percebe-se que o coeficiente de incidência por 100 mil habitantes da região estudada, de forma geral, apresentou queda entre o ano 2010 (30,39) e o ano 2015 (17,73), passando de área com muito alta taxa de detecção para área com alta taxa de detecção. Além disso, no período de 2010 a 2015 a região metropolitana de Belém alcançou o objetivo do Plano de Eliminação da Hanseníase, ou seja, manteve a prevalência da endemia em menos de um caso por 10.000 habitantes.

A taxa de detecção de casos é considerada um dos indicadores mais úteis para avaliar a transmissão da hanseníase em uma determinada área, pois possibilita medir força de morbidade, magnitude e tendência da endemia. Essa taxa depende principalmente das atividades de detecção de casos novos, portanto, reflete diretamente a eficácia dos programas de controle da doença. Desta forma, O declínio da prevalência da doença associa-se às diversas estratégias governamentais destinadas ao seu combate, que objetivam o controle da doença por meios de educação sanitária, detecção precoce de casos novos e tratamento adequado dos portadores da doença (BRASIL, 2016; BRITO et al, 2015).

Na população estudada, houve predominância dos casos no sexo masculino (58,4%). Este achado está de acordo com a maioria dos resultados encontrados na literatura. A OMS afirma que os homens são mais frequentemente afetados do que as mulheres, na maior parte do mundo, geralmente na proporção de 2: 1. Alguns

autores atribuem esta maior prevalência ao maior contato social entre homens e sua frequente exposição a ambientes de risco (SILVA et al, 2010).

Contudo, outros estudos apresentaram dados sociodemográficos diferentes, como no caso de Juazeiro-BA, no período de 2002 a 2012, que apresentou incidência no sexo feminino de 51.93% e na Paraíba, no período de 2001 a 2011, no qual as mulheres representaram 51% dos casos. Os autores relacionaram o predomínio do sexo feminino em alguns estudos a menor preocupação com a estética corporal por parte dos homens e a falta de políticas específicas para o sexo masculino, podendo contribuir na deficiência do diagnóstico. Além disso, o homem apresenta maior preocupação com o trabalho e o sustento da família, o que o impede de procurar os serviços de saúde precocemente. Assim, quando o faz, muitas vezes, a doença já está em fase avançada com indícios de alguma incapacidade (SILVA et al, 2015; UCHÔA et al, 2017; SILVA et al, 2014).

Resultados encontrados de acordo com as faixas etárias mais afetadas na literatura demonstram que a hanseníase é considerada uma doença de adultos. Neste estudo, a maior incidência foi na faixa etária de 15 a 49 anos (59,1%). Esta alta frequência em adultos se deve ao longo período de incubação do bacilo, que varia de 2 a 7 anos. Este dado apresenta grande relevância, visto que a hanseníase acomete a população economicamente ativa, e com isso traz perdas econômicas e sociais, comprometendo a dinâmica econômica familiar e interfere na capacidade de realização de atividades diárias dos indivíduos acometidos, independente do grau de incapacidade física que apresentam (SILVA et al, 2015; SILVA et al, 2014).

No entanto, as crianças também são susceptíveis, particularmente em áreas endêmicas, representando um indicador importante para determinar o nível de transmissão. O coeficiente de detecção anual de hanseníase em menores de 15 anos é utilizado, pelo Ministério da Saúde, para avaliar a magnitude da transmissão em uma determinada população, sendo considerado um dos indicadores mais sensíveis em relação à situação de controle da doença (BRASIL, 2016).

Não foi possível identificar neste trabalho o coeficiente de detecção anual de hanseníase em menores de 15 anos na região metropolitana de Belém, devido indisponibilidade deste dado no SINAN. Porém, a faixa etária menor que 15 anos representou aproximadamente 10% dos casos notificados no período estudado, consistindo um elevado percentual. A força da morbidade, magnitude e tendência da endemia expressa na população infantil é considerada o principal indicador de monitoramento do agravo, pois sugere intensa circulação do *Mycobacterium leprae*, transmissão ativa e recente, além de presença de casos índices ainda não identificados e não assistidos pelo sistema de saúde (FREITAS et al, 2017).

Em relação ao modo de detecção, a maioria dos casos foi detectada por encaminhamento (67,9%) e demanda espontânea (24,2%). O modo de detecção

constitui importante parâmetro para medir o serviço operacional do município. O baixo número de casos detectados por meio de exame de contatos e exames de coletividade sugere negligência destes tipos de detecção pelas equipes de saúde. A busca ativa é um método de grande relevância na vigilância de contatos de portadores de hanseníase, visto que constitui um instrumento importante para a busca sistemática de casos novos de hanseníase, permitindo diagnóstico e tratamento precoce. Portanto, deve-se dar mais atenção a este tipo de detecção que é fundamental para a vigilância e investigação epidemiológica eficaz (MATOS et al, 2015).

Quanto à classificação operacional, concluiu-se que a ocorrência de casos multibacilares na região metropolitana de Belém foi predominante durante o período estudado (67%). O percentual elevado de casos com diagnóstico da doença nas formas multibacilares indica ocorrência de diagnósticos tardios e que há continuidade na cadeia de transmissão do *M. leprae*. Este dado deve servir de alerta, pois os pacientes multibacilares são a principal fonte de infecção e esta forma consiste na forma mais potencialmente incapacitante da doença (SARMENTO et al, 2015).

Entre os Indicadores de Monitoramento do Progresso da Eliminação da Hanseníase enquanto problema de saúde pública utilizados pelo Ministério da Saúde, ressalta-se a Proporção de casos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico, sendo classificado em: Alto ($\geq 10,0\%$) ; Médio (5,0 A 9,9%) e Baixo ($< 5,0\%$). Este índice consiste em uma forma de avaliar a efetividade das atividades da detecção oportuna e/ou precoce de casos (BRASIL, 2016).

A maior proporção da incapacidade e sua intensidade identificada no momento do diagnóstico revela detecção tardia da doença e sugere um controle ineficaz, pois a hanseníase é uma doença de evolução lenta, portanto, uma das formas mais eficazes de avaliar se o diagnóstico da hanseníase está sendo realizado de forma precoce é a não identificação de incapacidade física na ocasião do diagnóstico (SILVA et al, 2014).

Apesar de a maioria dos pacientes diagnosticados no período estudado não apresentarem incapacidade, a presença de incapacidade grau 2 no momento do diagnóstico representou, de forma geral, 5,7% dos casos, sendo a maior proporção de casos de hanseníase com grau 2 de incapacidade física no momento do diagnóstico no ano de 2014 (7,5%) e a menor no ano 2015 (4,9%). Analisando-se estes dados, é possível inferir uma melhora em relação ao diagnóstico precoce e que as estratégias de prevenção e controle da doença se tornaram mais eficazes no ano de 2015 (BRASIL, 2016; SILVA et al, 2014).

No período estudado, 65,3% dos pacientes diagnosticados com hanseníase receberam alta por cura, em 3,9% dos casos ocorreu abandono do tratamento, e 0,9% dos casos evoluíram a óbito. Portanto, a população do presente estudo

apresentou uma proporção de cura precária (Bom: $\geq 90\%$; Regular: ≥ 75 a $89,9\%$; Precário: $< 75\%$). Ressalta-se também a alta taxa de dados não preenchidos ($16,2\%$) e transferências para outros municípios ($11,4\%$) que podem ter influenciado este dado. Em contrapartida, em relação à proporção de casos de hanseníase com abandono de tratamento, pode-se considerar um número bom (Bom $< 10\%$; Regular: 10 a $24,9\%$ Precário $\geq 25\%$) (BRASIL, 2016).

Vale ressaltar que o tratamento da hanseníase e a cura são demorados, podendo durar de 6 a 9 meses para os casos PB e de 12 a 18 meses para os casos MB. Portanto, os casos de abandono do tratamento ocorrem devido à fragilidade na credibilidade por parte do paciente, do diagnóstico médico e a não aceitação do uso de PQT, sendo necessário que os serviços de saúde orientem de forma adequada os portadores, ressaltando a importância da adesão ao tratamento para obtenção da cura da enfermidade (OLIVEIRA et al 2014).

6 | CONCLUSÃO

Este estudo verificou que ocorreu redução da incidência de hanseníase e manutenção da prevalência em menos de um caso por 10.000 habitantes, atingindo o objetivo do Plano de Eliminação da Hanseníase, na região metropolitana de Belém no período de 2010 a 2015, porém, a taxa de detecção ainda permanece alta. Estes resultados indicam que os programas de controle da doença estão se tornando eficazes, contudo ainda existe circulação de bacilos na região. O sexo masculino e a faixa etária de 15 a 49 anos foram os mais acometidos.

Percebeu-se também a redução da presença de incapacidade grau 2 no momento do diagnóstico, o que demonstra realização de diagnóstico precoce. Em contrapartida, houve maior número de notificações da classe operacional multibacilar, indicando que ainda há demora na detecção e no início do tratamento e contínua transmissão da doença. Este dado pode estar relacionado ao alto número de casos detectados por encaminhamentos, advertindo para a importância da busca ativa na vigilância epidemiológica. Portanto, sugere-se aprimoramento deste aspecto na região.

É importante ressaltar a proporção de cura precária na população estudada, apontando para a necessidade de educação e melhor preparo das equipes de saúde para acolher e orientar o paciente de forma mais eficaz. Desta forma, deve ser incentivada uma maior integração entre população e atenção primária também passo crucial para que a educação em saúde seja trabalhada em conjunto e inicie o processo eliminação da doença.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações de Agravos e Notificações. **Taxa de prevalência da hanseníase, estados, Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública**. Brasília :MS, 2016. p.1- 58

BRITO, K. K. G. et al. **Análise epidemiológica da hanseníase em um estado endêmico do nordeste brasileiro**. Rev Gaúcha Enferm. V36, n. esp, pg. 24-30, 2015.

FREITAS, B. H. M. et al. **Tendência da hanseníase em menores de 15 anos em Mato Grosso (Brasil), 2001-2013**. Rev Saúde Pública. v.51, n.28, p1-10, 2017.

MATOS, M. E. V. et al. **Conjuntura epidemiológica da hanseníase em menores de quinze anos, no período de 2003 a 2013, Belém – PA**. Hansen Int. v. 40, n. 2, p. 17- 23, 2015.

NEVES, D. C. de O. et al . **Tendência das taxas de detecção de hanseníase em jovens de 10 a 19 anos de idade nas Regiões de Integração do estado do Pará, Brasil, no período de 2005 a 2014**. Rev Pan-Amaz Saude. v. 8, n. 1, p. 29-37, mar. 201 .

OLIVEIRA, J. C. F. et al. **Análise do perfil epidemiológico da hanseníase em Maricá, Rio de Janeiro: uma contribuição da enfermagem**. Rev enferm UERJ. V. 22, n. 6, p. 815-21, nov./dez. 2014.

PALÁCIOS, V. R. C. M. et al. **Estudo da situação da hanseníase no Estado do Pará**. Rev. Para. Med. v.24, n. 2, abr./jun. 2010.

SARMENTO, A. P. A. et al. **Perfil epidemiológico da hanseníase no período de 2009 a 2013 no município de Montes Claros (MG)**. Rev Soc Bras Clin Med. v. 13, n. 3, p. 180-4, jul./set. 2015.

SILVA, A.R. et al. **Hanseníase no município de Buriticupu, estado do Maranhão: busca ativa de casos na população adulta**. Rev Soc Bras Med Trop. v. 43, n. 6, p. 691-694, 2010.

SILVA, M. E.G. C. et al. **Epidemiological aspects of leprosy in Juazeiro-BA, from 2002 to 2012**. An. Bras. Dermatol. v. 90, n.6, p. 799-805, nov./dez. 2015.

SILVA, M. S. et al. **Perfil clínico-epidemiológico da hanseníase no estado do Acre: estudo retrospectivo**. Hansen Int. v. 39, n. 2, p. 19-26, 2014.

SILVESTRE, M. P. S. A. **Associação do polimorfismo do gene humano NRAMP1 na suscetibilidade/resistência para hanseníase em áreas endêmicas do estado do Pará**. 2011. 82 F. Tese (Doutorado em Doenças Tropicais). Belém: Universidade Federal do Pará- Núcleo de Medicina Tropical.

UCHOA, R. E. M. et al. **Distribuição dos casos de hanseníase com incapacidade física no estado da Paraíba de 2001 a 2011**. J. res.: fundam. care. V. 9, n. 3, p. 634-640, jul./ set. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global leprosy update, 2014: need for early case detection**. Wkly Epidemiol Rec. v. 90, n. 36, p. 461-476, sep. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION . **Transmission of Leprosy**. Disponível em:< <http://www.who.int/lep/transmission/en/>>. Acesso em: 27 nov. 2017.

CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE PORTADORES DE HANSENÍASE REALIZANDO TRATAMENTO EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 02/01/2020

Alicia Gleides Fontes Gonçalves

Universidade Federal do Pará

Belém – Pará

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1173317199604271>

Rosileide de Souza Torres

Universidade Federal do Pará

Belém – Pará

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6190903521730200>

Débora Lopes Mattos

Faculdade Uninassau

Belém – Pará

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4038211164109008>

Lucidéa Rocha de Macedo

Faculdade Uninassau

Belém – Pará

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5862206479237825>

Cyntia Tayane Dias de Araujo

Universidade da Amazônia

Belém – Pará

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3799180492133665>

Samara da Silva Queiroz

Universidade Federal do Pará

Belém – Pará

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6323357196355064>

Hellen Ruth Silva Corrêa

Universidade da Amazônia

Belém – Pará

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2829816568991817>

Elen Cristina Braga de Souza

Universidade da Amazônia

Belém – Pará

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2340157695407856>

Suzan dos Santos Ferreira

Universidade da Amazônia

Belém – Pará

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2875799532273517>

Emmely Belize de Souza Pereira

Universidade da Amazônia

Belém – Pará

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0457732706305168>

Agostilina Renata Dos Santos Da Cruz Ramos

Universidade Federal do Pará

Belém – Pará

Elaine Cristina Silva Soares

Universidade Federal do Pará

Belém – Pará

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2760361314347540>

PALAVRAS-CHAVE: Antropometria, Estado Nutricional, Hanseníase.

1 | INTRODUÇÃO

A Hanseníase e o tratamento poliquimioterápico propiciam à ocorrência de diversos distúrbios nutricionais com destaque as modificações de massa corporal podendo influenciar negativamente na resposta imunológica agravando a doença (VÁZQUEZ et al., 2011). Neste sentido é imprescindível avaliar o estado nutricional destes pacientes com destaque ao Índice de Massa corpórea (IMC) por ser de fácil aferição e baixo custo, possibilitando o rápido diagnóstico e efetiva intervenção nutricional.

2 | METODOLOGIA

Estudo descritivo de corte transversal realizado com 45 pacientes de ambos os sexos portadores de hanseníase realizando tratamento ambulatorial em Belém/Pará. Foram incluídos no estudo indivíduos que atendiam aos critérios de inclusão e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A avaliação do estado nutricional foi realizada a partir do IMC sendo utilizados para o diagnóstico nutricional os valores propostos pela organização mundial da saúde (1995), para adultos, e Lipschitz (1944) para idosos.

3 | RESULTADOS

Verificou-se que 27 eram do sexo feminino e 18 do sexo masculino, na análise da faixa etária por sua vez verificou-se que 39 eram adultos, com idade entre 22 e 57, e 6 eram idosos com idade entre 61 e 75 anos. No que se refere à avaliação do estado nutricional verificou-se que entre os adultos 4,4% (n=2) encontravam-se com desnutrição, 13,3% (n=6) com eutrofia, 57,8% (n=26) e 11,1% (n=5) com sobrepeso e obesidade, respectivamente. Por sua vez, entre os idosos averiguou-se que 4,5% (n=2) estavam eutrofos e 8,9% (n=4) sobrepeso não sendo identificado nenhum baixo peso.

4 | CONCLUSÃO

A partir disso, observa-se que a maioria dos portadores de hanseníase avaliados apresenta sobrepeso. Assim o IMC constitui-se em uma ferramenta segura e eficaz para a determinação do estado nutricional do paciente, facilitando a

imediate intervenção, a fim de que alterar o quadro do paciente à eutrofia, prevenindo morbidades e aumentando a expectativa e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

VÁZQUEZ, C. M. P.; ALMEIDA, R. P.; JESUS, A. M. R.; DUTHIE, M. S.; LINS, S. D.; MENDES, R. S.; NETO. **Avaliação do estado nutricional em pacientes com hanseníase**. Hansen International, v. 36 (1 Supl); n. 51, 2011.

CHARACTERIZATION OF THE NUTRITIONAL STATE OF HANSENIASIS CARRIERS PERFORMING TREATMENT IN A REFERENCE AMBULATORY

1 | INTRODUCTION

Leprosy and multidrug treatment lead to a number of nutritional disorders, especially body mass changes, which can negatively influence the immune response and aggravate the disease (VÁZQUEZ et al., 2011). In this sense it is essential to evaluate the nutritional status of these patients with emphasis on Body Mass Index (BMI) because it is easy to measure and low cost, enabling rapid diagnosis and effective nutritional intervention.

2 | METHODOLOGY

A cross-sectional descriptive study was carried out with 45 patients of both sexes with leprosy undergoing outpatient treatment in Belém/Pará. Were included in the study individuals who met the inclusion criteria and signed the Informed Consent Form (TCLE) were included in the study. The evaluation of the nutritional status was carried out from the BMI and the values proposed by the World Health Organization (1995) for adults and Lipschitz (1944) for the elderly were used for nutritional diagnosis.

3 | RESULTS

It was found that 27 were female and 18 male, in the analysis of the age group it was found that 39 were adults, with ages between 22 and 57, and 6 were elderly with ages between 61 and 75. Regarding the evaluation of the nutritional status it was found that among adults 4.4% (n=2) were malnourished, 13.3% (n=6) with eutrophy, 57.8% (n=26) and 11.1% (n=5) with overweight and obesity, respectively. Among the elderly, 4.5% (n=2) were eutrophic and 8.9% (n=4) were overweight and no low weight was identified.

4 | CONCLUSION

From this, it can be seen that the majority of leprosy carriers assessed are overweight. Thus BMI is a safe and effective tool for determining the nutritional status of the patient, facilitating immediate intervention to change the patient's condition to eutrophy, preventing morbidities and increasing life expectancy and quality of life.

KEYWORDS: Anthropometry, Nutritional Status, Leprosy.

REFERÊNCIAS

VÁZQUEZ, C. M. P.; ALMEIDA, R. P.; JESUS, A. M. R.; DUTHIE, M. S.; LINS, S. D.; MENDES, R. S.; NETO. **Avaliação do estado nutricional em pacientes com hanseníase.** Hansen International, v. 36, n. 51, 2011.

COBERTURA VACINAL PARA A HEPATITE B ENTRE ESTUDANTES DE MEDICINA QUE SOFRERAM ACIDENTES COM MATERIAL BIOLÓGICO

Data de aceite: 02/04/2020

Nadia Tavares El Kadi Monteiro Paiva

Endereço para correspondência: Ruas das Ipeunas, nº 20 – Portal II – Cond. Green Valley – Albuquerque – Teresópolis – RJ. CEP: 25.977-288.

Aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), nível Mestrado.

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0311471959043142>

Marcio Matheus Rosas de Souza

Residentes do 2º ano, do Programa de Residência Médica em Medicina do Trabalho da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1041824720964619>

Rosane Todeschini Borges

Residentes do 2º ano, do Programa de Residência Médica em Medicina do Trabalho da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

Link para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9987696513909829>

Dirce Bonfim de Lima

Professora Associada e Pesquisadora Visitante da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

para o Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4092067342847426>

RESUMO: A contaminação acidental ocupacional pelo vírus da hepatite B faz parte da realidade dos profissionais de saúde. Foi realizado um estudo transversal, onde foram analisados os dados dos acidentes com exposição a material biológico ocorridos no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), e notificados no Departamento de Segurança e Saúde no Trabalho (DESSAUDE), no período de 2014 a 2017. No período do estudo foram notificados 381 casos de acidentes com exposição a material biológico, sendo 129 em 2014, 150 em 2015, 71 em 2016 e 31 em 2017. A análise dos dados evidenciou que entre 2014 e 2016 em média 39,3% desses acidentes foram com médicos, e destes 91% com estudantes de medicina, dentre os quais 10,5% desconheciam sua situação vacinal contra a hepatite B. Os dados reforçam a necessidade de medidas educativas para incentivar a adesão à vacinação contra a hepatite B, visto que a mesma apresenta alto risco de contaminação em caso de acidentes com exposição a material biológico.

PALAVRAS-CHAVE: Vacina contra hepatite B, Estudantes de Medicina, Medicina do Trabalho, Saúde do Trabalhador, Acidente de trabalho.

HEPATITIS B VACCINATION COVERAGE AMONG MEDICAL STUDENTS WHO SUFFERED ACCIDENTS WITH BIOLOGICAL MATERIAL

ABSTRACT: Accidental occupational contamination by the hepatitis B virus is part of the reality of health professionals. A cross-sectional study was carried out to analyze data on accidents with exposure to biological material at the Pedro Ernesto University Hospital (HUPE) and reported at the Department of Occupational Safety and Health (DESSAUDE), from 2014 to 2017. In the study period, 381 cases of accidents with exposure to biological material were reported, 129 in 2014, 150 in 2015, 71 in 2016 and 31 in 2017. Data analysis showed that between 2014 and 2016, on average, 39.3% of these accidents were with doctors, and of these 91% with medical students, of whom 10.5% are unaware of their vaccination status against hepatitis B. The data reinforce the need for educational measures to encourage adherence to vaccination against hepatitis B, since it presents a high risk of contamination in case of accidents with exposure to biological material.

KEYWORDS: Hepatitis B Vaccines, Medical Students, Occupational Medicine, Occupational Health, Occupational Accidents.

INTRODUÇÃO

São considerados profissionais de saúde: médicos, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, patologistas e técnicos de patologia, dentistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, pessoal de apoio, manutenção e limpeza de ambientes hospitalares, maqueiros, motoristas de ambulância, técnicos de RX e outros profissionais lotados ou que frequentam assiduamente os serviços de saúde, tais como representantes da indústria farmacêutica e outros.

Entende-se como estudantes de medicina indivíduos matriculados em uma escola de medicina ou em um programa de educação formal em medicina, sendo os mesmos considerados profissionais de saúde.

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV) estão entre os mais graves agentes patogênicos aos quais os profissionais de saúde estão expostos, durante o seu trabalho diário cuidando da saúde das pessoas (BRASIL, 2010; 2018).

A exposição ocupacional dos profissionais de saúde a esses agentes, com eventual risco de contaminação, se dá de maneira acidental, seja através das mucosas (oral/ocular), percutânea ou pele não íntegra.

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais do Ministério da Saúde contempla ações para serem tomadas após acidente com exposição a material biológico, voltadas para o HIV, HBV e HCV.

Em relação a esses três vírus, apenas o HBV tem a vacinação como medida eficaz preventiva contra sua infecção em caso de acidente ocupacional.

As primeiras vacinas contra hepatite B foram licenciadas em 1982 e eram derivadas de plasma de pacientes com infecção crônica, com HBsAg inativados por métodos físico-químicos (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2006).

Em 1998, o Ministério da Saúde do Brasil implementou a vacinação contra a hepatite B para menores de um ano em todo o País, sendo a vacina contra a hepatite B considerada prioridade em Saúde Pública e está disponível gratuitamente na rede pública de saúde (BRASIL, 2013).

Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), após 3 (três) doses da vacina contra a hepatite B, mais de 90% dos adultos saudáveis e mais de 95% das crianças apresentam resposta imunológica adequada à vacina (HAMBORSKY, 2015). A eficácia da resposta imunológica diminui gradativamente após os 40 anos de idade. A obesidade, o estresse, o tabagismo e o etilismo também são fatores associados a uma menor eficácia vacinal (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO, 2006).

A Sociedade Brasileira de Imunologia (SBIIm), no seu calendário de vacinação ocupacional, elenca a vacina contra hepatite B como obrigatória para os profissionais de saúde, no regime de 3 (três) doses, no esquema 0 – 1 – 6 meses. A SBIIm ainda recomenda que seja avaliada a sorologia desses profissionais 30 a 60 dias após a terceira dose da vacina, e afirma que considera-se imunizado o indivíduo que apresentar título anti-HBs ≥ 10 UI/L (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2018).

OBJETIVO

O objetivo deste estudo transversal foi verificar a adesão à vacinação contra hepatite B, e o conhecimento sobre soroconversão vacinal dos estudantes de medicina que notificaram que sofreram acidente com exposição a material biológico no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da cidade do Rio de Janeiro, no período de 2014 a 2017. Neste estudo foram considerados como estudantes de medicina os internos, residentes, pós-graduandos e os médicos em estágio profissional.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos que constam na

Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde e com o parecer favorável fornecido pelo Comitê de Ética na Pesquisa do HUPE.

Realizou-se a análise das informações disponibilizadas pelo DESSAUDE sobre os acidentes com exposição a material biológico que aconteceram no período de 2014 a 2017, as quais foram repassadas ao Ministério da Saúde através da ficha de notificação do acidente de trabalho com exposição a material biológico.

Os dados são organizados no DESSAUDE em uma planilha em formato Excel (.xls). Consta nessa planilha uma coluna que classifica os profissionais quanto a sua ocupação profissional, ex. médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem entre outros, e uma outra coluna que os subclassifica quanto as suas categorias: Corpo Clínico, Professor, Pós-graduandos, Residentes, Internos, Estagiários em Treinamento Profissional e Não se Aplica. Para esse estudo foram utilizados os dados dos acidentes notificados que aconteceram com médicos das seguintes categorias: Pós-graduandos, Residentes, Internos, Estagiários em Treinamento Profissional.

Para os cálculos de média desse estudo não foram considerados os dados do ano de 2017, pois em razão do contexto político-econômico pelo qual passou o Estado do Rio de Janeiro, em especial nesse ano, o HUPE e a UERJ foram diretamente afetados, no que diz respeito à taxa de ocupação hospitalar e ao funcionamento dos setores do hospital e da universidade, inclusive o setor de notificação de acidentes, e por conseguinte o ano de 2017 se mostrou um ano discrepante em relação aos demais anos estudados.

RESULTADOS

No período de 2014 a 2017, foram notificados ao todo 300 casos de acidentes com exposição a material biológico no HUPE, sendo 129 em 2014, 150 em 2015, 71 em 2016 e 31 em 2017.

Observa-se que de 2014 a 2015 houve um aumento do número absoluto de acidentes notificados, e acredita-se que tenha sido resultado de uma campanha de conscientização feita junto aos funcionários sobre a importância da notificação dos casos de acidente com material biológico.

Nos anos de 2016 e 2017, houve uma redução muito expressiva do número de acidentes com material biológico notificados. Acredita-se que dois fatores tenham sido responsáveis por esse cenário: a mudança do setor de notificação para outro prédio da universidade, fora da estrutura do hospital, o que faz com que os acidentados tenham a necessidade do deslocamento para a notificação, após já terem tido o atendimento emergencial, e em razão das dificuldades que o hospital passou em virtude da crise político-econômica que envolveu o Estado de Rio de

Janeiro, nesse mesmo período, o que diminui a taxa de ocupação.

Em todo o período estudado, 2014 a 2017, observa-se que a maioria dos acidentes notificados com médicos, concentra-se entre os estudantes, sejam eles internos, pós-graduandos, residentes ou médicos em estágio profissional. Em 2014, 92% dos acidentes com médicos foram com estudantes, em 2015 90%, em 2016 89% e em 2017 100% (Tabelas 1 e 2).

Acidentes com material biológico	2014		2015		2016		2017	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Total de acidentes	129	100	150	100	71	100	31	100
Total de acidentes com médicos	53	41	75	50	19	27	3	100

Tabela 1: Acidentes com exposição a material biológico com médicos.

Acidentes com material biológico	2014		2015		2016		2017	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Total de acidentes com médicos	53	100	75	100	19	100	3	100
Total de acidentes com estudantes	49	92	68	91	17	89	3	100

Tabela 2: Acidentes com exposição a material biológico com estudantes de medicina dentre os acidentes com médicos.

Os acidentados foram questionados sobre sua situação vacinal no momento da notificação inicial, e as respostas foram autodeclaradas por eles. As possibilidades de respostas eram: vacinado, para aqueles que afirmaram terem tomado 3 (três) ou mais doses da vacina contra a hepatite B; não vacinado, para aqueles que afirmavam não terem tomado ou terem tomado menos de 3 (três) doses da vacina contra a Hepatite B; e ignorado para aqueles que afirmavam não saberem se tinham tomado ao menos 1 (uma) dose da vacina contra a Hepatite B.

A análise do período estudado evidencia que nem todos os estudantes declararam-se vacinados contra hepatite B. De 2014 a 2016, em média 90% dos estudantes se declararam vacinados. Em 2017, 67% (2/3) dos estudantes declararam estar vacinados (Tabela 3).

Situação vacinal dos estudantes	2014		2015		2016		2017	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Vacinado	43	88	63	93	15	88	2	67
Não Vacinado	3	6	3	4	1	6	0	0
Ignorado	3	6	2	3	1	6	1	33
Total	49	100	68	100	17	100	3	100

Tabela 3: Situação vacinal dos estudantes acidentados.

No que se refere à resposta imunológica, o resultado da dosagem do Anti-HBs foi considerado reagente para aqueles cujo Anti-HBs foi maior ou igual 10UI/l; foi considerado não reagente para aqueles cujo o Anti-HBs foi menor que 10UI/l; foi considerada não realizado para aqueles que não realizaram o exame.

Observa-se no grupo estudado que dentre os que informaram não estar vacinados e/ou desconhecerem sua situação vacinal, temos estudantes que apresentaram Anti-HBs reagente, após a testagem sorológica. O que sugere que eles talvez tenham sido vacinados e não se recordam, assim como não se pode deixar de pensar que os mesmos podem ter sido contaminados pelo vírus da hepatite B, e fizeram apenas evidência sorológica de infecção. No entanto, essa condição não foi analisada.

Já no grupo que se declarou vacinado, no período de 2014 a 2016, observa-se que em média 83,6% dos estudantes apresentaram a resposta sorológica esperada após a vacina, ou seja, o Anti-HBs desse grupo foi reagente (Tabela 4).

Situação Vacinal / Anti-HBs	2014		2015		2016		2017	
	n	%	n	%	n	%	n	%
IGNORADO								
NÃO REALIZADO	2	66,7	0	0,0	0	0,0	1	100
NÃO REAGENTE	0	0,0	1	50	0	0,0	0	0,0
REAGENTE	1	33,3	1	50	1	100	0	0,0
TOTAL IGNORADO	3	100	2	100	1	100	1	100

NÃO VACINADO

NÃO REAGENTE	2	66,7	1	33,3	1	100	0	0,0
REAGENTE	1	33,3	2	66,7	0	0,0	0	0,0
TOTAL NÃO VACINADO	3	100	3	100	1	100	0	0,0

VACINADO

NÃO REALIZADO	0	0,0	2	3,2	2	13,3	0	0,0
NÃO REAGENTE	5	11,6	5	7,9	2	13,3	0	0,0
REAGENTE	38	88,4	56	88,9	11	73,4	2	100
TOTAL VACINADO	43	100	63	100	15	100	2	100
TOTAL	49	100	68	100	17	100	3	100

Tabela 4: Situação vacinal X Resposta sorológica pós vacina (Anti-HBs) dos estudantes acidentados.

DISCUSSÃO

Exposições ocupacionais a material biológico expõem os profissionais de saúde a diversos patógenos possíveis de contaminação. Dentre os 3 (três) principais vírus com risco de contaminação dos profissionais de saúde em caso de acidente com exposição a material biológico, o vírus da hepatite B é o que apresenta o maior risco de contaminação, e o único que apresenta medida profilática pré-exposição, que é a vacina contra hepatite B.

Ainda assim, observam-se alunos não vacinados ou que desconhecem sua situação vacinal, talvez por falta de consciência da sua vulnerabilidade profissional. Nesse estudo, observamos que em média 89,7% dos estudantes no período de 2014 a 2016, declararam estar vacinados contra hepatite B.

Para efeito de comparação de resultados, não foram encontrados estudos que analisassem a situação vacinal contra hepatite B especificamente de estudantes de medicina que sofreram acidente com exposição a material biológico. No entanto, estudos que analisaram a situação vacinal de estudantes de medicina em geral, evidenciaram que em média 70% dos estudantes de medicina se declaram vacinados contra hepatite B (CHEHUEN NETO et al., 2010; SOUZA; TEIXEIRA, 2014). Um outro estudo que analisou o conhecimento de profissionais de saúde,

incluindo estudantes de medicina, que sofreram acidente com exposição a material biológico, sobre sua situação vacinal evidenciou que 77,1% afirmaram ter tomado 3 ou mais doses da vacina (GIR et al., 2008).

Também observa-se que em média 83,6% dos estudantes desse estudo apresentaram a resposta sorológica esperada após a vacina, o que está muito próximo dos 90% de soroconversão vacinal esperado para a população saudável.

Esses dados reforçam a importância da necessidade de implementação de políticas de conscientização da importância da prevenção da hepatite B, através da vacina, e dos riscos de contaminação em caso de exposição ocupacional acidental, entre os profissionais de saúde, em todos os níveis desde o acadêmico ao profissional.

No entanto, deve-se também insistir na adesão dos profissionais a outras formas de precaução de contaminação, a citar o uso de equipamentos de proteção individual, visto que a vacina previne apenas a infecção pelo HBV, e outros vírus como o HIV e o HCV, também podem ser transmitidos acidentalmente no trabalho.

Em especial entre os estudantes, é esperado que aconteça um maior número de acidentes uma vez que eles estão em período de formação. Sendo assim, professores, preceptores e corpo clínico tem um papel essencial na conscientização desse grupo quanto a sua vulnerabilidade durante o exercício profissional, e para tanto estes precisam servir de exemplo aos estudantes.

Os resultados obtidos nessa análise foram coletados em uma amostra específica de estudantes de medicina, que informaram ter sofrido acidente com exposição a material biológico, a partir de dados obtidos em uma entrevista específica, e estão sujeitos a vieses de resposta e memória. Contudo, os dados são capazes de fornecer um panorama sobre a aderência a medidas preventivas contra a hepatite B na população estudada, pré-exposição.

CONCLUSÃO

O risco da contaminação pelo vírus da hepatite após exposições ocupacionais dos profissionais de saúde é alto, e ainda encontramos entre os estudantes de medicina espaço para adesão à vacinação contra a hepatite B e ao teste sorológico pós-vacinal. Tais fatos corroboram indicação de campanhas visando à vacinação daqueles que não o fizeram, ou não completaram o esquema vacinal, campanhas de conscientização sobre a necessidade do monitoramento da resposta vacinal, e a necessidade da inserção de tópicos na educação médica que reforcem essas práticas.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Calendário Nacional de Vacinação**. Portal do Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/vacinacao/calendario-nacional-de-vacinacao>. Acesso em: 20 jul. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Imunizações (PNI): 40 anos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 236p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf. Acesso em: 07 mar. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para pós-exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 98p. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-peg-de-risco>. Acesso em: 20 jul. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 210p. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/pub/2007/59204/suplemento_consenso_adulto_01_24_01_2011_web_pdf_13627.pdf Acesso em: 20 jul. 2018.
- CHEHUEN NETO, J. A.; SIRIMARCO, M. T.; LEITE, I. C. G.; et al. Situação vacinal dos discentes da Faculdade de Medicina da UFJF-MG. **Revista Brasileira de Educação Médica**. v.34, n. 2, p. 270-277, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbem/v34n2/a11v34n2.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2018.
- GIR, E.; NETTO, J. C.; MALAGUTI, S. E.; et al. Accidents with biological material and immunization against hepatitis B among students from the health area. **Revista Latino-americana de Enfermagem**. v. 16, n. 3, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n3/pt_11.pdf. Acesso em: 20 jul. 2018.
- HAMBORSKY, J.; KROGER, A.; WOLFE, S.; (Eds). Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. **Centers for Disease Control and Prevention**. Washington D.C. Public Health Foundation, 13th ed. 2015. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2018.
- SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Divisão de Imunização. Divisão de Hepatites. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Coordenadoria de Controle de Doenças. Vacina contra hepatite B. **Revista de Saúde Pública**. v.40, n. 6, p.1137-1140, 2006.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES – **Calendário de Vacinação SBIm Ocupacional: Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2018/2019**. Disponível em: <https://sbim.org.br/imagens/calendarios/calend-sbim-ocupacional.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2018.
- SOUZA, E. P.; TEIXEIRA, M. S. Hepatitis B vaccination coverage and postvaccination serologic testing among medical students at a public university in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. São Paulo: Instituto de Medicina Tropical, n. 56, v.4, p. 307-311, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v56n4/0036-4665-rimtsp-56-04-307.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2018.

DENGUE NEONATAL: RELATO DE CASO DE UMA TRANSMISSÃO VERTICAL EM ÁREA ENDÊMICA

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 10/01/2020

Ana Paula Maximiano de Oliveira

Faculdade de Medicina da Universidade Federal
de São João del Rei
Divinópolis – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/9452481308784243>

Victor Cabreira Frazão

Faculdade de Medicina do Centro Universitário de
Belo Horizonte
Belo Horizonte – Minas Gerais

RESUMO: trata-se de um recém-nascido do sexo masculino, nove dias de vida, a termo, pesando 3400 gramas ao nascer, admitido em Pronto Socorro com quadro febril, icterícia, e exantema. Mãe com suspeita de chikungunya desde o final da gravidez. Após um rastreamento infeccioso, comprovou-se a infecção por Dengue, com IgM reator após 6 dias de internação. Evoluiu por oito dias com plaquetopenia, hepatite reacional, alteração de transaminases. Após oito dias de internação hospitalar, o paciente recebeu alta sob orientações médicas. O relato de caso tem o objetivo de levar a discussão sobre a transmissão vertical do vírus da dengue, evento

atípico e ainda pouco claro na Medicina, mesmo em áreas endêmicas. A imunopatogênese da transmissão vertical da dengue ainda não é clara, mas acredita-se que os anticorpos IgG são transferidos passivamente por via placentária. Já o diagnóstico de confirmação da transmissão vertical do vírus da dengue garante a presença de IgG e IgM específica tanto para a mãe, quanto para o recém-nascido. Além disso, no caso descrito, a hipótese de transmissão vertical em contraposição à contaminação pós-natal foi baseada na proximidade da infecção materna comprovada do parto e o período de incubação médio de oito dias. A situação epidemiológica da dengue no país continua sendo caracterizada por um número crescente de casos graves e óbitos. Neste contexto, deve-se enfatizar a possibilidade da transmissão vertical da dengue, que pode ser uma hipótese possível dentro do leque de diagnósticos, viabilizando um manejo clínico mais ágil. Dessa maneira, evitam-se complicações, e diminui a exposição do RN à um ambiente hospitalar e à realização diária de exames laboratoriais, além de diminuir o desgaste materno no puerpério. Assim, é necessário que ocorra uma elucidação mais detalhada sobre o assunto, para desenvolver-se uma conduta mais segura dos casos.

PALAVRAS-CHAVE: Dengue; recém-nascido; sepse neonatal; infecção.

NEONATAL DENGUE: CASE REPORT OF A VERTICAL TRANSMISSION IN ENDEMIC AREA

ABSTRACT: a male newborn, nine days old, full-term, weighing 3400 grams at birth, admitted to the emergency room with fever, jaundice, and rash. Mother is chikungunya suspected since late pregnancy. After an infectious screening, Dengue infection with IgM reactor was confirmed after 6 days of hospitalization. He progressed for eight days with thrombocytopenia, reaction hepatitis, transaminases disfunction. After eight days of hospitalization, the patient was discharged under medical advice. The case report aims to lead the discussion about vertical transmission of dengue virus, an atypical event and still unclear in medicine, even in endemic areas. The immunopathogenesis of vertical transmission of dengue is still unclear, but it seems that IgG antibodies are passively transferred placentally. The confirmation of vertical transmission of dengue virus ensures the presence of specific IgG and IgM for both the mother and the newborn. In addition, in the case described, the hypothesis of vertical transmission in opposition to postnatal contamination was based on the proximity of proven maternal infection at delivery and the incubation period of eight days, in average. The epidemiological situation of dengue in the country continues to be characterized by an increasing number of serious cases and deaths. In this context, the possibility of vertical transmission of dengue should be emphasized, which may be a possible hypothesis within the range of diagnoses, enabling a more agile clinical management. In this way, complications are avoided, and the newborn exposure to a hospital environment and daily laboratory tests are reduced, as well as reducing maternal wear in the postpartum period. Thus, a more detailed elucidation on the subject is necessary to develop a safer case management.

KEYWORDS: Dengue; newborn; newborn sepsis; infection.

1 | INTRODUÇÃO

A dengue é uma infecção arboviral de importância mundial, transmitida principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, encontrado em regiões tropicais e subtropicais do mundo. Existem quatro sorotipos antigenicamente distintos do vírus da dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3, e DENV-4). São Flavivirus, da família *Flaviviridae*, que também inclui o vírus da febre amarela e da Zika, entre outros. A infecção por algum dos sorotipos do vírus da dengue podem gerar quadros clínicos assintomáticos ou sintomáticos.

Quando sintomático, é representado por uma doença sistêmica e dinâmica de grande espectro clínico, podendo variar de manifestações oligossintomáticas até

quadros graves, podendo chegar ao óbito.

A primeira manifestação do Dengue é a febre, geralmente alta (39°C a 40°C), de início abrupto, associada à cefaléia, adinamia, mialgias, artralguas, dor retro orbitária, com presença ou não de exantema e/ou prurido. Anorexia, náuseas, vômitos e diarreia podem ser observados por 2 a 6 dias. As manifestações hemorrágicas como epistaxe, petéquias, gengivorragia, metrorragia, hematêmese, melena, hematuria e outras, bem como a plaquetopenia, podem ser observadas em todas as apresentações clínicas de Dengue. Alguns pacientes podem evoluir para formas graves da doença e passam a apresentar sinais de alarme da dengue, principalmente quando a febre cede, precedendo manifestações hemorrágicas mais graves.

Já os aspectos clínicos na criança podem ser diferentes, de forma assintomática ou apresentar-se como uma síndrome febril clássica viral, ou com sinais e sintomas inespecíficos: adinamia, sonolência, recusa da alimentação e de líquidos, vômitos, diarreia ou fezes amolecidas. Nesses casos, os critérios epidemiológicos ajudam o diagnóstico clínico.

Nos menores de 2 anos de idade, os sinais e os sintomas de dor podem manifestar-se por choro persistente, adinamia e irritabilidade, podendo ser confundidos com outros quadros infecciosos febris, próprios da faixa etária. O início da doença pode passar despercebido e o quadro grave ser identificado como a primeira manifestação clínica. O agravamento, em geral, é mais súbito do que ocorre no adulto, em que os sinais de alarme são mais facilmente detectados.

Assim, devido à ampla variedade de manifestações clínicas, o diagnóstico da dengue pode se tornar difícil, principalmente quando ocorre uma transmissão atípica, como é o caso deste relato, que discorre sobre uma transmissão vertical do vírus.

2 | RELATO DO CASO CLÍNICO

Recém-nascido (RN) do sexo masculino, 9 dias de vida, nascido de cesárea, a termo, pesando 3400 gramas ao nascer, Apgar 9 no primeiro minuto de vida, e 10 aos 5 minutos, é admitido em Pronto Socorro (PS) com quadro febril, icterícia, e exantema. História pregressa de internação de um dia no quarto dia de vida para tratamento de icterícia neonatal. Ao exame físico, presença de acrocianose. Mãe com suspeita de chikungunya. É submetido a um rastreamento infeccioso.

Durante plantão noturno, pais queixam que lactente tem apresentado cianose labial. Ao avaliar exames laboratoriais coletados em admissão, destaca-se bilirrubina indireta aumentada (13,24), e bilirrubina direta dentro dos valores de

referência (0,65). Ao exame físico, lactente em REG, ainda icteríco e com presença de acrocianose. Rash cutâneo leve e hipertermia (37,7°C). Sem outras alterações ao exame físico. Solicitou-se início de fototerapia e monitorização. Acrescentou-se pedido de urocultura a EAS (Elementos Anormais do Sedimento).

No segundo dia de internação hospitalar, ainda consta hipertermia (37,7°C), icterícia, e acrocianose. É solicitada nova revisão laboratorial que revela aumento de proteína C reativa (PCR 17,82), queda de plaquetas (de 216000 na admissão para 161000), e valores alterados de enzimas hepáticas (AST: 447 e ALT: 98). Sob hipóteses diagnósticas de arboviroses e sepse neonatal, é prescrito soroterapia AH: 100 Na: iso Glic 5%; ampicilina 200 mg/kg/dia + gentamicina 5 mg/kg/dia. Fototerapia é mantida e é solicitada nova revisão laboratorial.

No terceiro dia de internação hospitalar, observou-se que o paciente chegou a 38,4°C no período das últimas 24 horas. Iniciou o uso de dipirona, e foi prescrita em situações necessárias. Foi solicitada nova revisão laboratorial, suspensão da fototerapia, e manutenção da antibioticoterapia. As novas evidências laboratoriais revelaram queda significativa na bilirrubina total (de 13,89 na admissão para 7,75 no terceiro dia), queda significativa de plaquetas (de 216000 na admissão para 89000 no terceiro dia), valores ainda alterados de enzimas hepáticas (AST: 250 e ALT: 60). Além disso, tempo de protrombina aumentado (TP 37,3. Referência do laboratório: 13,2), TTPa de 84 (referência do laboratório:

30) e Relação normatizada internacional (RNI) extremamente aumentada (3,51). Foi solicitada nova coleta de coagulograma e hemograma. Durante plantão noturno, o lactente apresentou quadro de edema bipalpebral. O soro, até então isotônico, é trocado para hipotônico, aporte 70%.

Ao quarto dia de internação hospitalar, nota-se uma melhora do estado geral e da curva térmica do lactente. Há, também, melhora do rash. Acrocianose ainda presente. A nova coleta de coagulograma mostrou valores ainda alterados (TP de 21,6 - referência do laboratório: 13,2; TTPa de 77,1 - referência do laboratório: 30). Prescreveu-se vitamina K (Fitomenadiona 0,1 ml x 1).

No início da quinta diária de internação hospitalar, durante plantão noturno, o lactente apresentou cianose facial importante, relatado pela enfermagem após administração de gentamicina. Suspendeu-se a antibioticoterapia. Ao exame físico, constatou-se que a saturação de O₂ manteve-se limítrofe (90-94%). Raio X de tórax evidenciou infiltrado difuso predominante a direita. Por isso, foi colocado em cânula nasal a baixíssimo fluxo (< 0,5 L/min), mantendo saturação 95-97%. Foi solicitado ECO para investigar cardiopatia congênita, nova revisão laboratorial, passagem de SNG, e o lactente foi mantido em dieta zero. Foi prescrito furosemida 0,5/mg/dose pela manhã, e repetida a dose por outras duas vezes ao longo do dia. Notou-se evolução benigna do edema e do rash cutâneo. Também constatou-se, ao

exame físico, o fígado a 2cm do rebordo costal direito. A nova revisão laboratorial mostrou TP de 60,1 (referência do laboratório: 13,2), TTPa de 85,8 (referência do laboratório: 30) e RNI de 6,2, aumentando a preocupação com o comprometimento hepático. Além disso, AST: 185, e ALT:42. O ECO realizado não mostrou cardiopatias congênitas. Durante novo exame físico, notou-se melhora do edema (palpebra sem edema). Solicitou-se, também, nova revisão laboratorial.

Ao sexto dia de internação hospitalar, retirou-se o O2 complementar. A nova revisão laboratorial mostrou melhores valores de TP (de 60,1 no dia anterior para 19,7 - referência do laboratório: 13,2); melhores valores de TTPa (de 85,8 no dia anterior para 54,1 - referência do laboratório: 30); e RNI de 1,62. Por outro lado, as plaquetas caíram para 64000 (de 216000 na admissão). A sorologia para citomegalovírus resultou em IgG: 240 / IgM: 0,3. A sorologia para toxoplasmose resultou em IgM: 0,13. Ultrassom abdominal mostrou fígado com volume no limite superior da normalidade. A sorologia para Dengue ainda estava em andamento, e hemocultura negativa até então.

Ao sétimo dia de internação hospitalar, a sorologia para Dengue mostrou IgM reator, e IgG não reator, comprovando a infecção pelo vírus. Ao exame físico, o rash cutâneo estava em resolução. Fígado a 1 cm do rebordo costal direito. Sem outras alterações. O RN apresentava-se hemodinamicamente estável, em ar ambiente, e mantendo bom padrão respiratório. Aceitando bem o leite materno, com sucção vigorosa, sem relatos de cianose.

No oitavo dia, diante da melhora progressiva do estado geral e dos exames laboratoriais, o RN recebeu alta. Os exames laboratoriais revelaram aumento de plaquetas (de 64000 no dia anterior para 75000); diminuição de PCR (de 9,83 na admissão, chegando a 17,82 durante a internação, para 4,48); diminuição da bilirrubina total (de 13,89 na admissão para 0,99); melhora no valor de AST (de 447 no segundo dia de internação para 83); melhora no valor de ALT (de 98 no segundo dia de internação para 31); e melhora nos valores de TP (20,3 - referência do laboratório: 13,2) e TTPa (52,9 - referência do laboratório: 30). O paciente recebeu alta sob orientações médicas.

3 | DISCUSSÃO

Dos poucos relatos de transmissão vertical da dengue que existem até os dias atuais, alguns relatam repercussões graves, como um estudo realizado em Sri Lanka, onde uma série de casos em gestantes, incluindo 26 casos de dengue ocorrendo em fases diferentes da gravidez com repercussões graves em sete grávidas e relato de que oito foram tratadas inicialmente como tendo outro diagnóstico. Esta evidência corrobora com a hipótese de que o dengue pode estar sendo subdiagnosticado,

muitas vezes confundido com outra infecção virótica. Além disso, os riscos para mãe infectada estão relacionados principalmente ao aumento de sangramentos de origem obstétrica e às alterações fisiológicas da gravidez, também levando à uma imprecisão no diagnóstico.

A gravidade do quadro na grávida é variável entre as séries de casos apresentadas, mas há relatos na literatura de casos indistinguíveis da síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetas baixas). Além da síndrome HELLP, o diagnóstico diferencial da dengue na gestação deve incluir pré-eclâmpsia e sepse, podendo também estar concomitantemente presentes. Sendo assim, as gestantes devem ser tratadas de acordo com o estadiamento clínico da dengue, necessitando de vigilância independente da gravidade, devendo o médico estar atento aos riscos para mãe e concepto.

Com relação ao binômio materno-fetal, como ocorre transmissão vertical, há o risco de abortamento no primeiro trimestre e de trabalho de parto prematuro, quando adquirida no último trimestre. Existe também uma incidência maior de baixo peso ao nascer em mulheres que tiveram dengue durante a gravidez, diferentemente do que ocorreu no caso relatado. Quanto mais próximo ao parto a paciente for infectada, maior será a chance de o recém-nato apresentar quadro de infecção por dengue, como descrito no relato de caso. Com relação à mãe, pode ocorrer hemorragia tanto no abortamento, no parto ou no pós-parto, o sangramento pode ocorrer tanto no parto normal quanto no parto cesáreo, neste último as complicações são mais graves e a indicação da cesariana deve ser bastante criteriosa.

A respeito à imunopatogênese da transmissão vertical da dengue ainda não está bem esclarecida, mas acredita-se que os anticorpos IgG são transferidos passivamente por via placentária, por serem de menor peso molecular. Já o diagnóstico de confirmação da transmissão vertical do vírus da dengue garante a presença de IgG e IgM específica tanto para a mãe quanto para o recém-nascido, como foi diagnosticado o paciente do relato de caso, em que a sorologia para Dengue mostrou IgM reator, e IgG não reator, comprovando a infecção pelo vírus. Além disso, no caso descrito, a hipótese de transmissão vertical em contraposição à contaminação pós-natal foi baseada na proximidade da infecção materna comprovada do parto e o período de incubação de 8 dias.

4 | CONCLUSÃO

A partir deste estudo, evidencia-se como um quadro de febre e exantema é inespecífico, abrangendo várias entidades dentro da prática médica, principalmente tratando-se de Pediatria. Isso exige um raciocínio clínico, semiológico, e terapêutico

do Pediatra em todos os casos, porém, é extremamente importante a sensibilidade para individualizar a conduta. Além disso, a situação epidemiológica da dengue no país continua sendo caracterizada por um número crescente de casos graves e óbitos e, uma vez que a adoção de medidas de baixa densidade tecnológica evita esse cenário, nota-se uma fragilidade da rede de assistência, que deve ser corrigida.

Neste contexto, deve-se enfatizar a possibilidade de ocorrer transmissão vertical da dengue, assim, ocorrendo um diagnóstico e manejo clínico mais ágil, para que o pediatra trate a infecção como um diagnóstico diferencial no recém-nascido. Dessa maneira, pode-se iniciar um tratamento precoce do quadro, evitando complicações, e diminuindo a exposição do RN à um ambiente hospitalar e à realização diária de exames laboratoriais, além de diminuir o desgaste materno no puerpério.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [recurso eletrônico]. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. 5. ed. Brasília. 2016. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>> Acessado em: 17/11/2018

BRASIL. DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS: GUIA DE BOLSO. **Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**. 5. ed., 2010; Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf> Acessado em 15/11/2018

Chotigeat U, Kalayanaroj S, Nisalak A. Vertical transmission of dengue infection in Thai infants: two case reports. **J Med Assoc Thai**. v. 86, p. 628-632, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14700159?dopt=abstract>> Acessado em: 17/11/2018

GUERRA, Adriana et al. Dengue congênito: A propósito de un caso. **Rev. obstet. ginecol. Venez.**, v. 61, n. 3, p.179-182, 2001. Disponível em: <<https://editora.unoesc.edu.br/index.php/anaisdemedicina/article/view/12101/6627>> Acessado em: 17/11/2018

MAROUN, Samara et al. Case report: vertical dengue infection. **J Pediatr (Rio J)**. v. 84, n. 6, p. 556-559, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00215572008000700014> cessado em: 18/11/2018.

MAYER, N., et al.; DENGUE: Transmissão vertical. **Editora Unoesc**. p. 56-57. 2016. Disponível em: <<https://editora.unoesc.edu.br/index.php/anaisdemedicina/article/view/12101>> Acessado em: 15/11/2018

MURAHOVSKI, J.; A criança com febre no consultório. **Jornal de Pediatria**. V. 79, Supl. , 2003 Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/jped/v79s1/v79s1a07.pdf>> Acessado em: 18/11/2018.

NUNTARUMIT, P., et al.; Vertical dengue infection: case reports and review. **Pediatr Infect Dis J**. v. 104, p. 2-7, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545860?dopt=abstract>> Acessado em: 17/11/2018.

OMAR, S.Z. et al.; Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. **American College of Obstetricians and Gynecologists**. v. 111, p. 1111-1117. 2008.

Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/5403218_Dengue_infection_in_pregnancy_-_Prevalence_vertical_transmission_and_pregnancy_outcome> Acessado em: 17/11/2018

PHONGSAMART, W., et al.; . Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. **Pediatr Infect Dis J**. v. 27, p. 500-504, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18434933?dopt=abstract>> Acessado em: 17/11/2018

RIBEIRO, Christiane Fernandes et al. Dengue during pregnancy: association with low birth weight and prematurity. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00366652016005000207&lng=en&nrm=iso%20&tlng=en#aff3> Acessado em: 17/11/2018.

VILELA, S.H.; Avaliação dos Níveis Séricos da Proteína C-Reativa na Infecção Neonatal. **Revista de Pediatria SOPERJ**, v.10, no 1, p. 39, junho, 2009. Disponível em: <http://www.soperj.org.br/download/Revista_soperj_consoperj_versao_2.pdf?> Acessado em: 17/11/2018

Witayathawornwong P. Parturient and perinatal dengue hemorrhagic fever. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**. v. 34, p. 797-799, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15115090?dopt=abstract>> Acessado em: 17/11/2018

EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO PARÁ NO PERÍODO 2008-2017

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 03/01/2020.

Medicina

Belém – Pará

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9078095040253787>

Rafael Reis do Espírito Santos

Universidade Federal do Pará, Faculdade de
Medicina
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/0774049448970467>

Sérgio Marcelo Rodriguez Málaga

Universidade Federal do Pará, Instituto de
Ciências Biológicas – Laboratório de Parasitologia
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/4348571126707708>

Tatiane Rodrigues de Oliveira

Universidade Federal do Pará, Instituto de
Ciências Biológicas – Laboratório de Parasitologia
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/8629692441113514>

Beatriz Oliveira da Cunha

Universidade Federal do Pará, Faculdade de
Medicina
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/7543889298891069>

Everton Batista da Silva

Universidade Federal do Pará, Faculdade de
Medicina
Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/2423256330887137>

Áyzik Macedo Silva

Universidade Federal do Pará, Faculdade de

RESUMO: A leishmaniose visceral (LV), causada por *Leishmania (L.) infantum chagasi*, é uma infecção negligenciada de alta incidência e ampla distribuição geográfica. No Brasil, até o século XX, a leishmaniose visceral se concentrava principalmente na região Nordeste do país. No entanto, esta parasitose vem apresentando uma expansão significativa em centros urbanos de quase todo território brasileiro, se apresentando como um grave problema de saúde pública. Nesse contexto, o Estado do Pará se apresenta como uma importante área de transmissão na região Norte do país. **OBJETIVOS:** Analisar o perfil epidemiológico da LV no Estado do Pará, no período de 2008 a 2017. **MÉTODOS:** Estudo epidemiológico, descritivo e retrospectivo, com coleta de dados obtidos do Sistema Nacional de Informação de Agravos de Notificação Compulsória (SINAN), associado à revisão de literatura nas bases de dados PUBMED, MedLine e SCIELO. **RESULTADOS:** No período analisado, o Estado do Pará apresentou a maior prevalência dos casos de LV entre os estados

da região Norte, com 3.242 casos. Destes, 63,5% se concentram em três regiões de saúde, sendo a região de saúde de Tocantins a mais acometida (25,8 %), seguida das regiões de Araguaia (19%) e Metropolitana I (18,8%). No intervalo de 2008 a 2016, o número de casos manteve-se relativamente constante, com uma média de 318 notificações por ano. Entretanto, em 2017 houve um aumento significativo (555 casos), representado uma elevação de 74% sobre a média dos anos anteriores. Quando avaliado em detalhe o número total de casos, observa-se que a maior incidência é encontrada em indivíduos com até 10 anos de idade (47,8%), seguida pela faixa etária de pessoas em fase adulta (24%). Ademais, o sexo masculino é mais afetado pela doença, quando comparado ao sexo feminino (54,5 % e 45,5 %, respectivamente).

CONCLUSÃO: Os dados sugerem que o aumento recente no número de casos de LV pode estar relacionado a uma deficiência das ações de vigilância do estado, no que diz respeito aos reservatórios caninos, aumento nas atividades de extração e mineração, além do desmatamento decorrente da construção de estradas, rodovias e expansão urbana. Reforçando a necessidade de intervenções por meio de políticas públicas voltadas para melhorar o desenvolvimento das regiões envolvidas, com ênfase na educação em saúde e controle de reservatório do parasito.

PALAVRAS-CHAVE: Leishmaniose Visceral; Epidemiologia e Vigilância Epidemiológica.

EPIDEMIOLOGY OF VISCERAL LEISHMANIOSIS IN THE STATE OF PARÁ IN THE PERIOD 2008-2017

ABSTRACT: Visceral leishmaniasis (VL), caused by *Leishmania (L.) infantum chagasi*, is a neglected infection of high incidence and wide geographic distribution. In Brazil, until the twentieth century, visceral leishmaniasis was mainly concentrated in country. However, this parasitosis has been presenting a significant expansion in urban centers of almost all Brazilian territory, presenting itself as a serious public health problem. In this context, the State of Pará presents itself as an important transmission area in the northern region of the country. **OBJECTIVES:** To analyze the epidemiological profile of VL in the State of Pará, from 2008 to 2017. **METHODS:** A descriptive and retrospective epidemiological study, with data collection obtained from the National Compulsory Notification Disease Information System (SINAN), associated with literature review in the PUBMED, MedLine and SCIELO databases. **RESULTS:** In the period analyzed, the State of Pará presented the highest prevalence of VL cases among the states of the Northern region, with 3,242 cases. Of these, 63.5% are concentrated in three health regions, with the Tocantins health region being the most affected (25.8%), followed by Araguaia (19%) and Metropolitana I (18.8%). Between 2008 and 2016, the number of cases remained relatively constant, with an average of 318 notifications per year. However, in 2017 there was a significant increase (555 cases), representing a 74%

increase over the average of previous years. When assessed in detail the total number of cases, it is observed that the highest incidence is found in individuals up to 10 years old (47.8%), followed by the age group of adults (24%). Moreover, males are more affected by the disease when compared to females (54.5% and 45.5%, respectively). **CONCLUSION:** The data suggest that there cent increase in the number of cases of VL may be related to a deficiency in state surveillance actions, regarding canine reservoirs, increased extraction and mining activities, and deforestation due to construction of roads, highways and urban sprawl. Those findings reinforce the need for interventions through public policies aimed at improving the development of the regions involved, with emphasis on health education and parasite reservoir control.

KEYWORDS: Leishmaniasis Visceral; Epidemiology and Epidemiological Surveillance.

1 | INTRODUÇÃO

Por definição, as leishmanioses são representadas por um grupo de doenças não contagiosas, de caráter zoonótico, que acometem o homem e diversas espécies de animais silvestres e domésticos. Esta infecção é causada por protozoários digenéticos do gênero *Leishmania* que alternam seu ciclo evolutivo entre o hospedeiro invertebrado, representado pelas fêmeas de insetos dípteros da família Psychididae, subfamília Phlebotominae e vários hospedeiros mamíferos, incluindo o ser humano, que pode ser envolvido de modo acidental (BRASIL, 2015).

A transmissão clássica da *Leishmania* ao homem ocorre quando a fêmea dos flebotomíneos infectados inocula as formas promastigotas metacíclicas no local da picada. Estes promastigotas são rapidamente fagocitados pelos macrófagos do hospedeiro e, conseqüentemente, uma vez dentro da célula, se transformam na forma reprodutiva intracelular, amastigota, que se multiplica por fissão binária até romperem a célula hospedeira e invadirem outros macrófagos (MICHALICK; RIBEIRO, 2016).

Mais de 20 espécies de *Leishmania* têm sido descritas como causadoras de patologia em humanos. O espectro clínico da infecção por este protozoário depende em grande parte da espécie do parasito e a resposta imune do hospedeiro, podendo variar de infecção assintomática, que correspondem à grande maioria das infecções (80 a 95% das pessoas afetadas), e as três principais formas clínicas (5 a 20% dos infectados): leishmaniose visceral (LV), leishmaniose tegumentar (LT) e leishmaniose mucocutânea (LM) (HERWALDT, 1999; MANSUETO et al., 2007).

A forma mais grave corresponde à LV, causada no Brasil pela *Leishmania (L.) infantum-chagasi*. Esta infecção é endêmica em mais de 80 países, onde os casos sintomáticos caracterizam-se por períodos irregulares de febre, perda de peso, anemia e hepatomegalia e esplenomegalia. A doença é altamente endêmica

na Índia e na África Oriental, onde se estima que 200.000 a 400.000 novos casos ocorram a cada ano. Cerca de 90% de todos os casos novos são relatados em seis países: Brasil, Etiópia, Índia, Somália, Sudão do Sul e Sudão. Se não tratada, a LV é fatal em mais de 95% dos casos nos dois primeiros anos após o início da doença (WHO, 2019).

De acordo com sua distribuição geográfica e características morfológicas, os flebotomíneos são distribuídos em dois gêneros: *Phlebotomus* (Velho Mundo) e *Lutzomyia* (Novo Mundo). Aproximadamente 1000 espécies de flebotomíneos foram descritas até o momento, e dessas, cerca de 30 são vetores comprovados ou suspeitos na transmissão de *Leishmania* (DESJEUX, 2004). No Brasil foram descritas 230 espécies de *Lutzomyia*, das quais 120 são encontradas na Região Amazônica (GRIMALDI et al., 1991; RANGEL; LAINSON, 2003), destacando *Lutzomyialongipalpis*, o principal vetor associado à transmissão de LV (SILVEIRA et al., 2015).

No Brasil, a epidemiologia da leishmaniose vem sofrendo alteração em relação às décadas anteriores. Até o século XX, a leishmaniose visceral se concentrava principalmente na região Nordeste do país, enquanto a leishmaniose tegumentar estava relacionada com a presença de mata fechada, na Região Amazônica e Mata Atlântica. Na atualidade, a transmissão de leishmaniose ocorre em todos os Estados brasileiros, aparecendo surtos epidêmicos em capitais como Belo Horizonte e Recife, bem como no nordeste do Estado de São Paulo, mostrando que a transmissão de *Leishmania* está em constante expansão, sendo um grave problema para os órgãos de saúde pública (HARHAY et al., 2011).

Apesar de ser uma infecção de notificação compulsória, fatores como o caráter crônico da doença, dificuldade no diagnóstico e ocorrência de casos em regiões afastadas do país, faz prever que o número de casos não notificados seja ainda maior que as cifras oficiais (WHO, 2018). Em 2018, foram notificados em todas as Unidades Federativas do país 3.851 casos de LV, dos quais 579 ocorreram no Estado do Pará (SINAN, 2019)

A Unidade Federativa do Pará se encontra na Região Norte do Brasil, apresentando a segunda maior extensão territorial do país. O Estado é dividido em 144 municípios e 13 Regionais de Saúde, as quais correspondem a unidades administrativas que visam a descentralização dos serviços de saúde. Estima-se que em 2019 sua população seja de mais de 8,6 milhões de habitantes, sendo o Estado mais populoso da Região Norte (IBGE, 2019). Sua economia está baseada, principalmente, na indústria de extração de minerais metálicos, que corresponde a 64% da produção industrial do Estado e quase 40 % da produção nacional. Os principais metais extraídos são ferro, bauxita (alumínio) e cobre (BCB, 2018).

Diante do exposto, este capítulo tem como foco avaliar a prevalência da

leishmaniose visceral no Estado do Pará de acordo com as regionais de saúde, no período 2008-2017, traçando assim uma visão da distribuição geográfica e evolução da doença no Estado.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo e retrospectivo, com abordagem quantitativa. Os dados referentes ao número de casos confirmados de LV ocorridos no Estado do Pará foram obtidos a partir da plataforma on-line do Sistema Nacional de Informações e Agravos de Notificação Compulsória (SINAN), pertencente ao Ministério da Saúde, disponível para consulta pública. Foram analisados os dados do período 2008 a 2017, acessados na plataforma SINAN nos meses agosto a dezembro de 2019.

As seguintes características epidemiológicas foram adotadas na análise: casos confirmados por regional de saúde, idade, sexo e escolaridade do paciente. Os dados obtidos do sistema foram tabulados com o auxílio do software Microsoft *Excel* 2010, sendo os resultados apresentados na forma de gráficos e tabelas. As variáveis da análise foram organizadas por ano, de modo a compreender o perfil temporal dos acometimentos por LV e a dinâmica do processo saúde doença no Estado.

Por se tratar de um sistema de notificação e investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória (BRASIL, 2017), cujos dados estão disponíveis para livre acesso, este estudo não demandou aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

3 | RESULTADOS

De acordo com os dados do SINAN, no período de 2008 a 2017 foram registrados 6.861 casos de leishmaniose visceral nos Estados da Região Norte do país. Dentre esses Estados, os com maior ocorrência de casos da doença foram Tocantins (n=3.407, 49,7%), seguido pelo Pará com 3.240 casos da doença, o que representa um equivalente de 47,2% de todos os casos notificados da região.

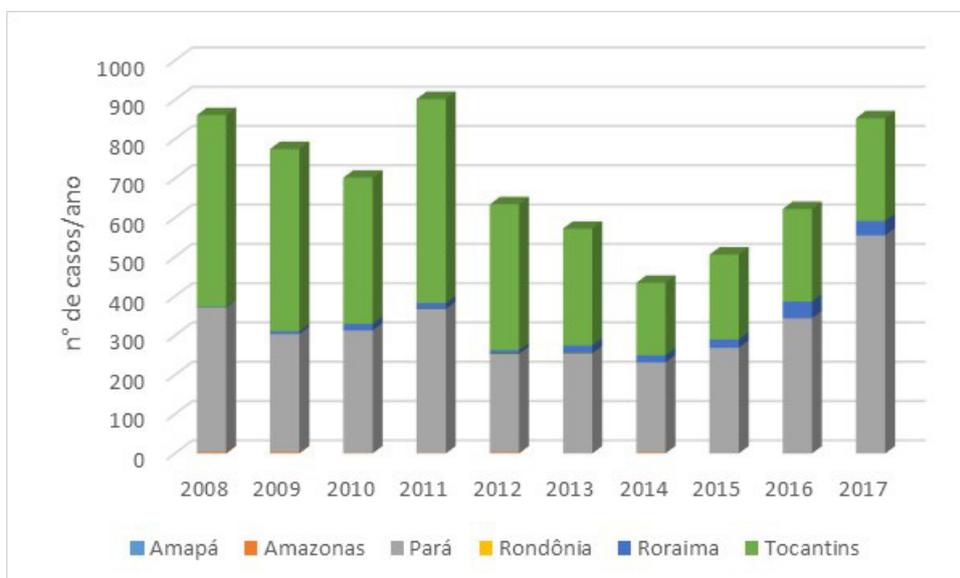


Figura 1: Casos de Leishmaniose Visceral nos estados da Região Norte do país, no período de 2008 a 2017.

Fonte: SINAN/Ministério da Saúde, 2019

Na Figura 1, observa-se a distribuição não homogênea de casos ao longo dos anos e a presença persistente da LV no Estado do Pará, destacando que a partir de 2014, o Estado apresentou um aumento exponencial no número de casos de LV na Região Norte, sendo de 52 %, em 2014 (n=230) e alcançando 65 % (n=555) em 2017.

Quando comparado o número de casos de LV entre as 13 Regionais de Saúde do Estado (Figura 2), observamos que 75% dos casos estavam concentrados nas regionais: Tocantins (25,7 %), Metropolitana 1 (19 %), Araguaia (18,7 %) e Carajás (11,9 %) (Figura 3).

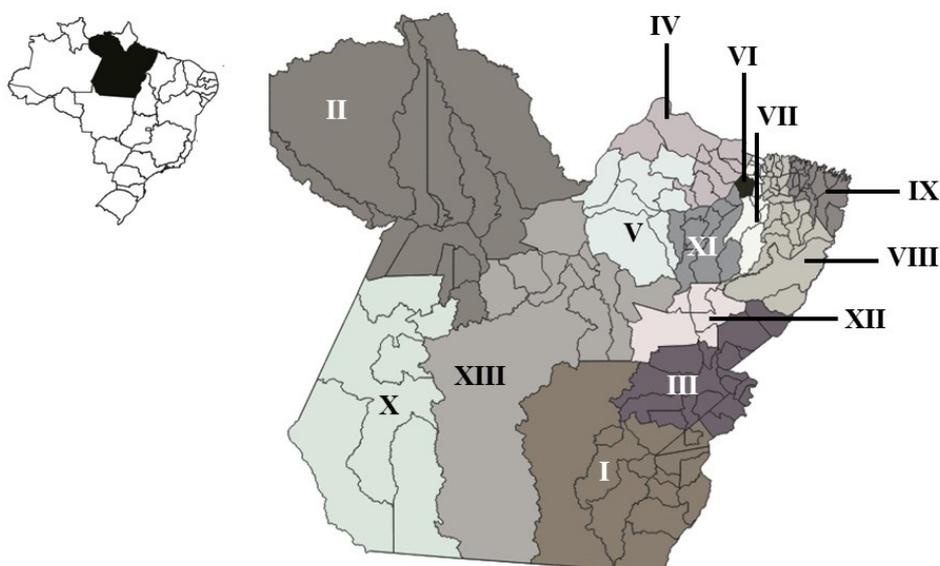


Figura 2: Localização geográfica das Regionais de Saúde do Estado do Pará. (I) Araguaia, (II) Baixo Amazonas, (III) Carajás, (IV) Marajó I, (V) Marajó II, (VI) Metropolitana I, (VII)

No período analisado, o maior percentual dos casos foi registrado nas regionais Tocantins e Metropolitana 1 (Figura 3). Apesar disso, essas regionais demonstraram a partir de 2012, uma significativa redução no número de casos da doença. Por outro lado, as regionais Araguaia e Carajás demonstraram um aumento progressivo dos casos, atingindo um incremento superior 200 % somente na regional Carajás durante o período estudado, reforçando o papel importante dessas regiões na distribuição e evolução da LV no estado do Pará em comparação com as outras regionais.

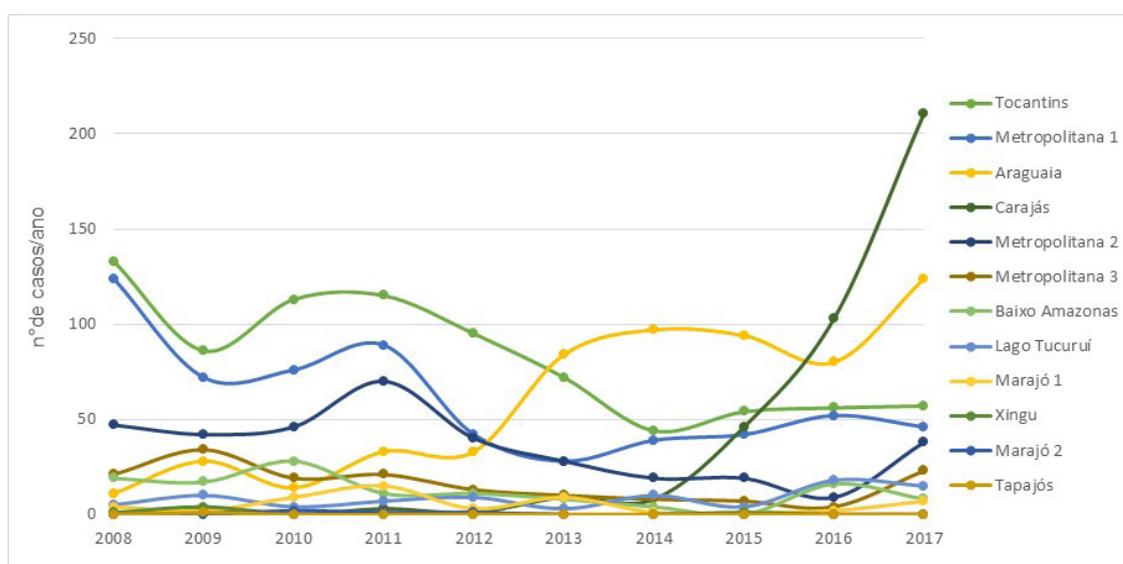


Figura 3: Distribuição dos casos de leishmaniose visceral segundo a Regional de Saúde do Estado do Pará, 2008 a 2017.

Fonte: SINAN/Ministério da Saúde, 2019

A tabela 1 apresenta o perfil sociodemográfico dos pacientes com LV no Estado do Pará, correspondendo aos 3.240 casos confirmados dentre os anos de 2008 a 2017, dos quais 60,6% são do sexo masculino e 39,4% do sexo feminino.

SEXO	%
Feminino	39,4
Masculino	60,6
Total	100
FAIXA ETÁRIA	%
≤10 anos	56,6
11 a 18 anos	11,5
19 a 60 anos	28,3
≥61 anos	3,6
Total	100
ESCOLARIDADE	%
Analfabeto	2,1
1ª a 4ª série incompleto	13,5
4ª série completa	4,0
5ª a 8ª série incompleto	10,0
Ensino fundamental completo	2,8
Ensino médio incompleto	2,8
Ensino médio completo	3,3
Educação superior incompleta	0,2
Educação superior completa	0,14
Não se aplica (<6 anos)	42,5
Ignorado	18,7
Total	100

Tabela 1 – Perfil demográfico dos pacientes com LV, Pará-BR, 2008 – 2017.

Durante o período analisado, a maior incidência de casos foi observada na faixa etária ≤ 10 anos, representando 56,6% dos casos de LV no Estado, seguida pela faixa etária de 19 a 60 anos com 28,3% dos casos. Em relação a escolaridade, observamos que 42,5% dos casos correspondem a pacientes >6 anos e de 1ª a 4ª série incompleta (13,5%).

4 | DISCUSSÃO

ALV é uma doença crônica grave e potencialmente letal em pessoas infectadas não tratadas, que constitui um importante problema de saúde pública no mundo todo. Nas Américas, a doença foi descrita em 12 países, dos quais o Brasil é responsável por 90 % das notificações (GONTIJO; MELO, 2004). O programa de controle de LV no país teve início na década de 50, sendo baseado na distribuição gratuita do tratamento, controle de reservatórios domésticos e controle de vetores. Contudo, ainda hoje existe um elevado número de novos casos em alguns Estados da Federação, principalmente na Região Nordeste (MAIA-ELKHOURY et al., 2008).

O presente estudo demonstrou que o Estado do Pará, no período 2008-2017, foi responsável por 47 % das notificações de LV na Região Norte do país, atrás somente do Estado de Tocantins. No entanto, a análise anual de número de casos durante o período estudado, mostra que o Pará a partir de 2014 foi o Estado com

o maior número de casos na região. O resultado obtido sugere que este aumento pode ser motivado por: surtos de LV nas Regionais de Saúde: Carajás e Araguaia, que mostram um aumento drástico de pessoas infectadas, incremento da população de flebotômíneos e de cães infectados, além de medidas de controle empregadas que não têm apresentado efetividade suficiente para redução da prevalência da doença na região.

Segundo Silveira et al (2015), fatores como o desflorestamento, a migração da população não imune para regiões de transmissão da doença, crescimento desordenado das áreas urbanas e a elevada presença de reservatórios (cães) perto das moradias, auxiliam a um aumento progressivo no número de notificações. Entretanto, os autores também chamam a atenção à possibilidade de que esse aumento esteja relacionado ao melhoramento das técnicas de diagnóstico.

Em relação às características sociodemográficas dos casos de LV no Estado do Pará, houve predominância de casos em indivíduos do sexo masculino, resultado corroborado por outros estudos epidemiológicos (TRINDADE, 2019; TELES et al., 2014). Alvarenga e colaboradores (2010), observaram que em dados epidemiológicos obtidos nos prontuários do Hospital Universitário de Campo Grande, no Estado de Mato Grosso do Sul, 75 % dos casos analisados correspondiam a indivíduos do sexo masculino. Esta característica ainda não está completamente compreendida, estudos sugerem a existência de um fator hormonal ligado ao sexo masculino que possa contribuir no aumento da incidência (GUERRA-SILVEIRA, ABAD-FRANCH, 2013) e à possibilidade de uma maior exposição corporal ao vetor (COSTA; PEREIRA; ARAÚJO; 1990). No entanto, esta característica não é absoluta. Queiroz; Alves; Correia (2004), observaram em estudo no município de Recife (PE), uma equivalência no número de crianças internadas com diagnóstico de LV, de ambos os sexos.

Em relação a faixa etária dos acometidos, foi observado um maior número de casos em indivíduos de até 10 anos de idade, dado também descrito no estudo de Góes; Melo, Jeraldo (2012) na cidade de Aracaju/SE, com 44,3% dos casos registrados no período de 1998 a 2008. Este achado é explicado por alguns autores como resultado da imaturidade da resposta imunológica, o maior contato das crianças com o reservatório do parasito (cães) e a desnutrição mostrada em infectados de regiões mais carentes (FURLAN, 2010; BORGES et al., 2008).

5 | CONCLUSÃO

Os dados analisados neste estudo sugerem que o Estado do Pará apresenta um aumento progressivo no número de casos de LV, se apresentando como o maior responsável no avanço desta enfermidade nos Estados da região norte. Também,

conseguiu se estabelecer que as medidas de controle tomadas pelos órgãos de saúde competentes do Estado conseguiram diminuir o número de casos de LV nas regiões de saúde que, historicamente, apresentavam um número elevado de casos. No entanto, estas medidas não conseguiram controlar surtos de LV em outras duas regiões de saúde, o que levou a um aumento no número de casos a partir de 2014. Finalmente, conseguiu-se observar que a LV afeta principalmente a crianças do sexo masculino, resultado similar ao encontrado em outros Estados da Federação.

REFERÊNCIAS

- ALVARENGA, D. G. et al. **Leishmaniose Visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade.** RevSocBrasMed Trop. v.43, n. 2, p.194-197, 2010.
- BANCO CENTRAL DO BRASIL – BCB. **Boletim regional.** [Internet]. 2019. <https://www.bcb.gov.br/pec/boletimregional/port/2018/01/br201801b1p.pdf>
- BORGES, B. K.A et al. **Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.** Cad. Saúde Pública, v. 24, n. 4, p. 777-784, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV.** - 1.ed. atual.- Brasília, 2015.
- COSTA, H.N.C; PEREIRA, H.F; ARAÚJO, M.V. **Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil 1980 a 1986.** Rev SaudePublica, v. 24, p. 361-72, 1990.
- DESJEUX, P. **Leishmanioses: current situation and new perspectives.** Comp ImmunolMicrobiol Infect Dis. v. 27, n.5, p: 305-18, 2004.
- FURLAN, M. B.G. **Epidemia de leishmaniose visceral no município de Campo Grande-MS, 2002 a 2006.** EpidemiolServSaúde. v. 19, n. 1, p. 15-24, 2010.
- GUERRA-SILVEIRA F.; ABAD-FRANCH F. **Sex bias in infectious disease epidemiology: patterns and processes.** PLoSONev. 8, p. 62390, 2013.
- GÓES, M. A. O.; MELO, C. M.; JERALDO, V. L. S. **Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos.** Rev Bras Epidemiol. v. 15, n. 2, p. 298-307, 2012.
- GONTIJO, C.M.F.; MELO, M.N. **Visceral leishmaniasis in Brazil: current status, challenges and prospects.** RevBrasEpidemiol. v.7, p.338-349, 2004.
- GRIMALDI, Jr. G. et al. **Characterization and classification of leishmanial parasites from humans, wild mammals, and sand flies in the Amazon Region of Brazil.** Am J Trop Med Hyg. v. 44, p. 645-61, 1991.
- HARHAY, M.O et al. **Urban parasitology: visceral leishmaniosis in Brazil.** Trends in Parasitology, v.27, p. 403-9, 2011.
- HERWALDT, B.L. **Leishmaniasis.** Lancet, v.354, p. 1191-1199, 1999.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA – IBGE. **Pará [Internet]. 2019.** <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pa/panorama>

MAIA-ELKHOURY, A. N. S. et al. **Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges.** Cad Saúde Pública, n. 12, p. 2941-2947, 2008.

MANSUETO, P. et al. **Immunopathology of leishmaniasis: an update.** Int J Immunopathol Pharmacol, v. 20, p. 435-45, 2007.

MICHALICK, M. S. M.; RIBEIRO, P. R. **Gênero Leishmania.** In: NEVES, D. P. et al. Parasitologia humana. 13ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 2016, p. 41-47.

QUEIROZ, M. J. A.; ALVES, J.G.; CORREIA, J. B. **Leishmaniose Visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica.** J Pediatr. v.80, n. 2, p. 141-146, 2004.

RANGEL, E.F.; LAINSON, R. **Flebotomíneos do Brasil.** Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2003, p. 368

SILVEIRA, F.T. et al. **Reverendo a trajetória da leishmaniose visceral americana na Amazônia, Brasil: de Evandro Chagas aos dias atuais.** RevPan-AmazSaude, v.7, p.15-22, 2016.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO – SINAN. **Leishmaniose visceral [Internet]. 2019.** <http://portalsinan.saude.gov.br/leishmaniose-visceral>.

TELES, E. J. C. et al. **Leishmaniose visceral no Município minerário de Barcarena, Estado do Pará, Brasil: evolução de 2004 a 2008 e bases para a vigilância epidemiológica*.** Ver Pan-AmazSaudev. 5, n. 2, p. 21-27, 2014.

TRINDADE, E. L. et al. **Desafios para o controle da leishmaniose visceral humana no Pará.** Braz J HeaRev. 2, n. 6, p. 5488-5499, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Neglected diseases news [Internet]. 2018.** https://www.who.int/neglected_diseases/news/VL-Nepal-intensifyingsurveillance-overcome-last-mile-challenges/en/

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Leishmaniasis: Epidemiological Situation [Internet]. 2019.** <https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>

EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES PRIMÁRIAS DE CORRENTE SANGUÍNEA NO ESTADO DO PARÁ, BRASIL

Data de aceite: 02/04/2020

Edilson Galeno de Sousa Junior
<http://lattes.cnpq.br/8423126369002042>

Samara Tatielle Monteiro Gomes
<http://lattes.cnpq.br/8030341754247257>

RESUMO: As Infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) estão entre as mais comuns de Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), principalmente associadas à utilização de algum dispositivo intravascular e internação em unidades de terapia intensiva (UTI). Desta forma, o trabalho teve como objetivo evidenciar os principais dados epidemiológicos sobre a notificação das Infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) nos hospitais no Estado do Pará e os principais microrganismos envolvidos. Este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter analítico, utilizando as bases de artigos científicos, além da consulta ao relatório epidemiológico disponível no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. A análise mostrou um aumento de 400% no número de hospitais que passaram a notificar os casos de Infecções primárias da corrente sanguínea no Estado do Pará entre os anos 2011 a 2018. No entanto, um índice menos que

10% do total dos hospitais no Estado notificaram os casos de IPCS, o que vai de encontro ao preconizado pela ANVISA. Os dados sobre a incidência das IPCS em UTI adulta e pediátrica mostram uma queda nos casos, com 3% e 3,9% para os anos de 2018, respectivamente. As espécies de microrganismos notificados foram a *Candida spp*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter spp* em UTIs pediátricas e *Staphylococcus coagulase* negativa, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp*, *escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* nas UTIs adultas. Este estudo mostrou a importância em consolidar os dados epidemiológicos relacionados a IPCS, para subsidiar as discussões e a construção dos objetivos, metas, ações estratégicas e atividades de políticas de saúde direcionadas a redução dessas infecções.

PALAVRAS-CHAVE: IRAS, sepse, choque séptico, UTI.

EPIDEMIOLOGY OF PRIMARY BLOOD CURRENT INFECTIONS IN THE STATE OF PARÁ, BRAZIL

ABSTRACT: Primary bloodstream infections (IPCS) are among the most common of health care-related infections (IRAS), mainly associated with the use of some intravascular device and

intensive care unit (ICU) admission. Thus, the objective of this study was to present the main epidemiological data on the notification of primary bloodstream infections (IPCS) in hospitals in the state of Pará and the main microorganisms involved. This study constitutes a bibliographic review of analytical character, using the bases of scientific articles, in addition to consulting the epidemiological report available on the website of the National Agency of Sanitary Surveillance - ANVISA. The analysis showed a 400% increase in the number of hospitals reporting the cases of primary bloodstream infections in the State of Pará between the years 2011 to 2018. However, an index less than 10% of all hospitals in the State notified IPCS cases, which is in line with that recommended by ANVISA. Data on the incidence of IPCS in adult and pediatric ICU show a decrease in cases, with 3% and 3.9% for the years 2018, respectively. The species of microorganisms reported were *Candida* spp, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter* spp in pediatric ICUs and Coagulase negative *Staphylococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida* spp, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* in adult ICUs. This study showed the importance of consolidating the epidemiological data related to IPCS, in order to subsidize the discussions and the construction of the objectives, goals, strategic actions and activities of health policies directed at the reduction of these infections.

KEYWORDS: IRAS, sepsis, septic shock, ICU.

1 | INTRODUÇÃO

As infecções hospitalares são definidas como infecções de etiologia variada adquirida após a admissão de um paciente em um ambiente hospitalar e que se manifeste durante a internação ou mesmo após a alta (CRUZ et al., 2017). Atualmente, a denominação infecções hospitalares vem sendo substituída pelo termo mais abrangente de Infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), por englobar toda infecção relacionada à assistência em qualquer ambiente de saúde. Consequentemente, as IRAS estão entre as principais causas de morbidade e de mortalidade, impactando diretamente na elevação dos gastos com saúde pública (ARAÚJO & PEREIRA, 2017).

Dentro das IRAS, as denominadas Infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) estão entre as mais comumente relacionadas à assistência à saúde, principalmente associadas à utilização de algum dispositivo intravascular e internação em unidades de terapia intensiva (UTI), sendo encontrados nas UTI os maiores índices de mortalidade provocados por IPCS, em torno de 69% (ANVISA, 2010), geralmente associados a quadros de sepse e coque séptico.

Segundo a Society of Critical Care Medicine (SCCM) e a European Society of Critical Care Medicine (ESICM) se define como sepse a “presença de disfunção

orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do organismo à infecção” e ainda como choque séptico sendo “um subgrupo dos pacientes com sepse que apresentam acentuadas anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas e associadas com maior risco de morte do que a sepse isoladamente” (MACHADO et al., 2016). Esses quadros de disfunção orgânica são importantes causas de hospitalização e os fatores que mais geram mortes nas unidades de terapia intensiva (UTI) (SALES JÚNIOR et al., 2006).

Em países como os EUA, a incidência de sepse apresenta perfil variável e crescente, com 450 mil casos diagnosticados e mais de 100 mil mortes no ano de 1990 (CDC, 1990) e 751 mil casos de sepse e taxa de mortalidade de 28,6% em 2001 (ANGUS et al., 2001). No Brasil, os trabalhos epidemiológicos com sepse e choque séptico são de casos ocorridos entre 2001 a 2004, mostrando uma letalidade de 47,3% e 52,2% (SILVA et al., 2004) e 34,4% e 65,3% (SALES JUNIOR et al., 2006), respectivamente. SOGAYAR e colaboradores (2008) encontraram uma letalidade de 49,1% em hospitais ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS) e de 36,7% em relação àqueles do Sistema de Saúde Suplementar, sugerindo que o atraso no diagnóstico e a baixa aderência aos indicadores de tratamento são mais frequentes no sistema público o que explica, pelo menos parcialmente, a maior mortalidade nesse sistema.

Desta forma, o trabalho teve como objetivo evidenciar os principais dados epidemiológicos sobre a notificação das Infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS) nos hospitais no Estado do Pará e os principais microrganismos envolvidos, visando um melhor entendimento da situação da saúde pública na região.

2 | METODOLOGIA

2.1 Busca ou amostragem na literatura

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter analítico a fim de apresentar informações pertinentes as Infecções primárias de corrente sanguínea (IPCS). A coleta de dados foi realizada no período de janeiro a março de 2019, e utilizou-se as bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Base de dados de enfermagem (BDENF) e *Cientific Eletronic Library Online (SciELO)*.

Os descritores e palavras-chaves utilizados para a seleção dos artigos foram: Infecção hospitalar, de Infecções relacionadas à assistência à saúde, Infecções primárias de corrente sanguínea, sepse, choque séptico e unidade de terapia intensiva. Foram combinados os operadores booleanos and e or para a combinação dos termos da pesquisa.

Os dados epidemiológicos sobre IPCS no Estado do Pará foram obtidos através de consulta ao relatório disponível no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA - que abrangem o período de 2011 a Julho de 2018.

2.2 Critérios de inclusão

Foram considerados os seguintes critérios para a inclusão da bibliografia: artigos, relatórios e boletins disponíveis na íntegra nas plataformas de dados, publicações em português e inglês e título que contendo os descritores escolhidos.

Após a aplicação dos critérios foi realizada uma leitura avaliativa dos resumos dos artigos. Posteriormente, foi feita uma leitura classificatória do texto na íntegra, selecionando aqueles relacionados à temática do trabalho.

2.3 Critério de exclusão

Foram considerados seguintes os critérios para a exclusão da bibliografia: artigos, relatórios ou boletins não disponíveis na íntegra, dissertações, teses e artigos de jornais que não apresentavam o caráter científico, publicações em idioma diferente de português e inglês e título não contendo um dos descritores escolhidos.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise do relatório da ANVISA de 2018 mostrou um aumento no número de hospitais que passaram a notificar os casos de Infecções primárias da corrente sanguínea no Estado do Pará por ano. Um total de 73 hospitais notificou a ocorrência de IPCS até julho do ano de 2018, demonstrando um aumento de aproximadamente 400% em relação ao ano de 2011, onde somente 15 unidades hospitalares notificaram os casos (Figura 1).

De acordo com dados do Conselho Nacional de Secretários de Saúde, até o ano de 2013 a região Norte apresentava 492 hospitais ligados ao Sistema Único de Saúde, com 214 deles concentrados no Estado do Pará. Os dados da ANVISA para esse ano de 2013 evidencia que apenas 14 hospitais notificaram os casos de IPCS, um índice menos que 10%.

Os achados acima vão de encontro ao preconizado pela ANVISA que em 2016 publicou o boletim informativo nº 14, intitulado “Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015”; como também a segunda versão do Programa Nacional de Prevenção e Controle de Infecções Relacionadas À Assistência À Saúde (PNPCIRAS), com vigência para 2016 a 2020. Estes documentos discutiram sobre as IRAS no contexto nacional e internacional, esclarecendo a importância

da notificação compulsória dos casos, trazendo dados e citando os principais sítios de infecção, ambiente e medidas de prevenção e controle. O objetivo do Programa foi reduzir as IRAS nos serviços de saúde, consolidando o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica das IRAS, visando reduzir incidência das infecções prioritárias desse tipo, prevenindo e controlando a disseminação da resistência microbiana em serviços de saúde (ANVISA, 2016).

Além da perda dos dados epidemiológicos relacionados, essas informações são usadas para subsidiar as discussões e a construção dos objetivos, metas, ações estratégicas e atividades previstas no Programa Nacional de Prevenção e Controle de IPCS (PADOVEZE, 2017).

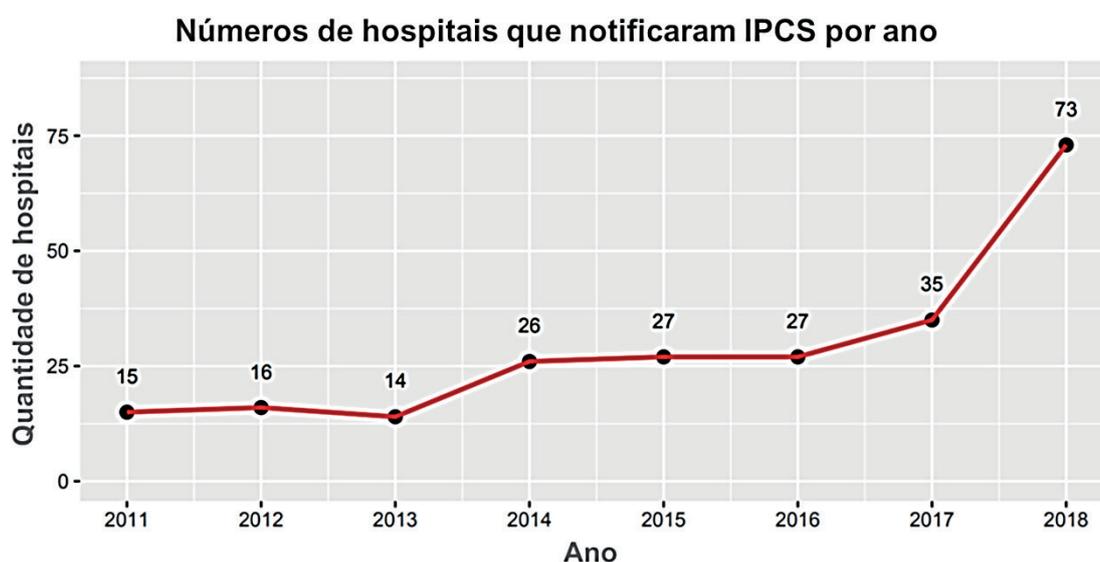


Figura 1 – Número de hospitais que notificaram os casos de Infecções primárias da corrente sanguínea (IPCS) durante os anos de 2011 a julho de 2018 no Estado do Pará. (Fonte: Relatório da ANVISA de Estados de 2018).

Os dados sobre a incidência das IPCS em unidades de terapia intensiva adulta e pediátrica mostram uma queda nos casos, com 3% e 3,9% para os anos de 2018, respectivamente (Figura 2).

Zanon e colaboradores (2008) conduziram um estudo nas UTIs de três hospitais em Passo Fundo, cidade do Rio Grande Sul, e encontraram uma incidência de 3,6% de sepse e de choque séptico. Outro estudo em UTI de um hospital em Londrina no Paraná, no período de dezembro de 2009 a janeiro de 2011 observou uma prevalência de 8% de pacientes diagnosticados com pelo menos um episódio de IRA (Souza et al., 2015).

Quanto às espécies de microrganismos notificados em UTIs pediátricas a *Candida spp* foi a mais encontrada nos anos de 2016 a 2018, seguida de *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter spp* com quantitativo de achados variados entre os anos.

Já para as UTIs adultas, as espécies de *Staphylococcus coagulase* negativa foram as mais numerosas em todos os anos, acompanhada de *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp*, *escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (Figura 3).

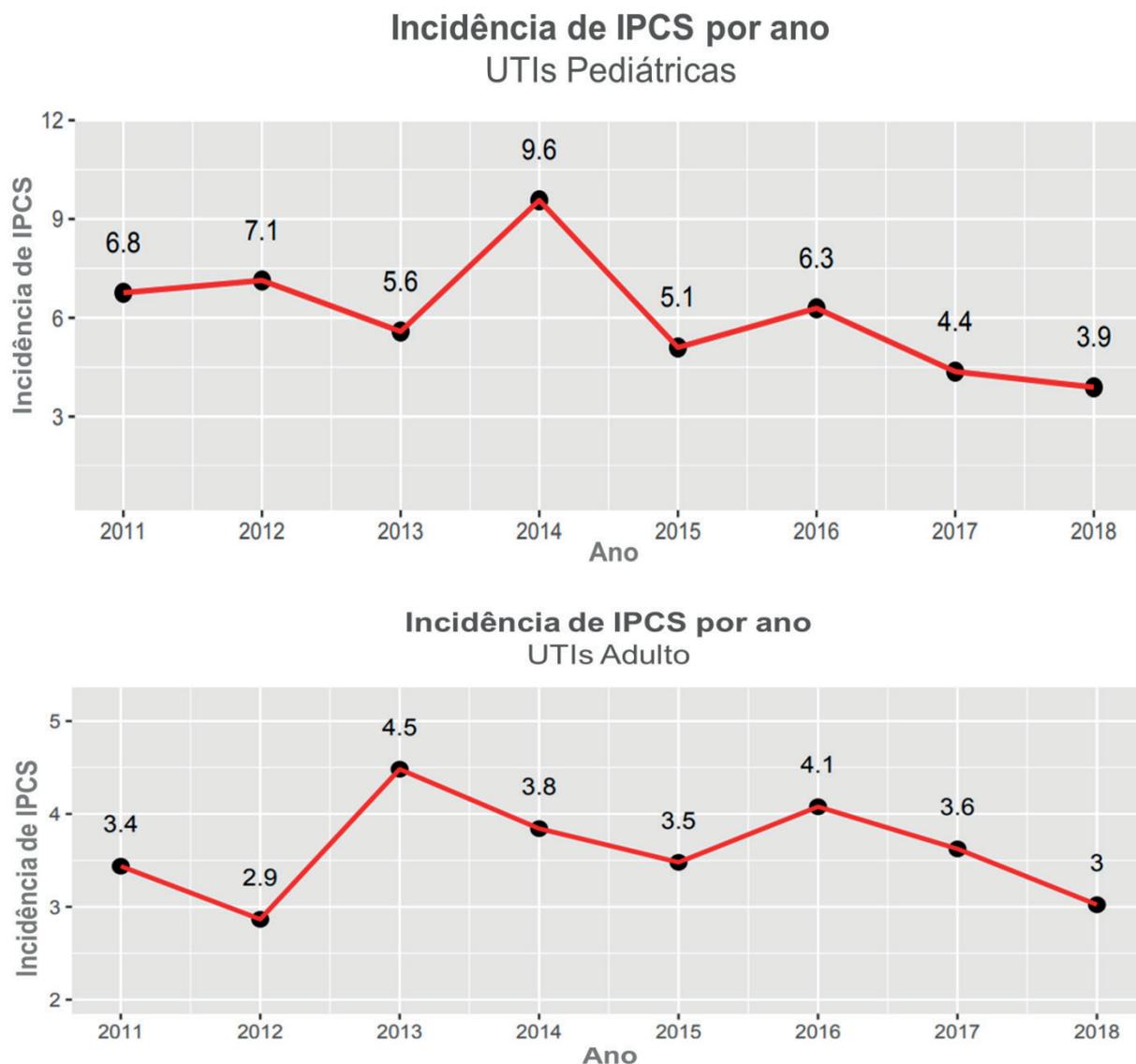


Figura 2 – Incidência dos casos de Infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) durante os anos de 2011 a julho de 2018 no Estado do Pará. (Fonte: Relatório da ANVISA de Estados de 2018).

No trabalho de Pedro e colaboradores (2015) agentes bacterianos isolados nas culturas positivas dos pacientes com sepse admitidos em unidade de terapia intensiva pediátrica foram *Staphylococcus aureus* (11/40), *Klebsiella pneumoniae* (7/40), *Neisseria meningitidis* (5/40), *Pseudomonas aeruginosa* (4/40) e *Escherichia coli* (4/40). Outros agentes encontrados foram: *Streptococcus pneumoniae* (2), *Streptococcus pyogenes* (1), *Serratia marcescens* (1), *Enterococcus faecalis* (1), *Staphylococcus haemolyticus* (1) e *Enterobacter aerogenes* (2) - os dois últimos em pacientes provenientes da enfermaria.

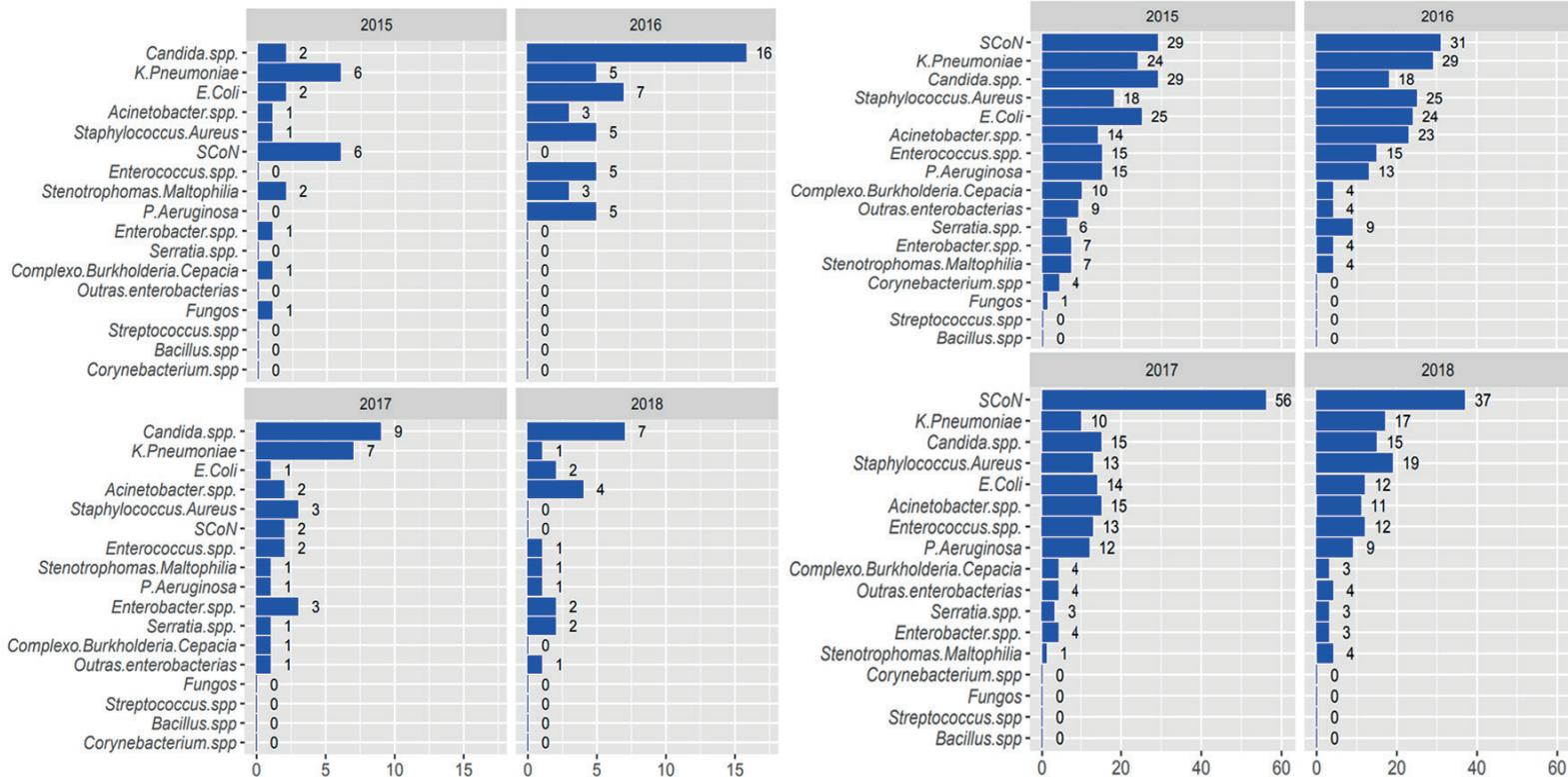


Figura 3 – Microorganismos notificados como agentes etiológicos de Infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) durante os anos de 2015 a julho de 2018 no Estado do Pará. (Fonte: Relatório da ANVISA de Estados de 2018).

4 | CONCLUSÃO

Este estudo descreveu o perfil epidemiológico das IRCS em hospitais e em UTI no Estado do Pará, Brasil e encontrou um baixo quantitativo de hospitais que notificam os casos de IPCS, mesmo sendo observado um aumento nas notificações nos últimos oito anos. Esses panorama vai de encontro ao preconizado pela ANVISA que busca consolidar os dados epidemiológicos relacionados a IPCS, para subsidiar as discussões e a construção dos objetivos, metas, ações estratégicas e atividades de políticas de saúde direcionadas a redução dessas infecções.

As espécies de microrganismos notificados foram a *Candida spp.*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter spp.* em UTIs pediátricas e *Staphylococcus coagulase negativa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp.*, *escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* nas UTIs adultas.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Relatório dos Estados sobre Infecção de corrente sanguínea**. Brasília: Anvisa, 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde**. Brasília: Anvisa, 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Infecção de corrente sanguínea. Orientações para Prevenção de Infecção Primária de Corrente Sanguínea**. Brasília: Anvisa, 2010.

ANGUS, D.C.; LINDE-ZWIRBLE, W.T.; LIDICKER, J.; CLERMONT, G.; CARCILLO, J.; PINSKY, M.R. **Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care**. *Critical Care Medicine* 29(7):1303-10, 2001.

ARAÚJO, B.T.; PEREIRA, D.C.R. **Políticas para controle de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) no Brasil, 2017. Comunicação em ciências da saúde** 28(3/4):333-342, 2017.

CDC. Centers for Disease Control. Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia, United States, 1979-1987. *JAMA* 263:937-938, 1990.

CRUZ, R.F.; SANTOS, K.A.F.; SOUZA, R.D. **Instrução de Trabalho de procedimentos e condutas para prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde 2017/2019**. Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, 2017.

MACHADO, F.R.; ASSUNÇÃO, M.S.; CAVALCANTI, A.B.; JAPIASSÚ, A.M.; AZEVEDO, L.C.; OLIVEIRA, M.C. **Chegando a um consenso: vantagens e desvantagens do Sepsis 3 considerando países de recursos limitados**. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 28(4):361-365, 2016.

SALES JÚNIOR, J.A.L.; DAVID, C.M.; HATUM, R.; SOUZA, P.C.S.P.; JAPIASSÚ, A.; PINHEIRO, C.T.S.; FRIEDMAN, G.; SILVA, O.B.; DIAS, M.D.; KOTERBA, E.; DIAS, F.S.; PIRAS, C.; GRUPO DE ESTUDO DE SEPSE DO FUNDO AMIB; LUIZ, R.R. **Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras**. *Revista Brasileira Terapia Intensiva* 18(1), 2006.

SILVA, E.; PEDRO, M.D.E.A.; SOGAYAR, A.C.; MOHOVIC, T.; SILVA, C.L.; JANISZEWSKI, M.; CAL, R.G.; DE SOUSA, E.F.; ABE, T.P.; DE ANDRADE, J.; DE MATOS, J.D.; REZENDE, E.; ASSUNÇÃO, M.; AVEZUM, A.; ROCHA, P.C.; DE MATOS, G.F.; BENTO, A.M.; CORRÊA, A.D.; VIEIRA, P.C.; KNOBEL, E.; **BRAZILIAN SEPSIS EPIDEMIOLOGICAL STUDY. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study)**. *Critical Care* 8:R251-R260, 2004.

PADOVEZE, M.C.; FORTALEZA, C.M.C.B. **Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil**. *Revista de Saúde Pública* 48(6):995-1001, 2014.

SOGAYAR, A.M.; MACHADO, F.R.; REA-NETO, A.; DORNAS, A.; GRION, C.M.; LOBO, S.M.; TURA, B.R.; SILVA, C.L.; CAL, R.G.; BEER, I.; MICHELS, V.; SAFI, J.; KAYATH, M.; SILVA, E.; **COSTS STUDY GROUP - LATIN AMERICAN SEPSIS INSTITUTE. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units**. *Pharmacoeconomics* 26(5):425-34, 2008.

SOUZA, E.S.; BELEI, R.A.; CARRILHO, C.M.D.M.; MATSUO, T.; YAMADA-OGATTA, S.F.; ANDRADE, G.; PERUGINI, M.R.E.; PIERI, F.M.; DESSUNTI, E.M.; KERBAUY, G. **Mortalidade e riscos associados a infecção relacionada à assistência à saúde**. *Texto Contexto de Enfermagem* 24(1): 220-8, 2015.

ZANON, F.; CAOVILO, J.J.; MICHEL, R.S.; CABEDA, E.V.; CERETTA, D.F.; LUCKEMEYER, G.D.; BELTRAME, C.; POSENATTO, N. **Sepse na Unidade de Terapia Intensiva: Etiologias, Fatores Prognósticos e Mortalidade**. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 20(2), 2008.

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DAS INTERNAÇÕES POR SEPSE NO MUNICÍPIO DE BELÉM DO PARÁ, NO PERÍODO DE 2014 A 2018

Data de aceite: 02/04/2020

Gabriela Pereira da Trindade

<http://lattes.cnpq.br/2452616665987827>

Eduarda Souza Dacier Lobato

<http://lattes.cnpq.br/4808976894201873>

Michele Pereira da Trindade Vieira

<http://lattes.cnpq.br/1744057253494975>

Gilson Guedes de Araújo Filho

<http://lattes.cnpq.br/4340522400159957>

Gabriela Arja de Abreu

<http://lattes.cnpq.br/6136025041384953>

Maria Emilia da Silva Coelho

<http://lattes.cnpq.br/7102657915195428>

Kleber Pinto Ladislau

<http://lattes.cnpq.br/4373891611381661>

Weder Catucá Xavier

<http://lattes.cnpq.br/8243320948338843>

Anthony Benny da Rocha Balieiro

<http://lattes.cnpq.br/2108607237131566>

José Tavares Machado Neto

<http://lattes.cnpq.br/1190393478795035>

INTRODUÇÃO: Nos últimos 30 anos, a incidência mundial de sepse aumentou em cerca de 13,7%/ano. Assim, a cada ano, mais de 18 milhões de pessoas sofrerão sepse, e mais de 5 milhões delas poderão falecer (RUIZ et al.,2016). A resposta séptica é uma

cadeia extremamente complexa de eventos que envolvem processos inflamatórios e anti-inflamatórios, reações humorais e celulares e anormalidades circulatórias (Pierrakos et al, 2014). Ainda, a sepse é considerada a principal causa de morte em unidade de terapia intensiva. Entre 6 e 54% dos pacientes internados têm sepse grave e a mortalidade é de 20 a 60% (ZONTA et al., 2018). **OBJETIVO:** Analisar o perfil epidemiológico das internações por septicemia, em Belém-PA, entre 2014 a 2018. **MÉTODO:** Estudo descritivo qualitativo, com análise de dados secundários disponíveis no DATASUS, sobre internações e mortalidade de pacientes com sepse no período de 2014 a 2018. Foram analisados número de internações, óbitos e custo das internações, de acordo com faixas etárias, sexo e cor/raça. **RESULTADOS:** Foram notificadas 6247 internações de pacientes com septicemia em Belém entre 2014 e 2018, sendo 53,4% homens e 46,5% mulheres. 16% dos indivíduos apresentavam entre 70-79 anos, seguido por idades entre 60-69 anos (13%) e 80 anos (12,8%). O grupo 10 e 14 anos apresentou os menores números de casos, com (2%), seguido por 5 e 9 anos (3,2%). Quanto à cor/raça, observou-se predomínio de ausência informação (64.41%), seguido por autodeclarados pardos (33,8%), brancos (1%),

pretos (0,49%), amarelos (0,17%). Das internações, 46% evoluíram com óbito. O custo médio anual das internações de maior valor foi no ano de 2018, com um total de R\$4.385,58. **CONCLUSÃO:** Observou-se que o número de internações de pacientes com sepse segue em crescimento na região de Belém, atingindo, principalmente, homens entre 70 e 79 anos, gerando elevados custos para o sistema de saúde. Esta realidade reafirma a importância de estudos epidemiológicos, pois descrevem características que podem auxiliar no planejamento da assistência, a fim de propiciar ao paciente um desfecho favorável.

PALAVRAS-CHAVE: Sepse; Internações; Epidemiologia.

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO RELACIONADA À SONDA VESICAL DE DEMORA: PERFIL MICROBIOLÓGICO E DE SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 30/12/2019

Ana Thays Gomes Pimenta

Graduanda em Medicina no Centro Universitário do João Pessoa – Unipê.
João Pessoa-PB.

<http://lattes.cnpq.br/5830693412497841>

Mariana Moreira de Oliveira Fama

Graduanda em Medicina no Centro Universitário do João Pessoa – Unipê.
João Pessoa-PB.

<http://lattes.cnpq.br/6945516194402835>

Évila Souza Dourado

Graduanda em Medicina no Centro Universitário do João Pessoa – Unipê.
João Pessoa-PB.

<http://lattes.cnpq.br/9051613427844606>

Larissa Negromonte Azevedo

Professora da Disciplina de Doenças Infectoparasitárias no curso de Medicina no Centro Universitário de João Pessoa – Unipê.
João Pessoa-PB.

<http://lattes.cnpq.br/5988000187434562>

RESUMO: Esse estudo teve o objetivo de descrever o perfil microbiológico e de sensibilidade aos antimicrobianos das infecções do trato urinário relacionadas ao uso de sonda

vesical de demora, ocorridas entre os pacientes internados na UTI de um hospital público de João Pessoa-PB, diagnosticados no ano de 2017. A amostra, constituída por 32 prontuários, foi não probabilística por conveniência. O estudo foi descritivo, observacional, retrospectivo e transversal com coleta de informações de prontuários, a partir de formulário padronizado. Os dados obtidos foram digitados em banco do EXCEL e analisados pelo STATA 12.0, com distribuição de frequência para as variáveis categóricas e cálculo de médias, medianas e desvio-padrão para as variáveis contínuas. Foram descritos o perfil social dos pacientes acometidos por essa infecção, os agentes patogênicos envolvidos e o seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos. A amostra foi composta predominantemente por homens (65,6%). A idade média dos pacientes foi de 53,3 anos (21 a 82 anos) e todos os pacientes com menos de 50 anos eram do sexo masculino. Os bacilos gram negativos não fermentadores foram os principais patógenos causadores da infecção, 62,8% (27); seguidos pelas enterobactérias, 32,5% (14) e, por fim, os gram positivos, 4,6% (2). A *Pseudomonas aeruginosa* foi a principal espécie responsável pela infecção, em 44,2% (19) dos casos. Acerca do seu perfil de sensibilidade, notou-se sensibilidade

reduzida para as cefalosporinas, com sensibilidade de 7% ao cefepime (1/14) e 18% a ceftazidima (3/17). Para o meropenem e amicacina apresentou sensibilidade de 39% (7/18), 44% (7/16) para o ciprofloxacino e 100% (9/9) para polimixina B. Diante do perfil de resistência identificado, a polimixina B se destaca como opção terapêutica na terapia empírica combinada na UTI.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções Urinárias. Infecções Relacionadas a Cateter. Centros de Traumatologia. Microbiologia.

URINARY TRACT INFECTION RELATED TO DELAY BLADDER PROBE: MICROBIOLOGICAL AND ANTIMICROBIANS SENSIBILITY PROFILE

ABSTRACT: This study aimed to describe the microbiological and antimicrobial susceptibility profile of urinary tract infections related to the use of bladder catheter of delay, occurring among patients admitted to the ICU of a Referral Hospital in Trauma of the city of João Pessoa-PB, diagnosed in the year 2017. The sample, consisting of 32 medical records, was non-probabilistic for convenience. The study was descriptive, observational, retrospective and transversal with the collection of information from medical records, using a standard form. The data were typed in EXCEL database and analyzed by STATA 12.0, distributed in frequency for the categorical variables and calculation of means, medians and standard deviation for the continuous variables. The social and clinical profile of the patients affected by this infection, the pathogens involved and their antimicrobial susceptibility profile were described. The sample consisted predominantly of men (65.6%). The mean age of the patients was 53.3 years (21-82 years) and all patients younger than 50 years were male. Non-fermenting gram negative bacilli were the main pathogens causing the infection, 62.8% (27); followed by enterobacteria, 32.5% (14) and, lastly, gram positive, 4.6% (2). *Pseudomonas aeruginosa* was the main species responsible for the infection, in 44.2% (19) of the cases. Regarding its sensitivity profile, there was a reduced sensitivity for cephalosporins, with a sensitivity of 7% to cefepime (1/14) and 18% to ceftazidime (3/17). For meropenem and amikacin, a sensitivity of 39% (7/18), 44% (7/16) for ciprofloxacin and 100% (9/9) for polymyxin B was observed. Given the resistance profile identified, polymyxin B stands out as a therapeutic option in the combined empiric therapy in the ICU.

KEYWORDS: Urinary Tract Infections. Catheter-Related Infections. Trauma Centers. Microbiology.

1 | INTRODUÇÃO

O processo infeccioso que acomete o trato geniturinário é denominado infecção do trato urinário (ITU) e pode ser causado por vírus, fungos ou bactérias. A ITU pode ser alta ou baixa, tomando como base sua localização. E não complicada

ou complicada, se relacionada às malformações, tumores, gestantes, pacientes diabéticos, imunossuprimidos ou ao uso de cateteres vesicais (MENEZES; CORREA; WEY, 2017).

A respeito dos cateteres vesicais, sabe-se que compreendem 80% das causas de ITU relacionada à assistência à saúde (ITU-RAS), sendo estas provenientes da manipulação das vias urinárias em procedimentos urológicos, associada ou não ao uso de sonda vesical de demora (SVD), quando há quebra da técnica adequada (ANVISA, 2017). De acordo com Santos e Ribeiro (2016), as bactérias causadoras das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são propagadas através de transferência dos patógenos pelas mãos dos profissionais da saúde, bem como por procedimentos assistenciais, diagnóstico e terapêutico usados, isso tudo em associação à predisposição do paciente. A ITU-RAS associada ao uso de cateter vesical (ITU-AC) é definida como: “qualquer infecção sintomática do trato urinário em paciente em uso de cateter vesical de demora há, pelo menos, 48h” (ANVISA, 2017).

Para fazer o diagnóstico precoce da ITU-AC deve-se avaliar a sintomatologia do paciente e o resultado da urocultura. Para ser considerado com ITU-AC o paciente deve apresentar febre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$) e/ou dor suprapúbica ou lombar, além da necessidade de possuir uma urocultura positiva, onde há até 02 espécies microbianas, com valor $>$ ou $=$ a 105 UFC/ml (ANVISA, 2017). A nota técnica da ANVISA sobre os critérios diagnósticos das IRAS em 2019, acrescentou sintomas como urgência miccional, aumento da frequência miccional ou disúria, caso o paciente tenha tido a SVD removida no dia anterior à data da infecção (ANVISA, 2019).

As IRAS mais prevalentes são as ligadas a infecção de sítio cirúrgico (ISC), infecção da corrente sanguínea, infecção do trato urinário (ITU) e infecção do trato respiratório. Dentre elas, a ITU representa 35-45%, possuindo incidência de 3,1-7,4/1000 cateteres/dia no Brasil (ANVISA, 2017). A taxa de ITU-AC entre os pacientes internados nas unidades de terapia intensiva (UTI), reportadas ao *National Healthcare Safety Network* (NHSN), foram de 1,2-4,5/1000 cateteres/dia em adultos no ano de 2011 (LO et al., 2014).

Mesmo os procedimentos invasivos sendo importantes no suporte clínico para a manutenção da vida dos pacientes, podem estar relacionados à ocorrência das IRAS, como a exemplo da instalação da SVD, cujo uso aumenta o risco de ITU-AC (DE SOUSA; OLIVEIRA; MOURA, 2017). A relação entre SVD e ITU provém de fatores de risco, sendo o principal deles o uso do dispositivo por tempo superior ao necessário. Indicações inapropriadas, pessoas do sexo feminino, com idade mais avançada e em uso de sistema aberto de drenagem também contribuem para aumento de ITU-AC (LO et al., 2014).

Os microrganismos identificados como causadores das infecções podem variar de acordo com o local de internação, bem como sua sensibilidade aos antimicrobianos, por isso, a terapêutica e os protocolos devem ser instituídos considerando as individualidades de cada ambiente. Em um estudo realizado no hospital de referência da zona sul do Piauí, percebeu-se que a prevalência dos microrganismos relacionados à ITU-AC numa UTI adulto foram *Escherichia coli*, seguido por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosas* (ARAÚJO; MOREIRA; MOREIRA, 2015). Outro estudo realizado numa UTI de hospital de Mato Grosso evidenciou *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas luteola*, *Acinetobacter sp* e *Enterobacter sp* entre os microrganismos causadores da ITU-AC (RUPOLO; GONÇALVES; LISBOA, 2014). Segundo a ANVISA (2017), os agentes etiológicos mais comumente relacionados à ITU-AC são da própria microbiota do paciente e depois, por fatores de seleção bacteriana, colonização local e cuidados com a SVD, passam a ser modificados para, principalmente, bactérias Gram negativas (enterobactérias e bactérias não fermentadoras). Lembrando que enterococos (Gram positivos) também podem ser identificados como causadores de ITU-AC.

A UTI é um local considerado crítico, pela ocupação de pacientes hemodinamicamente instáveis e ampliação da chance de adquirir IRAS, pela presença de microrganismos multirresistentes, múltiplas intervenções com uso de procedimentos invasivos, complexidade dos cuidados e fatores intrínsecos do paciente (OLIVEIRA et al., 2012). É um ambiente propício à presença de bactérias com mecanismo de resistência aos antimicrobianos, por haver um uso crescente de antibioticoterapia nos pacientes ali internados, selecionando cepas bacterianas resistentes aos antimicrobianos usados. Uma vez que pode ser feito o uso de terapias empíricas, indiscriminadamente, aumentando a seletividade bacteriana e capacidade de criar mecanismos de resistência (QUEIROZ, 2004). Essa resistência, por sua vez, ocasiona aumento da morbimortalidade, prolongamento da internação hospitalar e aumento dos custos da internação (PAIM; LORENZINI, 2014).

Para o manejo clínico adequado da ITU-AC, o uso racional de antimicrobianos e a orientação da terapia empírica de novos casos de ITU até os resultados das uroculturas é relevante conhecer a microbiota prevalente, bem como o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos no ambiente hospitalar em estudo, aqui destacada a UTI adulto de um hospital de João Pessoa. “O conhecimento da prevalência e frequência dos agentes infecciosos propiciam a otimização do tratamento, reduzindo assim o aparecimento de novas resistências bacterianas” (LIMA, 2017).

2 | METODOLOGIA

O estudo foi do tipo descritivo, observacional, retrospectivo e transversal com dados secundários. A população do estudo foi constituída pelos prontuários de pacientes, maiores de 18 anos, com diagnóstico de ITU-AC, admitidos na UTI adulto, no período de Janeiro a Dezembro de 2017. Foram considerados casos de ITU-AC, aqueles notificados pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do hospital a partir do critério diagnóstico da ANVISA. A amostra, não probabilística por conveniência, foi de 32 prontuários. Foram excluídos prontuários de gestantes e de pacientes com diagnóstico de ITU-AC cujos resultados da urocultura não estavam no prontuário.

As fichas de notificação de ITU- AC dos pacientes da UTI adulto, realizadas pelo SCIH, foram analisadas. A partir dessas fichas, os prontuários médicos foram buscados e os dados coletados, utilizando formulário padronizado, autoral, para minimizar erros durante a pesquisa. Os dados obtidos foram digitados no banco de dados do Excel 2016, a partir de codificação presente no formulário. A análise estatística dos dados foi realizada por meio do programa STATA 12.0, com a distribuição de frequência para as variáveis categóricas e cálculo de médias, medianas e desvio-padrão para as variáveis contínuas.

As variáveis utilizadas no estudo foram sexo biológico e idade em anos completos no momento do diagnóstico (Perfil social); resultado da urocultura, patógenos identificados e seus antibiogramas (Perfil microbiológico).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo identificou 44 prontuários, a partir das fichas de notificação de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS). Destes, 04 prontuários não foram encontrados, 02 foram excluídos pois os pacientes eram menores de 18 anos de idade e outros 06 por não possuírem resultado da urocultura, resultando em uma amostra de 32 prontuários. Porém, foram identificadas 11 reinfecções, visto que 05 prontuários constavam mais do que um caso de ITU-AC durante a permanência hospitalar (2 constavam 01 caso de reinfecção; 1 constava 02 casos de reinfecção, 1 constava 03 casos de reinfecção e outro, 04 casos de reinfecção), totalizando 43 casos de ITU-AC.

A classificação em reinfecções foi baseada no conceito da ANVISA (2017) que diz ser “a ocorrência de um novo episódio de ITU, sem relação com o evento anterior, causado por outro microrganismo”.

O perfil social dos pacientes foi caracterizado pelo sexo e idade, tendo identificado 21 homens e 11 mulheres, com predomínio do sexo masculino (65,6%).

A idade média dos pacientes foi de 53,3 anos (Tabela 1).

Idade	N	%	Sexo	
			Mas	Fem
21	1	3.13	1	0
28	1	3.13	1	0
30	1	3.13	1	0
34	2	6.25	2	0
35	1	3.13	1	0
36	1	3.13	1	0
41	2	6.25	2	0
47	2	6.25	2	0
50	1	3.13	0	1
51	2	6.25	2	0
53	2	6.25	1	1
55	2	6.25	1	1
56	4	12.5	1	3
61	1	3.13	1	0
68	1	3.13	1	0
70	2	6.25	1	1
71	2	6.25	0	2
74	1	3.13	0	1
76	1	3.13	1	0
77	1	3.13	1	0
82	1	3.13	0	1

Tabela 1 - Perfil social dos pacientes com ITU-AC na UTI adulto em 2017.

Com relação ao perfil laboratorial, foram constatados os patógenos causadores da ITU-AC e seu perfil de sensibilidade, considerando os resultados da urocultura e dos antibiogramas. Os gram negativos foram os principais patógenos causadores da infecção. Sendo a *Pseudomonas aeruginosa* responsável por 44,2% dos casos. Enquanto os gram positivos foram responsáveis por apenas 4,66% das ITU-AC, representados pelos *Staphylococcus coagulase negativo* e *Enterococcus spp* (Tabela 2). A *Pseudomonas aeruginosa* é uma causa comum de infecções relacionadas à assistência à saúde e tem sua resistência aumentada, principalmente, por dois fatores: permanência em UTI e infecção do trato urinário (ITU) (BASSETTI et al., 2018). Sendo, portanto, frequente causa de ITU relacionada à sonda vesical de demora (ITU-AC), de acordo com a ANVISA (2017).

Patógeno	N	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	44,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	05	11,63
<i>Escherichia coli</i>	05	11,63
<i>Acinetobacter spp.</i>	05	11,63
<i>Proteus spp.</i>	03	6,98
<i>Bacilo gram negativo não fermentador</i>	03	6,98
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	01	2,33
<i>Enterococcus sp.</i>	01	2,33
<i>Enterobacter aerogenes</i>	01	2,33

Tabela 2 - Frequência e percentual dos patógenos causadores de ITU-AC na UTI adulto

Acerca do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, notou-se sensibilidade reduzida e até ausente dos microrganismos, devido ao aumento da resistência bacteriana, que é a capacidade adquirida pelas bactérias de resistir aos efeitos dos antimicrobianos, às quais seriam naturalmente sensíveis, continuando a exprimir sua virulência, mesmo em uso do medicamento. Alguns fatores de risco que podem ser destacados para o aparecimento de bactérias resistentes são o crescente uso indiscriminado em terapias empíricas e profiláticas que favorecem a pressão seletiva, uso de subdoses e tempo de tratamento prolongado, além de fatores relacionados ao ambiente hospitalar como a higiene hospitalar e condições intrínsecas aos pacientes (PAIM; LORENZINI, 2014).

Para infecções causadas pela *Pseudomonas aeruginosa*, evidenciou-se sensibilidade reduzida para as cefalosporinas, em que houve sensibilidade de 18% a ceftazidima (3/17) e 7% a cefepime (1/14). Para o ciprofloxacino, apresentou sensibilidade de 44% (7/16), 39% (7/18) para meropenem, 39% (7/18) para amicacina e 100% (9/9) para polimixina B (Gráfico 1). Revelando resistência aos antimicrobianos aos quais naturalmente a *Pseudomonas aeruginosa* seria sensível (DECK; WINSTON, 2017). Dentre os mecanismos de resistência desse microrganismo, os mais importantes são a produção de enzimas β -lactamases, junto à hiperexpressão de sistemas de efluxo, alteração da permeabilidade da membrana e síntese de proteínas de ligação à penicilina (PBPs) com baixa afinidade por β -lactâmicos. A perda de porinas favorece o aparecimento à resistência a carbapenêmicos e as mutações cromossômicas que alteram a DNA-girase e/ou a topoisomerase IV provocam a resistência às fluoroquinolonas (SANTOS; NOGUEIRA; MENDONÇA, 2016).

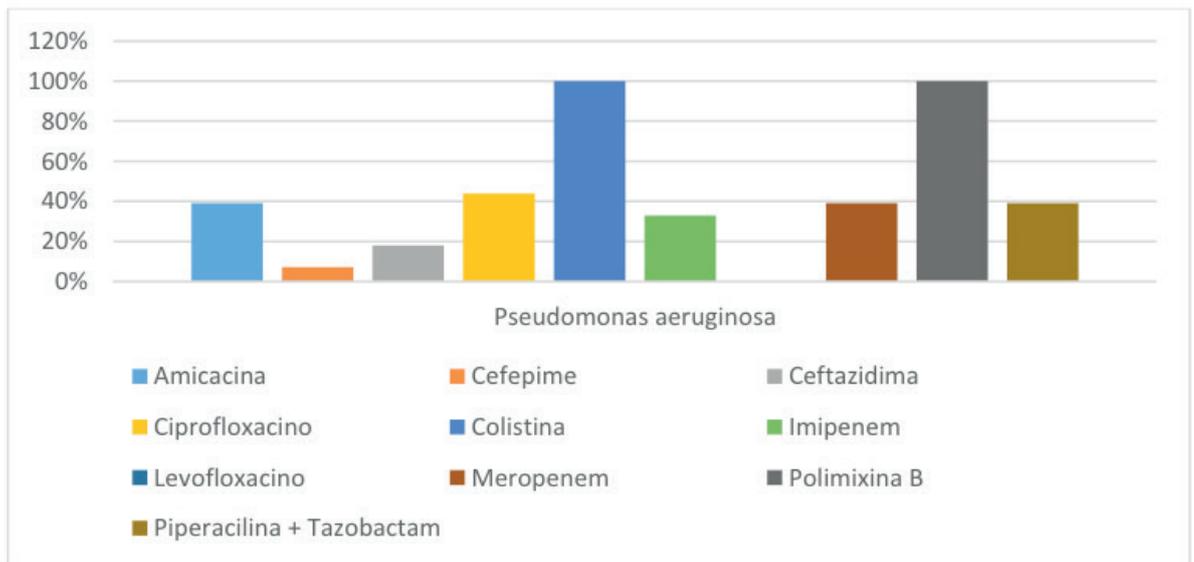


Gráfico 1. Perfil de sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa* identificada como patógeno da ITU-AC na UTI adulto em 2017.

Para as bactérias gram negativas fermentadoras foram avaliados os antibiogramas da *Klebsiella sp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.* e *Proteus spp.* (Gráfico 2). O perfil de sensibilidade da *Klebsiella sp.* evidenciou sensibilidade de 43% (3/7) para amicacina, 17% (1/6) para ciprofloxacino, 100% (1/1) para levofloxacino, 25% (1/4) para imipenem, 67% (4/6) para meropenem, 100% (1/1) para tigeciclina e 100% (2/2) polimixina B. Não evidenciou sensibilidade para ceftriaxona em 3 isolados testados, ampicilina-sulbactam em 2 isolados testados, cefepime em 6 isolados, ceftazidima em 3 isolados e sulfametoxazol-trimetoprim em 1 isolado testado. A variação no número total de amostras testadas ocorre pela disponibilidade dos discos no laboratório do serviço.

Quanto ao perfil de sensibilidade da *Escherichia coli*, foi vista sensibilidade a amicacina de 50% (2/4), 40% (2/5) a ciprofloxacino, 60% (3/5) a piperacilina-tazobactam, 100% (5/5) ao meropenem e (3/3) imipenem (3/3). Não foi executado teste para polimixina B ou colistina. Resistência evidenciada para ceftriaxona (0/1), cefepime (0/5) e ceftazidima (0/4). O que representa a perda de sensibilidade a 03 classes diferentes de antibióticos às quais seriam normalmente atuantes contra *Klebsiella sp.* e 01 classe para *E. coli*. (DECK; WINSTON, 2017).

Para o *Enterobacter sp.*, foi evidenciada sensibilidade para cefepime, ceftazidima, piperacilina-tazobactam e ciprofloxacino de 100% (1/1) e resistência para amicacina (0/1). Não foi relatado teste para ceftriaxona, meropenem ou polimixina B.

Com relação ao *Proteus spp.*, demonstrou sensibilidade a amicacina (3/3), ceftriaxona (2/2), cefepima (1/1), ceftazidima (1/1) e piperacilina-tazobactam (3/3), para levofloxacino (2/2) e meropenem (3/3) de 100%. Identificada resistência a

sulfametoxazol trimetoprim (0/1) e a ciprofloxacino (0/1).

O *Acinetobacter* spp. isolados nas uroculturas apresentou sensibilidade de 40% (2/5) para amicacina, 100% (4/4) para ampicilina-sulbactam, 100% (1/1) para gentamicina, 100% (3/3) para Polimixina B e 100% (2/2) para colistina (Gráfico 3). Foi identificada resistência para imipenem e meropenem (0/5), piperacilina-tazobactam (0/4), sulfametoxazol-trimetoprim (0/2), cefepime (0/5), ceftazidima (0/4), ceftriaxona (0/1) e ciprofloxacino (0/5). Muitos antibióticos que seriam efetivos contra esse patógeno não podem ser utilizados no tratamento devido à resistência identificada no local do estudo, como a expressa às cefalosporina de 3° e 4° gerações e aos carbapenêmicos (DECK; WINSTON, 2017).

Alguns dos mecanismos de resistência que os gram-negativos lançam mão e justificam a perda da sensibilidade natural incluem a mutação cromossomal, capacitando alteração nas estruturas alvo do antibiótico como as proteínas, parede celular, ribossomos, interferindo na capacidade de ligação do medicamento à célula e na permeabilidade da membrana; a mutação genética, englobando transdução, conjugação e transformação, perpetuando o gene resistente; e, principalmente para *E. coli*, a produção de bombas de efluxo e de enzimas catalisadoras (OLIVEIRA et al., 2018).

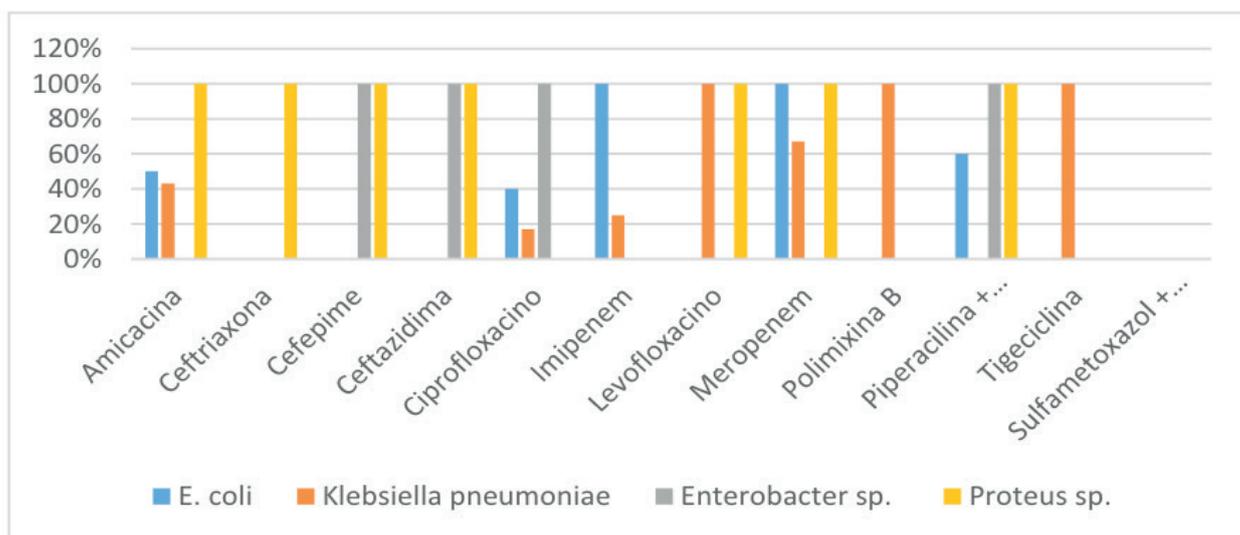


Gráfico 2. Percentual de sensibilidade aos antimicrobianos das bactérias gram negativas fermentadoras identificadas como patógenos das ITU-AC na UTI adulto em 2017.

Com relação às espécies de bactérias classificadas como gram positivas, foram identificadas como patógenos da ITU-SVD *Staphylococcus* coagulase negativo e *Enterococcus* sp. O antibiograma desses patógenos evidenciou sensibilidade aos principais antimicrobianos utilizados na terapêutica como oxacilina, ampicilina e gentamicina. Além de demonstrar sensibilidade à Vancomicina (Gráfico 4).

Com relação aos mecanismos de resistência dos gram positivos, pode-se

destacar a produção de β -lactamases, que são responsáveis por hidrolisar o anel β -lactâmico de penicilinas, ou seja inativar o antibiótico por meio da produção de enzimas, assim como a modificação genética nos alvos do antibiótico, como nas PBPs (DA COSTA; JUNIOR, 2017).

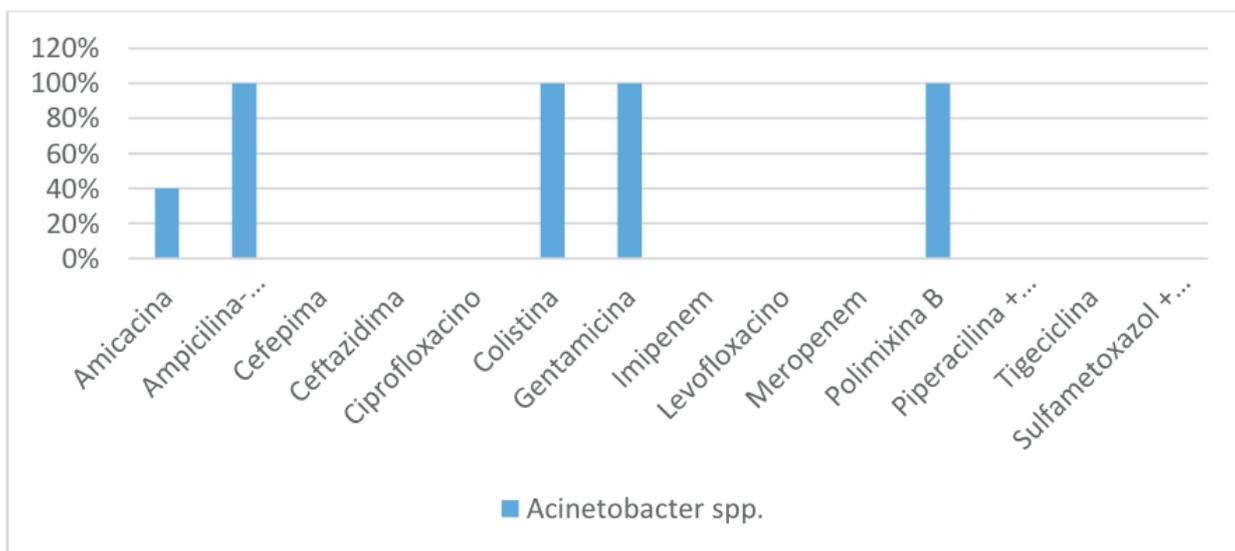


Gráfico 3. Percentual de sensibilidade aos antimicrobianos do *Acinetobacter spp.* identificado como patógeno da ITU-AC na UTI adulto em 2017.

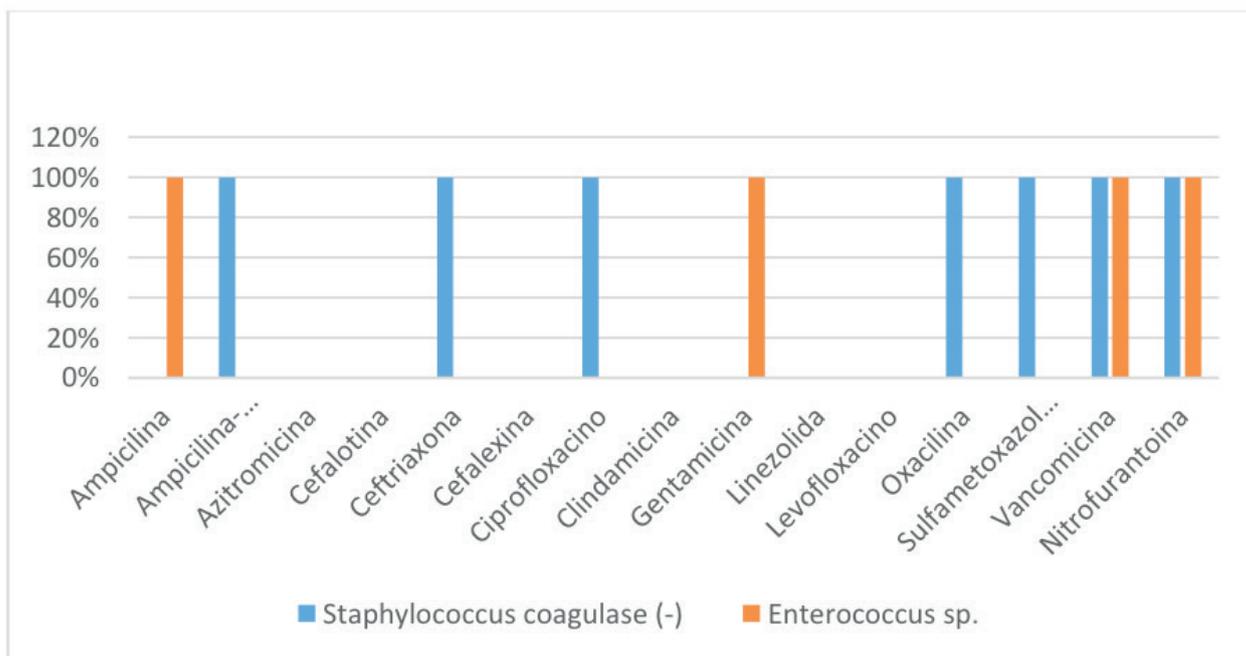


Gráfico 4. Percentual de sensibilidade aos antimicrobianos das bactérias gram positivas identificadas como patógenos das ITU-AC na UTI adulto em 2017.

A partir do conhecimento do perfil microbiológico das ITU-AC, é possível instituir uma orientação para terapia empírica na instituição pesquisada, conduzindo o profissional ao uso do antibiótico mais eficaz até se obter o resultado da urocultura, que possibilitará reavaliar o tratamento e até desescaloná-lo a partir dos seus resultados, a fim de não corroborar para seleção de bactérias resistentes.

Porém não se deve esquecer que a melhor conduta é a prevenção das IRAS durante a internação, afinal, a ITU-AC é uma das causas prevalentes de IRAS com caráter preventivo, a partir da adoção de medidas de prevenção, como o *bundle* de inserção e manutenção da SVD. (ANVISA, 2017)

4 | CONCLUSÃO

Os principais agentes isolados por urocultura na ITU-AC foram as bactérias gram negativas, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* a mais prevalente neste estudo. Os gram negativos apresentaram reduzida sensibilidade aos antimicrobianos, aos quais seriam naturalmente sensíveis, como cefalosporinas e carbapenêns, chegando a total resistência em alguns patógenos, como para o *Acinetobacter spp.* Destaca-se a Polimixina B como opção na terapia empírica combinada de infecções por gram negativos multirresistentes, até os resultados finais das culturas possibilitarem a reavaliação do tratamento e possível desescalamento, se for detectada sensibilidade a outros antimicrobianos de menor espectro e menor toxicidade, visando o uso racional e correto da antibioticoterapia, a fim de não favorecer a resistência bacteriana, otimizando a eficácia dos medicamentos e a não proliferação de bactérias resistentes.

REFERÊNCIA

ARAÚJO, E. A. P.; MOREIRA, I. C. C. C.; MOREIRA, L. Prevalência de infecção do trato urinário em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva associado à cateterização vesical. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 1, n. 3, p. 27-34, 2015. Disponível em: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/4353>. Acesso em: 27 ago. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Série: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Brasília: 2017. 90 p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. Série: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Brasília: 2017. 127 p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota Técnica GVIMS/GGTEs nº 03/2019**. Critérios Diagnósticos das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Brasília: 2019. 27 p.

BASSETTI, Matteo et al. Rational approach in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections. **Current opinion in infectious diseases**, v. 31, n. 6, p. 578-586, 2018.

DA COSTA, A. L. P.; JUNIOR, A. C. S. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/2555>. Acesso em: 29 Mai. 2019.

DE SOUSA, A F. L.; DE OLIVEIRA, L. B.; MOURA, M. E. B. Perfil epidemiológico das infecções hospitalares causadas por procedimentos invasivos em unidade de terapia intensiva. **Revista**

Prevenção de Infecção e Saúde, v. 2, n. 1-2, p. 11-17, 2017. Disponível em: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/6048/pdf>. Acesso em: 15 set. 2018.

DECK, D. H.; WINSTON, L. G. Antibióticos β lactâmicos e outros antibióticos ativos na parede e membrana celular. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 769-787.

DECK, D. H.; WINSTON, L. G. Aminoglicosídeos e espectinomicina. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 799-806.

DECK, D. H.; WINSTON, L. G. Sulfonamidas, trimetoprima e quinolonas. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 807-814.

LIMA, A. D. P. **Perfil de infecções bacterianas do trato urinário e resistência aos antibióticos**. 2017.

LO, E. et al. *Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update*. **Infect. Control Hosp. Epidemiol**, v. 35, n. 5, p. 464–479, 2014.

MENEZES, F. G.; CORREA, L.; WEY, S. B. Infecções do sistema urinário. In: SALOMÃO, R. et al. (Orgs.). **Infectologia: Bases Clínicas e Tratamento**. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap.44, p.333-335.

OLIVEIRA, A. L. D. et al. Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção. **Revista Uningá Review**, [S.l.], v. 20, n. 3, jan. 2018. ISSN 2178-2571. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1598>. Acesso em: 28 maio 2019.

OLIVEIRA, A. C.; PAULA, A. O.; IQUIAPAZA, R. A.; LACERDA, A. C. de S. Infecções relacionadas à assistência em saúde e gravidade clínica em uma unidade de terapia intensiva. 2012. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. Belo Horizonte – MG, v. 33, n. 3, p. 89-96, Ago, 2012. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/RevistaGauchadeEnfermagem/article/view/25068>. Acesso em: 08 set. 2018.

PAIM, R. S. P.; LORENZINI, E. Estratégias para prevenção da resistência bacteriana. **Revista Cuidarte**, v. 5, n. 2, p. 757-64, 2014. Disponível em: <https://www.revistacuidarte.org/index.php/cuidarte/article/view/88/193>. Acesso em: 28 ago. 2018.

RUPOLO, D. J.; GONÇALVES, K. G.; LISBOA, H. C. F. Infecções do trato urinário associadas ao uso de sonda vesical de demora: prevalência e susceptibilidade microbiana. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 5, n. 3, p. 992-1005, 2014. Disponível em: <http://periodicos.unb.br/index.php/rgs/article/view/22694>. Acesso em: 28 ago. 2018.

QUEIROZ, N. S. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 13, n. Esp, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v13nspe/v13nspea07.pdf>. Acesso em: 10 set. 2018.

SANTOS, I. A. L.; NOGUEIRA, J. M. R.; MENDONÇA, F. C. R. Mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*. **Revista Científica UMC**, v. 47, n. 1-2, 2015. Disponível em: < http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/05/RBAC_Vol.47_n1-2-Completa.pdf >. Acesso em: 28 mai 2019.

SANTOS, M. C.; RIBEIRO, M. 4. Bactérias de relevância clínica e seus mecanismos de resistência no contexto das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). **Revista Científica UMC**, v. 1, n. 1, 2016. Disponível em: http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/05/RBAC_Vol.47_n1-2-Completa.pdf. Acesso em: 27 ago. 2018.

INFECÇÃO PELO VIRUS DA FEBRE AMARELA EM PRIMATAS NÃO HUMANOS (PNH) DA ESPÉCIE *Saimiri* sp. MODULA A EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS CHAVE DA BIOGÊNESE DE microRNAs

Data de aceite: 02/04/2020

Data de Submissão: 03/01/2020

Belém – Pa

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8372120745494510>

Gustavo Moraes Holanda

Instituto Evandro Chagas

Belém – Pa

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6454563520643168>

Ana Paula Sousa Araújo

Instituto Evandro Chagas

Belém – Pa

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2717649014627789>

Samir Mansour Moraes Casseb

Instituto Evandro Chagas

Belém – Pa

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5910620618443223>

Milene Silveira Ferreira

Instituto Evandro Chagas

Belém – Pa

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8265839358744806>

Walter Felix Franco Neto

Instituto Evandro Chagas

Belém – Pa

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3457533296108686>

Jardel Fabio Lopes Ferreira

Instituto Evandro Chagas

Belém – Pa

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8076788617514385>

Francisco Canindé Ferreira de Luna

Universidade Federal do Pará

Belém – Pa

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0344919985229218>

Karla Fabiane Lopes de Melo

Universidade Federal do Pará

Taiana Andrade Freitas

Universidade do Estado do Pará

Belém – PA

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8152400471882033>

Wailla Rafaela Barroso Mendes

Instituto Evandro Chagas

Belém – Pa

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3728732836064597>

Pedro Fernando da Costa Vasconcelos

Instituto Evandro Chagas

Belém – Pa

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0973550817356564>

Lívia Carício Martins

Instituto Evandro Chagas

Belém – Pa

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6087874299405829>

RESUMO: A Febre Amarela é uma doença infecciosa não contagiosa causada pelo Vírus da Febre Amarela (VFA), que se mantém enzoótica ou endêmica em regiões tropicais da África e América do Sul. Seu ciclo de transmissão silvestre ocorre principalmente entre artrópodes

e primatas não humanos (PNH). Dentre os mecanismos de defesa contra vírus há a ação dos RNAs de interferência (iRNA) responsáveis pelo silenciamento gênico de sequências específicas de mRNA. Onde se destacam os microRNAs (miRNAs) celulares e virais estão envolvidos na modulação da expressão gênica viral e celular, na resposta imune e na desregulação na expressão destes é associada a inúmeras doenças, incluindo infecções virais. A avaliação da expressão do mRNA das proteínas Dicer, Drosha, Argonauta 1,2,3 e 4, TNRC6 A, B e C permite demonstrar a influência da infecção em relação a expressão gênica. Para utilizamos amostras do rim de PNH infectados com VFA em diferentes períodos de Tempo. O RNA total foi extraído pela plataforma Maxwell 16 LEV (Promega, EUA). A quantificação carga viral e a expressão gênica dos mRNAs foi realizada por qPCR e as análises estatísticas pelo teste ANOVA. Nos resultados a expressão mRNA das proteínas nucleares de Drosha e DGCR8 sendo reguladas positivamente em 24,72,120 hpi e a partir das 144, 168 e 240 hpi esta regulação passa a ser negativa, as proteínas citoplasmáticas seguiram o padrão de expressão das proteínas nucleares (Dicer, Argo 1,2 e 3). A expressão de TNRC6 A foi expressa positivamente em todas as hpi TNC6 B e C foi positivamente expresso em 24,72,120 hpi, em 144 e 168 hpi foram reguladas negativamente em 240 hpi esta regulação passa a ser positiva. A infecção pelo genótipo I do VFA modula expressão de proteínas chaves envolvidas na biogênese de miRNAs: Dicer, Drosha, Argonautas1, 2,3 e 4, TNRC6 A, B e C.

PALAVRAS – CHAVE: MicroRNAs, Biogênese, Febre Amarela

THE INFECTION BY YELLOW FEVER VIRUS IN NON-HUMAN PRIMATES (PNH) OF THE *Saimiri* sp SPECIES MODULATES EXPRESSION OF microRNA KEY PROTEINS

ABSTRACT: The Yellow Fever is a non-contagious infectious disease caused by Yellow Fever Virus (YFV), which remains enzootic or endemic in tropical regions of Africa and South America. Its wild transmission cycle occurs mainly between arthropods and non-human primates (PNH).), which are susceptible to infection. Among the defense mechanisms against viruses is the action of interfering RNAs (iRNA) that are responsible for gene silencing of specific mRNA sequences. Where cellular and viral microRNAs (miRNAs) stand out, they are involved in modulating viral and cellular gene expression, as well as immune response, and dysregulation in their expression is associated with a number of diseases, including viral infections. The evaluation of mRNA expression of Dicer, Drosha, Argonaut 1,2,3 and 4, TNRC6 A, B and C proteins responsible for miRNA biogenesis allows to demonstrate the influence of infection in relation to gene expression. For this we used samples from the kidney of VFA infected PNH at different time periods. Total RNA was extracted by the maxwell 16 LEV platform (Promega, USA). Viral load quantification and gene expression of mRNAs were performed by

qPCR and statistical analyzes were performed using the ANOVA test. As a result, the mRNA expression of Drosha and DGCR8 nuclear proteins is up-regulated at 24,72,120 hpi and from 144, 168 and 240 hpi this regulation becomes negative, cytoplasmic proteins followed the expression pattern of nuclear proteins (Dicer, Argo 1,2 and 3). The expression of TNRC6 A was positively expressed in all hpi TNRC6 B and C was positively expressed in 24,72,120 hpi, in 144 and 168 hpi were down-regulated and in 240 hpi this regulation becomes positive again. Conclusion: Infection by YFV genotype I modulates in expression of key proteins involved in miRNA biogenesis: Dicer, Drosha, Argonautas1, 2,3 and 4, TNRC6 A, B and C.

KEYWORDS: microRNAs, Biogenesis, Yellow Fever

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Febre Amarela

A Febre Amarela (FA) é uma doença infecciosa, endêmica em regiões de florestas tropicais da África, América Central e Sul, segundo a organização Mundial da Saúde, cerca de 200.000 infecções ocorrem todos os anos, 30.000 desses resultam em morte (WHO, 2014). É uma zoonose que tem como hospedeiros primários vertebrados os primatas não humanos (amplificadores); a transmissão aos seres humanos acontece acidentalmente quando estes adentram regiões de matas, esta transmissão aos seres humanos ocorre pela picada de mosquitos (transmissores) do gênero *Haemagogus* (primário) e *Sabethes* (secundário) em região de florestas no Brasil e na África os mosquitos do gênero *Aedes* (VASCONCELOS, 2003).

Há dois ciclos de transmissão descritos na literatura, o silvestre e o urbano, entretanto, na África tem sido descrito um terceiro ciclo periurbano, onde mosquitos “semidomésticos” infectam tanto macacos quanto pessoas; no ciclo urbano o principal vetor é o *Aedes Aegypti* que transmite a infecção de uma pessoa infectada para outra susceptível (não vacinada), já no ciclo silvestre ocorre principalmente entre o mosquito *Haemagogus Janthinomys* e primatas não humanos (VASCONCELOS et al., 2010).

A febre amarela apresenta quadros bifásicos, em um curto período de tempo. Na primeira fase (virêmica) o quadro clínico é inespecífico, e a doença apresenta – se de forma leve a moderada. Já na segunda fase apresenta uma disfunção hepatorenal e hemorragia (forma grave da doença). Na fase inicial (três a seis dias) apresentam – se sintomas de febre alta, mal-estar, cefaléia, dor muscular, diarreia, vômitos e icterícia. E após o quarto dia, a maioria dos pacientes apresentam melhoras, entretanto, cerca de 15% destes evoluem para a forma grave da doença e cerca de 50% evoluem para óbito (MONATH et al. 2001).

O agente etiológico da febre amarela é um arbovírus, da família *Flaviviridae* e do gênero *Flavivirus*. O *Vírus da Febre Amarela* (VFA) apresenta um capsídeo icosaédrico contendo uma molécula de RNA de fita simples, polaridade positiva, com genoma de 10.862 nucleotídeos (MONATH, 2001). O RNA viral na região da ORF expressa a síntese de três proteínas estruturais (prM, E e C) e sete não estruturais (NS1, NS2A, NS3, NS4A, NS4B E NS5). Durante a infecção o organismo humano responde a infecção com a produção de anticorpos contra as proteínas estruturais. Já as proteínas não estruturais regulam a expressão do vírus (replicação, virulência e patogenicidade) (VASCONCELOS,2003).

As Arboviroses apresentam taxas de mortalidade anualmente em mais de 700.000 casos. Os vírus transmitidos por artrópodes, dentre eles o vírus da febre amarela representa uma ameaça à saúde pública em escala global. O impacto sobre a saúde humana desta arbovirose está ligado as mudanças climáticas, urbanização acelerada, desmatamento, competência vetorial, e a genética do hospedeiro e viral. De acordo com organização mundial da saúde (OMS), as doenças infecciosas são a segunda causa mais comum de morte no mundo e sendo colocada em primeiro em países subdesenvolvidos (KAETKAR et al., 2019).

Estudos tem se detido a investigar alterações metabólicas hospedeiro-vírus afim de compreender as vias celulares alteradas nas mais diversas patologias estudadas durante a infecção viral e assim, desenvolver possíveis medicamentos antivirais eficazes, vacinas e estratégias de diagnóstico (BYERS et al., 2019; KETKAR et al.,2019).

1.2 RNA De Interferencia

Na interação vírus/hospedeiros os vírus de RNA são susceptíveis a degradação pela maquinaria celular do hospedeiro, esta supressão viral através de exonucleases do hospedeiro é crucial para a patogênese viral. Várias exonucleases e endonucleases são produzidas para evitar o acúmulo de RNAs virais no citoplasma (DU; LIU; CAI, 2018).

Estudos demonstram que durante a infecção por *Flavivirus* há o acúmulo de fragmentos de RNA citoplasmáticos, originados principalmente da região 3'UTRs sendo chamados de RNA subgenômico de flavivirus (sfRNAs) e que exoribonucleases eucariotas estão envolvidas na produção de sfRNA viral e estes podem atuar como moléculas de chamariz para Dicer e Ago2 e como uma das fontes de miRNAs virais (BAVIA et al., 2016). A maquinaria envolvendo esses flavivirus já foi descrito por CASSEB et al., (2016) , onde o autor demonstra que a maquinaria envolvida na síntese de miRNA está diferentemente expressa durante a infecção pelo VDEN 4.

1.3 microRNAs

Os microRNAs (miRNAs) compreendem uma classe de pequenos RNAs não codificantes conservados evolutivamente com uma faixa de aproximadamente 19 a 24 nucleotídeos de comprimento, que desempenham um papel regulador no processo transcricional da expressão gênica (FANI *et al.*, 2018; GON *et al.*, 2019). Diversos organismos são capazes de codificar os microRNAs, englobando os seres humanos, plantas, artrópodes e vírus (MORAN *et al.*, 2017; PFEFFER., 2007; HEARNE e JOHNSON., 2018).

Esta classe de microRNAs está envolvida em diversos processos biológicos como diferenciação celular, proliferação celular, apoptose, resposta imune e replicação viral. Os microRNAs (miRNAs) foram descobertos em experimentos utilizando como organismo experimental o nematódeo da espécie *Caenorhabditis elegans*. A descoberta de tais RNAs contribuiu para novos entendimentos da maquinaria celular no que diz respeito ao processo de regulação transcricional em eventos fisiológicos normais e patogênicos. Possibilitando desta forma os caracterizar como biomarcadores celulares, haja vista que vários destes microRNAs estão associados com patologias neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson, e doença de Huntington, patologia metabólica: diabetes, e doenças cardíacas. Além de também atuarem como oncogene ou supressor de tumor (LEE *et al.*, 1993; FANI *et al.*, 2018; ESTEVES *et al.*, 2020).

Caracteristicamente o processo de interação acontece por intermédio de sequências específicas encontradas nos mRNAs que são complementares aos miRNAs, havendo assim o emparelhamento das bases. Estimulando a tradução ou estabilização da molécula de mRNA alvo (FANI *et al.*, 2018).

1.4 Biogênese dos miRNAs

A biogênese dos miRNAs necessita de elementos em níveis pós-transcricionais no núcleo e citoplasma celular, como enzimas e complexos proteicos que formam a maquinaria utilizada para a formação de miRNAs, caracterizando a via canônica de biogênese (AMARAL *et al.*, 2010).

Os miRNAs podem ser originados de genes específicos e independentes, entretanto, restos intrônicos também são utilizados pela Polimerase II para transcrição dessas regiões em pri-miRNA, que são miRNAs primordiais. No entanto, os pri-miRNAs formam estruturas secundárias com sequências complementares e dupla ligação de RNAs realizadas por PASHA/DGCR8 (região crítica da Síndrome de Di George), uma proteína de ligação de RNA no núcleo, sendo necessário a clivagem por DROSHA, uma ribonuclease do tipo III (RNase) que originará a estrutura de haste-laço de pre-miRNA com aproximadamente 70nt, sendo essa um

miRNA precursor que é exportado para o citoplasma pela exportina-5 (ASGARI, 2014).

No citoplasma a estrutura de haste-laço do pre-miRNA sofre uma nova clivagem na cabeça de gancho por uma RNase III, conhecida como DICER. A clivagem resultará em um miRNA duplex podendo conter de 21nt a 28nt de tamanho, em seguida, será recrutada por um complexo proteico formado por Argo1 e Argo2 e formarão o complexo de silenciamento induzido por miRNA (miR-RISC). O miRNA poderá auxiliar o complexo RISC a interferir inibindo a tradução de sequências-alvo ou degradando mRNA, promovendo o silenciamento gênico. Os miRNAs que não utilizados na interferência após a clivagem de DICER, serão degradados no citoplasma como mostra a figura (ASGARI, 2014; HUTVAGNER, 2005).

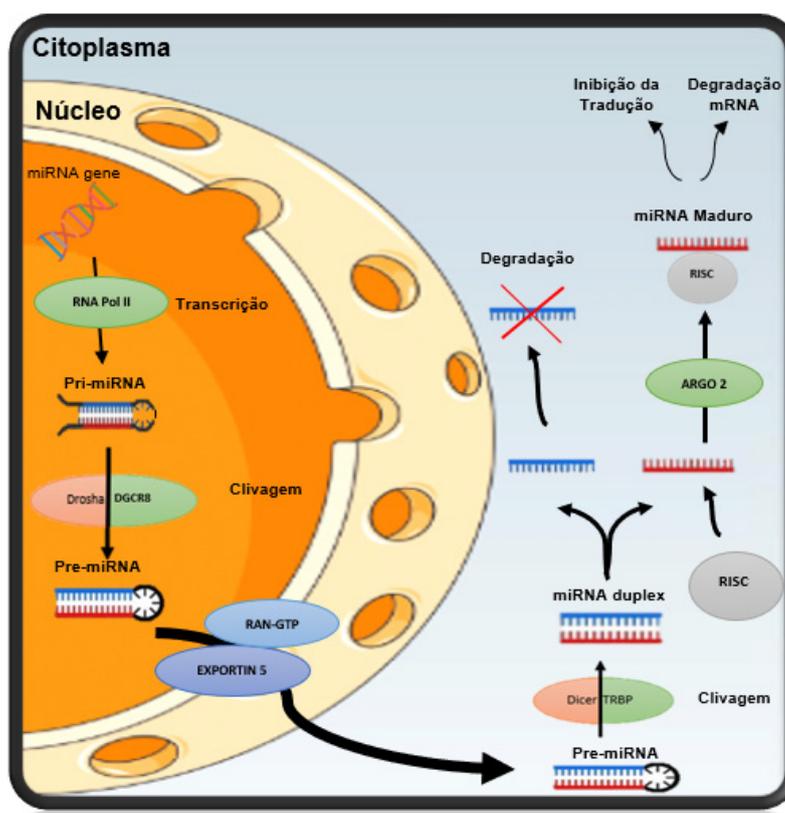


FIGURA 1 – Visão geral da via canônica da biogênese dos microRNAs.

FONTE: Do próprio autor, 2019.

1.4.1 *microRNAs e sua relação com as infecções virais*

Os miRNAs virais expressos durante as infecções podem inibir a resposta imune do hospedeiro, inibindo o reconhecimento de linfócitos citotóxicos e através da modulação da produção de citocinas e quimiocinas pelo sistema imunológico do hospedeiro (BOSS; RENNE, 2011).

Os Vírus de RNA são capazes de produzir miRNAs durante o processo

patogênico. Este quadro pode causar mudanças transcriptômicas no hospedeiro, em decorrência da oscilação dos níveis de microRNAs específicos. Tal evento contribui para a propagação e sobrevivência das células infectadas, tendo em vista que tanto a regulação de fatores apoptóticos como a modulação de resposta imune do hospedeiro passam a funcionar de forma negativa (TROBAUGH e KLIMSTRA., 2016; GIRARDI *et al.*, 2018).

Os microRNAs da célula hospedeira também podem se ligar ao referidos vírus de RNA, causando a repressão da tradução do genoma viral ou modulando o nível de expressão dos microRNAs constituintes da célula.

Estudos que se detiveram a analisar o processo de interação viral e microRNAs celular em mamíferos durante a replicação e patogêneses de vírus de RNA, descreveram diversos sítios de ligação para microRNAs no genoma viral em diferentes linhagens de arbovírus. Além destes estudos, outros buscam avaliar a interação dos microRNAs e o RNA genômico arboviral no mosquito da febre amarela, *Aedes aegypti*, *Haemagogus* e *Sabethes*. Durante o processo de replicação viral nos referidos artrópodes. (TROBAUGH e KLIMSTRA., 2016; YEN *et al.*, 2019).

Neste capítulo vamos analisar a expressão do mRNA das proteínas chaves da biogênese de microRNAs durante a infecção pelo VFA. Para isso avaliamos esta expressão utilizamos o tecido do Rim de PNH do gênero *Saimiri sp.* infectados experimentalmente com VFA.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Estudo experimental

No presente estudo foram utilizadas amostras do Rim de PNH do gênero *Saimiri sp.* infectados com VFA, autorizado pelo comitê de ética fornecido pelo CEUA do Instituto Evandro Chagas (Registro nº 05/2017 e 0014/2014 e pelo Sistema de autorização e informação em biodiversidade (SISBIO) e Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio) sob o registro nº 38744-1.

Neste estudo foram avaliadas amostras do Rim coletadas do animal controle negativo e dos animais infectados e coletados em períodos pré-determinados em horas pós-infecção (hpi) sendo os seguintes períodos: 24 hpi, 72 hpi, 120 hpi, 144 hpi, 168 hpi e 240 hpi.

2.2 Extração do RNA

O RNA total do VFA foi extraído do Rim do animal controle e dos animais infectados em 24 hpi, 72 hpi, 120 hpi, 144 hpi, 168 hpi, 240 hpi usando o kit comercial

maxwell® 16 lev Viral total (Promega®/ EUA)., seguindo o protocolo do fabricante.

Os mRNAs foram extraídos com o kit *Maxwell® 16 Tissue LEV RNA Purification* (Promega®/EUA) a partir da suspensão de um macerado do Rim do animal controle e dos animais infectados em 24 hpi, 72 hpi, 120 hpi, 144 hpi, 168 hpi e 240 hpi, seguindo as recomendações do fabricante.

2.3 Quantificação da carga viral

A quantificação da carga viral nas amostras foram realizadas com o kit *GoTaqProbe 1-Step RT- qPCR System* (Promega, EUA) em conjunto com o método descrito o por Domingo et al. (2012) de quantificação por curva absoluta através de um plasmídeo clonado em vetor *pGEMeasy* (Promega, EUA) utilizando o genoma do VFA.

2.4 Análise da transcrição de mRNAs

Os RNAs totais do Rim dos PNH infectados em 24 hpi, 72 hpi, 120 hpi, 144 hpi, 168 hpi, 240 hpi e do animal controle negativo foram utilizados para a detecção de mRNA das proteínas *Dicer*, *Drosha*, *DGCR8* e *Ago* de 1 a 4, e *TNRC6 A, B e C* da via do microRNA pela técnica de qRT-PCR.

Após a extração foi realizada uma RT-PCR para a obtenção de moléculas de cDNA com diluição de 1:10, que foram guardadas como estoque para o futuro uso nas qPCRs.

Os cDNAs foram submetidos a qPCR usando o kit *GoTaq® qPCR Master Mix* (Promega, EUA). As amostras foram submetidas a uma primeira etapa de 42°C por 5 minutos, 95°C por 3 minutos e 40 ciclos de amplificação consistindo em desnaturação de DNA por 3 segundos a 95°C e anelamento dos iniciadores por 20 segundos a 60°C. Os iniciadores que foram utilizados estão apresentados na tabela 1.

Nome	Sequência
Drosha-F	5' CAAAGGCAAGACGACAG 3'
Drosha-R	5' CATAGGACGACAGGGCTTG 3'
Dicer-F	5' TGGAGACAGTCTGGCAGGTGTA 3'
Dicer-R	5' TCCCGTCGTAAGTTCTCTCAGC 3'
DGCR8-F	5'-GCAAGATGCACCCACAAAGA-3'
DGCR8-R	5'-TTGAGGACACGCTGCATGTAC-3'
Argo 1-F	5' GACCTCCGCACGGGTATATG3 3'
Argo 1-R	5' GGTTTCCCCACAGTGCCAAT 3'
Argo 2-F	5' TGGTTTGGCTTCCATCAGTCC 3'
Argo 2-R	5' CCTTGTAACGCTGTTGCTGAC3 3'
Argo 3-F	5' ACCTGTGGGGCGTTCATTT 3'
Argo 3-R	5' GCCGAACAGACTGATGGAAT 3'

Argo 4-F	5' CTCACCTCAAACCCTTTCCAATCTT 3'
Argo 4-R	5' AGGCTGCTGGAACACCGAG 3'
18S-F	5' GAGCCCGCAGCCTCCCGCTT 3'
18S-R	5' CCCGCGGCCATCACGCCACAG 3'
TNRC6-A-F	5' AGCAAGCACAGGTACATCAG 3'
TNRC6-A-R	5' CAGTTGTGGCTGGAGTAGAAG 3'
TNRC6-B-F	5' TGACCCTGAATCTGACCCCTATG 3'
TNRC6-B-R	5' TGCTGAAGTGCTATGAACGTTGG 3'
TNRC6-C-F	5' CTGGAGGTCTAAGCATTGGGC 3'
TNRC6-C-R	5' TCAGGGTCATTCTCAGGGTCAA 3'

Tabela 1. Iniciadores da qPCR

Fonte: Do próprio autor

As amplificações foram realizadas no equipamento Rotor Gene Q (QIAGEN, ALE). Utilizou-se como controle endógeno da qPCR a expressão Do 18S e todos os testes foram replicados no mínimo três vezes independentes, para confirmação dos resultados.

2.5 Análise estatística

Os resultados de titulação, incluindo a curva virêmica, estão expressos em cópias/ μ L, descritos como médias aritméticas dos experimentos realizados e barras de erro apresentando o desvio padrão. A curva virêmica está expressa em escala logarítmica (log).

Em adição, testes ANOVA para amostras independentes foram utilizados para verificar a significância da diferença de expressão dos mRNAs entre as amostras infectadas e não infectadas. Para apresentação gráfica foi realizada a normalização dos resultados.

As análises estatísticas foram realizadas no software PrismGraph 7.0 (GraphPad Prism®, EUA).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na análise da expressão do mRNA das proteínas nucleares da biogênese de microRNAs durante a infecção pelo genótipo I do vírus da febre amarela em PNH em comparação com a carga viral, foi observado que há uma diminuição na expressão do mRNA de Drosha nas 24, 72 e 120 hpi e a partir das 144 inicia – se uma regulação negativa destas proteínas alcançando o pico máximo em 168 hpi, e em 240 hpi esta regulação negativa diminui, todos com diferença estatística em relação ao controle negativo ($p < 0,0001$). O mRNA de DGCR8 seguiu o mesmo padrão de expressão de Drosha, entretanto, em 240 hpi a expressão do mRNA desta proteína passa a ser

regulada positivamente, com diferença estatística em relação ao controle negativo em 144 e 168 hpi ($p < 0,02$ e $p < 0,0008$ respectivamente).

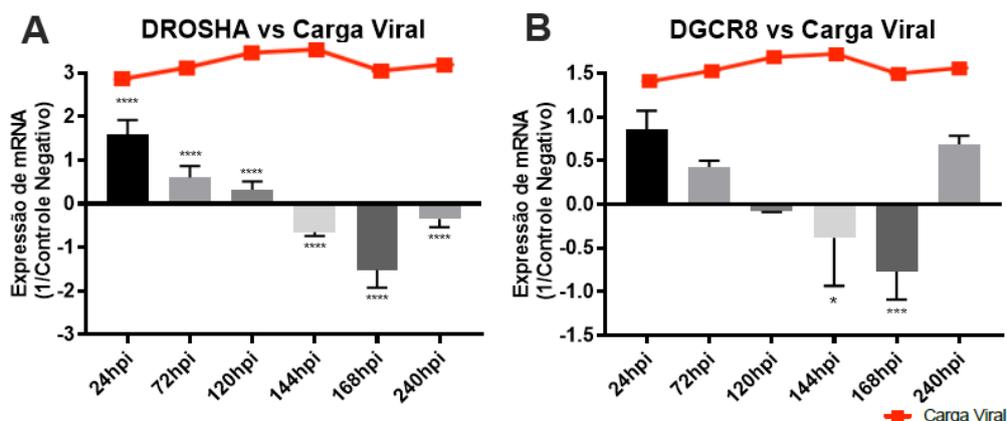


FIGURA 2 – Quantificação do mRNA de Drosha e DGCR8 e Carga Viral durante a infecção com genótipo I do Vírus da Febre Amarela em Primatas Não Humanos.

Dados experimentais da análise dos mecanismos fisiológicos de interação do RNA hospedeiro e resposta celular ao processo de infecção viral feita por Shapiro *et al.*, (2014), descrevem DROSHA como um fator antiviral independente de interferon em mamíferos, sendo capaz de reter uma resposta imunológica de maneira que venha a cessar a infecção decorrente de vírus de RNA. Corroborando com os nossos resultados visto que está sendo expresso o mRNA desta proteína nas primeiras hpi, e quando a replicação viral começa a diminuir a expressão de Drosha torna – se reprimida. No mesmo estudo foi descrito que a supressão de DICER não é capaz de comprometer a resposta celular à infecção viral, mas quando comparado com a ausência de DROSHA os níveis de infecção viral foram significativamente elevados. Propondo desta forma que DROSHA atue no mecanismo conservado de defesa celular desde artrópodes até cordados contra infecção causada por vírus.

A expressão do mRNA de Dicer foi semelhante a expressão do mRNA de DGCR8, apresentando uma regulação positiva e a diminuição na expressão nas 24 e 72 hpi apesar de não haver diferença estatística, nas 120, 144, e 168 hpi esta regulação apresenta – se regulada negativamente ($p < 0,0049$, $0,0006$ e $0,0010$ respectivamente) e em 240 hpi esta expressão volta a ser regulada positivamente ($p < 0,0033$).

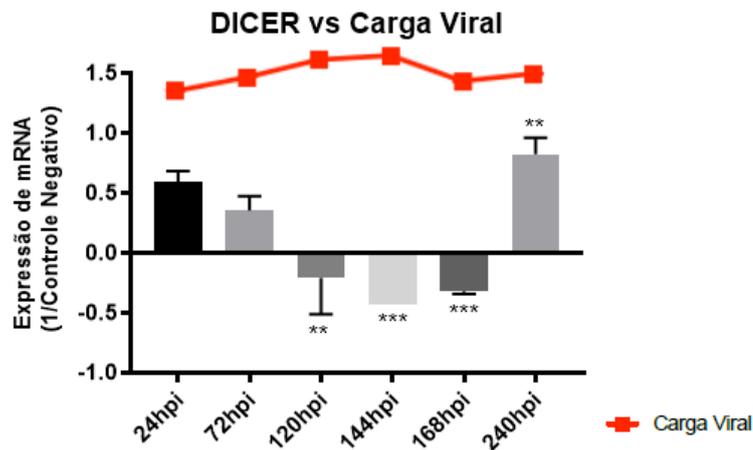


FIGURA 3 – Quantificação do mRNA de Dicer e Carga Viral durante a infecção com genótipo I do Vírus da Febre Amarela em Primatas Não Humanos.

Em relação a Dicer SHOU et al. (2018) descreveram que durante a infecção viral há o acúmulo de siRNAs virais e estes são processados pela Dicer numa etapa de supressão de iRNA codificados por vírus, levando a um estado antiviral na célula infectada. Nossos dados corroboram com estes achados uma vez que nas primeiras hpi pelo VFA em PNH há a expressão do mRNA de Dicer, entretanto quando em 120 hpi este estado antiviral diminui significativamente coincidindo com o pico da carga viral demonstrando assim a possível relação da supressão da expressão de Dicer estar intimamente ligada ao aumento da carga viral.

O mRNA dos argonautas 1,2,3 e 4 foram expressos semelhante ao mRNA de todas as proteínas envolvidas na biogênese de microRNAs, Argo 1 apresentou expressão positiva em 24, 72 e 120 hpi, e nas 144 e 168 hpi esta expressão passa a ser regulada negativamente e em 240 hpi esta expressão volta a ser regulada positivamente ($p < 0,0001$). Argo 2 e 3 seguiram o mesmo padrão de expressão ($p < 0,05$).

O mRNA da Argonauta 4 apresentou uma regulação negativa nas 120,144 e 168 hpi, entretanto, segue o mesmo padrão de expressão sendo regulação positiva nas primeiras horas pós-infecção que vai diminuindo a expressão de acordo com o passar das hpi e quanto mais alta a carga viral mais esta regulação apresenta-se regulada negativamente e somente nas últimas 240 hpi esta expressão começa a ser aumentada ($p < 0,0001$).

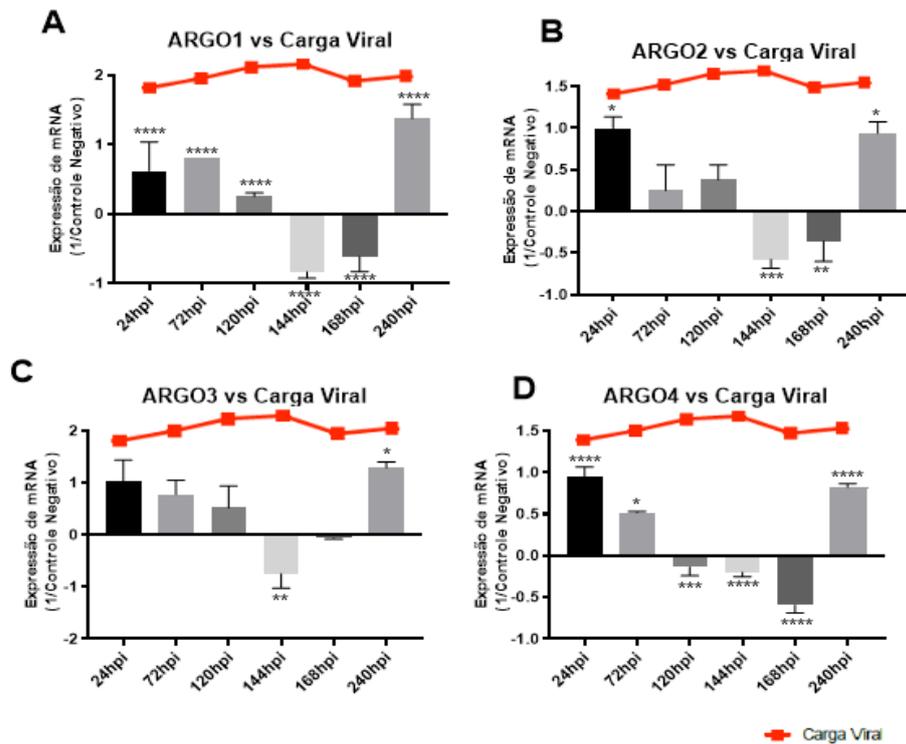


FIGURA 4 – Quantificação do mRNA dos Argonautas 1,2,3 e 4 e Carga Viral durante a infecção com genótipo I do Vírus da Febre Amarela em Primatas Não Humanos.

Os resultados desse estudos demonstram que as proteínas Argonautas podem estar diretamente envolvidas na defesa da célula do hospedeiro, uma vez que sua principal função segundo AMADO et al. (2015) são a atividade silenciadora e catalisadora de miRNAs mediado por iRNA, Ferreira *et al.*, (2018), ao analisarem o perfil de expressão dos genes que expressam proteínas relacionadas maquinaria dos miRNA (Ago 1; Ago2; Ago3; Drosha, e Dicer) em linhagens celulares contínuas de fígado, pulmão e rim infectadas pelo vírus zika, constataram que o referido vírus é capaz de modular significativamente a expressão durante o período de infecção, inferindo ainda que tal mecanismo designa uma instabilidade fisiológica nas células hospedeira. Neste estudo observamos que o vírus da febre amarela pode também modular a expressão destas proteínas para o estabelecimento da infecção.

O mRNA da proteína TNRC6 A e B apresentaram expressão positiva semelhante durante a infecção pelo VFA quando comparado com o controle negativo sendo mais expressas nas 24, 72 hpi, e em 120 e 144 hpi onde também há a maior carga viral esta expressão decai significativamente, em 240 hpi ocorre um aumento significativo nesta expressão quando há o decaimento da carga viral. Já a TNRC6 C também apresenta a expressão positiva nas 24 e 72 hpi e em 144 e 168 hpi esta expressão se inverte ficando negativa e nas 240 hpi esta expressão volta a ser expressa positivamente ($p < 0,05$).

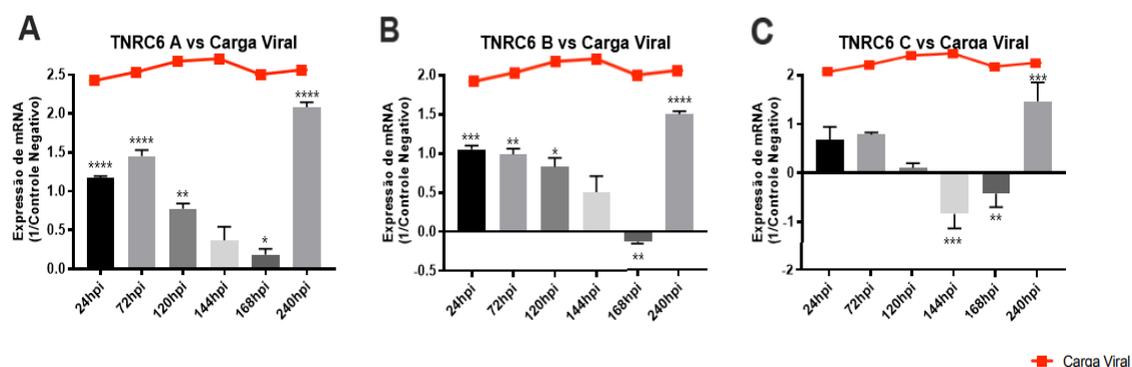


FIGURA 5 – Quantificação do mRNA das TNRC6 A,B E C e Carga Viral durante a infecção com genótipo I do Vírus da Febre Amarela em Primatas Não Humanos.

Com a utilização da técnica de quantificação proteômica realizada por Li *et al.*, (2019), os permitiu identificar a proteína TNRC6 como um componente chave na montagem do complexo miR-122/Ago2. A diminuição nos níveis proteicos da TNRC6 foi capaz de reduzir a replicação do vírus da hepatite c em linhagens celulares de hepatócito humano.

Em nosso estudo é demonstrado que há uma diminuição na expressão do RNA mensageiro das proteínas da família da TNRC6 entre as 24 e 168 hpi, retornando a um aumento na expressão destas proteínas com a queda da carga viral, em desacordo com o estudo acima, nossos dados demonstram uma queda na expressão destas proteínas, entretanto ao invés de ocorrer uma queda na carga viral esta aumenta, demonstrando que o VFA em primatas não humanos possivelmente modula a expressão de proteínas da biogênese dos miRNAs, escapando das respostas antivirais do hospedeiro pela via canônica dos microRNAs.

REFERÊNCIAS

ASGARI, S. Role of microRNAs in Arbovirus/Vector Intactions. **Viruses**. 6: 3514-3534.2014.

ALSHARAFI W. A.; XIAO B.; ABUHAMED M. M.; LUO Z.; miRNAs: Biological and Clinical Determinants in Epilepsy. **Frontiers in Molecular Neuroscience**. 8:59. 2015

AMARAL, B. A.; NONAKA, C. F. W.; FREITAS, R. A.; SOUZA, L. B.; PINTO, L. P.; MicroRNAs – Biogênese, funções e seu papel potencial na carcinogênese oral. **Odontologia Clínico-científica**. v. 9, p.105-109, 2010.

BAVIA, L.; MOSIMANN, A.L.P.; AOKI, M.N.; SANTOS, C.N.D.A glance at subgenomic flavivirus RNAs and microRNAs in flavivirus infections. **Rev. Virology Journal**, v.13, p. 84,13:84. DOI 10.1186/s12985-016-0541-3, 2016.

BYERS, M. N., Metabolomic Insights into Human Arboviral Infections: Dengue, Chikungunya, and Zika Viruses. **Viruses**, 11, 225, 2019.

BOSS, I. W.; RENNE, R. Viral miRNAs and immune evasion. **Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1809, n. 11–12, p. 708–714, 2011.

CASSEB, S. M. M.; Simith, D.B.; Melo, K.F.L; Mendonça, M.H.; Santos, A.C.M.; Carvalho, V.L.; Cruz, A.C.R.; Vasconcelos, P.F.C. Droscha, DGCR8, and Dicer mRNAs are down-regulated in human cells infected with dengue virus 4, and play a role in viral pathogenesis. **Genetic and Molecular Research**, s. l., v. 15, n. 2, 2016.

DING SW, HAN Q, WANG J, LI WX. Interferência de RNA antiviral em mamíferos. **Curr Opin Immunol** . 54: 109-114. doi: 10.1016 / j.coi.2018.06.010. 2018.

DOMINGO, C.; PATEL, P.; YILLAH, J.; WEIDMANN, M.; MÉNDEZ, J. A.; NAKOUNÉ, E. R.; NIEDRIG, M. Advanced Yellow Fever Virus Genome Detection in Poin-of-Care Facilities and Reference Laboratories. **Rev. Journal of Clinical Microbiology**, v. 50, n. 12, p. 4054-4060, 2012.

DU, S.; LIU, X.; CAI, Q. Viral-mediated mRNA degradation for pathogenesis. **Rev. Biomedicines**, v. 6 p.111, 2018.

ESTEVEES, M. et al. New insights into the regulatory roles of microRNAs in adult neurogenesis. **Current Opinion in Pharmacology**. Volume 50 ,38–45, 2020.

FANI, M. et al. The Role of microRNAs in the Viral Infections. **Current Pharmaceutical Design**, Volume 24 , Issue 39 , 2018.

GON, Y. et al. Molecular techniques for respiratory diseases: MicroRNA and extracellular vesicles . Asian Pacific Society of Respiriology, 2019.

GIRARADI, E. et al. On the Importance of Host MicroRNAs During Viral Infection. Volume 9, **Frontiers in Genetics**, 2018.

HEARNE, M. V., AND JOHNSON, N. K. miRNAs in Insects Infected by Animal and Plant Viruses. **Viruses**. Volume 10, 354, 2018.

KETKAR, H., et al. Genetic Determinants of the Re-Emergence of Arboviral Diseases. **Viruses**. Volume 11, 150, 2019.

LEE, R.C., et al. The C. elegans Heterochronic Gene lin-4 Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to &ll-14. **Cell**, Vol. 75, 843-854, 1993.

MONATH, T. P. Yellow fever: an update. **Lancet Infectious Diseases**, v. 1, n. 1, p. 11-20, 2001.

MORAN, Y., AGRON, M., PRAHER, D. *et al.* The evolutionary origin of plant and animal microRNAs. **Nat Ecol Evol** 1, 0027 , 2017.

PFEFFER, S. ET AL. Micro RNA e infecções virais em mamíferos. **Journal de la Société de Biologie**. Volume 4, 2007.

TROBAUGH D. W., KLIMSTRA W.B. **Trends in molecular medicine**. Volume 23, 80-93, 2016.

YEN, P., Assessing the Potential Interactions between Cellular miRNA and Arboviral Genomic RNA in the Yellow Fever Mosquito, *Aedes aegypti*. **Viruses**. Volume 11, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Yellow fever**: Fact sheet n° 100. Mar 2014. Disponível em <http://www.searo.who.int/thailand/factsheets/fs0010/en/>. Acesso em: 27 dez.2019.

VASCONCELOS, P. F. DA C. **Yellow fever**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 36, n. 2, p. 275–293, 2003.

VASCONCELOS, P. F. C. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 6, p. 1144-1149, 2010.

INFECÇÕES PELO VÍRUS DA HEPATITE B NO BRASIL: EPIDEMIOLOGIA

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 03/01/2020

Izabella Rocha da Costa

Universidade Federal do Pará, Faculdade de
Medicina
Belém- Pará

<http://lattes.cnpq.br/0593031537167503>

Vitória Gabrielle Matos Nascimento

Universidade Federal do Pará, Faculdade de
Medicina
Belém- Pará

<http://lattes.cnpq.br/6911048318103661>

Céres Larissa Barbosa de Oliveira

Universidade Federal do Pará, Faculdade de
Medicina
Belém- Pará

<http://lattes.cnpq.br/5379496015305438>

Beatriz Santiago Pantoja

Universidade Federal do Pará, Faculdade de
Medicina
Belém- Pará

<http://lattes.cnpq.br/4465417955746487>

Camila Rodrigues Monteiro

Santa Casa de Misericórdia do Pará- Transplante
hepático
Belém- Pará

<http://lattes.cnpq.br/9968673139774548>

RESUMO: Introdução: Doenças transmissíveis endêmico-epidêmicas como as hepatites virais constituem grande desafio para a saúde pública brasileira e, segundo o Ministério da Saúde, 15% da população já entrou em contato com o vírus da hepatite B (VHB), com cerca de 1% evoluindo para cronicidade. A partir dos anos 1990, foi implementada a ampla vacinação de crianças a partir do nascimento, o que contribuiu para mudanças no perfil epidemiológico da infecção. Assim, os estudos epidemiológicos possuem o papel de conhecer indicativos como magnitude, tendência e distribuição geográfica e por faixa etária das infecções, para assim fortalecer a proteção em áreas e grupos de risco. Objetivo: Descrever a prevalência clínico-epidemiológica da Hepatite B no Brasil. Método: Estudo longitudinal, retrospectivo e analítico descritivo baseado em dados secundários obtidos do DATASUS. Para a realização da pesquisa, foram considerados os registros dos anos 2008 a 2018, utilizando cruzamentos de dados das variáveis: regiões acometidas, faixa etária, sexo, escolaridade, forma clínica, fonte de transmissão e diagnóstico etiológico. Para tanto, foi aplicada uma estatística descritiva dos dados incluídos na pesquisa. Resultados: A infecção pelo vírus B constituiu a segunda etiologia mais frequente de hepatites virais no

Brasil, no período estudado, tendo sido registrados 161 mil casos. A região Sudeste apresentou 33,97% dos casos, seguida da região Sul com 31,8%. A faixa etária de 20 a 29 anos, foi a mais acometida, com 45,6% dos casos. Quanto ao sexo, o masculino corresponde a 54%. A fonte de transmissão mais comum foi a via sexual, representando 24,3% dos infectados. Quanto à confirmação diagnóstica, a laboratorial representou 99,98%, já o clínico-epidemiológico 0,02%. Conclusão: O perfil epidemiológico da hepatite B é caracterizado por homens, tendo de 20 a 29 anos, com predomínio da transmissão sexual. Para fins diagnósticos, a confirmação laboratorial predomina. A região Sudeste apresentou o maior número de infecções por vírus B.

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite B; Brasil; Epidemiologia.

HEPATITIS B VIRUS INFECTIONS IN BRAZIL: EPIDEMIOLOGY

ABSTRACT: Introduction: Endemic-epidemic communicable diseases such as viral hepatitis are a major challenge for Brazilian public health and, according to the Ministry of Health, 15% of the population has come into contact with hepatitis B virus (HBV), with about 1% evolving into chronicity. From the 1990s, the wide vaccination of children from birth was implemented, which contributed to changes in the epidemiological profile of the infection. Thus, epidemiological studies have the role of knowing indicators such as magnitude, trend and geographical distribution and age range of infections, thus strengthening protection in risk areas and groups. Objective: To describe the clinical and epidemiological prevalence of hepatitis B in Brazil. Method: Longitudinal, retrospective and descriptive analytical study based on secondary data obtained from DATASUS. To conduct the research, we considered the records from 2008 to 2018, using data crossings of the variables: affected regions, age, gender, education, clinical form, source of transmission and etiological diagnosis. Therefore, a descriptive statistics of the data included in the research was applied. Results: Virus B infection was the second most common etiology of viral hepatitis in Brazil during the study period, and 161,000 cases were reported. The Southeast region had 33.97% of the cases, followed by the South region with 31.8%. The age group from 20 to 29 years was the most affected, with 45.6% of cases. As for gender, the male corresponds to 54%. The most common source of transmission was the sexual route, representing 24.3% of those infected. As for diagnostic confirmation, the laboratory represented 99.98%, while the clinical epidemiological 0.02%. Conclusion: The epidemiological profile of hepatitis B is characterized by men, aged 20 to 29 years, with a predominance of sexual transmission. For diagnostic purposes, laboratory confirmation predominates. The Southeast region had the highest number of B virus infections.

KEYWORDS: Hepatitis B; Brazil; Epidemiology

1 | INTRODUÇÃO

Doenças transmissíveis endêmico-epidêmicas constituem grande desafio para a saúde pública global e, nesse contexto, as hepatites virais são de notificação compulsória no território nacional desde 1996 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Tais doenças possuem variação da prevalência regional no Brasil, com grande importância clínica pelo número de atingidos e pela possibilidade de complicações, tanto agudas quanto crônicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). Com relação à hepatite B, a Organização Mundial da Saúde estimou que 257 milhões de pessoas no mundo viviam com infecção crônica pelo VHB em 2015. Atualmente, a maioria das pessoas que convive com tal cronificação nasceu antes da ampla vacinação, disponível e aplicada na infância (2017).

Com base na taxa de portadores do VHB, o mundo pode ser dividido em regiões de alta, média e baixa endemicidade, sendo a principal preocupação com os países de alta endemicidade (FRANCO, 2012). Ao fim do século XX, a OMS classificou o Brasil como tendo endemicidade moderada, com distribuição muito heterogênea e a região amazônica como principal foco. Entretanto, mesmo regiões de baixa endemicidade, como o sul do país, apresentaram determinadas populações com estado endêmico moderado ou alto, fortalecendo o perfil variado da infecção no território nacional. Ademais, a limitação da amostra pesquisada a grandes centros urbanos poderia ter subestimado a real prevalência da hepatite B em locais mais afastados (SOUTO, 2016).

Segundo o Ministério da Saúde, 15% da população entrou em contato com o vírus da hepatite B (VHB) pelo menos uma vez, com cerca de 1% evoluindo para a cronicidade. As chances de infecções ocorridas em menores de 5 anos de idade tornarem-se crônicas é substancialmente maior, e uma particularidade da infecção pelo VHB é a possibilidade de desenvolvimento de hepatocarcinoma, independente da ocorrência anterior de cirrose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). Além disso, um estudo epidemiológico desenvolvido por Nelson e cols afirmou que cerca de 15% a 25% das pessoas com infecção crônica pelo VHB morre de cirrose ou câncer hepático (2016).

Nos últimos anos, o comportamento da hepatite B vem se modificando no Brasil e no mundo, sendo a vacinação fator potencialmente associado a tal transformação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Entre a era pré-clínica (varia de acordo com o ano de introdução da vacina) e 2015, a proporção de crianças abaixo de 5 anos de idade infectadas cronicamente caiu de 4,7% para 1,3%; no entanto mulheres adultas em idade fértil infectadas são potenciais transmissoras verticais (OMS, 2017). Fatores como variação socioeconômica da população, irregular distribuição dos serviços de saúde e desigual incorporação de tecnologias para diagnóstico e tratamento

devem ser considerados na avaliação do processo epidemiológico da hepatite B (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Portanto, os estudos epidemiológicos possuem o papel de conhecer indicativos como magnitude, tendência e distribuição geográfica e por faixa etária das infecções, para assim fortalecer a proteção em áreas e grupos de risco. Para tal, é importante que haja continuidade nos estudos para o melhor entendimento do perfil da hepatite B no Brasil, doença com consideráveis desdobramentos. Novos dados são imprescindíveis para avaliação do impacto das estratégias de saúde utilizadas até então, assim como para o desenvolvimento de novas. Ademais, os protocolos terapêuticos também necessitam de constante atualização, conforme as tecnologias se renovam e sugerem medidas complementares para o controle dessa doença.

Logo, visa-se descrever a prevalência clínico-epidemiológica da Hepatite B no Brasil.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de estudo transversal, retrospectivo e analítico descritivo no qual foram incluídos dados secundários obtidos do Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS) e do TABNET dos estados brasileiros no período de Janeiro de 2008 a Dezembro de 2018, com utilização de cruzamentos de dados das variáveis: regiões acometidas, faixa etária, sexo, escolaridade, forma clínica, fonte de transmissão e diagnóstico etiológico. Para tanto, foi aplicada uma estatística descritiva dos dados incluídos na pesquisa.

3 | RESULTADOS

A infecção pelo vírus B constituiu a segunda etiologia mais frequente de hepatites virais no Brasil, no período estudado, tendo sido registrados 161 mil casos. A região Sudeste apresentou 33,9% dos casos, seguida da região Sul, com 31,8% e Norte com 14,4%, já as regiões nordeste e centro-oeste, correspondem a 12,4% e 6,8%, respectivamente. A positividade do HBSAg foi registrada em 159.342 casos, sendo a Região Sudeste correspondente a 33,4% seguida da Região Sul com 31,5%; já a Região Norte revelou 15,6%.

A faixa etária mais acometida foi a de 20 a 29 anos, representando 45,6% dos casos; já o grupo de 40 a 59 anos representou 37,8% e o de 60 a 64 anos, 4,4%. Quanto ao sexo, o masculino se destaca correspondendo a 54% dos infectados, enquanto o feminino soma 46%. Com relação à escolaridade, 14,8% dos casos

confirmados possuíam ensino médio completo e 13,6% ensino fundamental incompleto; em menor número estão os analfabetos, correspondendo a 1,4%.

Quanto à fonte de transmissão mais comum foi a via sexual, representando 24,3%, em seguida por meio de alimento/água, que correspondeu a 8,1%, já a transmissão por uso de drogas injetáveis, somou 6,2%; a fonte domiciliar somou 3,7% e a transmissão vertical 2,5%. Em relação à confirmação diagnóstica, a laboratorial representou 99,98%, já o diagnóstico clínico-epidemiológico apenas 0,02%. Por fim, as formas clínicas mais comuns foram hepatite crônica/portador com 71,5% e hepatite aguda, com 19,3%, já a hepatite fulminante correspondeu a 0,2%.

4 | CONCLUSÃO

O perfil clínico-epidemiológico da infecção pelo vírus B, segunda mais prevalente no Brasil, foi caracterizado por portadores de 20 a 29 anos, com predomínio do sexo masculino. Quase um terço da população infectada apresentava nível de escolaridade, no máximo, até o ensino médio completo. A Região Sudeste apresentou o maior número de infecções por vírus B, seguida da Região Sul totalizando juntas mais da metade dos casos no país. A forma clínica mais prevalente foi a crônica, sendo a via de transmissão mais recorrente a sexual. Para fins diagnósticos, recaíram sobre a confirmação laboratorial quase a totalidade dos casos.

REFERÊNCIAS

FRANCO, Elisabetta et al. Hepatitis B: **Epidemiology and prevention in developing countries**. World journal of hepatology, v. 4, n. 3, p. 74, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hepatites virais: o Brasil está atento**. 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia de vigilância em saúde**, 263-275. Ministério da Saúde, Brasília, 2019.

NELSON, Noele P.; EASTERBROOK, Philippa J.; MCMAHON, Brian J. **Epidemiology of hepatitis B virus infection and impact of vaccination on disease**. Clinics in liver disease, v. 20, n. 4, p. 607-628, 2016.

SOUTO, Francisco José Dutra. **Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 49, n. 1, p. 11-23, 2016.

WHO, W. H. **Global hepatitis report 2017**. Geneva: World Health Organization, 2017.

OS PRINCIPAIS GENES ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM CEPAS DA FAMÍLIA ENTEROBACTERIACEAE

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 03/01/2020

Jessica Ferreira Santos

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/9556481339439643>

Everton Lucas de Castro Viana

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/6860489717794154>

Lucas Daniel Melo Ribeiro

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/8181353243761529>

Glenda Melissa Alves de Oliveira

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/5152201904544318>

Anna Paula de Castro Pereira

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/1222965717303509>

Gabriel Silas Marinho Sousa

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/6023716088177888>

Lorena Rodrigues da Silva

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/6258496806533946>

Maria Clara da Silva Monteiro

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/9596731302783456>

Rodrigo Santos de Oliveira

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/9693355844280420>

RESUMO: As enterobactérias são um grupo de bactérias Gram-negativas relacionadas a infecções no trato gastrointestinal e urinário. Devido a sua resistência aos antimicrobianos, estão listadas como prioridade crítica pela Organização mundial da saúde. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi identificar os principais genes associados à resistência aos antibióticos em cepas da família das Enterobactérias. Foi realizada uma meta-análise no banco de dados

GenBank (NCBI). Os dados foram submetidos a uma análise estatística descritiva, com auxílio do programa Excel (Pacote Office 316), analisando as seguintes variáveis: identificação do gene, sítio de infecção, local de isolamento e a resistência associada ao antibiótico. As principais espécies encontradas foram *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e a *Citrobacter freundii*. Os genes *aadA*, *tetA* e *strB* apresentaram-se mais frequentes e, codificam proteínas relacionadas à resistência a aminoglicosídeos e tetraciclina. Observou-se 89,4% genes são origem plasmidial, podendo justificar a detecção em diferentes tipos de amostras clínicas, veterinárias e de alimentos, presentes em diferentes países, sugerindo a propagação desses plasmídeos. Diante disso, reforça-se a necessidade de estudos de epidemiologia molecular voltados a resistência a antibióticos, pois servem de base para geração de políticas públicas e medidas de controle local.

PALAVRAS-CHAVE: Gene; Resistência; Antibiótico; Enterobacteriaceae.

THE MAIN ANTIMICROBIAL-RESISTANT GENES ASSOCIATED WITH ENTEROBACTERIACEAE FAMILY

ABSTRACT: The Enterobacteria are a gram-negative bacteria group related to gastrointestinal and urinary infections. Due to their resistance to antimicrobials, they are listed as a critical priority by the World Health Organization. In this study, we identify the main antibiotic resistance genes in strains of Enterobacteriaceae family. A meta-analysis was performed in the GenBank database (NCBI). The data were submitted to a descriptive statistical analysis, using the Excel program (Office 316 Package), analyzing the following variables: gene identify, infection site, isolation site, and antibiotic resistance. The main species found were *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Citrobacter freundii*. The *aadA*, *tetA* and *strB* genes were more frequently recovered and encode proteins related to aminoglycosides and tetracyclines resistance. Observed that 89.4% genes are from plasmidial origin and may justify the detection in different types of clinical, veterinary and food samples, present in different countries, suggesting the propagation of these plasmids. Given this, the need for molecular epidemiology studies focused on antibiotic resistance is reinforced, as they serve to generating public policies and local control measures.

KEYWORDS: Gene; Resistance; Antibiotic Resistance; Enterobacteriaceae;

INTRODUÇÃO

As Enterobacteriaceae constituem uma das importantes famílias de bactérias gram-negativas encontradas em ambientes hospitalares, sendo relacionadas frequentemente a infecções no trato gastrointestinal e urinário (GONÇALVES, 2016). De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS), apresenta-se como grupo

de prioridade crítica por causar infecções nosocomiais de severidade elevada e com complexos casos de resistência a antibióticos (MERQUIOR & FRACALANZZA, 2017).

A resistência bacteriana a antibióticos é um problema de saúde mundial, definido como qualquer mecanismo que impede a atuação do antimicrobiano sobre as bactérias, tornando mais difícil o tratamento de infecções, resultando no maior tempo de permanência do paciente no hospital e aumento da probabilidade dele adquirir outra infecção (World Health Organization, 2017).

Dentre as principais espécies de Enterobactérias destacam-se *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*, que possuem cepas produtoras de carbapenemase (GLASNER, 2017). A produção da enzima carbapenemase quebra o anel β -lactâmico, inativando os antibióticos β -lactâmicos, classe mais prescrita devido o amplo espectro de ação (RIOS & ALMEIDA, 2020).

As infecções nosocomiais não são recentes, entretanto, a seleção de bactérias favorece o surgimento de cepas resistentes aos mais variados tipos de antimicrobianos (MONTEIRO; 1993). De acordo com SEIBERT et al. (2014), as Enterobactérias presentes nos hospitais são resistentes às mais variadas classes de antibióticos, principalmente aos considerados mais potentes, o que evidencia uma maior preocupação no tratamento dos pacientes.

Quanto à distribuição mundial, as principais Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemase estão distribuídas pelos continentes, como Europa e Ásia e, com destaque, a América (JUNIOR, 2014), reforçando a expansão desse problema no âmbito global. O fluxo migratório, a idade avançada, o tempo prolongado de internamento e o deslocamento de pacientes entre instituições são alguns dos motivos que favorecem a propagação desses microrganismos entre pacientes e ambientes distintos (LEITÃO, 2017).

Para tentar controlar a disseminação e criar medidas de controle é necessário mapear os principais genes de resistência em Enterobactérias, tendo em vista que a epidemiologia molecular auxilia na verificação dos genes e análise dos antibióticos disponíveis para traçar o perfil de resistência das bactérias e contribuir para a melhor escolha da farmacoterapia. Com isso, é possível ter o tratamento mais adequado e menores chances do aumento no número de bactérias resistentes a antimicrobianos. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é identificar os principais genes associados à resistência aos antibióticos em cepas da família das Enterobactérias.

MATERIAL E MÉTODOS

Triagem dos genes relacionados à resistência a antibióticos em cepas de Enterobacteriaceae depositadas no GenBank/ NCBI

A busca dos genes relacionados à resistência a antibióticos em cepas de Enterobacteriaceae, ocorreu por meio da pesquisa na base de dados GenBank (NCBI), no qual foi utilizado o filtro 'gene' para consultar as informações, por meio dos seguintes descritores: "Enterobacteriaceae resistance and antibiotic".

No arquivo formato GenBank, foram analisadas as seguintes variáveis: identificação do gene, plasmídeo, sítio de infecção, local de isolamento e a resistência a quais tipos de antimicrobianos. Respectivamente, essas informações permitem conhecer: o nome e o tipo do gene (cromossômico ou plasmidial); o sítio de infecção em que foi retirada a amostra para análise laboratorial e o local/ país/ continente em que os isolados foram retirados.

Para seleção do material genético (cromossômico/ plasmidial), utilizou-se critérios de inclusão e exclusão das informações armazenadas na base de dados GenBank. Foi utilizado como critério de inclusão na pesquisa os genes relacionados à resistência a antibióticos em cepas de Enterobacteriaceae. Como critério de exclusão, os genes de resistência a metais ou a outras substâncias ou sequências com informações incompletas.

Análise estatística

Os dados foram organizados em planilhas, divididas em duas categorias: cromossomos e plasmídeos, no programa Excel 2010, pertencente ao pacote Microsoft 316. Utilizou-se a frequência absoluta e relativa para quantificação dos genes e análise das variáveis destacadas.

RESULTADOS

Destaca-se no **quadro 1** os resultados obtidos em relação aos genes mais frequentes relacionando-os com o mecanismo de resistência, o antibiótico, tipo de amostra e principais países encontrados.

	Genes relacionados a resistência a antibióticos		
	<i>aadA</i>	<i>tetA</i>	<i>strB</i>
Mecanismos de resistência	Enzimático	Bomba de efluxo	Enzimático
Antibiótico associado	Aminoglicosídeos	Tetraciclina e Ampicilina	Estreptomicina e aminoglicosídeos
Tipo de Amostra	Sangue	Alimentos, sangue, urina, fezes e em animais.	Urina e Animais
Principais países	Japão; Canadá; Polônia; Reino Unido;	China, França, Itália, Vietnã, Espanha e EUA.	Austrália e França

Quadro 1: Genes relacionados à resistência a antibióticos mais frequentes na Família Enterobacteriaceae.

Levando em consideração a variável identificação do gene, através de uma análise da frequência, os genes *aadA*, *tetA* e *strB*, foram os mais frequentes encontrados, com um percentual de 10%, 7% e 5%, respectivamente. Os genes *aadA* e *tetA* foram detectados em DNA periférico, o qual pode ser conjugativo, enquanto o *strB* foi detectado em DNA central.

Analisando a variável resistência aos antimicrobianos, os principais antibióticos associados aos genes de resistência foram os aminoglicosídeos e as tetraciclina. Tendo como base a frequência destes principais antibióticos, 31% dos genes apresentaram resistência à classe dos aminoglicosídeos e 10.2% à classe das tetraciclina.

Dentre as espécies de bactérias analisadas da família das Enterobacteriaceae, as que obtiveram a maior frequência foram: *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* e a *Citrobacter freundii*. A ocorrência dos genes codificadores de resistência a antibióticos por espécie foi organizada de acordo com o **quadro 2**.

Gene	Espécies bacterianas da Família Enterobacteriaceae			
	<i>S. enterica</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>C. freundii</i>
<i>aadA</i>	x	x		x
<i>tetA</i>	x	x	x	
<i>strB</i>	x	x		

Quadro 2: Ocorrência dos genes codificadores de resistência a antibióticos nas espécies da Família Enterobacteriaceae.

Analisando-se o sítio de infecção das cepas portadoras dos genes detectados, os locais mais frequentemente observados foram: amostras de sangue, alimentos e urina e fezes. Diversas amostras de origem animais foram reunidas em um grupo, pois apresentava os mesmos genes.

Nas amostras isoladas de sangue, foram encontrados com maior frequência os seguintes genes: *aadA* e o *tetA*. Nos isolados de alimentos, foi encontrado somente o gene: *tetA*. No grupo de isolados que englobam as amostras de urina, fezes e animais, foi encontrado os genes: *tetA* e *strB*. O gene *tetA* foi detectado em todos os tipos de amostras e isso pode ser explicado pelo fato deste gene ter sido detectado em plasmídeos, o qual pode ser de conjugação.

Efetuada-se uma análise da distribuição geográfica onde os genes foram isolados, verifica-se que os locais com a maior frequência de isolamento foram: Canadá, Polônia, Reino Unido, Japão, EUA, Espanha, França, Itália, China, Vietnã e a Austrália. Dando ênfase ao Japão, o qual foi o local com a maior frequência de genes isolados.

O gene *aadA*, foi isolado nos seguintes locais e com os respectivos percentuais: Japão (12.5%), Canadá (9.3%), Polônia (9.3%) e Reino Unido (9.3%). O gene *tetA* foi isolado: China (18.7%), Itália (6.2%), França (6.2%), EUA (3.1%), Espanha (3.1%) e Vietnã (3.1%). O gene *srtB*, foi isolado na: Austrália (9.3%) e França (6.2%).

DISCUSSÃO

A resistência bacteriana é considerada um problema de saúde pública a nível mundial, visto que, aumenta as chances de morbimortalidade na população, assim como os gastos públicos com assistência em saúde: internação e tratamento medicamentoso de infecções causadas por bactérias resistentes ou multirresistentes (DIAS; MONTEIRO & MENEZES, 2010). Apesar de ser um processo evolutivo e, portanto, considerado natural, a resistência bacteriana pode ser acelerada por meio da pressão seletiva ocasionada pelo uso incorreto de antimicrobianos (DE QUEIROZ, 2004).

Diante disso, observou-se que os principais antibióticos associados aos genes de resistência foram: aminoglicosídeos, estreptomicina e tetraciclina. Os aminoglicosídeos são uma classe de antibióticos, de origem natural, produzidos a partir de isolamentos de microrganismos, utilizados para no tratamento de infecções bacterianas gram-negativas. Um dos seus principais representantes é a estreptomicina que age na inibição da síntese proteica, ligando-se à subunidade 30S dos ribossomos ou levando a produção de proteínas defeituosas nas bactérias. O desenvolvimento de resistência bacteriana durante o tratamento do paciente é considerado raro (BRASIL, 2007). Contudo, o presente estudo demonstra a

ocorrência dessa resistência na família Enterobacteriaceae.

As tetraciclina são antibióticos de características bacteriostática, com amplo espectro de ação. Entram na célula bacteriana por difusão e ligam-se na porção 30S do ribossomo, bloqueando a ligação do RNA transportador, produzindo o bloqueio da síntese proteica. Apresentam grande efeito terapêutico e são de baixo custo. Contudo, bactérias como *S. enterica* e *K. pneumoniae* apresentaram genes relacionados à resistência a esse antimicrobiano. (PEREIRA-MAIA et al., 2010).

A classe de aminoglicosídeos são utilizados, principalmente para infecções do trato urinário, infecções respiratórias, meningites, dentre outras. Estudos apontam que as bactérias responsáveis por essas infecções foram isoladas de urina, fezes, sangue e cateter. Um estudo feito em hospital-escola apontou a classe de aminoglicosídeos como a de maior sensibilidade nos isolados (SEIBERT et al., 2014). Segundo a ANVISA, a classe de aminoglicosídeos deve ser associada a outros antibióticos, como, polimixina B ou polimixina E (GOMES, 2013), evitando seu uso em monoterapia, para diminuir casos de resistência bacteriana.

O uso de tetraciclina em hospitais é muito abundante, visto que, tanto a primeira quanto a segunda geração pode ser usada para diversas infecções, como pneumonias, úlceras, sífilis, dentre outras. Apresentam um excelente nível terapêutico, fácil administração e um baixo custo. Por esse motivo, o uso indiscriminado tem aumentado a resistência bacteriana (BALSALOBRE; MATTÉ; BALSALOBRE, 2014), como observado nas espécies *S. enterica* e *K. pneumoniae*. (PEREIRA-MAIA et al., 2010).

Esses mecanismos de resistência são proporcionados por diversos genes. Nesse estudo, os principais mecanismos desenvolvidos ou adquiridos pelas espécies bacterianas para burlar o funcionamento dos fármacos foram: inativação enzimática e bomba de efluxo.

O gene *aadA* atua codificando uma enzima ANT (Nucleotidiltransferases de aminoglicosídeo) de mesmo nome, *aadA*, responsável pela adenilação do 3-hidroxil do anel amino-hexose III da estreptomicina, além de realizar a alteração de outro antibiótico, a espectinomicina. Dessa forma, *aadA* produz mudanças no mecanismo enzimático dos antibióticos, inativando-os (CHEN et al., 2015; LEUNG; RUSCHKOWSKI; FINLAY, 1992).

O gene *tetA* é um dos determinantes pertencente ao grupo de genes *tet*, responsável pela resistência à tetraciclina, em sua maioria, por bomba de efluxo (LEVY et al., 1999). Atua produzindo uma proteína transmembrana que expulsa o antibiótico da célula bacteriana, levando à baixa concentração do fármaco na região interna, inalterando o funcionamento dos ribossomos (ROBERTS, 2002; SLOAN et al., 1994).

Por fim, o gene *strB* produz enzimas fosfotransferases que causam alterações

funcionais na estreptomicina, resultando em uma forma não-bactericida (MCGHEE, 2010). Geralmente, o *strB* está associado com outro determinante, o *strA*. Juntos, eles produzem suas enzimas inativadoras de estreptomicina, a aminoglicosídeo 300 fosfotransferase e aminoglicosídeo 600 fosfotransferase (SUNDE & NORSTRÖM, 2005).

Nesse contexto houve a predominância de genes de resistência a antibióticos nessa família de bactérias, principalmente aos aminoglicosídeos, o que indica o motivo da prioridade na busca de novos fármacos para o combate às infecções causadas por esses microorganismos.

A *Salmonella enterica* foi uma das principais bactérias das quais os genes foram detectados, além de ser verificada a presença dos três principais genes de resistência a antibióticos encontrados: o *aadA*, *tetA* e o *strB*. Essa espécie tem uma grande relevância no âmbito da saúde pública, uma vez que é causadora da febre tifóide e da salmonelose, ambas doenças veiculadas pelos alimentos que acometem a produção em regiões rurais e em setores industriais, salientando o problema da resistência aos antibióticos no controle desses microrganismos na cadeia produtiva de alimentos tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento, como o Brasil (SHINOHARA et al., 2007)

Em relação a *Klebsiella pneumoniae*, detectou-se os genes *tetA* e *strB*. É uma espécie na lista de prioridade para pesquisa e de risco nível crítico da OMS por possuir uma variada resistência e em alguns casos originar superbactérias produtoras da enzima KPC. É encontrada principalmente em ambientes hospitalares e por ser oportunista atinge principalmente pacientes imunocomprometidos, podendo levar a surtos bacterianos no local. É responsável por causar infecções pulmonares, urinárias e em casos mais graves a sepse podendo levar a morte (VANESSA C. MOREIRA, DANIEL FREIRE, 2014).

A *Escherichia coli* é uma enterobactéria frequente entre os isolados analisados, apresentando dois dos principais genes: *aadA* e o *strB*. De acordo com a OMS (2011), apresenta-se como espécie crítica quanto a resistência a antibióticos e a sua transmissão está relacionada a má higiene pessoal e dos alimentos. Pode causar a síndrome urêmica hemolítica (SUH) em pacientes vulneráveis, caracterizada por uma falência dos rins em decorrência das toxinas produzidas pela bactéria, levando a óbito cerca de 3% a 5% dos casos registrados, segundo dado da OMS (2011).

Observou-se, também, a *Citrobacter freundii*, uma espécie crítica de prioridade 1, essa apresentou a presença gene *aadA*. Propaga-se, especialmente, em âmbito hospitalar e que pode ocasionar graves infecções urinárias que correspondem a cerca de 40% das infecções nosocomiais e é a que apresenta o maior grau de morbidade (BASAVARAJ et al., 2013).

Dentre os genes de resistência a antibióticos presentes em enterobactérias,

cerca de 89,4% estavam contidos no DNA plasmidial, evidenciando a possibilidade de conjugação das informações genéticas entre cepas da mesma ou diferente espécie (ANVISA, 2007). Isto pode ser reforçado pela ocorrência desses genes em diferentes ambientes e sítios de infecção (WANNMACHER, 2004).

As amostras sanguíneas apresentaram bactérias com os genes *aadA* e *tetA*. A presença desses genes expõe a capacidade dessas bactérias resistentes de infeccionar outros órgãos, causando infecções mais graves e por não responder a tratamentos usuais, levando os pacientes acometidos pela bacteremia ao óbito na maioria dos casos (GUILARDE et al., 2007)

Além disso, reforça-se a ocorrência do gene *tetA* em amostras de alimentos e os genes *tetA* e *strB* em animais. É importante destacar o uso de fertilizantes naturais como o esterco derivados de animais tratados com antibióticos, promovendo uma seleção das bactérias resistentes. Desse modo, há um impacto na cadeia produtiva da agropecuária (REGITANO & RAFAEL LEAL, 2010), reforçando o conceito *One Health*, uma vez que percebe-se que diferentes setores impactam na saúde pública de forma única.

A distribuição geográfica dos genes: *aadA*, *tetA*, *strB* concentra-se em sua maioria nos países dos continentes europeu, asiático, americano (América do norte), africano e também na Oceania, com exceção da Antártida.

É importante destacar que entre os países do continente Americano, somente EUA e Canadá apresentaram dados sobre genes de resistência a antimicrobianos em cepas de Enterobacteriaceae. Contudo, a ausência de informações sobre esses genes na América Central e na América Latina é preocupante, em especial nesta última, em virtude da necessidade de realizar estudos voltados para a temática, em vista do número crescente de casos de cepas resistentes relatados na América, porém há poucos estudos genéticos e informações em bases de dados como o NCBI.

No contexto da dispersão dos genes de resistência em países do globo, observa-se uma variação na ocorrência e na quantidade do gene, ou seja, determinados tipos de resistência são característicos de cada país, mostrando que as características biogeográficas podem influenciar na ocorrência de surtos e epidemias.

Nessa perspectiva, estudos de caráter epidemiológico são de suma importância no planejamento de políticas de saúde pública, auxiliando no controle da propagação e em tratamentos de eventuais doenças ocasionadas por esses microrganismos resistentes, uma vez que têm como finalidade a identificação dos genes e o mecanismo relacionado, possibilitando o uso de medidas de controle e a escolha do melhor tratamento de infecções relacionadas à assistência à saúde (USP, 2019). Além disso, possibilita a escolha dos melhores competentes químicos para a maior eficácia nos processos de controle bacteriano em estações de tratamento de água

e esgoto ou na rede de produção de alimentos.

CONCLUSÃO

Os genes mais frequentes foram respectivamente o *aadA*, seguido do *tetA* e o *srtB*. Destacando-se o gene *aadA*, com um percentual de 10% de frequência, resistente a classe dos aminoglicosídeos, isolado em cepas de *S. enterica*, *E. coli* e *C. freundii*, detectado nas amostras sanguíneas, com uma ampla distribuição geográfica, podendo estar relacionado a sua presença em plasmídeos conjugativos, o que facilitaria a sua disseminação.

A classe dos aminoglicosídeos apresentaram a maior frequência de genes resistentes, com um percentual de 31%. Apesar dos aminoglicosídeos terem espectro de ação contra gram-negativas, nesta pesquisa foram encontradas cepas resistentes a esse grupo.

Destaca-se que as espécies *S. enterica*, *E. coli*, *K. pneumoniae* e *C. freundii* apresentaram as maiores frequências quando comparadas a outras espécies da mesma família. A *S. enterica* apresentou os três genes mais frequentes analisados. Esta espécie foi detectada em amostras sanguíneas e de animais, isoladas em maior número na China, Japão e EUA.

Observou-se a presença desse genes em amostras clínicas, veterinárias e de alimentos, evidenciando a necessidade de um olhar *One Health* quanto a problemática da resistência bacteriana na Família Enterobacteriaceae.

É evidente que a resistência bacteriana se trata de um problema de saúde pública, que pode e deve ser amenizado através da conscientização da população quanto ao uso racional de antibióticos e ao descarte correto dos medicamentos, para que não haja o contato desses antimicrobianos com bactérias do meio ambiente. Além disso, deve-se incentivar mais pesquisas na área de epidemiologia molecular em ambientes hospitalares, correlacionando com demais tipos de ambientes.

REFERÊNCIAS

GUILARDE, A. et al. **Bacteremias em Pacientes Internados em Hospital Universitário**. Revista da Associação Médica Brasileira, vol 53, pág 34-38, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Implementation of the global action plan on antimicrobial resistance**. November. 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>>. Acesso em: 02.Jan.2020

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resistência Microbiana Mecanismo e Impacto Clínico**. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mecanismos.htm>. Acesso em: 1 de jan. 2020.

BALSALOBRE, L. C.; MATTÉ, M. H.; BALSALOBRE, L. C. Faculdade de Saúde Pública. **Resistência**

a tetraciclinas em isolados clínicos e ambientais de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Aeromonas spp.* : identificação e mapeamento do ambiente genético de genes tet. 2014.

BASAVARAJ C. METRI, P. JYOTHI, BASAVARAJ V. PEERAPUR. **Antibiotic resistance in *Citrobacter spp.* isolated from urinary tract infection.** Urol Ann; Vol 5(4): pág 312–313, 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Rede Resistência Microbiana.** Brasília: Anvisa, 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/aminoglicosideos2.htm> Acesso em 01/01/2020

CHEN, Y. *et al.* **Structure of AadA from *Salmonella enterica*: a monomeric aminoglycoside (3'')⁹ adenylyltransferase.** Acta Cryst. D71, 2267–2277, 2015.

GOMES, S. M. Nota técnica no 01/2013. p. 1–22, 2013.

JUSSARA, R.; LEAL, R. **Comportamento e Impacto Ambiental de Antibióticos Usados na Produção Animal Brasileira.** Revista Brasileira de Ciências do Solo. Vol 34, pág 601-616, 2010.

LEUNG, K. Y.; RUSCHKOWSKI S. R.; FINLAY, B. B. **Isolation and characterization of the *aadA* aminoglycoside-resistance gene from *Salmonella Choleraesuis*.** Molecular Microbiology, 6(17), 2453-2460, 1992.

LEVY, S. B. *et al.* **Nomenclature for New Tetracycline Resistance Determinants. Antimicrobial agents and chemotherapy.** Vol. 43, No. 6 , p. 1523 -1524, 1999.

WANNMACHER, L. **Uso indiscriminado de antibiótico e resistência microbiana: Uma guerra perdida?.** Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Vol 1 nº 4, pág 1-6, 2004.

MCGHEE, G. C. *et al.* **Genetic Analysis of Streptomycin-Resistant (SmR) Strains of *Erwinia amylovora* Suggests that Dissemination of Two Genotypes Is Responsible for the Current Distribution of SmR *E. amylovora* in Michigan.** Phytopathology, 2010.

NAÇÕES UNIDAS. **OMS publica lista inédita de bactérias resistentes a antibióticos.** 2017. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/oms-publica-lista-inedita-de-bacterias-resistentes-a-antibioticos/amp/>>. Acesso em: 1 de Jan. 2020.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DEL SAUDE. **Alerta Epidemiológica: Síndrome hemolítico urémico e infección por *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC) o *E. coli* enterohemorrágica (EHEC).** 3 de Junio de 201 i. Disponível em: <http://1n ewpahoorg/h qfindexphpiloption= com_docman&task= doc_+ download&gid= 13365&Itemid, v. 2>. Acesso em: 1 de Jan. 2020.

PEREIRA-MAIA, E. C. *et al.* **Tetraciclinas e glicilciclinas: uma visão geral.** v. 33, n. 3, p. 700–706, 2010.

ROBERTS, M. C. **Resistance to Tetracycline, Macrolide-Lincosamide-Streptogramin, Trimethoprim, and Sulfonamide Drug Classes.** Molecular biotechnology, Vol. 20, 2002.

SEIBERT, G. *et al.* **Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* em um hospital escola.** v. 12, n. 55, p. 282–286, 2014.

SLOAN, J. **The *dostridium perfringens* Tet P determinant comprises two overlapping genes: *tetA(P)*, which mediates active tetracycline efflux, and *tetB(P)*, which is related to the ribosomal protection family of tetracycline-resistance determinants.** Molecular Microbiology, 11(2), 403-415, 1994.

SHINOHARA, N. K. S. *et al.* ***Salmonella spp.*, importante agente patogênico veiculado em**

alimentos. Ciênc. saúde coletiva, vol.13, pag 1675-1683, 2008.

SUNDE, M.; NORSTRÖM, M. **The genetic background for reptomycin resistance in *Escherichia coli* influences the distribution of MICs.** Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 56, 87–90, 2005.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **A importância da vigilância epidemiológica molecular em hospitais.** Disponível em: < <https://www2.ifsc.usp.br/portal-ifsc/a-importancia-da-vigilancia-epidemiologica-molecular-em-hospitais/>>. Acesso em: 2 de jan. 2020.

MOREIRA, V, FREIRE, D. **Klebsiella pneumoniae e sua resistência a antibióticos.** Disponível em: <<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/6mostra/artigos/SAUDE/VANESSA%20CARVALHO%20MOREIRA.pdf>>. Acesso em: 1 de jan. 2020.

GLASNER, C. et. al. **Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study.** The lancet infectious diseases. 2017. Disponível em: < [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30257-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30257-2/fulltext)>. Acesso em: 02.Jan.2020

GONÇALVES, I. R. **Infecções por Enterobacteriaceae resistente aos carbapenêmicos em hospitais de ensino: epidemiologia e caracterização molecular.** 2016. 71 p. Dissertação (Mestrado em Imunologia e Parasitologia Aplicadas) - UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, Uberlândia, 2016. Disponível em:<<http://clyde.dr.ufu.br/bitstream/123456789/17589/1/InfecoesEnterobacteriaceaeResistente.pdf>>. Acesso em: 1 jan. 2020.

JUNIOR, C. de F.. **Caracterização de cepas de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenens isoladas no Distrito Federal.** 2014. 84 p. Dissertação (Mestrado em Biologia Bacteriana)- Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, Brasília. Disponível em: <<http://www.pgbm.unb.br/images/sampled/data/dissertacoes/2014/Celio%20de%20Faria%20Junior.pdf>>. Acesso em: 02.Jan.2020

LEITÃO, I. L. M. **Enterobacteriaceae produtoras de carbapenemases: um novo desafio no controlo da infecção hospitalar.** 2017. 34 p. Dissertação (Mestrado em Administração) - UNIVERSIDADE DE LISBOA, [S. I.], 2017. Disponível em: <<https://www.medicina.ulisboa.pt/pub/2014/TESES%20MIM/CUDInfeciosasParasitarias/2013/20132.pdf>>. Acesso em: 1 jan. 2020.

MERQUIOR, V. L. C.; FRACALANZZA, S. E. L. **A ameaça das superbactérias.** Edição 31. São Paulo. Sociedade Brasileira de Microbiologia. 2017

MONTEIRO, J. A. et. al. **INFECÇÕES NOSOCOMIAIS: alguns aspectos.** ACTA medica portuguesa. 1993. Disponível em: <<http://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/1980/1/AMP%201993%20135.pdf>>. Acesso em: 02.Jan.2020

RIOS, V. M.; ALMEIDA, M. T. G de. **Carbapenemases: um problema em evolução.** Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Noticias_ACET/noticia_1_carbapenemases.pdf>. Acesso em: 02.Jan.2020.

OS PRINCIPAIS PLASMÍDEOS ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS DEPOSITADOS NO BANCO DE DADOS GENBANK (NCBI)

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 10/01/2020

Jessica Ferreira Santos

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/9556481339439643>

Lucas Daniel Melo Ribeiro

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/8181353243761529>

Everton Lucas de Castro Viana

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/6860489717794154>

Gabriel Silas Marinho Sousa

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/6023716088177888>

Anna Paula de Castro Pereira

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/1222965717303509>

Glenda Melissa Alves de Oliveira

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/5152201904544318>

Lorena Rodrigues da Silva

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/6258496806533946>

Maria Clara da Silva Monteiro

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/9596731302783456>

Rodrigo Santos de Oliveira

Universidade da Amazônia (Unama)

Unidade Ananindeua, Grupo de Estudo em Resistência Bacteriana

<http://lattes.cnpq.br/9693355844280420>

RESUMO: Segundo a Organização Mundial da Saúde (2017), a resistência bacteriana ocorre quando o antimicrobiano não alcança a sua efetividade terapêutica, devido a inibição da sua ação. Essa resistência está relacionada a fatores genéticos, onde a bactéria pode apresentar a capacidade de transferir esses fatores através de plasmídeos conjugativos. Diante disso, a resistência bacteriana apresenta-se como um dos problemas mais relevantes de

saúde pública mundial. O principal objetivo deste estudo foi identificar os principais plasmídeos associados à resistência aos antibióticos depositados no banco de dados Genbank (NCBI). Foi realizada uma meta-análise no banco de dados GenBank (NCBI). Os dados foram submetidos a uma análise estatística descritiva, com auxílio do programa Excel (Pacote Office 316), analisando as seguintes variáveis: a identificação do plasmídeo, quais espécies continham plasmídeos de resistência a antibiótico, quais antimicrobianos as bactérias mostravam-se resistentes. Os principais plasmídeos relacionados a resistência aos antibióticos foram psws (30.2%), pKJNM10C3 (11.6%) e pFORC82 (11.6%). Estes plasmídeos apresentaram resistência aos seguintes antibióticos: a tetraciclina (48.9%), aminoglicosídeos (39.3%) e bleomicinas (11.7%). As espécies que demonstraram maior ocorrência nesses plasmídeos foram *Staphylococcus aureus* (34.66%), *Klebsiella pneumoniae* (29.33%), *Escherichia coli* (36%) e *Salmonella enterica* (10%). O plasmídeo psws apresentou-se nas espécies *S. aureus* (31.2%) e em cepas de *S. enterica* (20%), o pKJNM10C3 foi isolado em cepas de *K. pneumoniae* (40.9%) e o pFORC82 foi detectado em cepas de *E. coli* (13%). Observou-se que todas as quatro espécies analisadas no atual trabalho apresentaram resistência tanto a classe das tetraciclina, quanto a classe dos aminoglicosídeos. Somente cepas isoladas de *K. pneumoniae*, apresentaram-se resistentes a bleomicina. Diante disso, reforça-se a necessidade de estudos de epidemiologia molecular, voltados a resistência aos antibióticos, pois, servem de base para geração de políticas públicas e medidas de controle local.

PALAVRAS-CHAVE: Plasmídeo; Resistência; Antibiótico.

CONJUGATIVE PLASMIDS CARRYING ANTIMICROBIAL GENES DEPOSITED IN THE GENBANK DATABASE (NCBI)

ABSTRACT: According to the World Health Organization (2017), bacterial resistance occurs when the antimicrobial does not reach its therapeutic effectiveness due to inhibition of its action. This resistance is related to genetic factors, where the bacteria may have the ability to transfer these factors through conjugative plasmids. Therefore, bacterial resistance is one of the most relevant public health problems worldwide. The main objective was to identify the main plasmids associated with antibiotic resistance deposited in the Genbank (NCBI) database. A meta-analysis was performed in the GenBank (NCBI) database. The data were submitted to a descriptive statistical analysis, using the Excel program (Office 316 Package), analyzing the following variables: species identification and antimicrobial resistance-related. The main antibiotic resistance-related plasmids were psws (30.2%), pKJNM10C3 (11.6%) and pFORC82 (11.6%). These plasmids were resistant to the following antibiotics: tetracyclines (48.9%), aminoglycosides (39.3%) and bleomycins (11.7%). The species with the highest occurrence in these plasmids were *Staphylococcus aureus* (34.66%),

Klebsiella pneumoniae (29.33%), *Escherichia coli* (36%) and *Salmonella enterica* (10%). Plasmid psws was present in *S. aureus* species (31.2%) and *S. enterica* strains (20%), pKJNM10C3 was isolated in *K. pneumoniae* strains (40.9%) and pFORC82 was detected in *E. coli* (13%). It was observed that all four species analyzed in the present work showed resistance to both the tetracycline class and the aminoglycoside class, only strains isolated from *K. pneumoniae* were resistant to bleomycin. Given this, the need for molecular epidemiology, aimed at antibiotic resistance, is reinforced, as they serve as the basis for generating public policies and local control measures.

KEYWORDS: Plasmid; Resistance; Antibiotic.

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (2017), é um problema de saúde mundial que ocorre quando o antimicrobiano não atinge sua eficácia devido a inibição da sua ação, podendo acontecer de maneira natural ou adquirida. Os mecanismos de resistência naturais, são o resultado de mutações no material genético bacteriano que impedem a ação dos antibióticos, como por exemplo, bactérias que não possuem parede celular, alvo da classe dos β -lactâmicos. Na resistência adquirida, os mecanismos são resultados da expressão de genes absorvidos ou transferidos através de processos genéticos (BAPTISTA, 2013).

No Brasil mais de 70% das bactérias que ocasionam infecções nosocomiais são resistentes a pelo menos um antibiótico (OLIVEIRA & SILVA, 2008), o que acarreta impactos para saúde pública, principalmente financeiramente, tendo em vista que o tratamento de uma infecção nosocomial custa três vezes mais para o hospital (MARTINS; FRANCO; DUARTE, 2007).

Essa questão é agravada devido a facilidade de algumas espécies incorporarem genes de resistência ao seu genoma, podendo ocorrer por transformação, transdução ou conjugação. A conjugação é o mecanismo mais comum em ambiente hospitalar, através de elementos genéticos móveis, como os plasmídeos conjugativos. Os plasmídeos são fragmentos de DNA circular e estão estreitamente relacionados à múltipla resistência, juntamente com os transposons. (ARIAS, 2016; MOREIRA, 2015; VAZ, 2009)

A principal problemática relacionada aos plasmídeos conjugativos é a facilidade com que as bactérias conseguem transferir os genes presentes entre cepas da mesma espécie e entre espécies diferentes (CARNEIRO, 2006).

Diante disso, torna-se importante mapear os principais plasmídeos de resistência, permitindo o monitoramento da propagação e medidas de controle. Nesse contexto, a análise epidemiológica molecular desses elementos geneticamente

móveis apresenta-se como uma ferramenta importante para geração desses dados e auxilia nas medidas de controle (ESPINAL *et al*, 2004). Portanto, o presente trabalho teve como objetivo identificar os principais plasmídeos associados à resistência aos antibióticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Triagem dos plasmídeos associados à resistência antimicrobiana em espécies bacterianas no GenBank/NCBI

Trata-se de estudo de meta-análise com abordagem quanti-qualitativa das informações coletadas sobre plasmídeos associados à resistência a antimicrobianos, na base de dados Genbank, da plataforma NCBI, no período de 2016 a 2018. A pesquisa ocorreu na base de dados GenBank, a partir dos seguintes descritores de busca: “Plasmid resistance and antibiotic”, para qual se aplicou o filtro ‘plasmids’.

No banco GenBank, foram analisadas as seguintes variáveis: a identificação do plasmídeo, quais espécies continham plasmídeos de resistência a antibiótico, e quais antimicrobianos as bactérias mostravam-se resistentes.

A partir disso, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão das informações coletadas no GenBank. O critério de inclusão foram: sequências nucleotídicas de plasmídeos que apresentavam genes codificadores de proteínas relacionadas à resistência a antibióticos depositadas no período de 2016 a 2018. Os critérios de exclusão foram: plasmídeos sem genes de resistência a antibióticos; plasmídeos apenas com genes de resistência a metais e a outras substâncias ou informações incompletas nos arquivos GenBank.

Análise estatística

Os dados coletados foram submetidos a uma análise estatística descritiva, através da organização no programa Excel 2010, do pacote Office Microsoft 316. Realizou-se a frequência absoluta e relativa, para quantificação dos plasmídeos e a sua relação com as variáveis estabelecidas.

RESULTADOS

Obteve-se nos resultados de busca, 916 plasmídeos relacionados a resistência aos antibióticos. Contudo, baseando-se no critério de exclusão de informações incompletas das variáveis nos arquivos GenBank, foram utilizadas 150 sequências de plasmídeos.

Diante disso, o três principais plasmídeos relacionados a resistência a

antibióticos foram psws (30.2%), pKJNM10C3 (11.6%) e pFORC82 (11.6%). Na **figura 1** é demonstrada a estrutura desses plasmídeos, sendo destacados os genes de resistência à antibióticos e conjugação.

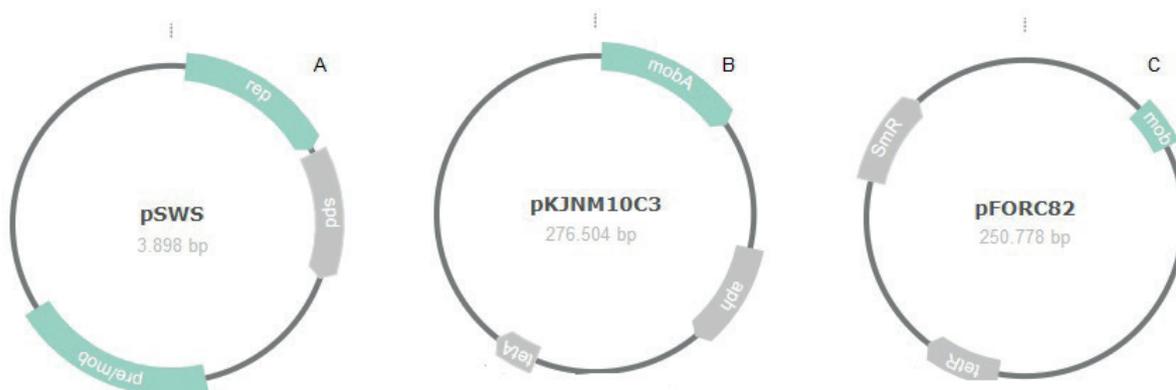


Figura 1: Mapa dos principais plasmídeos encontrados no banco de dados GenBank. Os genes marcados em verde são relacionados à mobilidade dos plasmídeos, exceto o gene *rep*, incubido da replicação, enquanto os em cinza são responsáveis pela resistência a antibióticos. A: plasmídeo psws, com os genes *rep*, *spd* e *pre/mob*. B: plasmídeo pKJNM10C3, com os genes *mobA*, *aph* e *tetA*. C: plasmídeo pFORC82, com os genes *mob*, *tetR* e *smR*.

Os plasmídeos apresentavam resistência aos seguintes antibióticos: a tetraciclina (48.9%), aminoglicosídeos (39.3%) e bleomicinas (11.7%). Ressalta-se no **quadro 1** à relação entre os plasmídeos mais frequentes e a multirresistência, indicando os antibióticos que os plasmídeos conferiam resistência. Levando-se em consideração as espécies bacterianas portadoras desses plasmídeos, foi observado a ocorrência em *Staphylococcus aureus* (34.66%), *Klebsiella pneumoniae* (29.33%), *Escherichia coli* (36%) e *Salmonella enterica* (10%).

		ANTIBIÓTICOS		
		Aminoglicosídeos	Tetraciclina	Bleomicina
PLASMÍDEOS	psws	+	+	--
	pKJNM10C3	+	+	+
	pFORC82	+	+	--

Quadro 1: Relação entre os plasmídeos mais frequentes e os antibióticos associados, sendo a cruz (+) a resistência do plasmídeo ao antibiótico apresentado.

O plasmídeo psws encontrou-se presente em cepas de *S. aureus* (31.2%) e em cepas de *S. enterica* (20%). Entretanto, o plasmídeo pKJNM10C3 foi isolado em cepas de *K. pneumoniae* (40.9%) e o pFORC82 foi detectado em cepas de *E. coli* (13%).

As cepas portadoras do plasmídeo psws apresentaram resistência a classe das tetraciclina (53.33%) e a classe dos aminoglicosídeos (20%). Nas sequências

isoladas do plasmídeo pKJNM10C3, (31.81%) das amostras eram resistentes aos aminoglicosídeos, (25%) as bleomicina e (20.45%) as tetraciclinas. Se tratando do plasmídeo pFORC82, a porcentagem das amostras foi de 38.46% tanto para a classe das tetraciclinas, quanto para a classe dos aminoglicosídeos. Destaca-se na **tabela 1** os resultados obtidos em relação aos plasmídeos mais frequentes relacionando-os com à espécie bacteriana e os antibióticos encontrados.

		PLASMÍDEOS (%)		
		psws	pKJMN10C3	pFORC82
Espécie	<i>S. aureus</i>	31,2	--	--
	<i>S. enterica</i>	20	--	--
	<i>K. pneumoniae</i>	--	40,9	--
	<i>E. coli</i>	--	--	13
Antibiótico	Tetraciclinas	53,33	20,45	38,46
	Aminoglicosídeos	20	31,81	38,46
	Bleomicina	--	25	--

Tabela 1: Plasmídeos mais frequentes relacionados à espécie bacteriana e os antibióticos encontrados.

Ao realizar uma análise da relação entre espécie e antibiótico, pode-se observar que todas as quatro espécies analisadas no presente trabalho apresentaram resistência tanto a classe das tetraciclinas, quanto a classe dos aminoglicosídeos. E somente cepas isoladas de *K. pneumoniae*, apresentaram-se resistentes a bleomicina.

DISCUSSÃO

Os plasmídeos são capazes de transferir o gene plasmidial resistente de uma bactéria portadora para uma bactéria receptora através do mecanismo de conjugação, no qual transfere seu material genético por meio do contato físico direto entre bactérias no indivíduo (ORTEGA, 2019). A conjugação pode ocorrer em bactérias da mesma espécie ou espécies diferentes, o que leva a resistência de múltiplos fármacos e a alta transmissão de genes (JÚNIOR, 2019).

No presente estudo nota-se que, as bactérias contêm genes plasmidiais relacionados a mecanismos de resistência para impedir a passagem de fármacos para o meio intracelular, através de enzimas que catalisam a ação do antibiótico, pela modificação genética da estrutura-alvo do fármaco e por meio de bomba de efluxo na membrana plasmática, dificultando a entrada do fármaco (JÚNIOR, 2019).

Diante disso, observou-se a ocorrência dessa resistência por intermédio dos seguintes plasmídeos: psws, pKJNM10C3 e pFORC82, nos quais foram encontrados

genes de conjugação e mobilidade. O plasmídeo *psws* apresenta sequências de genes *rep* e *spd*, estando relacionados ao mecanismo mediado por enzimas desenroladora de DNA e proteínas surfactantes respectivamente, impedindo a entrada de fármacos na bactéria. (BRIDGES; WRIGHT; 1981).

O plasmídeo de resistência *pKJNM10C3* apresentou com maior frequência os genes *tetA* e *aph*. O *tetA* está relacionado ao mecanismo de bomba de efluxo, canal proteico localizado na membrana plasmática da célula, cujo o papel é controlar a saída do antibiótico tetraciclina. Enquanto o gene *aminoglicosídeo fosfotransferase (aph)* codifica uma enzima (APH) que inativa o antibiótico neomicina (MARTÍ, 2008; JANSSEN; WARD; BIBB, 1989).

Por fim, o plasmídeo *pFORC82* apresenta o gene *tetA* que se encontra na classe *tet* resistente às tetraciclinas. Promove o mecanismo de resistência por meio da proteção ribossomal que impede a entrada da tetraciclina no meio interno da célula, e por mecanismo antimicrobiano através das bombas de efluxo inibindo os antibióticos (MARTÍ, 2008).

Nesse contexto, os principais agentes antimicrobianos identificados foram as tetraciclinas, os aminoglicosídeos e a bleomicina. As tetraciclinas possuem ação bacteriostática, ou seja, atuam inibindo o crescimento bacteriano. São amplamente utilizadas em ambientes ambulatoriais para o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias gram-positivas, gram-negativas, organismos anaeróbios, micobactérias e protozoários (SHLAES 2006; ZHANEL *et al*, 2004). Penetram a membrana plasmática da célula procarionte pelo mecanismo de difusão. No meio intracelular, ligam-se na porção 30s do ribossomo impedindo a ligação do RNAt, desta forma, bloqueiam a síntese de proteínas (PEREIRA-MAIA *et al*, 2010).

Apesar do amplo espectro de ação deste antimicrobiano, foram identificados plasmídeos de resistência à tetraciclina (48,8%), associados às cepas de *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *S. enterica*, em depósitos na base de dados GenBank. O aumento da propagação da resistência bacteriana nas tetraciclinas pode ser explicado por algumas de suas características, como amplo espectro de atividades, baixo valor comercial e também à facilidade em utilizar este antibiótico, pois geralmente é administrado por via oral (SHLAES *et al*, 2006; ZHANEL *et al*, 2004; BALSALOBRE, 2014).

A família dos aminoglicosídeos possui atividades bactericidas. Atuam na inibição da síntese proteica, pois se ligam especificamente na região 16s, da subunidade 30s, do ribossomo bacteriano. Apresenta o objetivo de realizar a transcrição e tradução incorreta dos códons de proteínas, também conhecida como “non sense”. Deste modo, ocorre uma alteração da seletividade na membrana celular bacteriana (SOUSA, 2006).

Os aminoglicosídeos são empregados na clínica médica para combater

infecções intra-abdominais, oculares, articulares, do aparelho respiratório, do trato urinário, e também meningites, endocardites e osteomielites, (BRASIL, 2007, SEIBERT *et al*, 2014). A estreptomicina é um dos antimicrobianos que compõe a família dos aminoglicosídeos, e teve ocorrência neste estudo em 39.3% das amostras, em cepas de *E.coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *S. enterica*. Possui atividades em alguns casos, contra doenças como tuberculose, brucelose, tularemia e também a praga em plantações (DURANTE-MANGONI *et al*, 2008).

A bleomicina é um antibiótico, cujo mecanismo de ação envolve a fragmentação do material genético (DNA e RNA), impedindo o progresso do ciclo celular (ALMEIDA *et al*, 2010). Identificou-se plasmídeos relacionados à resistência a bleomicina em cepas de *Klebsiella pneumoniae* (11.7%) no arquivo GenBank.

Ao traçar o perfil de resistências a antibióticos em diferentes espécies, observou-se que a variedade de mecanismos de defesa bacteriana, são expressos principalmente por genes presentes em plasmídeos. No contexto evolutivo, essa característica é benéfica para a continuidade das espécies bacterianas, porém, se torna um grave problema no âmbito da saúde pública, devido a dispersão dos genes de resistência e a persistência desses genes em gerações posteriores (SECO, 2016).

Em análise aos principais plasmídeos, observou-se a recorrência do *psws* em 30.4% das cepas *Staphylococcus aureus* analisadas. Trata-se de um percentual relevante e agravante no contexto de saúde pública, uma vez que essa bactéria tem alta patogenicidade e virulência, apresentando facilidade de infecção, principalmente em pessoas imunocomprometidas, podendo causar desde uma intoxicação alimentar a um choque séptico, tendo potencial de levar a morte (SANTOS *et al*. 2007). Ocorre principalmente em ambientes hospitalares, conforme estudos que mostram que 54% das cepas de *S. aureus* retiradas de amostras de hospitais da América Latina possuíam resistência a metilina (C.MEÍJA; ZURITA; BLANCO, 2010), evidenciando uma resistência dessa bactéria a antibioticoterapias convencionais, podendo criar dificuldade no tratamento que dependendo do quadro clínico do paciente pode levar a óbito.

Em relação ao plasmídeo *psws*, também, foi verificado que estava presente em 20% das cepas de *Salmonella enterica*, uma bactéria causadora de doenças veiculadas por alimentos, estando presente principalmente em produtos de origem animal processados e é uma das maiores responsáveis por surtos de intoxicação alimentar em países desenvolvidos gerando custos em torno bilhões de dólares para a saúde pública (OLIVEIRA, *et al.*, 2010), o que é agravado ainda mais pela resistência à antibióticos convencionais, sendo necessário a utilização de diferentes terapêuticas para diminuir a permanência do paciente no hospital (OPAS, 2017).

Dentre os isolados das amostra pesquisadas, o *pKJNM10C3* esteve presente

em 40.9% das cepas de *Klebsiella pneumoniae*, uma importante bactéria no contexto de infecções relacionadas à assistência à saúde (PEBMED, 2019) e por possuir uma resistência de amplo espectro à antibióticos com algumas cepas produtoras de Carbapenases (KPC), que inutilizam grande parte das terapêuticas atuais. É responsável principalmente por causar graves infecções urinárias e pulmonares, podendo evoluir para casos de sepse e falência múltipla de órgãos com alta probabilidade de levar o paciente a óbito (JUNIOR, *et al.*, 2019).

A *Escherichia coli*, uma espécie bacteriana em que observou-se a maior frequência do plasmídeo pFORC82 (13%), é listada pela Organização Mundial de Saúde para prioridade nos estudos de novas terapêuticas e também de risco para a saúde pública (ONU, 2017). Nessa perspectiva, a *E. coli* possui uma patogenia causada principalmente por conta das toxinas liberadas no organismo do hospedeiro, podendo causar febre, vômitos e em casos mais graves, a doença pode progredir para a síndrome urêmica hemolítica (SUH), com uma taxa de 5% de mortalidade e atinge principalmente pacientes com elevada suscetibilidade imunológica e por algumas cepas possuírem resistência, inutilizando as primeiras linhas de tratamento (WHO, 2018).

Diante disso, a rápida dispersão de genes multirresistentes por plasmídeos, ocasiona um grande problema de saúde pública, devido à falta de terapêuticas para o tratamento dos casos, em outros países a problemática está relacionada à terapia empírica, devido ao aumento das infecções hospitalares (FARMACÊUTICAS, 2016). Um dos fatores para essa rápida dispersão é a estabilidade dos diferentes plasmídeos nas bactérias, causando resistência a diversos antibióticos. Os plasmídeos podem apresentar diversos padrões de estabilidade em diferentes bactérias gram-negativa (DE GELDER *et al.*, 2007; SOTA *et al.*, 2010).

Assim, a resistência bacteriana se torna um desafio na saúde mundial, pois novos mecanismos surgem e se espalham pelo mundo, dificultando o uso de terapias por antibióticos, exigindo que novos medicamentos sejam lançados do mercado. Contudo, há pouca expectativa para a eficácia necessária em bactérias multirresistentes, visto que a velocidade com que um novo fármaco é colocado no mercado não consegue acompanhar o surgimento de cada vez mais bactérias resistentes (OPAS, 2017). Aproximadamente, 700 mil mortes são confirmadas por ano em todo o mundo e estima-se que até 2050 esta problemática supere as mortes causadas por câncer (ESTRELA, 2016). Tal situação está relacionada à informações equivocadas quanto ao tempo de administração do medicamento, o uso irracional e indiscriminado, erros profissionais, dentre outros fatores.

A epidemiologia molecular faz-se necessário para explorar mais sobre a situação, a fim de descobrir novos meios para combater a resistência bacteriana e remodelar as terapêuticas já existentes, visando sempre o melhor tratamento para o

paciente. É de suma importância para o controle de infecções, visto que proporciona o aumento do conhecimento genético e o mapeamento dos genes (AZEVEDO *et al.*, [s.d.]). Também, com a epidemiologia molecular é possível distinguir a transferência horizontal da resistência bacteriana (MAPPING *et al.*, 2012).

CONCLUSÃO

Os plasmídeos com maior frequência foram: psws, pKJNM10C3 e pFORC82, respectivamente. Contudo, o pSWS destaca-se com um percentual de 30.2%, isolado em cepas de *S. enterica* (bactéria gram-negativa) e *S. aureus* (gram-positiva) resistentes a classes de medicamentos como, tetraciclina e os aminoglicosídeo.

Além disso, observou-se que os principais antibióticos relacionados à resistência foram à classe das tetraciclinas (48.9%). As tetraciclinas são um dos medicamentos mais vendidos no mercado por ter baixo custo e ser utilizado em grande parte das infecções bacterianas, por serem de amplo espectro de ação.

Diante disso, é necessária uma atenção maior para com as notificações da incidência da resistência bacteriana, uma vez que é um importante problema de saúde a nível mundial. Ademais, é essencial a participação multiprofissional, no tratamento do paciente, uma vez que o olhar multidisciplinar possibilita que o paciente seja melhor assistido e tenha suas necessidades melhores supridas. Assim, melhora a eficiência e eficácia do tratamento, diminuindo proporcionalmente os erros da equipe como um todo, os quais podem resultar em uma Infecção Relacionada à Assistência (IRAS).

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, V. L. *et al.* **Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução.** Quím. Nova. 2005.

ARIAS, J. M. M.; ARIAS, C. A. **Mechanisms of Antibiotic Resistance.** NCBI. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888801/>>. Acesso em: 08. Jan.2020

AZEVEDO, G. *et al.* **Tendências da investigação epidemiológica em doenças crônicas** *Epidemiological research trends in chronic diseases.* v. 17, n. 3, p. 697–703, [s.d.].

B.S.S. JUNIOR, *et al.* **Infecção em Âmbito Hospitalar por Klebsiella Pneumoniae Produtora da Enzima KCP.** Revista New Lab. Abril/Maio 2019. Vol 153, pág 32-41.

BALSALOBRE, L. C. **Resistência a tetraciclinas em isolados clínicos e ambientais de Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae e Aeromonas spp.: identificação e mapeamento do ambiente genético de genes tet.** Tese de Doutorado - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

BAPTISTA, M. G. de F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos.** 2013. 51 p. Dissertação - Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2013

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Rede Resistência Microbiana**. Brasília: Anvisa, 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/aminoglicosideos2.htm> . Acesso em 9 de jan. 2020.

BRIDGES, B. A.; WRIGHT, A. V. **Influence of mutations at the rep gene on survival of Escherichia coli following ultraviolet light irradiation or 8-methoxypsoralen photosensitization: Evidence for a Evidence for a recA+rep+-dependent pathway for repair of DNA crosslinks**. Science Direct. Volume 82, Issue 2, July 1981, Pages 229-238.

C.MEÍJA, J. ZURITA, M.G.BLANCO. **Epidemiologia e vigilância de Staphylococcus aureus resistente à metilina na América Latina**. The brazilian journal of infectious diseases 2010, vol 14, pág 79 a 86.

CARNEIRO, J. C. de O. **Padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI geral: correlação com a resistência bacteriana**. Dissertação - Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

DE GELDER, L. *et al.* **Plasmid donor affects host range of promiscuous IncP-1beta plasmid pB10 in an activated-sludge microbial community**. Appl Environ Microbiol, v. 71, n. 9, p. 5309-17, Sep 2005.

DURANTE-MANGONI, E. *et al.* **Do we still need the aminoglycosides?**. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009.

ESPINAL, P. A. *et al.* **Epidemiología molecular de infección nosocomial por Klebsiella pneumoniae productora de betalactamasas de espectro extendido Biomédica**, vol. 24, núm. 3, septiembre, 2004.

ESTRELA, T. S. **Resistência antimicrobiana** : enfoque multilateral e resposta brasileira. p. 307–327, 2016.

JANSSEN, G. R.; WARD, J. M.; BIBB, M. J. **Unusual transcriptional and translational features of the aminoglycoside phosphotransferase gene (aph) from Streptomyces fradiae**. Gene e Development 3: 415-429, 1989.

JUNIOR, A. M. de M. **Multirresistência bacteriana e a consequência do uso irracional dos antibióticos**. Scire Salutis, v.9, n.2, p.1-8, 2019.

MAPPING, I. O. F. *et al.* **Importância do mapeamento e monitoramento do perfil de resistência e detecção dos genes de resistência de staphylococcus sp . relacionados à mastite bovina**. p. 57–65, 2012.

MARTÍ, *et al.* **Prevalencia de los genes tetA y tetB como mecanismo de resistencia a tetraciclina y minociclina en aislamientos clínicos de Acinetobacter baumannii**. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24(2): 77-80.

MARTINS, M. I. T. M.; FRANCO, M. J. B.; DUARTE, J. C. **Um estudo caso sobre os custos das infecções no Centro Hospitalar Cova da Beira**. Referência - Revista de Enfermagem, vol. II, núm. 4, junho, 2007. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/3882/388239951008.pdf>>. Acesso em: 10.Jan.2020

MOREIRA, C. **Plasmídeo**. Revista de Ciencia Elementar. Vol. 3(2). 2015. Disponível em: <<https://rce.casadasciencias.org/rceapp/art/2015/114/>>. Acesso em: 08. Jan. 2020

OLIVEIRA, A. C.; SILVA, R. S. **Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão**. Revista Eletrônica de Enfermagem. 2008. Disponível em:<<https://www.revistas.ufg.br/fen/article/view/8011/5794>>. Acesso em: 09. Jan. 2020.

- OLIVEIRA, L. G, *et al.* **A Importância da Salmonella sp. nos Sistemas de Produção de Suínos.** *Revista científica eletrônica de medicina veterinária.* Ano IX. Número 18. Janeiro de 2012 .Periódicos Semestral.
- ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **OMS publica lista inédita de bactérias resistentes a antibióticos.** Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/oms-publica-lista-inedita-de-bacterias-resistentes-a-antibioticos/amp/>>. Acesso em: 9 de Jan, 2020.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Folha Informativa – Resistência aos antibióticos.** Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5664:folha-informativa-resistencia-aos-antibioticos&Itemid=812>. Acesso em: 08 de jan. 2020.
- ORTEGA, L. de L. **Resistência bacteriana:** aquisição, mecanismos e prevenção. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade de Santa Catarina, Florianópolis, 2019.
- PEBMED. **Bactéria multirresistente é detectada fora de hospitais brasileiros.** Disponível em: <<https://www.google.com/amp/s/pebmed.com.br/bacteria-multirresistente-e-detectada-fora-de-hospitais-brasileiros/amp/>>. Acesso em: 9 de Jan, 2020.
- PEREIRA-MAIA, E. C. *et al.* **Tetraciclinas e gliciliclinas:** uma visão geral. *Quím. Nova.* 2010.
- SANTOS, D. O. *et al.* **Staphylococcus aureus :** visitando uma cepa de importância hospitalar. p. 413–423, 2007.
- SECO, B. M. S. **Persistência de plasmídeos que codificam carbapenemases do tipo New-Delhi-Metalo-β-Lactamase.** Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
- SEIBERT, G. *et al.* **Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de Klebsiella pneumoniae carbapenemase em um hospital escola.** Einstein (São Paulo). 2014.
- SHLAES, D. M. **An update on tetracyclines.** *Current Opinion in Investigational Drugs.* London. v.7 p. 167, 2006.
- SOTA, M. *et al.* **Shifts in the host range of a promiscuous plasmid through parallel evolution of its replication initiation protein.** *ISME J,* v. 4, n. 12, p. 1568-80, Dec 2010.
- SOUSA, J. C. **Manual de Antibióticos Antibacterianos.** Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa. 2006.
- VAZ, E. K. **Resistência antimicrobiana: como surge e o que representa para a suinocultura.** *Acta Scientiae Veterinariae.* 2009. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/actavet/37-suple-1/suinos-16.pdf>>. Acesso em: 09. Jan. 2020
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Escherichia coli infections.** Food Safety. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>. Acesso em: 09 de Jan, 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Implementation of the global action plan on antimicrobial resistance.** November. 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>>. Acesso em: 02.Jan.2020
- ZHANEL, G. G. *et al.* **The Glycylcyclines:** A Comparative Review with the Tetracyclines. *Drugs.* 2004.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS AGUDA AUTÓCTONE NA METRÓPOLE DA AMAZÔNIA, DE 2007 A 2013

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 03/01/2020

Derek Chrystian Monteiro Leitão

Acadêmico de nutrição da Universidade da Amazônia (UNAMA)
Ananindeua – Pará

Karolayne Paula de Souza

Acadêmica de enfermagem da Universidade da Amazônia (UNAMA)
Ananindeua – Pará

Jhenyfer Chrystine Monteiro Leitão

Acadêmica de odontologia da Universidade da Amazônia (UNAMA)
Ananindeua – Pará

Elenir de Brito Monteiro

Acadêmica de serviço social da Universidade da Amazônia (UNAMA)
Ananindeua – Pará

Marcelo Alves Farias

Msc. em Virologia – Instituto Evandro Chagas, Ananindeua; Docente da Secretaria Estadual de Educação e da Escola Superior Madre Celeste.
Ananindeua – Pará

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; Açáí.

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas Aguda (DCA), ou tripanossomíase americana, descoberta por Carlos Chagas em 1909, é uma antroponose que afeta aproximadamente 6 a 7 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a maioria na América Latina. Seu agente etiológico é o *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), um protozoário flagelado cujo ciclo evolutivo inclui a passagem obrigatória em hospedeiros de várias classes de mamíferos (incluindo o homem) e em insetos vetores hematófagos hemípteros da família *Reduviidae*, subfamília *Triatominae*, comumente chamados barbeiros (WHO, 2015). A transmissão da DC pela via vetorial, que ocorre através das fezes dos artrópodes hematófagos, foi considerada por muitos anos o mecanismo de transmissão de maior relevância epidemiológica, chegando a corresponder a 80% dos casos da doença. No entanto, novos estudos mostram que no Brasil e em vários países da América Latina a principal via de transmissão da infecção chagásica em áreas urbanas atualmente é a via oral, representando valor significativo na saúde pública (BRASIL, 2015). A Amazônia, que por muitos anos foi considerada indene

de DC, agora possui um crescente número de casos da enfermidade. Os primeiros casos humanos autóctones na região surgiram a partir de 1966, com o relato de três casos em Belém do Pará (SHAW; LAINSON; FRAIHA, 1969). Quatro décadas depois, tem-se a forma oral sendo caracterizada como de relevância nacional de saúde pública pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde e, atualmente e os registros da doença em estados das regiões Norte e Nordeste relacionados à ingestão do suco contaminado do açaí, fruto da palmeira amazônica *Euterpe oleracea* Mart. aumentando de forma considerável (DIAS, 2016). Atualmente, a vigilância epidemiológica tem detectado um aumento dos casos de transmissão oral, principalmente na região Norte do país, sendo assim, percebe-se a necessidade de estratégias de vigilância e controle do agravo compatíveis com o padrão epidemiológico atual. Dessa forma, com a análise do perfil dos casos de doença de Chagas em fase aguda na Amazônia Brasileira, observando sete anos de notificações da Região Metropolitana de Belém, Pará, pretende-se ampliar o conhecimento sobre a ocorrência da doença e estabelecer fatores associados ao risco da infecção por *T. cruzi* que possam subsidiar a vigilância epidemiológica para prever condições favoráveis à ocorrência de casos da doença na Região.

OBJETIVO

Analisar o perfil dos casos autóctones de DCA nos municípios da Região Metropolitana de Belém, Pará, notificados à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde no período de 2007 a 2013 e suas correlações com o consumo do açaí não industrializado.

MATERIAIS E MÉTODOS

Revisão bibliográfica qualitativa por meio de pesquisa filtrada do tipo exploratória em informações contidas na bibliografia existente na base de dados eletrônica do Google Acadêmico, da Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e de livros do acervo da Biblioteca do Instituto Evandro Chagas. Trabalhos integrais com escopo investigativo sobre DCA no Brasil dos últimos foram priorizados. Como base de dados, foram utilizados todos os casos confirmados da forma aguda da doença notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, da Região Metropolitana de Notificação: 15010 Belém-PA/RIDE de notificação e de residência, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2013.

RESULTADOS

Ocorreram 112 surtos no Brasil, envolvendo em sua totalidade 35 em municípios da Região Amazônica, cuja fonte provável de infecção foi a ingestão de alimentos contendo o *T. cruzi*, como o açaí. A Região Norte registrou a maior proporção de casos (91,1%), com o estado do Pará registrando cerca de 75% de todos os casos ocorridos no Brasil e mais de 50% apresentaram início de sintomas no período que coincide com os meses de safra do fruto no estado. Belém foi o município que apresentou o maior número de casos. Na Região Amazônica, há relatos indicando que indivíduos se infectaram ingerindo o suco do fruto do açaí, obtido da palmeira amazônica que é habitat de espécies de *Rhodnius*. Este gênero de triatomíneos representa mais do que 50% de todos os triatomíneos existentes na floresta amazônica. Sugere-se que, ao se preparar o suco de açaí, hábito comum na região, triatomíneos infectados foram esmagados junto com as sementes. É fato que o protozoário causador da doença de Chagas sobrevive na polpa do açaí mal higienizado, mesmo que o produto seja congelado a -20 °C.

CONCLUSÃO

Os dados evidenciaram a transmissão oral da DCA como a mais usual na Amazônia brasileira e o elevado consumo do açaí *in natura* ligado a fatores culturais e econômicos fomentam a casuística da doença na região. A polpa do fruto é um alimento apto para transmitir a DCA desde que contenha formas viáveis de *T. cruzi*. A ocorrência de transmissão do protozoário por meio de alimentos é fato comprovado em diferentes modelos experimentais e em observações de seres humanos. O açaí foi o alimento associado ao maior número de casos de DCA ocorridos na região Norte nos últimos anos, seja pela contaminação dos frutos ou da própria polpa por meio de dejetos de animais reservatórios ou de insetos vetores infectados das áreas endêmicas. Dessa forma, deve-se aplicar estratégias eficazes para garantir a inocuidade de alimentos em prevenção e controle da infecção chagásica transmitida por via oral através de estudos sobre a determinação da contaminação no suco do açaí pelo *T. cruzi* e identificação de técnicas seguras de destruição do parasita nesse alimento, incluindo boas práticas de higiene e boas práticas de manufatura.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. **Boletim Epidemiológico**. v. 46, n. 21, p. 1-9, 2015. Disponível em: <<http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/03/2014-020..pdf>>. Acesso: 12 de março de 2019.

DIAS, J. C. P. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços em Saúde**. Brasília, v. 25, n. esp, p. 7-86, jun. 2016. Disponível em <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v25nesp/2237-9622-ess-25-esp-00007.pdf>>. Acesso: 12 março de 2019.

SHAW, J; LAINSON, R; FRAIHA, H. Considerações sobre a epidemiologia dos primeiros casos autóctones de doença de Chagas registrados em Belém, Pará, Brasil. **Revista de Saúde Pública São Paulo**. v. 3, n. 2, p.153-157, dez 1969.

WHO. World Health Organization. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. **Weekly Epidemiological Record**. v. 90, n. 6, p. 33-44, fev, 2015.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE MENINGITE NO ESTADO DO PARÁ DE 2013 A 2015

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 03/01/2020

Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/3730026931003496>

Marcos da Conceição Moraes

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/9123728599432899>

Emanuelle Costa Pantoja

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/5707755700565601>

Sérgio Antônio Batista dos Santos Filho

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/7539226677465850>

Juliana Silva Soares

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/2332187040327523>

Lívia Simone Tavares

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/9656803947710904>

Ricardo Chaves Branco

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/8707058184338978>

Luísa Corrêa Janaú

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/9527717069456611>

Juliana Moia de Carvalho

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/3022119290397462>

Diego Rodrigues Dantas

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/2654996929499744>

Cristiane Natividade Monteiro

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/4209062451065578>

Yasmin Adrião Medeiros

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/7791514507089993>

Isabele Martins Saldanha

Universidade do Estado do Pará, Faculdade de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da

RESUMO: Introdução: A meningite é um importante problema de saúde pública, sendo ainda hoje uma considerável causa de morbimortalidade pediátrica. Tendo em vista que esta é uma doença de notificação compulsória, necessitando de importante vigilância epidemiológica, o presente estudo teve por objetivo identificar o perfil epidemiológico dos casos de meningite no estado do Pará entre os anos de 2013 e 2015. Método: Esta pesquisa caracterizou-se como transversal, observacional, e descritiva, baseada no Banco de Dados Eletrônico do SUS (DATASUS), que utilizou como fonte os arquivos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o qual é constantemente atualizado a partir das fichas de agravo de notificação em saúde. Resultados: No período estudado, ocorreram 1041 casos notificados, com predomínio de indivíduos do sexo masculino (58,5% dos casos), com faixa etária média entre 20 e 39 anos (30,9% do total), notificados principalmente nos meses de janeiro a julho. Estes casos foram notificados em sua maioria na região metropolitana de Belém, sendo identificados em primeiro lugar etiologias virais e em segundo lugar bacterianas. O critério confirmatório da doença mais utilizado foi o quimiocitológico. Quanto à evolução clínica, a maioria dos pacientes apresentou alta hospitalar. Conclusão: Dessa forma, a coleta e análise de informações como as obtidas no presente estudo são importantes pois proporcionam conhecimento acerca da atual situação da meningite no estado do Pará, contribuindo assim para direcionar com maior embasamento ações e políticas públicas a fim de atuar na prevenção de doenças, promoção de saúde e geração de qualidade de vida à população do estado.

PALAVRAS-CHAVE: Meningite. Epidemiológico. Perfil de Saúde.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF MENINGITIS IN THE STATE OF PARÁ FROM 2013 TO 2015

ABSTRACT: Introduction: Meningitis is an important public health problem and is still a considerable cause of pediatric morbidity and mortality. Considering that this is a notifiable disease, requiring important epidemiological surveillance, this study aimed to identify the epidemiological profile of meningitis cases in the state of Pará between 2013 and 2015. Method: This research was characterized as cross-sectional, observational, and descriptive study, based on the SUS Electronic Database (DATASUS), which used the files from the Notification Disease Information System (SINAN) as which used as source the files of the Notification Disease Information System (SINAN), a system which is constantly updated from of health notification grievance forms. Results: During the study period, there were 1041 reported cases, with a predominance of males (58.5% of cases), with an average age range between 20 and 39 years (30.9% of the total), mainly reported between January and July. These cases were mostly reported in the metropolitan region of Belém, being identified firstly viral etiologies and secondly bacterial. The most used confirmatory criterion of the disease was the chemocytological.

Regarding clinical evolution, most patients were discharged from hospital. Conclusion: Thus, the collection and analysis of information as the ones obtained in the present study are important because they provide knowledge about the current situation of meningitis in the state of Pará and contributing to orientate actions and public policies in order to act in disease prevention, health promotion and generation of quality of life for the state population.

KEYWORDS: Meningitis. Epidemiological. Health Profile.

1 | INTRODUÇÃO

A meningite é um importante problema de saúde pública, sendo ainda hoje uma considerável causa de morbimortalidade pediátrica (THIGPEN et al, 2016; SILVA & RODRIGUES, 2015). No mundo, são estimados aproximadamente 500.000 casos da doença invasiva, causando 60.000 casos de pacientes com sequelas e 50.000 casos de óbito (FILHO & MONTEIRO, 2015). Esta patologia é caracterizada por um processo inflamatório das leptomeninges e do líquido cefalorraquidiano dentro do espaço subaracnóide (KUMAR et al, 2004) e geralmente é causado por infecções, das quais apresentam maior relevância para saúde coletiva as etiologias bacterianas e virais (CREPALDI et al, 2014).

Nesse sentido, as meningites bacterianas são mais graves e podem levar ao óbito, sendo por conta disso consideradas emergências médicas. Já a meningite causada por vírus apresenta-se com melhor prognóstico estando relacionada à reduzida taxa de mortalidade (SILVA & RODRIGUES, 2015). Em relação à população adulta, constata-se incidência de 4 a 6 casos de meningite bacteriana para cada 100.00 habitantes, taxas inferiores quando comparadas às causas virais: 11 a 27 casos por 100.000 habitantes (CREPALDI et al, 2014).

Em relação à população pediátrica, 75% das meningites bacterianas são causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. Ressalta-se que após a introdução da vacinação contra Hib, a incidência de doenças causadas por essa bactéria vem reduzindo progressivamente (GUIMARÃES et al, 2014). Porém é de fundamental importância que seja mantida a continuidade desse programa de prevenção, visto que eventualmente podem ocorrer surtos, como o que foi evidenciado por Puricelli et al (2004) em uma escola de Santa Catarina, com total de 8 casos em menos de uma semana e com um óbito. Além deste, outro surto foi relatado em um município do estado do Maranhão, causando 33 casos confirmados e 21% de óbitos (FILHO & MONTEIRO, 2015).

Em relação a isso, tendo em vista que a meningite é uma doença de notificação compulsória, segundo a portaria do Ministério da Saúde nº 104/2011, todos os casos

suspeitos são investigados pelo sistema de vigilância epidemiológica das meningites. Esse sistema foi implantado, em 1975, com o propósito de monitorar a situação epidemiológica dessa doença infecciosa no país, orientar as medidas preventivas e de controle, além de produzir e disseminar informações. Compete ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) coletar, processar e difundir as informações sobre as doenças de notificação, possibilitando o acompanhamento da situação epidemiológica dessas doenças (FERREIRA et al, 2015) (BRASIL, 2017).

Diante disso, é de fundamental importância que sejam efetuados estudos epidemiológicos com o objetivo de facilitar a implantação de medidas de prevenção e controle de meningite, como as vacinas, bem como verificar sua eficácia. Além disso, pela detecção de possíveis surtos, podem-se reorganizar as intervenções em saúde, reduzindo índices de hospitalizações e mortalidade. Assim, o presente estudo teve por objetivo identificar o perfil epidemiológico dos casos de meningite no estado do Pará de 2013 a 2015.

2 | OBJETIVO

Identificar o perfil epidemiológico dos casos de Meningite no Estado do Pará entre os anos de 2013 e 2015.

3 | MÉTODO

A presente pesquisa esteve de acordo com os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitando as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. 466/12) do Conselho Nacional de Saúde.

O estudo caracterizou-se como transversal, observacional e descritivo, baseado em informações coletadas do Banco de Dados Eletrônico do SUS (DATASUS), que utiliza como fonte os arquivos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o qual, no contexto da Meningite, é continuamente atualizado a partir das fichas de agravo de notificação para esse doença. Como este estudo utilizou um banco de dados de domínio público, sem abordagem direta dos pacientes, não se fez necessária a apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa.

O estado brasileiro escolhido para a obtenção dos casos de Meningite foi o Pará, um dos oito constituintes da Região Norte. Para preenchimento do protocolo, foram considerados os registros de 2013 a 2015. A coleta de dados foi feita no dia 27 de novembro de 2017, sendo o dia 02 de outubro de 2015 a data da última atualização dos dados do SINAN. A casuística correspondeu a um total de 1041 casos e foi obtida a partir dos registros de notificação no Estado do Pará durante o período determinado. Não houve contato com os pacientes, desse modo, não foi

necessário o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram incluídos todos os casos de 2013 a 2015 do DATASUS. Dessa forma, não se aplicou qualquer critério de exclusão nesta pesquisa.

Com o objetivo principal de caracterizar um perfil epidemiológico da doença no período e espaço determinados, foi analisada a ocorrência de casos de acordo com diversas variáveis, incluindo sexo, faixa etária, distribuição temporal em meses, a região metropolitana do Pará em que houve o maior registro de notificações compulsórias (região metropolitana de Belém, Santarém e fora da região metropolitana), etiologia, critério confirmatório e evolução clínica. Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados criado pelos próprios pesquisadores utilizando o software Excel 2013. Posteriormente, as variáveis foram analisadas, buscando na literatura embasamento para explicar a variação, muitas vezes exacerbada, da incidência em determinados subgrupos.

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente de acordo com a natureza das variáveis, sendo aplicada análise estatística descritiva, informando-se os valores percentuais dos dados analisados, que posteriormente foram organizados em tabelas. Para a criação de um banco de dados e elaboração dos gráficos e tabelas, os pesquisadores utilizaram os programas Excel e Microsoft Word 2013.

Quanto à revisão de literatura, realizou-se um levantamento dos artigos publicados nos bancos de dados Medline e no Lilacs. A pesquisa consistiu, primeiramente em decidir quais descritores seriam utilizados, desse modo, pesquisou-se no DeCS a palavra “Meningite”, sendo selecionados dentre os resultados os descritores “Meningite”. A seguir, pesquisou-se o termo “Epidemiológico”, sendo selecionado o descritor “Perfil de Saúde” e seus sinônimos. Os artigos encontrados após pesquisa nos bancos de dados tiveram seu título e resumo analisados, verificando-se se eram relevantes para a pesquisa e, nesse caso, foram posteriormente considerados na redação do trabalho.

4 | RESULTADOS

Sexo	2013	%	2014	%	2015	%	Total	%
Masculino	218	60,0	209	56,2	182	59,5	609	58,5
Feminino	145	40,0	163	43,8	124	40,5	432	41,5
Total	363	100,0	372	100,0	306	100,0	1041	100,0

TABELA 1 – Incidência de Meningite, por sexo, no Estado do Pará no período de 2013 a 2015.

FONTE: SINAN/SVS/MS, 2017.

Meses	2013	%	2014	%	2015	%	Total	%
<1	43	11,8	32	8,6	25	8,16	100	9,60
1-4	24	6,6	24	6,5	26	8,49	74	7,10
5-9	35	9,6	47	12,6	39	12,74	121	11,62
10-14	53	14,6	61	16,5	32	10,45	146	14,02
15-19	38	10,5	34	9,1	39	12,74	111	10,66
20-39	107	29,5	114	30,6	101	33	322	30,93
40-59	54	15,0	45	12,1	37	12,09	136	13,06
60-64	6	1,6	7	1,9	2	0,65	15	1,44
65-69	2	0,5	3	0,8	4	1,30	9	0,86
70-79	1	0,3	5	1,3	-	-	6	0,57
80 e +	-	-	-	-	1	0,32	1	0,09
Total	363	100,0	372	100,0	306	100,0	1041	100,0

TABELA 2 – Incidência de Meningite, por faixa etária, no Estado do Pará no período de 2013 a 2015.

FONTE: SINAN/SVS/MS, 2017.

Meses	2013	%	2014	%	2015	%	Total	%
Janeiro	37	10,19	27	7,26	29	9,47	93	8,93
Fevereiro	36	9,92	25	6,72	32	10,45	93	8,93
Março	40	11,1	28	7,52	47	15,36	115	11,04
Abril	35	9,64	31	8,33	32	10,45	98	9,41
Maio	35	9,64	38	10,21	44	14,37	117	11,23
Junho	22	6,06	38	10,21	54	17,64	114	10,95
Julho	24	6,61	37	9,94	51	16,66	112	10,75
Agosto	29	7,99	34	9,14	17	5,55	80	7,68
Setembro	32	8,81	21	5,56	-	-	53	5,09
Outubro	32	8,81	37	9,94	-	-	69	6,62
Novembro	20	5,50	31	8,33	-	-	51	4,9
Dezembro	21	5,78	25	6,72	-	-	46	4,41
Total	363	100,0	372	100,0	306	100,0	1041	100,0

TABELA 3 – Incidência de Meningite, por meses, no Estado do Pará no período de 2013 a 2015.

FONTE: SINAN/SVS/MS, 2017.

Mesorregião/IBGE	2013	%	2014	%	2015	%	Total	%
Belém - PA	291	81,28	310	84,69	249	84,69	850	83,49
Santarém - PA	9	2,51	6	1,63	11	3,74	26	2,55
Fora da Reg. Metrop.	58	16,20	50	13,66	34	11,56	142	14,34
Total	358	100,0	366	100,0	294	100,0	1018	100,0

TABELA 4 – Incidência de Meningite, de acordo com região metropolitana/RIDE de notificação, no Estado do Pará no período de 2013 a 2015.

FONTE: SINAN/SVS/MS, 2017.

Reg. Metrop.: Região Metropolitana

Etiologia	2013	%	2014	%	2015	%	Total	%
Em branco	1	0,27	2	0,53	2	0,65	5	0,48
MCC	10	2,75	7	1,88	15	4,9	32	3,07
MM	14	3,85	13	3,49	9	2,94	36	3,45
MM+MCC	5	1,37	8	2,15	5	1,63	18	1,72
MTBC	29	7,98	29	7,79	12	3,92	70	6,72
MB	79	21,76	91	24,46	70	22,87	240	23,05
MNE	71	19,55	43	11,55	34	11,11	148	14,21
MV	94	25,89	132	35,48	113	36,92	339	32,56
MOE	38	10,46	35	9,40	33	10,78	106	10,18
MH	2	0,55	1	0,26	1	0,32	4	0,38
MP	20	5,50	11	2,95	12	3,92	43	4,13
Total	363	100,0	372	100,0	306	100,0	1041	100,0

TABELA 5 – Incidência de Meningite, por etiologia, no Estado do Pará no período de 2013 a 2015.

FONTE: SINAN/SVS/MS, 2017.

MCC: Meningococcemia; MM: Meningite Meningocócica; MM+MCC: Meningite meningocócica+ Meningococcemia; MTBC: Meningite tuberculosa; MB: Meningite bacteriana; MNE: Meningite não especificada; MV: Meningite viral; MOE: Meningite por outras etiologias; MH: Meningite por *H. influenzae*; MP: Meningite por *S. pneumoniae*.

Etiologia	2013	%	2014	%	2015	%	Total	%
Em branco	2	0,55	-	0,53	1	0,65	3	0,28
Cultura	40	11,01	36	1,88	30	4,9	106	10,18
AG. Látex	4	1,10	3	3,49	1	2,94	8	0,76
Clínico	39	10,74	30	2,15	35	1,63	104	9,99
Bacterioscopia	22	6,06	30	7,79	15	3,92	67	6,43
Quimiocitológico	217	59,77	240	24,46	195	22,87	652	62,63
Clínico-epidemiológico	7	1,92	6	11,55	4	11,11	17	1,63
PCR-viral	4	1,10	1	35,48	-	36,92	5	0,48
Isolamento viral	1	0,27	-	9,40	-	10,78	1	0,09
Outra técnica	27	7,43	26	0,26	25	0,32	78	7,49
Total	363	100,0	372	100,0	306	100,0	1041	100,0

TABELA 6 – Incidência de Meningite, por critério confirmatório, no Estado do Pará no período de 2013 a 2015.

FONTE: SINAN/SVS/MS, 2017.

Ag. Látex: aglutinação pelo látex. PCR: Polymerase Chain Reaction.

Mesorregião/IBGE	2013	%	2014	%	2015	%	Total	%
Ign/branco	30	8,26	26	6,98	20	6,53	76	7,30
Alta	275	75,75	281	75,53	252	82,35	808	77,61
Óbito por meningite	50	13,77	58	15,59	33	10,78	141	13,54
Óbito por outra causa	8	2,20	7	1,88	1	0,32	16	1,53
Total	363	100,0	372	100,0	306	100,0	1041	100,0

TABELA 7 – Incidência de Meningite, de acordo com evolução clínica, no Estado do Pará no período de 2013 a 2015.

FONTE: SINAN/SVS/MS, 2017.

Ign: Ignorado.

5 | DISCUSSÃO

No presente estudo, as variáveis analisadas demonstraram tanto corroboração quanto discordância com demais artigos, indicando, em grande parte, dois fatores; a ainda infante notificação destes dados, muitas vezes insuficiente, e a necessidade de mais estudos acerca desta patologia, buscando-se abranger as diversas realidades que a permeiam, tal como esta pesquisa busca cumprir.

A primeira variável social a ser analisada se refere à incidência de acordo com o gênero sexual (**TABELA 1**), encontrou-se predominância de incidência no sexo masculino, como um todo e em cada ano analisado individualmente, totalizando 58,5% dos casos no período mencionado. Este dado está diretamente de acordo com Gonçalves et al (2014), que, em revisão sistemática, encontrou média de 56% de prevalência de meningite em homens, destacando que este achado se justifica, principalmente, pela maior exposição de jovens e adultos do sexo masculino a situações de risco relacionadas ao trabalho, como a construção civil, extração de petróleo, mineração e outras, nas quais as condições de confinamento e aglomeração favorecem a transmissão dos meningococos. Franco (2006) encontrou resultados similares ao analisar crianças internadas no Hospital Universitário João de Barros Barreto, sugerindo que a infecção predominantemente masculina não se correlaciona a aspectos anatômicos ou fisiopatológicos, mas sim à maior exposição, efeito similar ao encontrado quando se analisa a faixa etária.

A faixa etária total predominante no estudo foi de 20 a 39 anos (**TABELA 2**), correspondendo a 30,93% do total, resultado semelhante ao de estudo realizado por Dias et al (2017), abrangendo a região Norte entre os anos 2012 e 2015, no qual foi encontrado como principal faixa etária a de 20 a 39 anos, correspondendo à 27,68% dos casos de Meningite. Além disso, em seu estudo, constatou-se que apenas 9,47% dos casos ocorreram em menores de 19 anos, valor inferior ao deste estudo (10,66%). Isso evidencia mínima alteração, ao passar dos anos, das idades mais incidentes, além de demonstrar pouca diferença no que se refere às faixas etárias entre o estado do Para e o restante dos estados da região Norte.

Em outras localidades o padrão não se mostrou similar, em Curitiba a faixa etária mais incidente foi entre 1 a 5 anos (GONÇALVES, 2014). Em 2013, por exemplo, foram identificados 8.939 casos em crianças desde recém-nascidas até os 9 anos de idade, significando aproximadamente 47,8% dos 18.705 casos confirmados naquele ano. A doença também apresenta alta incidência em adultos de 20 a 59 anos, sendo 32,6% dos casos no ano de 2013, ou seja, 6.092 casos confirmados. No início da fase adulta o número de casos aumenta devido ao período

de imunização da vacina chegar ao fim, já que a vacinação ocorre normalmente na infância. Nos idosos, a incidência da meningite aparece menor do que em outras faixas etárias, porém vale ressaltar que devido a seu sistema imune ficar cada vez mais vulnerável, o agente etiológico pode se instalar de maneira mais fácil e rápida do que em um adulto, por exemplo. Foram encontrados, no ano de 2013, 1127 casos confirmados de meningite nos idosos (a partir dos 60 anos de idade), representando 6% do número total de casos diagnosticados no ano (RODRIGUES, 2015).

Ao se analisar a incidência de Meningite por meses (**TABELA 3**), observa-se que a doença sofre importante variação durante o período de chuvas, ocorrendo um aumento com a elevação dos índices de precipitação pluviométrica. Essa análise é corroborada, na seguinte pesquisa, pela maior incidência de meningite nos sete primeiros meses do ano, na faixa de 8,93% a 11,23%.

Este resultado não está de acordo com outros estudos da literatura realizados em Brasília, que demonstram maior incidência nos 3 últimos meses do ano. Nos quais a meningite não apresenta sazonalidade com picos definidos, sendo assim, os surtos podem ocorrer em qualquer estação do ano (RODRIGUES, 2015).

No Brasil, a doença é endêmica, ocorrendo durante todo o ano, apresentando casos esporádicos principalmente no inverno, com surtos e epidemias ocasionais. Segundo INVERSSON, na década de 70 ocorreram duas extensas epidemias na grande São Paulo, a primeira pelo meningococo sorogrupo C em 1971, e em 1974, pelo meningococo sorogrupo A, quando ainda persistia a primeira epidemia (SOUZA, 2011).

Na incidência de Meningite de acordo com a região metropolitana (**TABELA 4**), observou-se que há um predomínio na cidade de Belém se for comparado a Santarém e cidades fora da região metropolitana. Verifica-se maior proporção de casos na cidade de Belém com 83,49%, seguidos de 14,34% em cidades fora da região metropolitana e uma proporção inferior na cidade de Santarém com 2,55%.

Visto que poucos artigos ratificam os achados mencionados acima se pode inferir que essa maior incidência deve-se a maior presença de fatores de risco na região metropolitana, tais como maior conglomerado populacional bem como quadros epidêmicos. De forma similar, cidades fora da região metropolitana seriam focos de infecções relativamente maiores por menor infraestrutura, bem como baixa escolaridade e serviços de saúde.

Ao que se refere a etiologia da infecção os resultados encontrados na literatura muito se assemelham aos do presente estudo (**TABELA 5**). Nesse estudo, observou-se maior prevalência de Meningite viral (32,56%) em relação a outras etiologias. A etiologia viral foi a que apresentou maior frequência para todos os anos, representando 25,89% em 2013, 35,48% em 2014 e 36,92% em 2015. A segunda etiologia com maior incidência em 2013, 2014 e 2015 foi a bacteriana

perfazendo 21,76%, 24,46% e 22,87% respectivamente.

De uma maneira geral a meningite viral é mais frequente que a meningite bacteriana, porém menos grave, sendo que um grupo de vírus chamados enterovírus constitui a causa mais comum deste tipo de meningite, e encontram-se na garganta e fezes de pessoas infectadas. Estes vírus têm maior possibilidade de serem disseminados quando as pessoas não lavam as mãos antes das refeições, após a utilização das instalações sanitárias, ou depois de manusear fraldas de crianças ou objetos sujos. Podem também ser transmitidos por contato íntimo, comum entre membros de uma mesma família (LABIAK, 2007).

Em relação a critério confirmatório (**TABELA 6**) o mais predominante e quimiocitológico (62,63%) com um total de 652 diagnósticos de 1041 casos confirmados, seguido do método de diagnóstico por cultura com 10,18% e clínico com 9,99%.

Atualmente, existem diversas formas de se realizar o diagnóstico da doença. Entre eles, método mais utilizado em 61,5% das vezes no ano de 2013 foi o quimiocitológico, representando 11.409 diagnósticos do total de 18.705 casos confirmados, seguido do método de diagnóstico por cultura, para se identificar o tipo da bactéria, e clínico, utilizados em 12,8% e 9,9% das vezes, respectivamente (RODRIGUES, 2015).

Segundo a evolução clínica (**TABELA 7**) observou-se que a maioria dos pacientes recebeu alta chegando a 77,61% do total no presente estudo. Em relação a análise dos dados de pacientes por ano encontrou-se que 75,75% (2013), 75,53% (2014) e 82,35% (2015) receberam alta. A segunda maior proporção foi em óbitos por meningite com um total de 13,54%.

No Paraná, no período de 1992 a 2001, verificou-se que a meningite meningocócica além de apresentar alta incidência, foi a que apresentou maior letalidade anual média com 19,5% de óbitos. Nesta investigação, houve relato de cura em 94,61% dos casos em 2001, 82,76% em 2002, 92,96% em 2003, 86,67% em 2004 e em 2005. No entanto, a letalidade foi de 5,39% em 2001, 17,24% em 2002, 7,04% em 2003 e 13,33% em 2004 e 2005. No entanto, mais de 70% desses casos foi por meningite viral, sugerindo que este tipo de meningite não é a mais letal. Em Santa Catarina, a letalidade média foi de 12,6% entre 2000 a 2004, sendo que em 2002 houve aumento da incidência das meningites virais. No Amazonas, no ano de 2004, a taxa de letalidade média foi de 10,4% (LABIAK, 2007).

6 | CONCLUSÃO

O presente estudo, ao analisar 1041 casos de meningite quanto ao perfil epidemiológico no estado do Pará nos anos de 2013 a 2015, constatou o predomínio

do sexo masculino, da faixa etária de 20 a 39 anos, resultado decorrente da maior exposição à fatores de risco para esses grupos. A incidência da doença foi significativa nos meses de janeiro a maio, que correspondem ao período de elevação dos índices de precipitação pluviométrica, e na Região Metropolitana de Belém, em função de possuir maior conglomerado populacional. Quanto à etiologia, verificou-se a predominância de etiologia viral, que gera uma forma mais branda da doença se comparado à bacteriana que ocupou o segundo lugar. O critério confirmatório mais utilizado foi o quimiocitológico, com a maior parte dos pacientes recebendo alta na evolução clínica.

Portanto, para o combate a essa doença é essencial a incorporação de atividades de educação em saúde nas comunidades, destacando o papel da atenção básica, assim como a maior atenção aos fatores de risco relacionados a condições de moradia e infraestrutura sanitária, os quais são determinantes na transmissão dessa infecção. Dessa forma, a coleta e análise de informações como as obtidas no presente estudo são importantes pois proporcionam conhecimento acerca da atual situação da meningite no estado do Pará, contribuindo assim para direcionar com maior embasamento ações e políticas públicas a fim de atuar na prevenção de doenças, promoção de saúde e geração de qualidade de vida à população do estado.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Informações de saúde (TABNET) – Epidemiológicas e morbidade**. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/meninpa.def>>. Acesso em: 29 nov 2017.

CREPALDI, P.I.S. et al. **Estudo epidemiológico e clínico sobre meningite em adultos no setor de emergência em São Paulo**. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. v.59, n.1, p.1-6. 2014.

DIAS, F.C.F. et al. **Meningite: aspectos epidemiológicos da doença na região norte do Brasil**. Revista de Patologia do Tocantins 2017; 4(2): 46-49.

SOUZA, D.A.G. et al. **Estudo retrospectivo da meningite meningocócica no estado de São Paulo**. Revista UNILUS Ensino e Pesquisa v. 8, n. 15, jul./dez. 2011.

FERREIRA, José Henrique dos Santos et al. **Trends and epidemiological aspects of bacterial meningitis in children**. Jnuol. v. 9, n. 7, p. 8534-8541, abr. 2015. ISSN 1981-8963.

FILHO, P.L.R.A.; MONTEIRO, S.G. **Perfil epidemiológico do surto de doença meningocócica na regional de saúde de Balsas-MA, 2012**. Rev. Investig, Bioméd. v.7, p.64-75, 2015.

FRANCO, M.C.A. et al. **Prevalência de meningite em crianças no hospital universitário João de Barros Barreto, período de 1995 a 2004**. Revista Paraense de medicina V.20 (1) janeiro - março 2006.

GONÇALVES, P.C.Z. et al. **Perfil epidemiológico das meningites meningocócicas nos últimos 11**

anos em Curitiba-PR. Rev. Med. Res. v.16, n.2, p.113-121, abr./jun.2014.

GUIMARÃES, I.L.B.; GUIMARÃES, M.L.B.; MOREIRA, A.C.A. **Perfil epidemiológico da meningite em crianças**. Renome. v.3, n.1, p.1-7. 2014.

KUMAR,V; ABBAS, A. K; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran:Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

LABIAK, V.B.L. et al. **Aspectos epidemiológicos dos casos de meningite notificados no município de Ponta grossa – PR, 2001-2005**. Cogitare Enferm 2007 Jul/Set; 12(3):306-12.

PURICELLI, R.C.B.; KUPEK, E.; BERTONCINI, R.C.C. **Controle de surto de meningite meningocócica do sorogrupo C no Município de Corupá, Santa Catarina, Brasil, com ações rápidas e efetivas de vigilância epidemiológica e imunização**. Cad. Saúde Pública. v.20, n.4, p.959-967. 2004.

THIGPEN M.C. et al. **Emerging Infections Programs Network; Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007**; N Engl J Med. 2011;364(21):2016.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ÓBITOS POR SEPSE EM IDOSOS NO ESTADO DO PARÁ ENTRE 2000 A 2016

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 02/01/2020

Polyana Nathércia Vale da Luz

Universidade do Estado do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/9164677523226479>

André Luiz Nunes da Silva Carlos

Universidade do Estado do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/3153817284734833>

Andréa Luzia Vaz Paes

Universidade do Estado do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/4364540186589331>

Anna Flávia Altieri Lobo dos Santos

Universidade do Estado do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/3720299269481882>

Bruna Nunes Costa

Universidade do Estado do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/2561392357938199>

Danielle Moreno Fernandes Furtado

Universidade do Estado do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/5918865074454181>

Danilo Jun Kadosaki

Universidade do Estado do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/7555394465348994>

Heruenna Castro da Silva Conceição

Universidade do Estado do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/5100319316213436>

João Vitor da Costa Mangabeira

Universidade Federal do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/3793903541662970>

Thalles Ricardo Melo de Souza

Universidade do Estado do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/0495241703139374>

Letícia da Cunha Andrade

Universidade do Estado do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/8265741170095922>

Luiz Carlos Sousa de Castro

Universidade do Estado do Pará, Graduando de Medicina, Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/4316523139102279>

RESUMO: **Introdução:** A Sepse é uma síndrome extremamente prevalente com elevada morbimortalidade e altos custos aos serviços de saúde. **Objetivo:** Analisar o perfil epidemiológico de óbitos por Sepse em idosos no estado do Pará entre 2000 a 2016. **Método:** Trata-se de um estudo transversal, quantitativo

e descritivo, os dados foram obtidos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram analisados dados referentes aos óbitos por Sepse em idosos no estado do Pará no período de 2000 a 2016. **Resultados:** Encontrou-se um total de 3.834 casos de óbitos por Sepse em idosos no estado do Pará no período estudado. No que tange à faixa etária, observou-se: entre 60 a 69 anos 1.139 óbitos (29,7%); 70 e 79 anos 1.309 (34,14%) óbitos; 80 anos/mais 1.386 (36,16%) óbitos. Quanto ao sexo: 1846 (48,15%) **óbitos** no sexo feminino e 1.988 **óbitos** (51,85%) no sexo masculino. Em relação aos óbitos por etnia: 12 ocorreram em (0,31%) indígenas; 16 (0,41%) em amarelos; 144 (3,75%) em Ignorados; 291 (7,58%) em pretos; 909 (23,70 %) em brancos; e 2.642 (68,90%) em pardos. No que se refere aos óbitos por Regiões de Saúde (CIR): Metropolitana II 40 (1,04%); Marajó II 46 (1,19); Marajó I 50 (1,30%); Tapajós 50 (1,30%); Lago de Tucuruí 98 (2,55%); Araguaia 99 (2,58%); Tocantins 107 (2,79%); Xingu 112 (2,92%); Rio Caetés 186 (4,85%); Carajás 199 (5,19%); Metropolitana III 248 (6,46%); Baixo Amazonas 448 (11,68%); Metropolitana I 2.163 (56,41%). **Conclusão:** Constatou-se uma maior taxa de mortalidade a partir dos 80 anos de idade, no sexo masculino, com maiores índices na população parda. Em se tratando das regiões de saúde, a Metropolitana I composta por Ananindeua, Belém, Benevides e Marituba apresentou maior mortalidade, evidenciando a necessidade de uma intervenção assertiva nos serviços de saúde dessas localidades.

PALAVRAS-CHAVE: Sepse, óbitos, perfil epidemiológico, idosos.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF SEPSIS DEATH IN ELDERLY PEOPLE IN THE STATE OF PARÁ BETWEEN 2000 TO 2016

ABSTRACT: Introduction: Sepsis is an extremely prevalent syndrome with high morbidity and mortality and high costs to health services. **Objective:** To analyze the epidemiological profile of deaths from sepsis in the elderly in the state of Pará between 2000 and 2016. **Method:** This is a cross-sectional, quantitative and descriptive study. Data were obtained from the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS). Data referring to deaths from sepsis in the elderly in the state of Pará from 2000 to 2016 were analyzed. **Results:** A total of 3,834 cases of death from sepsis in the elderly in the state of Pará were found during the study period. Regarding the age group, it was observed: between 60 and 69 years old 1,139 deaths (29.7%); 70 and 79 years old 1,309 (34.14%) deaths; 80 years / more 1,386 (36.16%) deaths. Regarding gender: 1846 (48.15%) deaths in females and 1,988 deaths (51.85%) in males. Regarding deaths by ethnicity: 12 occurred in (0.31%) indigenous people; 16 (0.41%) in yellows; 144 (3.75%) in Ignored; 291 (7.58%) in blacks; 909 (23.70%) in whites; and 2,642 (68.90%) in browns. Regarding deaths by Health Region (CIR): Metropolitana II 40 (1.04%); Marajó II 46 (1.19); Marajó I 50 (1.30%); Tapajós 50 (1.30%); Tucuruí Lake 98 (2.55%); Araguaia 99 (2.58%); Tocantins 107 (2.79%); Xingu 112 (2.92%);

Caetés River 186 (4.85%); Carajas 199 (5.19%); Metropolitan III 248 (6.46%); Lower Amazon 448 (11.68%); Metropolitan Area I 2,163 (56.41%). **Conclusion:** There was a higher mortality rate from 80 years of age, in males, with higher rates in the brown population. In terms of health regions, Metropolitana I, composed of Ananindeua, Belém, Benevides and Marituba, presented higher mortality, highlighting the need for an assertive intervention in the health services of these locations.

KEYWORDS: Sepsis, deaths, epidemiological profile, elderly.

1 | INTRODUÇÃO

A Sepsis pode ser definida como uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) de causa infecciosa e etiologia multifatorial, sendo associada à grande parte dos óbitos intra-hospitalares, bem como elevados índices de morbidade e custos para o tratamento. Essa patologia é caracterizada por progressão rápida de lesões em órgãos alvos e manifestações clínicas variadas, sendo principalmente evidenciada em pacientes imunossuscetíveis (MARTINS et al, 2014).

No Brasil, há aproximadamente 670 mil casos de Sepsis por ano, os quais 44,8% evoluem para o óbito, contudo, estudos quanto a sua prevalência ainda são escassos, principalmente nas regiões Norte e Nordeste (ILAS, 2015). Muitos fatores contribuem para essa tendência, como aumento da população, assim como da expectativa de vida, que subiu de 65,3 anos, em 1990, para 71,5 anos, em 2013, incrementando a população suscetível (ZAMPIERI et al, 2017).

Acrescido a esse fato, é válido ressaltar que a maior suscetibilidade predominante na população senil se dá em virtude da depreciação natural do sistema imune, como, por exemplo, alteração na imunidade inata como redução do mecanismo de fagocitose, da quimiotaxia de polimorfonucleares, e redução na atividade de células natural Killer (NK)). Ademais, a presença de outras comorbidades também comprometem suas defesas naturais (SILVA e KOIKE, 2013).

Ademais, o número de pacientes idosos ≥ 65 anos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, com sepsis grave e choque séptico tem crescido exponencialmente. Essa população de idosos é caracterizada por aumento da prevalência de doenças crônicas, comorbidades, debilidade e diversos comprometimentos funcionais. Desse modo, é necessário que ocorra uma atenção especial a essa faixa etária, tendo em vista os desfechos negativos relacionados a essa patologia (LOBO et al, 2019).

2 | OBJETIVO

2.1 Objetivo Primário:

Analisar o perfil epidemiológico de óbitos por Sepse em idosos no estado do Pará entre 2000 a 2016.

2.2 Objetivo Secundário:

Verificar a relação entre a faixa etária, sexo, etnia, escolaridade e estado civil com os óbitos por Sepse no Pará;

Analisar a distribuição dos óbitos por Sepse em idosos nas microrregiões IBGE;

Evidenciar os locais de ocorrência dos óbitos por Sepse em idosos no Pará no período em questão.

3 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e descritivo quanto ao perfil epidemiológico de óbitos por sepse em idosos do estado do Pará. A presente pesquisa foi realizada de acordo com os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitando as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da resolução n^o 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Por se tratar de dados oriundos do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), não foi necessário a aprovação no comitê de ética em pesquisa.

A população deste estudo compreende 3.834 casos notificados de óbitos de idosos por sepse no DATASUS, que ocorreram no estado do Pará no período de 2000 a 2016. Foram incluídos os casos de óbitos por sepse em idosos, de ambos os sexos, notificados, registrados, confirmados e residentes do estado do Pará. Foram excluídos os casos com inconsistências, redundâncias e incompletudes de notificações apresentadas no sistema.

Todos os dados adquiridos do presente estudo foram levantados em fontes secundárias oficiais das bases de dados do DATASUS e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). As informações referentes ao: sexo, faixa etária, raça, estado civil, microrregião IBGE, escolaridade e local de ocorrência dos casos, referente ao período estipulado da pesquisa foram enviadas para o banco de dados dos pesquisadores e avaliadas pelo orientador.

Em seguida, foram estratificados em um banco de dados do programa Excel 2016, Word 2016, e Epi Info, e posteriormente, representados em forma de tabelas

e gráficos por meio do programa Excel 2016 para análise de forma quantitativa. Foi utilizada a estatística descritiva para obter os resultados da pesquisa.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Organização Mundial da Saúde reconheceu em 2017 a Sepse como prioridade em Saúde devido ao seu atual impacto global e às falhas detectadas na sua prevenção, tratamento e diagnóstico (CARVALHO, 2018). A Sepse acomete pessoas de todas as faixas etárias e gêneros, apesar dos avanços tecnológicos e terapêuticos, está relacionada à elevada prevalência de óbitos (MARIANSDATTER et al., 2016).

Nesse aspecto, no Brasil, observa-se uma tendência para altas taxas de mortalidade em relação a outros países, havendo ainda diferenças internas entre as regiões do país, onde se verifica taxas mais elevadas nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste em detrimento das regiões Sul e Sudeste (CORDEIRO, 2015).

Na presente pesquisa observou-se, que os idosos com idade entre 70 a 79 anos, e com idade igual ou superior a 80 anos concentram os maiores índices de óbitos, respectivamente, 1.309 (34,14%) e 1.386 (36,16%), nessa população. Essa constatação vai de encontro aos achados de Cardoso e Kale (2016) que afirmaram haver nas Declarações de Óbito maior frequência, (58,9%) e (68,4%) dos casos em pessoas com 70 anos ou mais, e apenas (15,3%) e (9,7%), respectivamente, na faixa etária com menos de 50 anos.

No que se refere à etnia 2.642 (64,21%) eram pardos. Nesse contexto, em um estudo realizado por Cordeiro (2015) em Belém do Pará, observou-se que do total dos pacientes internados por sepse em uma UTI (75,44%), eram do grupo negro. Essa categoria inclui indivíduos de cor parda e negra, porém não houve uma associação significativa nem com o desfecho óbito e nem com a evolução do quadro séptico. Assim, não se pode desprezar que os polimorfismos genéticos, como marcadores específicos de grupos raciais possam atuar predispondo os indivíduos à ocorrência ou a uma maior gravidade de quadros sépticos (BERKOWITZ ; MARTIN, 2007).

Ademais, quanto ao sexo 1.988 (51,85%), houve predominância do sexo masculino. Isso também ocorreu na pesquisa de Santos. et al (2016) que encontrou um resultado semelhante em uma Unidade de Terapia Intensiva no estado de São Paulo. No estudo de Silva. et al. (2004) no Sul e Sudeste do país, na análise de uma coorte de 1383 pacientes, de UTI identificou-se que (58,7%) eram do sexo masculino. Ademais, outros estudos brasileiros também evidenciam essa característica (GIACOMINI. et al 2015).

No que corresponde ao estado civil dos indivíduos analisados, grande parte eram casados (40,19%). Todavia, este achado diverge do proposto por Bonfada et al (2017), no qual aponta a falta de união estável como um dos fatores predisponentes a menor sobrevida de idosos internados em leitos de UTI por sepse.

Em relação às microrregiões IBGE, o município de Belém obteve mais da metade dos casos de óbitos por sepse em idosos, perfazendo um total de 2.163 (56,41%). Segundo o ILAS (2015), este resultado já era esperado haja vista o alto nível de complexidade para o manejo adequado dessa patologia e a necessidade de leitos de UTI, com infraestrutura adequada e equipe profissional capacitada, tipo de assistência a qual é encontrada principalmente nas capitais.

Ademais, quanto ao local de ocorrência dos óbitos, o âmbito hospitalar obteve os maiores índices 3.490 (91,02%). Tal resultado diverge ao encontrado por Palomba et al (2015), que ao realizar uma análise comparativa da sobrevida de idosos e não idosos com sepse grave ou choque séptico ressuscitados demonstrou não haver grandes diferenças quanto à taxa de mortalidade após o 28º dia de internação entre não idosos e idosos. Entretanto, no mesmo estudo os autores defendem que há uma prevalência diagnóstica em indivíduos com idade superior a 65 anos em unidades de emergência, UTIs e locais de assistência intermediária, além de que estes apresentam uma média de permanência hospitalar superior a indivíduos não senis.

Por fim, quanto ao grau de escolaridade, grande parte dos óbitos foi referida em indivíduos sem nenhuma escolaridade 1.109 (28,92%) ou que concluíram até 3 anos de estudo 1.012 (26,39%). Resultados semelhantes foram obtidos por Silva e Koike (2013) em uma pesquisa quanto à ocorrência de óbitos por sepse em idosos no estado de São Paulo, no qual apresentou uma prevalência de 37% em indivíduos com baixa escolaridade, o que levou aos autores pressuporem que estes também possuíam baixa renda, relacionando os baixos níveis socioeconômicos à suscetibilidade imunológica devido ao déficit proteico, apontando tais fatores como predisponentes à letalidade por sepse.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Sepse é um agravo de saúde pública que ocasiona gastos exorbitantes ao sistema de saúde e traz graves complicações, levando rapidamente o paciente a óbito. No Brasil, muitos fatores estão envolvidos com os desfechos negativos da doença, entre eles estão o desconhecimento entre os profissionais de saúde, principalmente médicos e enfermeiros, sobre os sinais de alerta de gravidade associados a quadros infecciosos fazendo com que esses pacientes sejam reconhecidos tardiamente.

Nesse contexto, segundo o DATASUS (2016), o Pará apresentou uma total de 9.516 óbitos por septicemia destes (40,29%) ocorreram na população idosa, sendo este um público que se encontra bastante vulnerável. Constatou-se que houve uma maior taxa de mortalidade a partir dos 80 anos de idade, período em que o indivíduo encontra-se mais suscetível às mudanças funcionais de seu organismo. Em se tratando do sexo e etnia, o óbito foi mais prevalente no sexo masculino e em indivíduos pardos.

Ao se pesquisar as microregiões IBGE observou-se que a Metropolitana I composta por Ananindeua, Belém, Benevides e Marituba apresentou o maior índice de mortalidade por Sepse. Quanto ao local de falecimento, notou-se que a maioria dos casos ocorreu em hospitais, evidenciando a necessidade de uma intervenção precoce e assertiva nos serviços de saúde dessas localidades.

Ademais, é válido ressaltar que por este estudo utilizar dados secundários, estes podem não ser totalmente fidedignos à realidade. Desse modo, seus resultados podem ter sido subestimados por subnotificação e/ou erros na causa mortis.

REFERÊNCIAS

BERKOWITZ, D.M.; MARTIN, G.S. **Disparities in sepsis: what do we understand?** *Crit Care Med.* v. 35, n. 3, p. 958-1018, 2007.

BONFADA, D. **Análise da sobrevida de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva.** *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.* v.20, n.2, p. 198 – 206, 2017.

CARDOSO, B.B.; KALE, P.L. **Codificação da sepse pulmonar e o perfil de mortalidade no Rio de Janeiro, RJ.** *Rev Bras Epidemiol.* v.19, n. 3, p. 609-620, jul-set, 2016.

CARVALHO, TF. **Desenvolvimento de método molecular em plataforma lab-on-a-chip para diagnóstico de micro-organismos associados à sepse.** 2018. 86F. Tese (Mestrado em Biociências e Biotecnologia). Curitiba: Instituto Carlos Chagas.

CORDEIRO, F.G. **Caracterização clínico-epidemiológica da Sepse em pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público em Belém-Pa.** 2015. 79 F. Tese (Mestrado em Biologia). Belém: Universidade Federal do Pará-Instituto de Ciências Biológicas.

DATASUS. **Departamento de Informação do Sistema Único de Saúde. Informações de Saúde.** 2016. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>

GIACOMINI, M.G. et al. **Choque séptico: importante causa de morte hospitalar após alta da unidade de terapia intensiva.** *Rev Bras Ter Intensiva.* v 27, n. 1, p.51-56, 2015.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. **Sepse: um problema de saúde pública.** Brasília , 2015. 90p.

LOBO, S.M.et al. **Mortality due to sepsis in Brazil in a real scenario: the Brazilian ICUs Project.** *Rev Bras Ter Intensiva.* v. 31, n. 1, p. 1-4, 2019.

MARIANSDATTER S.E. et al. **Differences in reported sepsis incidence according to study**

design : a literature review. BMC Medical Research Methodology.v. 16, n. 1:p. 137, 2016.

MARTINS, H. S. et al. **Emergências clínicas: abordagem prática** . 9ª ed. Barueri (SP): Manole, 2014.

PALOMBA, H. et al. **Análise comparativa da sobrevida de idosos e não idosos com sepse grave ou choque séptico ressuscitados. Einstein.** v. 13, n. 3, p 357 -363, 2015.

SANTOS, A.M. et al. **Sepse em adultos na unidade de terapia intensiva: características clínicas.** Arq Med Hosp Fac Cienc Med.v. 61, p. 3-7, 2016.

SILVA, E.et al. **Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study).** Crit Care. v.8, n. 4, p. 251-310, 2004.

SILVA, V.; KOIKE, M. K. **Mortalidade da Sepse em São Paulo: Investigando a Ocorrência em Idosos. Gestão, Educação e Promoção de Saúde.** 2013. Disponível em: http://www.convibra.com.br/upload/paper/2013/78/2013_78_5990.pdf

Zampieri, FG. et al. **The Epimed Monitor ICU Database: a cloud-based national registry for adult intensive care unit patients in Brazil.** Rev Bras Ter Intensiva. v.29, n.4, p. 418-426, out-nov, 2017.

PRÉ-NATAL: FERRAMENTA INDISPENSÁVEL NO ENFRENTAMENTO DO ZIKA VÍRUS

Data de aceite: 02/04/2020

Thiago Gomes de Oliveira

Instituto Leônidas & Maria Deane ILMD FIOCRUZ
Amazônia

Maria Francisca da Silva Amaral

Universidade Federal do Amazonas UFAM

Sâmara da Silva Amaral

Universidade Federal do Amazonas UFAM

Gabriella Martins Soares

Universidade Federal do Amazonas UFAM

Amanda Tavares da Silva

Universidade Federal do Amazonas UFAM

Paulo Roberto Bonates da Silva

Instituto Leônidas & Maria Deane ILMD FIOCRUZ
Amazônia

Flor Ernestina Martinez Espinosa

Instituto Leônidas & Maria Deane ILMD FIOCRUZ
Amazônia

Eline Naiane de Freitas Medeiros

Universidade Federal do Amazonas UFAM

André de Souza Santos

Universidade Nilton Lins UNL

Antonia Honorato da Silva

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de
de São Paulo FCMSCSP

Graciela Marleny Rivera Chavez

Universidade Estadual do Amazonas UEA

1 | INTRODUÇÃO

Início de 2015, em informes divulgados pelas entidades e órgãos de saúde, registra à ocorrência do primeiro surto do *Zika* Vírus *ZIKV* no Brasil. Os impactos dessa arbovirose chama atenção para o mais importante grupo de riscos, as gestantes. As condições climáticas e ambientais favoráveis para transmissão vetorial é um fator agravante, sabendo-se do maior grupo de risco leva-se em consideração também a transmissão sexual e congênita, assim sendo, as repercussões maternas e perinatais descritas em literaturas. Problema grave de saúde pública, compromete a gestante, feto/concepto, a depender do grau da lesão, a família como elo mais próximo e todo o sistema de saúde que deverá adaptar-se a uma geração com sequelas do *ZIKV*. Reconhecer a magnitude do problema é fundamental para sensibilizar a equipe multiprofissional na inserção da temática na atenção ao pré-natal. Por se tratar de um surto recente no país, e a semelhança clínica com outras arboviroses, o que pode dificultar retardando o diagnóstico, a devida capacitação profissional no manejo de *ZIKV* em gestantes é essencial, além da percepção

das questões psicoemocionais vivenciadas, caracterizando um cuidado integrado e humanizado.

1.1 OBJETIVO

Determinar a importância do pré-natal no enfrentamento do *ZIKV* na gestação.

2 | METÓDO

Estudo qualitativo, em uma Unidade Básica de Saúde UBS, referência no manejo de *ZIKV*, na cidade de Manaus no período do surto.

3 | RESULTADOS

Há grandes avanços na desmitificação do *ZIKV* na gestação. Ao mesmo tempo muitas lacunas a esclarecer na patogenicidade e principalmente nas diversas alterações materna, ainda desconhecidas. No que tange a importância da inserção da temática no pré-natal como problema de saúde pública, faz-se necessário trabalhar as medidas de prevenção, levando em consideração, as variáveis. A avaliação clínica dos sinais e sintomas, e até relatos pelas gestantes nas consultas de pré-natal, oferta subsídios para um possível diagnóstico clínico e conseqüentemente encaminhamento para um atendimento de referência, ainda gerando dados de notificação e controle da infecção no país. Todos os anseios e dúvidas vividos em decorrência do *ZIKV* que ameaça o desfecho fisiológico da gestação idealizado, poderão ser apresentados nas consultas de pré-natal, afim de mitigar os impactos de ordem emocional gerados pela ameaça dessa arbovirose, garantindo empoderamento e resiliência no processo.

4 | CONCLUSÃO

Portanto, as condições climáticas e ambientais favoráveis para a reprodução, disseminação do *ZIKV* no país não pode subestimada. Ressalta-se a importância da devida capacitação dos profissionais envolvidos no pré-natal garantindo a integralidade, equidade e efetividade na assistência. A importância do pré-natal com enfoque no *ZIKV* como grave problema de saúde pública vem se mostrando uma ferramenta indispensável na prevenção, controle da infecção e diminuição dos impactos clínicos, psicoemocionais que circundam o universo gravídico sob ameaça do *ZIKV*.

PREVALÊNCIA DE RESUMOS ESTRUTURADOS DE UM PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA PARASITÁRIA DE UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 02/02/2020

Ana Carla Costa Azevedo

Universidade do Estado do Pará, Medicina

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/9268647108096761>

<https://orcid.org/0000-0002-7193-6178>

Allana Moura de Araújo

Universidade do Estado do Pará, Medicina

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/8308404856899538>

Murilo da Silva Rodrigues

Universidade do Estado do Pará, Medicina

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/5394048251806843>

Paula Gabriela Nascimento Gonçalves

Universidade do Estado do Pará, Medicina

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/5093325374397422>

Murilo Brandão Pimenta

Faculdade Metropolitana da Amazônia, Medicina

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/2093194510870490>

Arilson Lima da Silva

Universidade do Estado do Pará, Medicina

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/7122705569355188>

Regis Bruni Andriolo

Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/1205071530087205>

Brenda Nazaré Gomes Andriolo

Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Belém – Pará

<http://lattes.cnpq.br/8839044871234164>

RESUMO: INTRODUÇÃO: o crescimento da produção científica requer atenção a mecanismos facilitadores de busca bibliográfica. Assim, um dos elementos que merecem destaque é o resumo, sendo o estruturado mais vantajoso. **OBJETIVO:** estimar prevalência de resumos de dissertações de mestrado que atendem as recomendações do Comitê Internacional de Editores Revistas Médicas (ICMJE) quanto à presença de resumos estruturados; analisar variáveis: tipo de trabalho; ano(s) de realização do estudo; local de realização; temática; tipo de estudo; população de estudo; achado; disseminação; *qualis* da revista e formação acadêmica do pesquisador. **MÉTODO:** estudo transversal e descritivo, no qual foram incluídas 97 teses e dissertações de pós-

graduação presentes no acervo Universidade do Estado do Pará. **RESULTADOS:** Foram analisados 97 trabalhos, sendo todos incluídos na amostra do estudo, sendo 90 dissertações de mestrado e 7 teses de doutorado. Do total, 82,47% não apresentou resumo estruturado. O período de maior produção foi 2012 e 2014. O local de realização da maioria dos estudos foram Belém e estado do Pará. Os temas mais prevalentes foram Arboviroses, Hanseníase e Leishmaniose. 26,8% foram do tipo transversal. 70% não foram publicados. Dos que foram publicados, 34% foram em revistas de *qualis* B1. 30,9% dos pesquisadores eram formados em Biologia. **CONCLUSÃO:** Houve baixa prevalência de resumos estruturados, o que pode ser explicado pelo fato de o programa de pós-graduação não exigir a divisão estruturada. A maioria dos estudos analisados não foram publicados, visto que o hábito de estruturar resumos é uma das variáveis que aumenta a taxa de citação dos artigos. Houve alta prevalência de estudos sobre Leishmaniose, Hanseníase e Arboviroses^{3/4} doenças prevalentes no Norte brasileiro. Recomenda-se a adoção por parte do PPG/BPA- UEPA de concordância com os critérios das revistas de alto fator de impacto para que haja maior qualidade ao reportar os estudos, aumentando a clareza dos artigos desenvolvidos.

PALAVRAS-CHAVE: Metodologia, Avaliação, Títulos de assuntos médicos, Estudos Transversais.

PREVALENCE OF STRUCTURED ABSTRACTS OF A GRADUATE PROGRAM IN PARASITARY BIOLOGY OF A PUBLIC UNIVERSITY: A CROSS-STUDY STUDY

ABSTRACT: INTRODUCTION: The growth of scientific production requires attention to facilitators of bibliographic search. So, one of the elements that should be evinced is the summary, being the most advantageous the structured. **OBJECTIVE:** To estimate the prevalence of master's dissertation abstracts that meet the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) regarding the presence of structured abstracts; analyze variables: type of article; year(s) of study; place of performance; thematic; type of study; the population studied; findings; dissemination; *qualis* of the journal and academic background of the researcher. **METHOD:** cross-sectional and descriptive study, which were included 97 postgraduate theses and dissertations present in the State University of Pará collection. **RESULTS:** 97 papers were analyzed, all of which were included in the study sample, being 90 master's dissertations and 7 doctoral thesis. Of the total, 82.47% did not have a structured summary. The period of greatest production was 2012 and 2014. Most studies were conducted in Belém and Pará state. The most prevalent subjects were Arboviroses, Leprosy and Leishmaniasis. 26.8% were cross-sectional studies. 70% were not published. Of those that were published, 34% were in journals of *qualis* B1. 30.9% of the researchers were graduated in Biology. **CONCLUSION:** There was a low prevalence

of structured abstracts, which may be explained by the fact that the graduate program does not require structured division. Most of the analyzed studies were not published, since the habit of structuring abstracts is one of the variables that increases the citation rate of articles. There was a high prevalence of studies on Leishmaniasis, Leprosy and Arbovirose prevalent diseases in the North of Brazil. It is recommended that PPG / BPA-UEPA adopt the criteria of the high impact factor journals in order to have higher quality when reporting the studies, increasing the clarity of the articles developed.

KEYWORDS: Methodology, Evaluation, Medical Subjects Titles, Cross-Sectional Studies.

1 | INTRODUÇÃO

Os trabalhos de pós-graduação e o aumento da publicação de artigos científicos são fatores fundamentais para o desenvolvimento e atualização da comunidade científica. O número total de artigos biomédicos aumentou de cerca de 100.000 em 1951 para cerca de 800.000 em 2009 (KARLBERG, 2010). A MEDLINE, base de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA, por exemplo, tem, em seu principal banco de dados, mais de 22 milhões de referências, ao qual 2.000 a 4.000 referências são adicionadas todos os dias (NLM, 2015).

O conhecimento técnico-científico em saúde tem nos periódicos o seu principal meio de publicação, com controle de qualidade exercido, entre outros, pela sua indexação em bases de dados bibliográficos que registram, por meio de artigos científicos e outros tipos de textos, o conhecimento público atualizado e acumulado ao longo dos anos (PACKER; TARDELLI; CASTRO, 2007).

Apesar disso, esse contínuo crescimento de publicações biomédicas impõe aos pesquisadores uma série de obstáculos na busca de literatura relevante. A busca se torna ainda mais difícil para leigos, acadêmicos e pesquisadores que possuam escassa experiência, o que torna laborioso o acesso à literatura específica (FRAZIER et al., 2015). Tendo em vista esta problemática, faz-se necessário que os autores facilitem o achado de seus estudos, uma vez que é o acesso da comunidade científica que torna real a contribuição de uma publicação científica (TEIXEIRA et al., 2012).

O resumo é uma das partes principais de um artigo publicado. Ele é um dos primeiros elementos com os quais os leitores se deparam, de forma que se porta como um filtro inicial de busca de literatura. Além disso, é, muitas vezes, um das únicas informações de livre acesso a todos, o que torna fundamental a boa construção dos elementos, com palavras claras e que passem todas as informações iniciais necessárias (CALS e KOTZ, 2013).

O resumo deve passar uma ideia em poucas palavras e, embora seja a síntese

das ideias do resto do texto do artigo, precisa ser independente deste e transmitir o conhecimento de uma forma compreensível, condensando as melhores partes do trabalho (FERRERO, 2015). Os resumos podem ser tradicionais (em texto corrido) ou estruturados (divididos em subtítulos tais como introdução, método, resultados e conclusão).

Há vários tipos de resumos, o mais utilizado é o resumo em que não existe nada de perene além dele, como os anais de congressos. Logo, esse resumo precisa ser completo, justificando um formato como miniatura do trabalho (breve justificativa do objetivo, o objetivo, delineamento do estudo, principais resultados e conclusões), caracterizando um resumo estruturado. (VOLPATO, 2015)

De acordo com o Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos, o resumo deve informar o tamanho da amostra, os efeitos específicos e, se for possível, seu significado clínico e estatístico e principais conclusões. Ademais, enfatizar aspectos novos e importantes ou observações do estudo, registrar limitações importantes sem interpretar os achados de maneira extrema. Os autores precisam garantir que o resumo represente com precisão o conteúdo do artigo. Infelizmente, com frequência, as informações nos resumos diferem daquelas no texto. (ICMJE, 2015).

Os resumos estruturados são mais vantajosos em comparação aos tradicionais, contém mais informações, e são de mais fácil leitura e acesso (Huh, 2013) . As revistas recomendadas pelo ICMJE (Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas), por exemplo, requerem que o resumo se apresente de maneira estruturada e que sejam destacados os achados e observações mais importantes (Icmje, 2015).

Os recursos utilizados para facilitar a busca de literatura relevante mencionados, no entanto, são muitas vezes negligenciados pelos autores. Portanto, é pertinente avaliar como estes tem sido aplicados na produção científica atual, enfatizando na análise desses elementos. O desenvolvimento das produções científicas teoricamente embasadas por meio de pesquisas originais (primárias) alimenta-se de informações obtidas de levantamento rigoroso e referenciado, a partir de buscas estrategicamente direcionadas a bases de conteúdos completos e acessíveis (ROCHA, FERREIRA, VIEIRA, 2018).

2 | OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a prevalência de resumos estruturados nos programas de pós-graduação de Biologia Parasitária (PPG/BPA) da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

2.2 Objetivos Secundários

- Avaliar os eixos temáticos escolhidos pelos autores
- Avaliar a prevalência de trabalhos publicados e citados no currículo lattes; bem como o *qualis* da revista, quando publicados.
- Identificar os locais de realização das pesquisas
- Avaliar os principais achados dos estudos.
- Identificar quais os tipos de estudos realizados.
- Identificar quais as populações de estudo.

3 | MÉTODO

Foi realizado um estudo transversal e descritivo, por meio da avaliação de resumos de estudos de pós-graduação, desenvolvidos entre os anos de 1998-2018.

Para a identificação dos resumos, os autores enviaram uma carta solicitando a autorização para o uso dos resumos das dissertações de mestrado e teses de doutorado, do programa de pós-graduação em Biologia Parasitária (PPG/BPA) da UEPA, à COAD (Coordenação de Apoio e Desenvolvimento de Pesquisa, Extensão e Ensino de Pós-graduação) da UEPA.

Foram identificados e incluídos 97 estudos, desde o início do programa de pós-graduação na instituição.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: presença de resumo estruturado, conforme padrões do estabelecidos por Pierson et al (2004); tipo de trabalho monográfico (dissertação de mestrado ou tese de doutorado); ano(s) de realização do estudo; local de realização do estudo; tema principal da pesquisa; tipo de estudo realizado (de acordo com a classificação disponível no resumo analisado); população de estudo; conclusão do estudo (principal achado); disseminação por meio de publicação do estudo; o *qualis* da revista (quando publicado) e formação acadêmica do pesquisador (APÊNDICE B).

4 | RESULTADOS

Foram analisados um total de 97 trabalhos, sendo todos incluídos na amostra do estudo.

Tipo de Trabalho	N	%
Dissertação de mestrado	90	92,78%
Tese de doutorado	7	7,22%
Total Geral	97	100,00%

TABELA 1: Especificação dos resumos quanto o tipo de trabalho monográfico.

FONTE: Protocolo de pesquisa.



FIGURA 1: Especificação dos resumos quanto o tipo de trabalho monográfico.

FONTE: Protocolo de pesquisa.

Tem resumo estruturado?	n	%
Não	80	82,47%
Sim	17	17,53%
Total Geral	97	100,00%

TABELA 2: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto á sua estruturação em itens.

FONTE: Protocolo de pesquisa.



FIGURA 2: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto á sua estruturação em itens.

FONTE: Protocolo de pesquisa.

Período de Realização do Estudo	Término											Total Geral	
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Não informado		
Início													
1998		1											1
2003					1								1
2005				1		1							2
2006							1						1
2007	1			1	1								3
2008		1	1										2
2009			2		1								3
2010		2	3	1	2	1							9
2011			2		2								4
2012				13		3	1						17
2013					2	1	2						5
2014						15	1						16
2015							3	1	1	7			12
2016								1	1	4			6
2017									4				4
2018										2			2
Não informado											9		9
Total Geral	1	4	8	16	9	21	8	2	6	13	9		97

TABELA 3: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto o período de realização dos estudos.

FONTE: Protocolo de pesquisa.

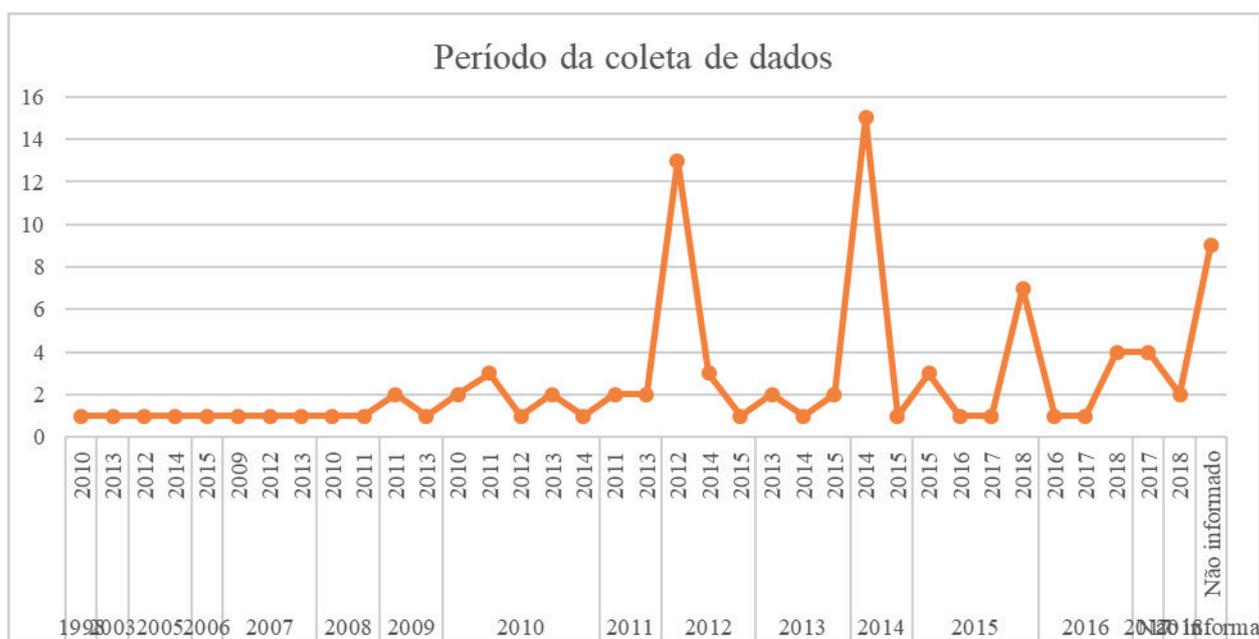


FIGURA 3: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto o período de realização dos estudos.

FONTE: Protocolo de pesquisa



FIGURA 4: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto o ano de início da pesquisa.

FONTE: Protocolo de pesquisa



FIGURA 5: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto o ano de término da pesquisa.

FONTE: Protocolo de pesquisa

Local de realização dos estudos	N	%
Acre	1	1,03%
Ananindeua/PA	4	4,12%
Barcarena/PA	1	1,03%
Belém/PA	30	30,93%
Bujarú/PA	2	2,06%

Carajás/PA	2	2,06%
Ilha do Marajó/PA	1	1,03%
Itaituba/PA	1	1,03%
Manaus/AM	1	1,03%
Marabá/PA	2	2,06%
Mosqueiro/PA	3	3,09%
Não informado	20	20,62%
Pará	16	16,49%
Parauapebas/PA	1	1,03%
Primavera/PA	1	1,03%
Região Norte	5	5,15%
Rio Branco/AC	1	1,03%
Santa Bárbara/PA	2	2,06%
Santarém/PA	2	2,06%
Sergipe	1	1,03%
Total Geral	97	100,00%

TABELA 4: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto o local de realização dos estudos.

FONTE: Protocolo de pesquisa



FIGURA 6: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto o local de realização da pesquisa.

FONTE: Protocolo de pesquisa

Temas principais das pesquisas	X	%
Adenocarcinoma gástrico	1	1,03%
Água contaminada	1	1,03%
AIDS	2	2,06%
Arboviroses	6	6,19%
Cobertura Vacinal	1	1,03%
Criptococose	1	1,03%

Dengue	1	1,03%
Doença de chagas	1	1,03%
Esquistossomose	1	1,03%
Fatores ambientais	1	1,03%
Fungos	2	2,06%
Hepatite	2	2,06%
HTLV	2	2,06%
Leishmaniose	8	8,25%
Malária	2	2,06%
Outros	19	19,59%
Papiloma Vírus Humanos (HPV)	4	4,12%
Raiva	1	1,03%
Resistência Antimicrobiana	5	5,15%
Rotavírus	4	4,12%
Sepse	3	3,09%
Toxoplasmose	2	2,06%
Tuberculose	5	5,15%
Vírus	11	11,34%
Zika Vírus	1	1,03%
Hanseníase	10	10,31%
Total Geral	97	100,00%

TABELA 5: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto os temas principais das pesquisas.

FONTE: Protocolo de pesquisa

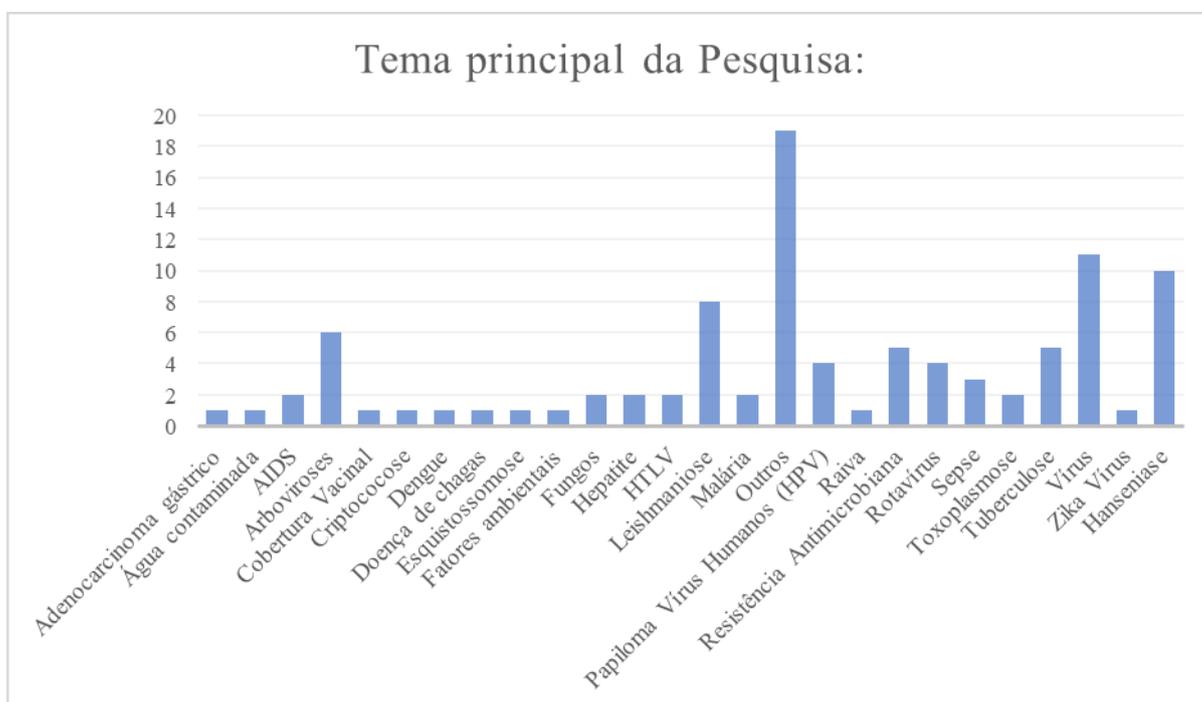


FIGURA 7: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto os temas principais das pesquisas.

FONTE: Protocolo de pesquisa

Tipo de estudo	N	%
Acurácia diagnóstica	1	1,03%
Caso-Controle	1	1,03%
Coorte	2	2,06%
Ecológico	3	3,09%
Ensaio clínico Não Randomizado	1	1,03%
Ensaio Clínico Randomizado	2	2,06%
Experimental	5	5,15%
Não informado	33	34,02%
Observacional descritivo	13	13,40%
Prevalência	8	8,25%
Série de casos	2	2,06%
Transversal	26	26,8%
Total Geral	97	100,00%

TABELA 6: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto os tipos de estudo identificados pelo autor no resumo.

FONTE: Protocolo de pesquisa

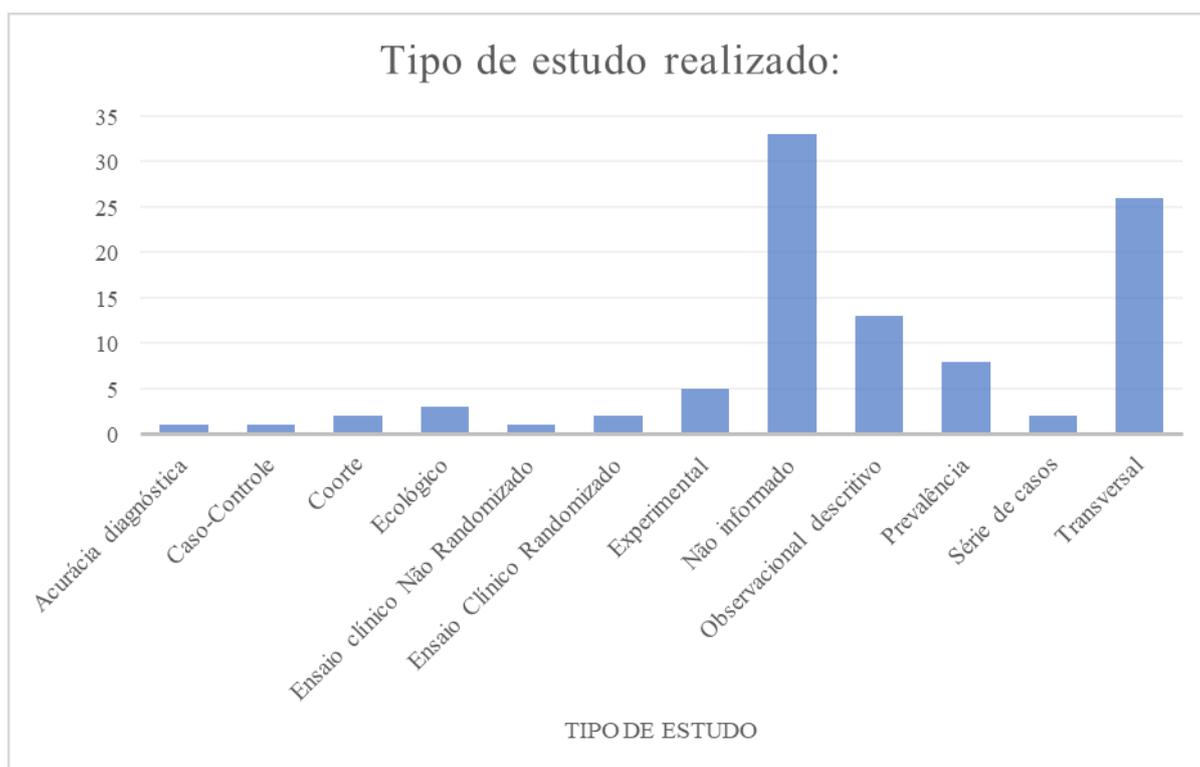


FIGURA 8: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto os tipos de estudo identificados pelo autor no resumo.

FONTE: Protocolo de pesquisa

População de Estudo	n	%
Amostras de águas das praias	2	2,06%
Animais	7	7,22%
Bactérias	1	1,03%
Casos notificados no Sistema de Vigilância Epidemiológica	8	8,25%

Crianças	9	9,28%
Fungos	1	1,03%
Gestantes	1	1,03%
Idosos	1	1,03%
Mulheres	7	7,22%
Mycobacterium Tuberculosis	4	5,12%
Não informado	10	10,31%
Outros	4	4,12%
Pacientes com sepse	5	5,15%
Pacientes portadores de doenças diversas	10	10,31%
Pacientes portadores de Hanseníase	9	9,28%
Pacientes portadores de Leishmaniose	5	5,15%
Profissionais de saúde de Belém	1	1,03%
Protozoários	2	2,06%
Trabalhadores de saúde	3	3,09%
Vírus	7	7,22%
Total Geral	97	100,00%

TABELA 7: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto a população de estudo.

FONTE: Protocolo de pesquisa

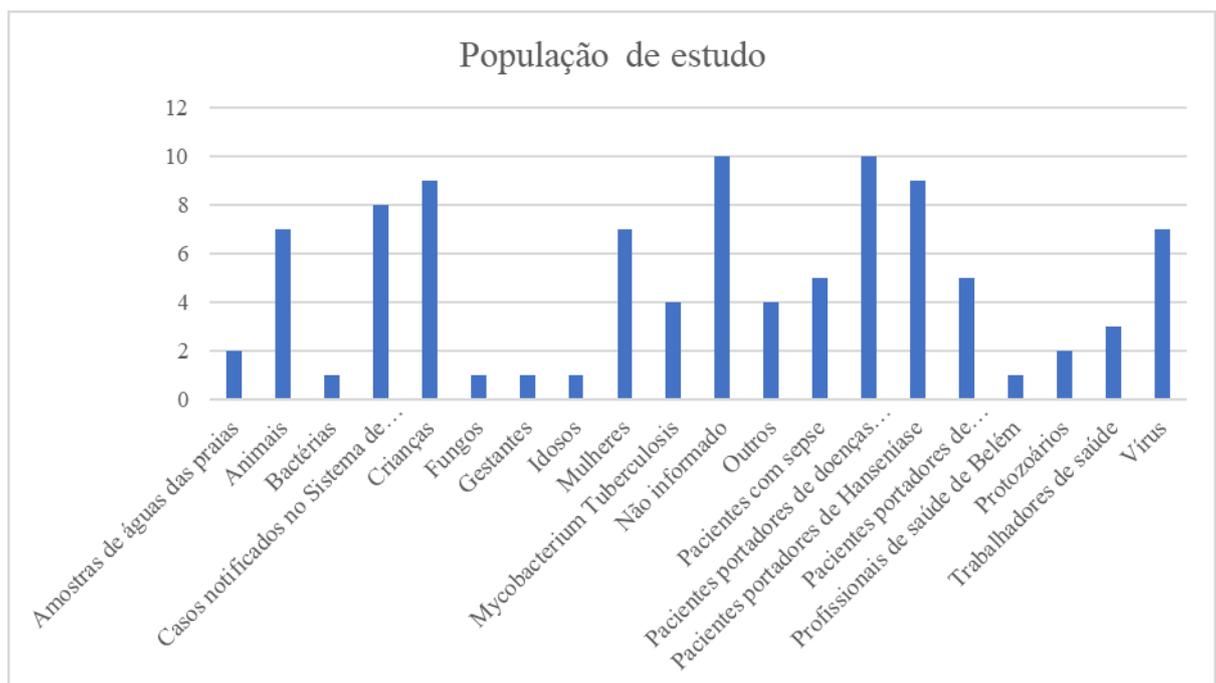


FIGURA 8: Relação entre a formação acadêmica dos pesquisadores e a quantidade de estudos publicados.

FONTE: Protocolo de pesquisa

O Estudo foi publicado?	X	%
Não	68	70,10%
Sim	29	29,90%
A1	1	3,45%
A2	5	17,24%
B1	10	34,48%
B2	4	13,79%

B3	1	3,45%
B4	4	13,79%
B5	1	3,45%
C	3	10,34%
Total Geral	97	100,00%

TABELA 9: Identificação dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto a publicação e o nível da revista.

FONTE: Protocolo de pesquisa



FIGURA 9: Identificação dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto a publicação.

FONTE: Protocolo de pesquisa

Formação acadêmica do pesquisador	N	%
Biologia	30	30,93%
Biomedicina	19	19,59%
Enfermagem	16	16,49%
Farmácia	11	11,34%
Fisioterapia	7	7,22%
Medicina	10	10,31%
Não informado	1	1,03%
Nutrição	2	2,06%
Radiologia	1	1,03%
Total Geral	97	100,00%

TABELA 10: Identificação dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto a formação acadêmica do pesquisador.

FONTE: Protocolo de pesquisa



FIGURA 10: Análise dos resumos das teses de doutorado e dissertações de mestrado quanto a formação acadêmica do pesquisador.

FONTE: Protocolo de pesquisa

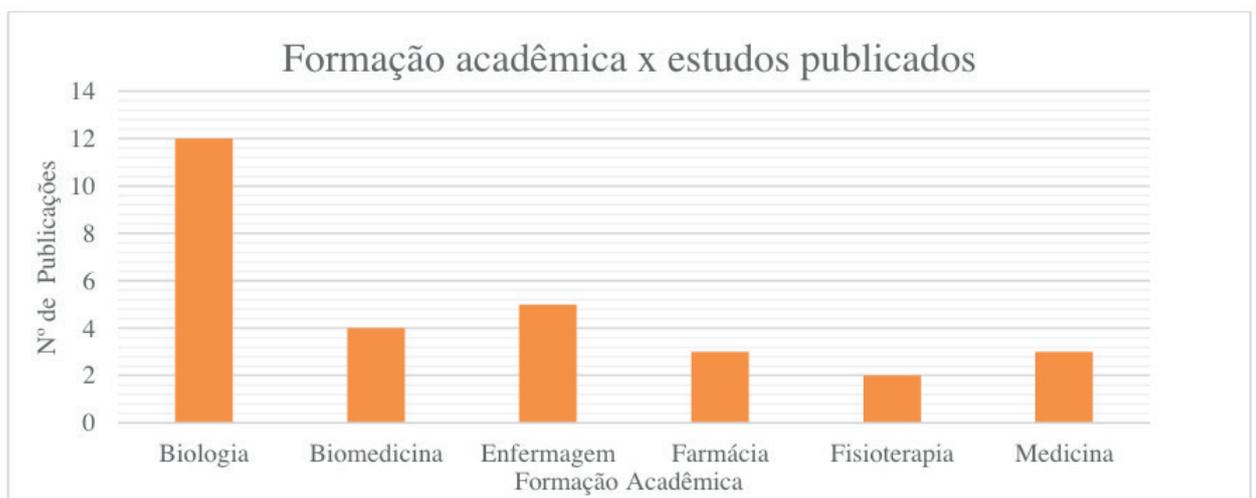


FIGURA 11: Relação entre a formação acadêmica dos pesquisadores e a quantidade de estudos publicados.

FONTE: Protocolo de pesquisa

Formação Acadêmica do pesquisador	Nível da revista								Total Geral
	A1	A2	B1	B2	B3	B4	B5	C	
Biologia		5	5		1		1		12
Biomedicina			2			1		1	4
Enfermagem			1	1		1		2	5
Farmácia			1	2					3
Fisioterapia	1					1			2
Medicina			1	1		1			3
Total Geral	1	5	10	4	1	4	1	3	29

TABELA 11: Relação entre a formação acadêmica dos pesquisadores que publicaram e o nível da revista em que os estudos foram publicados.

FONTE: Protocolo de pesquisa

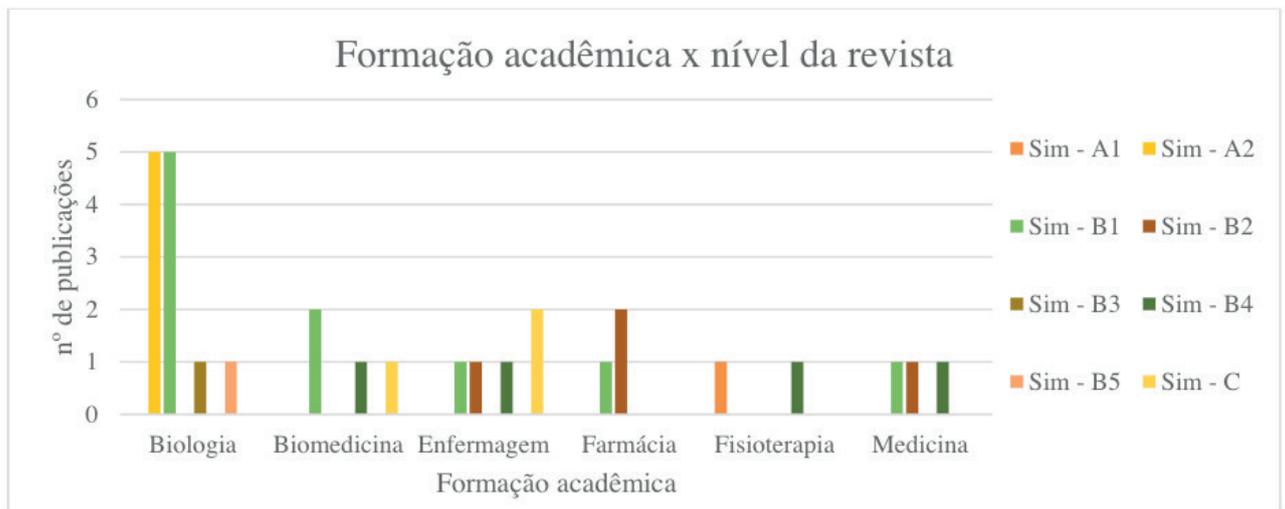


FIGURA 12: Relação entre a formação acadêmica dos pesquisadores e a quantidade de estudos publicados.

FONTE: Protocolo de pesquisa

5 | DISCUSSÃO

Para a escrita científica, há uma grande necessidade de pragmatismo e clareza. A organização de um resumo é o que torna uma pesquisa direta, guiando o público nos seus principais achados. Um resumo estruturado facilita a compreensão dos tópicos abordados, torna a leitura menos cansativa por introduzir um sumário do que foi realizado e serve como forma de atrair o leitor para leitura completa de um artigo (FOX, 2015); (PETERSSON, 2018).

O resumo estruturado é ainda mais explicativo por conta de sua apresentação direta e objetiva, pois, geralmente, direciona o leitor ao seu princípio de maior relevância, já que estes fundamentos são diretamente explorados com o tópico de maior interesse inicial, exemplo: um pesquisador que visa avaliar os resultados encontrados, ou a conclusão inferida a partir da pesquisa, tornando a busca pela informação mais dinâmica e efetiva (PETERSSON, 2018).

Foi observado no decorrer da busca dos resumos avaliados, uma baixa prevalência de resumos estruturados em tópicos $\frac{3}{4}$ aproximadamente 18% do total $\frac{3}{4}$ (TABELA 2), o que dificultou a interpretação de tópicos como: o desenho de estudo, sua população e tempo de realização da pesquisa. Isto é muito provavelmente explicado pelo fato de o programa de pós-graduação referido não exigir a divisão estruturada, contrariando assim, parâmetros de revistas internacionais de alto impacto (FOX, 2015); (PETERSSON, 2018); (SHEKHANI, 2017).

O hábito de estruturar resumos é uma das variáveis que aumenta a taxa de citação dos artigos. Com títulos e resumos que transmitem as ideias centrais da publicação, como relatado por Shekhani et al, há associação entre esta estratégia e aumento de interesse público pela produção científica, com um aumento da taxa de

citação destes artigos (WHO, 2014). O que seria um incentivo para pesquisadores durante a pós-graduação.

Por limitar-se a avaliação dos resumos cedidos pela Universidade, os autores não tiveram acesso ao local de publicação dos artigos analisados, o que pode ter levado a uma subnotificação de estudos que realizaram a estrutura adequada antes de submetê-los ao processo de revisão pré-publicação (TABELA 4).

A Parasitologia é um campo científico de alto interesse para a Medicina. Dentro do rol das doenças negligenciadas, as afecções causadas por parasitas estão entre as mais prevalentes de acordo com a Organização Mundial da Saúde, sua importância foi bem evidenciada no presente estudo, notando-se alta prevalência de afecções como Leishmaniose (8,25%) e Hanseníase (10,31%), doenças ainda muito prevalentes na região Norte do Brasil, local onde a maioria dos autores dos estudos analisados residem (GARRIDO-CARDENAS, 2018); (WHO, 2014); (BRASIL, 2012).

A temática das arboviroses também foi escolhida em 7,25% dos artigos, também no campo das doenças negligenciadas por estar associada a países tropicais, sua presença nas temáticas avaliadas foi vista positivamente por sua importância para comunidade científica e no entendimento de suas particularidades (TABELA 5).

De acordo com o tipo de estudo realizado, a maior parte (34,02%) não foi informado no resumo, evidenciando, dessa forma, que essa parcela expressiva dos trabalhos desenvolvidos não seguiu os Guidelines internacionais, que propõem a descrição de forma explícita no título (TABELA 6). O uso de tal metodologia se relaciona, diretamente, à facilidade de encontrar o artigo durante a busca em banco de dados, por exemplo. Ademais, auxilia na clareza do que se trata o estudo (FRONTEIRA, 2013).

Ademais, outro ponto concernente aos tipos de estudo, foi a expressiva quantidade de estudos transversais realizados (26,8%), concordando com Fronteira et al, o qual evidencia que os estudos transversais são realizados em maior escala em pesquisas, por se tratarem de formas econômicas e relativamente simples. Porém, sendo considerados mais fracos na demonstração de relação causa-efeito, por medirem simultaneamente as duas variáveis (NML, 2015).

A frequência de estudos publicados foi de 29 (29,9%), sendo que destes 13 (44,83%) foram publicados em revistas de baixo fator de impacto (B2, B3, B4, B5 e C) (TABELA 9). A explicação para o fato de que aproximadamente 70% dos estudos analisados não tenham sido publicados pode ter relação com a baixa preocupação dos autores em estruturar os resumos das dissertações e teses. Mais pesquisas acerca dessa possível associação devem ser realizadas.

6 | CONCLUSÃO

Neste estudo notou-se uma baixa prevalência de resumos estruturados em tópicos o que provavelmente pode ser explicado pelo fato de o referido programa de pós-graduação não exigir a divisão estruturada contrariando assim, parâmetros de revistas internacionais de alto impacto. O que pode ser refletido no fato de que a maioria (70%) dos estudos analisados não tenham sido publicados, visto que o hábito de estruturar resumos é uma das variáveis que aumenta a taxa de citação dos artigos.

Além disso, houve alta prevalência de estudos sobre afecções como Leishmaniose, Hanseníase e Arboviroses^{3/4} que são doenças ainda muito prevalentes na região Norte brasileira.

Assim sendo, recomenda-se a adoção por parte do PPG/BPA da UEPA de medidas que concordem com os critérios das revistas internacionais de alto fator de impacto para que haja um incremento na qualidade ao reportar estes trabalhos. Aumentando assim, a qualidade e o entendimento dos artigos desenvolvidos nas instituições.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. **Plano integrado de ações estratégicas de eliminação da hanseníase, filariose, esquistossomose e oncocercose como problema de saúde pública, tracoma como causa de cegueira e controle de geohelmintíases: plano de ação 2011-2015**. Brasília:DF, 2012.

CALS, J.W.; KOTZ, D. **Effective writing and publishing scientific papers, part II: title and abstract**. J ClinEpidemiol, v. 66, n. 6, p. 585, jun. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23434329>>. Acessado em: 21 abril 2019.

CAMPANATTI, O.H.; ANDRADE, C.R.F. **Descritores em Ciências da Saúde na área específica da Fonoaudiologia Brasileira**. Pró-Fono Revista de Atualização Científica, v. 22, n. 4, out-dez, 2010.

FAO/WHO, FAO of the UNHO. **Multicriteria-Based Ranking for Risk Management of Food-Borne Parasites**. Microbiological Risk Assessment Series: MRA, 2014. p.23.

FERREIRA, A.C. et al. **Indexadores de pesquisa: títulos e palavras-chave do IX e X Encontro Paranaense de Educação Ambiental**. Rev. Ambiente & Educação (FURG), v. 15, p. 125-138, 2010.

FERRERO, F. **Writing a scientific paper abstract**. J. Arch Argent Pediatr. v.113, n.2, p.104-5, apr. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25727821>>. Acessado em: 21 abril 2019.

FOX, C.W.; Burns, C.S. **The relationship between manuscript title structure and success: editorial decisions and citation performance for an ecological journal**. Rev. Ecol Evol., v.5, n.10, p. 1970–1980. 2015. DOI: 10.1002/ece3.1480.

FRAZIER, J.J. et al. **Building a gold standard to construct search filters: a case study with biomarkers for oral cancer**. J Med LibrAssoc, v.103, n.1, p.22-30, jan. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25552941>>. Acessado em: 21 abril 2019.

FRONTEIRA, I. **Estudos Observacionais na Era da Medicina Baseada na Evidência: Breve Revisão Sobre a Sua Relevância, Taxonomia e Desenhos.** Rev. Acta Med Port. p.161-170, 26 abr. 2013.

GARRIDO-CARDENAS, J. A.; Mesa-Valle, C.; Manzano-Agugliaro, F. **Human parasitology worldwide research.** J. Parasitology, v.145, n.6, p. 699–712. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0031182017001718>

HUH, S. **Revision of the instructions to authors to require a structured abstract, digital object identifier of each reference, and author's voice recording may increase journal access.** J EducEval Health Prof, v. 10, p. 3. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23755319>. Acessado em: 21 abril 2019.

ICMJE. **Recommendations.** 2015. Disponível em: <http://www.icmje.org/recommendations/>. Acessado em: 19 de maio de 2019.

JAMALI, H.; NIKZAD, M. **Article title type and its relation with the number of downloads and citations.** Scientometrics, v.88, n.2, p.653-661, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11192-011-0412-z>. Acessado em: 21 abril 2019.

KARLBERG, J.P.E. **Biomedical Publication Trends by Geographic Area.** J. Clinical Trial Magnifier, 2010.

NLM. MEDLINE®/PubMed®. **Resources Guide,** 2015. Disponível em: <https://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html>. Acessado em: 21 abril 2019.

OLIVEIRA, E.F.B.D. et al. **Avaliação de descritores na angiologia e cirurgia vascular em artigos publicados em dois periódicos nacionais.** J. Acta Cirurgica Brasileira, v.18, p.1-14, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502003000100012&nrm=iso. Acessado em: 19 de maio de 2019.

PACKER, A.L.; TARDELLI, A.O.; CASTRO, R.C.F. **A distribuição do conhecimento científico público em informação, comunicação e informática em saúde indexado nas bases de dados MEDLINE e LILACS.** Rev. Ciência & Saúde Coletiva, v.12, n.3, p.587-599, 2007.

PETERSON, T.C. et al. **Ten simple rules for scientists: Improving your writing productivity.** J. PLoS computational biology, v.14, n.10, oct. 2018. DOI:10.1371/journal.pcbi.1006379.

ROCHA, L.M.B.M.; FERREIRA, A.M.V.; VIEIRA, M.L.F. **Uso da nomenclatura finalizadora de indexação de resumos dos trabalhos acadêmicos de conclusão de curso de um mestrado profissional em ensino da saúde: palavras-chave, descritores, terminologias de entrada.** In: JORNADA ACADÊMICA DO HUPAA: ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO NA ATENÇÃO À SAÚDE, 2017, Alagoas. Anais. GEP NEWS, 2018. p. 231-262.

SHERKHANI, H. N. et al. **Bibliometric Analysis of Manuscript Characteristics That Influence Citations: A Comparison of Six Major Radiology Journals.** American Journal of Roentgenology, v.209, n.6, p. 1191–1196. 2017. DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18077>

TEIXEIRA, R.K.C. et al. **Evaluation of the key words used in articles of the Acta Cirurgica Brasileira from 1997 to 2012.** Rev. Acta Cirurgica Brasileira, v.27, p.350-354, 2012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502012000500012&nrm=iso. Acessado em: 19 de maio de 2019.

VOLPATO, G.L. **O método lógico para redação científica.** Rev. Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde, v.9, n.1, mar. 2015. Disponível em: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/932/1577>. Acesso em: 19 maio 2019.

PREVALÊNCIA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE ARTRITE SÉPTICA EM CRIANÇAS ATENDIDAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM PEDIATRIA NO ESTADO DO PARÁ

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 02/01/2020

Danielle Moreno Fernandes Furtado

Universidade do Estado do Pará, Graduando de
Medicina. Belém – Pará.

<http://lattes.cnpq.br/5918865074454181>

Heruenna Castro da Silva Conceição

Universidade do Estado do Pará, Graduando de
Medicina. Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/5100319316213436>

Adriana Veiga da Conceição Silva

Universidade do Estado do Pará, Graduando de
Medicina. Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/2182444264289752>

Anna Flávia Altieri Lobo dos Santos

Universidade do Estado do Pará, Graduando de
Medicina.

Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/3720299269481882>

André Luiz Nunes da Silva Carlos

Universidade do Estado do Pará, Graduando de
Medicina. Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/3153817284734833>

Bruna Nunes Costa

Universidade do Estado do Pará, Graduando de
Medicina. Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/2561392357938199>

Danilo Jun Kadosaki

Universidade do Estado do Pará, Graduando de

Medicina. Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/7555394465348994>

Letícia da Cunha Andrade

Universidade do Estado do Pará, Graduando de
Medicina. Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/8265741170095922>

Luiz Carlos Sousa de Castro

Universidade do Estado do Pará, Graduando de
Medicina. Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/4316523139102279>

Polyana Nathércia Vale da Luz

Universidade do Estado do Pará, Graduando de
Medicina. Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/9164677523226479>

Thalles Ricardo Melo de Souza

Universidade do Estado do Pará, Graduando de
Medicina. Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/0495241703139374>

Andréa Luzia Vaz Paes

Universidade do Estado do Pará, Residência
Médica em Infectologia. Belém- Pará.

<http://lattes.cnpq.br/4364540186589331>

RESUMO: Introdução: A dor e o edema articulares são queixas frequentes nas salas de emergência pediátrica, destacando-se a artrite séptica como principal diagnóstico diferencial, requerendo agilidade na confirmação e instituição de tratamento, pois pode evoluir para

destruição irreversível da articulação, com lesão motora ou sepse. **Objetivo:** identificar a prevalência de artrite séptica em pacientes de 0-12 anos atendidos no ambulatório de ortopedia de um centro de referência em pediatria no Estado do Pará. **Método:** estudo transversal, quantitativo e observacional. Foram utilizados prontuários para coleta dos dados. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética da instituição pelo parecer nº 3.126.022. **Resultados:** dos 216 pacientes atendidos, 13 (6,02%) correspondiam a quadros infecciosos. Destes, 5 (38,46%) foram de artrite séptica, a segunda mais prevalente, atrás apenas da Osteomielite (46,15%). As articulações acometidas foram joelho (40%) e quadril (60%), sempre monoarticular. Houve predominância de casos no sexo masculino (80%). A média de idade foi 9,8 anos. Nenhum caso ocorreu após trauma, sugerindo-se outras formas de contaminação. **Discussão:** A alta morbidade relacionada ao quadro determina que o diagnóstico precoce e início adequado do tratamento são de extrema importância para se evitar a destruição, formação de sequelas e perda irreversível da função articular. Geralmente os esquemas antimicrobianos consistem na associação de penicilina antiestafilocócica, como oxacilina, a uma cefalosporina de terceira geração, como ceftriaxona ou cefotaxima, com ajuste após identificação do agente causal. Os antibióticos devem ser sempre associados à drenagem e limpeza articular cirúrgica. **Conclusão:** O perfil epidemiológico encontrado concorda com a literatura científica. Todavia, reforça que, apesar dos principais fatores predisponentes da artrite séptica serem o trauma e baixa imunidade do hospedeiro, sua ausência não exclui o diagnóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite Infecciosa; Pediatria; Perfil Epidemiológico.

PREVALENCE AND EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF SEPTIC ARTHRITIS IN CHILDREN ATTENDED IN A PEDIATRIC REFERENCE CENTER IN THE STATE OF PARÁ

ABSTRACT: Introduction: Joint pain and edema are frequent complaints in pediatric emergency rooms, with septic arthritis standing out as the main differential diagnosis, requiring fast confirmation and treatment, because it may progress to irreversible joint destruction, with motor impairment and sepsis **Objective:** Identify the prevalence of septic arthritis in patients aged 0-12 years treated in a orthopedics outpatient clinic of a pediatric referral center in the state of Pará. **Method:** It is a cross-sectional, quantitative and observational study. Medical records were used for data collection. The research was approved by the ethics committee by the code number 3.126.022. **Results:** Among the 216 patients treated, 13 (6.02%) corresponded to infectious conditions. Of these, 5 (38.46%) were septic arthritis, the second most prevalent, after only osteomyelitis (46.15%). The affected joints were knee (40%) and hip (60%), always monoarticular. There was a predominance of cases in males (80%). The average age was 9.8 years. No cases occurred after trauma, suggesting other ways of contamination. **Discussion:** The

high morbidity related to the condition determines that early diagnosis and appropriate treatment initiation are extremely important to avoid destruction, sequelae formation and irreversible loss of joint function. Antimicrobial regimens generally consist of the combination of antistaphylococcal penicillin, such as oxacillin, with a third generation cephalosporin, such as ceftriaxone or cefotaxime, with adjustment after identification of the causative agent. Antibiotics should always be associated with drainage and surgical joint cleaning. **Conclusion:** The epidemiological profile found agrees with the scientific literature. However, it reinforces that, although the main predisposing factors of septic arthritis are trauma and low host immunity, its absence does not exclude the diagnosis. **KEYWORDS:** Arthritis, Infectious; Pediatrics; Health Profile.

1 | INTRODUÇÃO

A ortopedia pediátrica é a subespecialidade ortopédica responsável por toda gama de condições e traumas ortopédicos que acometem a população infantil (0 a 12 anos incompletos). Atualmente, tem-se que os problemas ortopédicos da infância e adolescência constituem frequente queixa nos consultórios de pediatria, haja vista que, de acordo com dados levantados pelo DATASUS, no período de 2010 a 2015, cerca de 31,4% das anomalias congênitas identificadas ao nascer incluíam “malformações e deformidades do aparelho osteomuscular” (BRASIL, 2016; ROCHA e PEDREIRA, 2001).

Diante disso, de acordo com a literatura atual, o padrão dos acometimentos musculoesqueléticos na infância é bastante amplo e variado, incluindo desordens de origem tanto genética quanto ambiental, ou uma combinação das duas variáveis, resultando em distúrbios/malformações congênitas, anormalidades sindrômicas, tocotraumatismos, displasias, restrições de movimento por traumas, déficits neuromotores etc. (PRATA, 2009; JEFFREY et al 2016; MADI et al 2010; SANTILI, et al 2009; COSME et al 2017; MAGRINI e DAHAB, 2016; BACINO e HECHT, 2014).

Nesse contexto, inclui-se a artrite séptica, definida como inflamação do espaço articular secundária a uma invasão bacteriana, sendo *Staphylococcus aureus* o agente mais frequente na idade pediátrica. Comumente acomete a população infantil, apresentando crescentes taxas de incidência e prevalência, e constitui importante diagnóstico entre as infecções articulares nas salas de emergência em pediatria, devido seus principais desfechos consistirem em destruição, comprometimento vascular e outras sequelas irreversíveis para a articulação, além da possibilidade de evolução para sepse (MACHADO et al, 2015; NETO et al, 2018). Dessa forma, ressalta-se a importância da realização de estudos epidemiológicos da patologia em questão.

2 | OBJETIVO

Identificar a prevalência de artrite séptica em pacientes de pediátricos atendidos no ambulatório de ortopedia de um centro de referência em pediatria no Estado do Pará, visando à construção de um perfil epidemiológico que reforce a identificação e correto tratamento dos casos.

3 | MÉTODO

Trata-se de um estudo do tipo Primário, Descritivo, Observacional e Transversal, inexistindo qualquer tipo de contato ou intervenção clínica sobre os participantes, limitando-se o estudo à análise de prontuários. A pesquisa foi realizada em um centro de referência em atendimento materno-infantil localizado na cidade de Belém-Pará, Brasil, e baseou-se nas Normas da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS466/12) do Conselho Nacional de Saúde, por meio do seguimento minucioso da metodologia proposta. A coleta de dados foi iniciada após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital, pelo parecer nº 3.126.002.

Foram analisados os prontuários de 292 pacientes atendidos no período de Outubro de 2017 a Julho de 2018, sendo excluídas as consultas de retorno ou diagnósticos indefinidos (64), prontuários ilegíveis ou incompletos (5), bem como pacientes com idade superior a 12 anos (7), resultando em casuística final de 216 pacientes. Foram coletadas as variáveis “idade”, “sexo” e “acometimento ortopédico diagnosticado” pelo médico responsável pelo ambulatório, e as informações condicionadas em caixas-arquivo, sob responsabilidade e manipulação única dos pesquisadores. Quaisquer informações que identificassem os pacientes não foram registradas, a fim de se manter o caráter anônimo do estudo.

4 | RESULTADOS

Dos 216 prontuários estudados, 13 (6,02%) correspondiam a quadros infecciosos. Destes, os mais prevalentes foram 7 casos de Osteomielite (46,15%), seguidos de 5 casos de Artrite Séptica (AS) (38,46%), ocupando o segundo lugar em prevalência, e em seguida, 1 caso de Piomiosite (7,69%). As articulações afetadas nos quadros de AS foram joelho (40%) e quadril (60%), sempre em padrão de acometimento monoarticular. Houve predominância significativa de casos no sexo masculino (80%). A média de idade foi 9,8 anos, com idade mínima de 4 anos e máxima de 12 anos. Em todos os casos de AS não foram identificados histórico de trauma ou déficit imunológico registrados nos prontuários.

5 | DISCUSSÃO

A artrite séptica é frequentemente diagnosticada na faixa etária infanto-juvenil, sendo relatada por diversos estudos especialmente nas crianças mais jovens e predominando no sexo masculino em relação ao sexo feminino. Suas altas taxas de incidência são favorecidas por condições como estados orgânicos carenciais (situação compatível com condições de vida em países subdesenvolvidos) e trauma direto. Seu diagnóstico deve ser sempre lembrado em todas as crianças com quadro clínico sugestivo, principalmente dor (e outros sinais de inflamação como calor, edema e rubor) e restrição da amplitude de movimento em grandes articulações dos membros (MACHADO et al, 2015; NETO et al, 2018).

As altas taxas de morbidade decorrente de acometimento articular e o potencial de morte por disseminação sistêmica (sepsis) relacionados ao quadro determinam que o diagnóstico precoce e início adequado do tratamento são de extrema importância para se evitar a destruição, desenvolvimento de sequelas e perda irreversível da função articular. Geralmente os esquemas antimicrobianos consistem na associação de penicilina antiestafilocócica, como oxacilina, a uma cefalosporina de terceira geração, como ceftriaxona ou cefotaxima, com ajuste após identificação do agente causal por análise de conteúdo da punção articular. Os antibióticos devem ser sempre associados à drenagem e limpeza articular cirúrgica, com possível realização posterior de artrotomia como procedimento terapêutico definitivo (NASSIF et al, 2009; NETO et al, 2018).

6 | CONCLUSÃO

A presente pesquisa indica perfil epidemiológico de acordo com a literatura científica, sendo os quadros de artrite séptica mais prevalentes nas crianças jovens, principalmente do sexo masculino, nas articulações maiores dos membros inferiores (joelho e quadril). Todavia, aponta lembrar que apesar dos principais fatores predisponentes da artrite séptica serem o trauma e baixa imunidade do hospedeiro, a ausência de tais fatores na anamnese não exclui o diagnóstico. Dessa forma, reforça a importância de que os profissionais de saúde atentem para presença ou desenvolvimento de sintomas como dor e derrame monoarticular, pseudoparalisia e rubor, frente a um paciente pediátrico com sinais de alerta para infecção, como mal-estar e febre.

REFERÊNCIAS

BACINO, C.A.; HECHT, J.T. **Etiopathogenesis of equinovarus foot malformations**. Eur J Med Genet. v. 57, n. 8, p. 473-479, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de informática do Sistema Único de Saúde- DATASUS. **Nascimentos por ocorrência por ano do nascimento segundo tipo de anomalia congênita: período de 2010-2015.** Brasília: MS, 2016.

COSME, H.W.; LIMA, L.S.; BARBOSA, L.G.; **Prevalência de anomalias congênitas e fatores associados em recém-nascidos do município de São Paulo no período de 2010 a 2014.** Rev Paul Pediatr. v. 35, n. 1, p. 33-38, 2017.

JEFFREY, E.; NORMAN, N.; DEREK, M. **What's New in Pediatric Orthopaedics.** J Bone Joint Surg Am. v. 98, p. 317-324, 2016.

MACHADO, R; GOUVEIA, C; RAMOS, S. et al. **Artrite meningocócica primária na criança.** Rev Port Doenças Infec. v.11, n.2, p. 14-16. 2015.

MADI, J.M.; MORAIS, E.N.; TESSARI, D.T. et al. **Tocotraumatismo materno e fetal. Experiência de um hospital universitário nível III.** Rev AMRIGS. v. 54, n. 2, p. 162-168. 2010.

MAGRINI, D.; DAHAB, K.S. **Musculoskeletal Overuse Injuries in the Pediatric Population.** Curr. sports med. rep. v. 15, n.6, 2016.

MATOS, M.A; GUARNIERO, R; JÚNIOR, R.M.G. **Artrite séptica do quadril.** Rev Bras Ortop. v.41, n.6, p.187-94. 2006.

NASSIF K.C. et al. **Artrite séptica em pediatria.** Rev Med Minas Gerais. v. 19, n. 2, p. 39-45. 2009.

NETO, J.F.C; ORTEGA, C.S; GOIANO, E.O. **Estudo epidemiológico das infecções osteoarticulares em crianças.** Acta ortop. bras. [online]. v.26, n.3, p.201-205. 2018.

PRATA, L. **Patologia ortopédica infantil em Medicina Familiar.** Rev Port Clin Geral. v.25, p. 442-444, 2009.

ROCHA, E.S.T.; PEDREIRA, A.C.S. **Problemas ortopédicos comuns na adolescência.** J Pediatr.v. 77, supl.2, p. 225-233, 2001.

SANTILI, C.; JÚNIOR, W.L.; GOIANO, E.O. et al. **Claudicação na criança.** Rev Bras Ortop. v. 44, n. 4, p. 290-298, 2009.

SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA EM ISOLADOS PULMONARES DO COMPLEXO *Mycobacterium avium* NO ESTADO DO PARÁ

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 03/01/2020

Kariny Veiga dos Santos

Programa em Biologia Parasitária na Amazônia/
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/
Universidade do Estado do Pará
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/0247337110109675>

Maria Luiza Lopes

Instituto Evandro Chagas/Secretaria de Vigilância
em Saúde/Ministério da Saúde
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/7166403849634827>

Alex Brito Souza

Instituto Evandro Chagas/Secretaria de Vigilância
em Saúde/Ministério da Saúde
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/9252588536352588>

Adriana Rodrigues Barretto

Hospital Universitário João de Barros Barreto/
Universidade Federal do Pará
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/2764044155367736>

Ana Roberta Fusco da Costa

Instituto Evandro Chagas
Ananindeua – Pará
<http://lattes.cnpq.br/4303295524782026>

RESUMO: A presente pesquisa tem por objetivo descrever o perfil de suscetibilidade antimicrobiana de isolados de MAC mantidos em coleção micobacteriana em laboratório de referência no estado do Pará. Foram analisadas 63 amostras de MAC provenientes de espécimes clínicos de origem pulmonar de residentes do Estado do Pará encaminhadas ao IEC/SVS/MS, no período de 2014 a 2018 que atenderam aos critérios diagnósticos de doença pulmonar por MNT. A identificação das espécies foi realizada pelo sequenciamento genético dos alvos rRNA 16S para os primers 27f e 907r, *hsp65* para os primers HSPF3 e HSPR4 e *rpoB* para os primers Myco-F e Myco-R. Foi realizado o teste de sensibilidade pelo método de microdiluição em caldo, cuja concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada em microplacas comerciais que foram incubadas a 37° C, a leitura dos resultados foi realizada após 7 dias de incubação. A partir do sequenciamento genético foram identificadas 24 (38%) isolados da espécie *M. avium*, 28 (44,4%) isolados da espécie *M. intracellulare*, 4 (6,5%) isolados da espécie *M. colombiense* e 7 isolados não foram possíveis de identificação a nível de espécie apenas pelo sequenciamentos dos alvos rRNA 16s, *hsp65* e *rpoB*. Quanto ao teste de sensibilidade 33,3% dos isolados apresentaram

resistência à Claritromicina, 71% apresentaram resistência ao Moxifloxacino, 30% apresentaram resistência a Amicacina, 49% apresentaram resistência à Linezolida e 6 cepas apresentaram pan-resistência (4 *M. avium* e 2 *M. intracellulare*). Claritromicina, Moxifloxacino, Amicacina e Linezolida são drogas de grande importância no tratamento da doença pulmonar e a resistência encontrada pode comprometer a condução do tratamento, os resultados demonstram a necessidade de identificação dos isolados de MAC com a tipagem fenotípica da resistência aos antimicrobianos.

PALAVRAS-CHAVE: *Mycobacterium avium*; Pneumopatias; Testes de sensibilidade microbiana.

ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY IN PULMONARY ISOLATES OF THE *Mycobacterium avium* COMPLEX IN THE STATE OF PARÁ

ABSTRACT: This study aims to describe the antimicrobial susceptibility profile of MAC isolates kept in a mycobacterial collection in a reference laboratory in the state of Pará. We analyzed 63 MAC samples from clinical specimens of pulmonary origin from residents of the State of Pará sent to IEC / SVS / MS, from 2014 to 2018 that met the diagnostic criteria for NTM lung disease. Species identification was performed by genetic sequencing of rRNA 16S targets for 27f and 907r primers, hsp65 for HSPF3 and HSPR4 primers and rpoB for Myco-F and Myco-R primers. Sensitivity testing was performed by the broth microdilution method, whose minimum inhibitory concentration (MIC) was determined on commercial microplates that were incubated at 37 ° C, and the results were read after 7 days of incubation. From the genetic sequencing were identified 24 (38%) isolates of *M. avium*, 28 (44.4%) isolates of *M. intracellulare*, 4 (6.5%) isolates of *M. colombiense* and 7 non-isolates. These species were identified only by sequencing the rRNA 16s, hsp65 and rpoB targets. Regarding the sensitivity test, 33.3% of the isolates presented resistance to Clarithromycin, 71% presented resistance to Moxifloxacin, 30% presented resistance to Amikacin, 49% presented resistance to Linezolid and 6 strains showed pan resistance (4 *M. avium* and 2 *M. intracellulare*). Clarithromycin, Moxifloxacin, Amikacin and Linezolid are drugs of great importance in the treatment of pulmonary disease and the resistance found may compromise the management of the treatment. The results demonstrate the need to identify MAC isolates with phenotypic typing of antimicrobial resistance.

KEYWORDS: *Mycobacterium avium*; Lung Diseases; Microbial Sensitivity Tests.

1 | INTRODUÇÃO

O complexo *Mycobacterium avium* (comumente referido MAC - *Mycobacterium avium* complex) é o principal grupo de micobactérias não tuberculosas (MNT) associado às infecções pulmonares, com variável diversidade genética e

sensibilidade antimicrobiana. São bacilos álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbios, imóveis e de crescimento lento. As espécies do MAC podem ser naturalmente encontradas no meio ambiente, caracterizadas como altamente hidrofóbicas devido sua parede espessa rica em lipídios e ácidos micólicos, que propiciam a formação de biofilme garantindo resistência a antibióticos e desinfetantes, além de facilitar sua aerossolização (Johnson; Odell, 2014; Saldias et al., 2013).

M. avium e *M. intracellulare* são espécies do MAC importância epidemiológica na doença pulmonar, indistinguíveis quanto ao aspecto clínico da doença, sendo necessários métodos de caracterização laboratorial para identificação de espécies e subespécie/sorotipos (Kobayashi, 2014).

As micobactérias do MAC pertencem ao grupo de MNT mais isoladas em pacientes com doença pulmonar e apresentam significativo aumento nas últimas décadas em diversos países (Marques et al., 2019). Estudos sobre a prevalência da doença pulmonar causada por MNT têm sido realizados, no entanto, são limitados a áreas geográficas restritas e geralmente baseados em dados de número de isolados laboratoriais.

No âmbito nacional, o resultado de pesquisas no Rio Grande do sul, Rio de Janeiro, Rondônia, São Paulo, Bahia e Pará descrevem *M. avium* e *M. intracellulare* como as espécies mais isoladas de MNT em doença pulmonar reforçando a importância de pesquisas direcionadas ao MAC (Carneiro et al., 2018; Mello et al., 2013; Lima et al., 2013; Costa et al., 2013; Matos et al., 2004; Marques et al., 2019).

Na Região Amazônica, estudos sobre MNT são relacionados a descrições sobre diversidade de espécies e restritos a áreas geográficas pouco abrangentes, dentre as quais estão o estado do Pará e Rondônia (Lima et al., 2013). No Estado do Pará, as espécies de MAC compreendem o segundo grupo de espécies mais frequentes entre os isolados clínicos e de maior relevância nos casos de doença pulmonar (Costa et al. 2012). Registra-se que entre os casos de doenças causadas por MNT cerca de 80% são originados por infecções causadas por MAC, com isolados de diferentes espécies em variados contextos geográficos (Busatto et al., 2019). Ademais, o aumento no número de casos diagnosticados por MAC pode estar associado à evolução nos métodos diagnósticos, aumento na expectativa de vida da população, aumento no número de indivíduos imunossuprimidos e maior disseminação do conhecimento sobre esses patógenos no contexto dos serviços de saúde (Rosero; Shams, 2019; Shin et al., 2010).

Atualmente a escolha adequada do tratamento na doença pulmonar por MAC possui alguns obstáculos precisam ser contornados para melhoria na assistência à saúde dos pacientes, dentre os quais inclui-se a resistência aos antimicrobianos; os custos associados ao diagnóstico e tratamento; a não obrigatoriedade da realização dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos; e a intolerância aos

medicamentos padronizados (Daley, 2017; Zheng et al., 2017).

Quanto ao teste de sensibilidade, apenas os macrolídeos e a amicacina possuem relação comprovada entre sua ação *in vitro* e *in vivo* (Alcaide et al., 2016). Estudos indicam que diferentes sorotipos possuem comportamentos distintos frente a terapia antimicrobiana (Zheng et al., 2017; Ferro et al., 2016). Baseado na relação clínica e teste *in vitro* é recomendável a realização de teste de sensibilidade apenas para Claritromicina, e quando encontrada resistência torna-se relevante o teste para moxifloxacino, linezolida e aminoglicosídeos (Griffith et al. 2007).

Baseado na relevância clínica de MAC no Estado do Pará e aumento de descrições de falência de tratamentos associados à droga-resistência em contexto mundial, este estudo tem por objetivo descrever o perfil de suscetibilidade antimicrobiana de isolados clínicos de MAC no estado do Pará.

2 | MATERIAL E MÉTODO

2.1 Amostra selecionada

Foram analisadas 63 amostras de MAC provenientes de espécimes clínicos de origem pulmonar de residentes do Estado do Pará encaminhadas ao Instituto Evandro Chagas/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, no período de 2014 a 2018 que atenderam aos critérios diagnósticos de doença pulmonar por MNT sugeridos pela American Thoracic Society (ATS): cultura positiva em duas amostras diferentes de expectoração; ou uma cultura positiva por escovado ou lavado broncoalveolar (Griffith et al, 2007).

2.2 Manutenção das amostras

As micobactérias deste estudo foram obtidas de cultivos de espécimes clínicos descontaminados pelo método de n-acetil-L-cisteína-hidróxido de sódio, semeados em meio de cultura sólido Lowenstein-Jensen (Difco) e incubados a 37°C na ausência de luz. A distinção presuntiva entre espécies do complexo *M. tuberculosis* e MNT foi obtida através da análise macro e microscópica da cultura, pesquisa do fator corda e teste de inibição de crescimento em meio *Lowentein-Jensen* contendo ácido para-nitrobenzóico (0,5 mg/mL), de acordo com as recomendações do Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e Outras Micobactérias (2008).

2.3 Extração do DNA bacteriano

Para do DNA bacteriano, foi utilizado o Kit Wizard® SV Genomic DNA Purification System (Promega), seguindo as recomendações do fabricante.

2.4 Teste de suscetibilidade antimicrobiana

Foi realizado o teste de sensibilidade pelo método de microdiluição em caldo, de acordo com as recomendações do CLSI (2011), cuja concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada em microplacas comerciais Sensititre SLOMYCO (Thermofisher) que foram incubadas a 37° C, a leitura dos resultados foi realizada após 7 dias de incubação para as seguintes drogas: Claritromicina, Rifabutina, Etambutol, Isoniazida, Moxifloxacina, Rifampicina, Trimetoprim/sulfamethoxazol, Amicacina, Linezolida, Ciprofloxacino, Estreptomicina, Doxiciclina e Etionamida.

2.5 Identificação genotípica das amostras

A identificação das espécies foi realizada pelo sequenciamento genético dos alvos rRNA 16S para os primers 27f (5' AGAGTTTGATCCTGGCTCAG 3') e 907r (5' CCCCGTCAATTCATTTGAGTTT 3'), *hsp65* para os primers HSPF3 (5' ATCGCCAAGGAGATCGAGCT 3') e HSPR4 (5' AAGGTGCCGCGGATCTTGTT 3'), *rpoB* para os primers Myco-F (5' GGCAAGGTCACCCCGAAGGG 3') e Myco-R (5' AGCGGCTGCTGGGTGATCATC 3').

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do sequenciamento genético foram identificadas 24 (38%) isolados da espécie *M. avium*, 28 (44,4%) isolados da espécie *M. intracellulare*, 4 (6,5%) isolados da espécie *M. colombiense* e 7 isolados não foram possíveis de identificação a nível de espécie apenas pelo sequenciamentos dos alvos rRNA 16s, *hsp65* e *rpoB* (Tabela 1)

Espécie	n (%)
<i>M. avium</i>	24 (38%)
<i>M. intracellulare</i>	28 (44,4%)
<i>M. colombiense</i>	4 (6,5%)
MAC*	7 (11,1%)

Tabela 1 - Frequência de espécies do Complexo *Mycobacterium avium* provenientes de amostras pulmonares no Estado do Pará, 2014 - 2018.

Fonte: Autor

*Não classificadas ao nível de espécie

Quanto ao teste de sensibilidade 33,3% dos isolados apresentaram resistência

à Claritromicina, 71% apresentaram resistência ao Moxifloxacino, 30% apresentaram resistência a Amicacina, 49% apresentaram resistência à Linezolida e 6 cepas apresentaram pan-resistência (4 *M. avium* e 2 *M. intracellulare*) (Tabela 2).

Antimicrobiano	Padrão de Suscetibilidade		
	Resistente	Sensível	Intermediário
Claritromicina	21 (33,3%)	35 (55,5%)	7 (11,2%)
Moxifloxacino	45 (71%)	7 (11%)	11 (18%)
Amicacina	19 (30%)	0 (0%)	44 (70%)
Linezolida	31 (49%)	18 (29%)	14 (22%)

Tabela 2 - Perfil de suscetibilidade antimicrobiana de isolados do Complexo *Mycobacterium avium* provenientes de amostras pulmonares no Estado do Pará, 2014 - 2018.

Fonte: Autor

O MAC é o principal grupo de MNT associadas às infecções pulmonares, com variável diversidade genética e sensibilidade antimicrobiana (Dale, 2017). Atualmente, não há correlação bem estabelecida entre os resultados de sensibilidade antimicrobiana *in vitro* e desfechos clínicos, exceto para macrolídeos e amicacina que representam principais fármacos utilizados no esquema terapêutico da doença pulmonar por MAC (Griffith, 2018). No entanto, recomenda-se o teste de sensibilidade para Linezolida e Moxifloxacino, como possíveis alternativas no esquema terapêutico.

O esquema de tratamento para doença pulmonar por MAC possui tempo prolongado de duração, 12 a 24 meses (pelo menos 12 meses de cultura negativa), além de possuir elevado potencial para desenvolver reações adversas como: distúrbios gastrintestinais, hematológicos, renais, ototoxicidade, neuropatia, neurite óptica entre outros fatores que podem limitar a adesão e prosseguimento do paciente no tratamento, principalmente pela limitação na qualidade de vida do paciente.

Ainda que este estudo não tenha acesso ao quadro clínico do paciente ou conhecimento sobre tratamento anterior, os resultados demonstram que a resistência antimicrobiana é preocupante e exige atenção para melhor gestão do tratamento/acompanhamento, acompanhamento epidemiológico e melhoria na assistência de saúde ofertada com direcionamento terapêutico embasado em critérios clínicos, testes genotípicos e fenotípicos para identificação do perfil de sensibilidade (Kamii et al., 2018).

4 | CONCLUSÃO

Claritromicina, Moxifloxacino, Amicacina e Linezolida são drogas de grande importância no tratamento da doença pulmonar e a resistência encontrada pode comprometer a condução do tratamento, os resultados demonstram a necessidade de identificação dos isolados de MAC com a tipagem fenotípica da resistência aos antimicrobianos, de forma a auxiliar no tratamento, em busca de melhores desfechos clínicos. Além disso, é importante a associação desses resultados com os genótipos de MAC e perfis clínicos dos pacientes, para investigação de padrões sobre a doença na região.

REFERÊNCIAS

- ALCAIDE, F. et al. Métodos de determinación de sensibilidad a los antimicrobianos en micobacterias. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 35, n. 8, p. 527-533, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- BUSATTO, C. et al. Mycobacterium Avium: an overview. **Tuberculosis**, v. 114, p. 127-134, 2019.
- CARRASCO, J. et al. Infección pulmonar por Mycobacterium avium en paciente VIH/SIDA: Primer reporte en Perú. **Rev. perú. med. exp. salud pública**, v. 31, n. 1, p. 156-159, 2014.
- CARNEIRO, M. D. S. et al. Doença pulmonar por micobactérias não tuberculosas em uma região de alta incidência de tuberculose no Brasil. **J Bras Pneumol**, v. 44, n. 2, p. 108-111, 2018.
- COSTA, A. R. F. et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections in the State of Para, an endemic region for tuberculosis in North Brazil. In: Amer Amal. (Org.). **Pulmonary Infection**. China: INTECH, 2012. p. 3-54.
- COSTA, A. R. F. et al. Occurrence of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in an endemic area of tuberculosis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 7, p. e2340, 2013.
- CHOA, E. H. et al. Differences in drug susceptibility pattern between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* isolated in respiratory specimens. **J Infect Chemother**, v. 24, n. 4, p. 325-318, 2018.
- DALEY, C. L. *Mycobacterium avium* Complex Disease. **MicrobiolSpectrum**, v. 5, n. 2, p. 1-35, 2017.
- FERRO, B. E. et al. Clofazimine prevents the regrowth of *mycobacterium abscessus* and *mycobacterium avium* type strains exposed to amikacin and clarithromycin. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 60, n. 2, p. 1097-1105, 2016.
- GRIFFITH, D. E. Treatment of Mycobacterium avium Complex (MAC). **Semin Respir Crit Care Med**, v. 39, n. 3, p. 351-361, 2018.
- GRIFFITH, D. E. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 175, n. 4, p. 367-416, 2007.
- INAGAKI, T. et al. Comparison of a variable-number tandem-repeat (VNTR) method for typing

- Mycobacterium avium with mycobacterial interspersed repetitive-unit-VNTR and IS1245 restriction fragment length polymorphism typing. **J Clin Microbiol**, v. 47, n. 7, p. 2156-64, 2009.
- INGEN, V. J. et al. A definition of the *Mycobacterium avium* complex for taxonomical and clinical purposes, a review. **Int J Syst Evol Microbiol**, v. 68, n. 11, p. 3666-3677, 2018.
- INGEN, V. J. Microbiological Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. **Clin Chest Med**, v. 36, n. 1, p. 43-54, 2015.
- JOHNSON, M. M.; ODELL, J.A. Nontuberculous Mycobacterial pulmonary infections. **J Thorac Dis**, v. 6, n. 3, p. 210-220, 2014.
- KAMII, Y. et al. Adverse reactions associated with long-term drug administration in *Mycobacterium avium* complex lung disease. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 22, n. 12, p. 1505-1510, 2018.
- KIM, S. H.; SHIN, J. H. Identification of nontuberculous mycobacteria using multilocus sequence analysis of 16S rRNA, hsp65, and rpoB. **J Clin Lab Anal**, v. 32, p. 1-6, 2018.
- KIMIZUKA, Y. et al. Retrospective evaluation of natural course in mild cases of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. **PLOS ONE**, v. 14, n. 4, p. 1-18, 2019.
- KIKUCHI, T. et al. Association between mycobacterial genotypes and disease progression in *Mycobacterium avium* pulmonary infection. **Thorax**, v. 64, n. 10, p. 901-907, 2009.
- KOBAYASHI, K. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* Complex Disease in Humans: Translational Research from Basic Mycobacteriology to Clinical Medicine. **Jpn. J. Infect. Dis**, v. 67, p. 329-332, 2014.
- KWON, Y. S.; KOH, W. J. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. **JKMS**, v. 31, p. 649-659. 2016.
- LIMA, C. A. et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory samples from patients with pulmonary tuberculosis in the state of Rondônia, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 4, p. 457-462, 2013.
- MATOS, E. D. et al. Nontuberculosis mycobacteria at a multiresistant tuberculosis reference center in Bahia: clinical epidemiological **Aspects**. **Braz J Infect Dis**, v. 8, n. 4, p. 296-304, 2004.
- MARQUES, L. R. M.; FERRAZOLI, L.; CHIMARA, E. Micobacterioses pulmonares: diagnóstico presuntivo pelos critérios microbiológicos internacionais adotados no estado de São Paulo, Brasil, 2011-2014. **J Bras Pneumol**, v. 45, n. 2, p. 1-5, 2019.
- MACHADO, P. R. L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, L.; CARVALHO, E. M. Mecanismos de resposta imune às infecções. **An bras Dermatol**, v. 79, n. 6, p. 647-664, 2004.
- MELLO, K. G. et al. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. **Emerg Infect Dis**, v. 19, n. 3, p. 393-399, 2013.
- ORME, I. M.; ORDWAY, D. J. Host Response to Nontuberculous Mycobacterial Infections of Current Clinical Importance. **Infection and Immunity**, v. 82, n. 9, p. 3516-3522, 2014.
- OLIVEIRA, A. S. **O Complexo *Mycobacterium avium* – caracterização e patogenicidade**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciência Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.
- PEDRO, H. S. P. et al. Epidemiological and laboratorial profile of patients with isolation of nontuberculous mycobacteria. **Int J Mycobacteriol**, v. 6, n. 3, p. 239-25, 2017.

- RYU, Y. J.; KOH, W. J.; DALEY, C. L. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians Perspectives. **Tuberc Respir Dis (Seoul)**, v. 79, n. 2, p. 74-84, 2016.
- ROSE, S. J.; BERMUDEZ, L. E. Mycobacterium avium Biofilm Attenuates Mononuclear Phagocyte Function by Triggering Hyperstimulation and Apoptosis during Early Infection. **Infection and Immunity**, v. 82, n. 1, p. 405-412, 2014.
- ROSERO, C. I.; SHAMS, W. E. Mycobacterium chimaera infection masquerading as a lung mass in a healthcare worker. **IDCases**, v. 15, p. 525, 2019.
- SALDIAS, F. P.; TIRAPEGUI, F. S.; DÍAZ, P. O. Infección pulmonar por Mycobacterium avium complex en el huésped inmunocompetente. **Rev Chil Enf Respir**, v. 29, p. 162-167, 2013.
- SATTA, G. et al. Managing Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection Time for a Patient-centered Approach. **Ann Am Thorac Soc**, v. 11, n. 1, p. 117-121, 2014.
- SCHON, T.; CHRYSANTHOU, E. Minimum inhibitory concentration distributions for *Mycobacterium avium* complex-towards evidence-based susceptibility breakpoints. **Int J Infect Dis**, v. 55, p. 122-124, 2017.
- SHIN, S.J. et al. Efficient differentiation of *Mycobacterium avium* complex species and subspecies by use of five-target multiplex PCR. **J Clin Microbiol**, v. 48, n. 11, p. 4057-62, 2010.
- SHIRATSUCHI, H.; JOHNSON, J. L.; TOBA, H.; ELLNER, J. J. Strain-and donor-related differences in the interaction of Mycobacterium avium with human monocytes and its modulation by interferon-gamma. **J Infect Dis**, v. 162, n. 4, p. 932-938, 1990.
- THIRUNAVUKKARASU, S. et al. Applying the One Health Concept to Mycobacterial Research - Overcoming Parochialism. **Zoonoses Public Health**, v. 64, n. 5, p. 401-422, 2017.
- TORTOLI, E. et al. *Mycobacterium yongonense* in Pulmonary Disease, Italy. **Emerg Infect Dis**, v. 19, n. 11, p. 1902-1904, 2013.
- UCHIYA, K. et al. Antibiotic Susceptibility and Genotyping of *Mycobacterium avium* Strains That Cause Pulmonary and Disseminated Infection. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 62, n. 4, p. 02035-17, 2018.
- UCHIYA, K. I. et al. Comparative genome analyses of Mycobacterium avium reveal genomic features of its subspecies and strains that cause progression of pulmonary disease. **Sci Rep**, v. 3, n. 7, p. 39750, 2017.
- ZHENG, H. W. et al. Comparing the Genotype and Drug Susceptibilities between *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in China. **Biomed Environ Sci**, v. 30, n. 7, p. 517-525, 2017.

TAXA DE RESPOSTA VIROLÓGICA NO TRATAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA COM ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA EM PACIENTES PORTADORES DE COMORBIDADES IMPORTANTES E COMPLICAÇÕES DE CIRROSE HEPÁTICA

Data de aceite: 02/04/2020

Data de submissão: 02/01/2020

Renato Fernalda de Souza

Infectologista e Mestre pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)

São José do Rio Preto / SP

<http://lattes.cnpq.br/7729462962457471>

Vinícius Ferreira de Oliveira

Médico pela Faculdade Ceres de Medicina (FACERES)

São José do Rio Preto / SP

<http://lattes.cnpq.br/9923605322488113>

RESUMO: Objetivo: verificar a taxa de resposta virológica no tratamento da hepatite C crônica com antivirais de ação direta em portadores de comorbidades importantes e complicações de cirrose. Introdução: a hepatite C crônica, estimada em 1,4 a 1,7 milhão de portadores no Brasil, é uma das causas mais importantes para ocorrência de doença hepática crônica, patologia de padrão variável que alterna desde mínimas lesões histológicas até fibrose extensa com ou sem presença de cirrose. As novas terapias, não mais baseadas apenas em interferons e ribavirina visam, através da inibição da protease NS3/4, criar elevada

barreira genética e obter resultados positivos, com taxas de resposta virológica acima de 90%. Metodologia: estudo longitudinal retrospectivo realizado em clínica privada no interior do estado de São Paulo. Incluídos 14 pacientes portadores de hepatite C crônica e comorbidades importantes submetidos ao tratamento com antivirais de ação direta no período de 2016 a 2018. Resultados e discussão: A idade média da população do estudo foi de 63 anos, maioria homens, 85,71% portadores de comorbidades importantes (esofagite, gastrite, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus tipo 2, doença arterial coronariana, hipotireoidismo, osteomielite, glomerulonefrite membranosa, doença policística hepática, transplantado renal e insuficiência renal crônica não dialítica), 57,14% não apresentaram complicações de cirrose hepática, 92,85% classificados como Child-Pugh A e 7,15% como Child-Pugh B, 64,28% genótipo 1a, 14,28% genótipo 1b, 21,42% genótipo 3 e 57,13% cirróticos. Resposta virológica ocorreu em 100% dos pacientes. Conclusão: a hepatite C crônica é uma doença de relevância mundial, o diagnóstico precoce dos portadores para a realização do tratamento antiviral evitará a evolução da doença hepática para complicações como cirrose, além de redução dos gastos em saúde pública para

o tratamento das complicações como hepatocarcinoma e transplante hepático. Os antivirais de ação direta alteraram o prognóstico da infecção, com taxas de resposta virológica acima de 90%.

PALAVRAS-CHAVE: cirrose hepática; hepatite C crônica; taxa de resposta virológica.

VIROLOGICAL RESPONSE RATE IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRALS IN PATIENTS WITH IMPORTANT COMORBIDITIES AND COMPLICATIONS OF LIVER CIRRHOSIS

ABSTRACT: Objective: To verify the rate of virological response in the treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals in patients with important comorbidities and complications of cirrhosis. Methodology: retrospective longitudinal study performed in a private clinic in the interior of the state of São Paulo. Including 14 patients with chronic hepatitis C and major comorbidities submitted to treatment with direct-acting antivirals from 2016 to 2018. Results: the mean age of the study population was 63 years, the majority of men, 85.71% had significant comorbidities (esophagitis, gastritis, systemic arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, hypothyroidism, osteomyelitis, membranous glomerulonephritis, renal transplant and non-dialytic chronic renal failure), 57.14% did not present complications of hepatic cirrhosis, 92.85% classified as Child-Pugh A and 7.15% as Child-Pugh B, 64.28% genotype 1a, 14.28% genotype 1b, 21.42% genotype 3 and 57.13% cirrhotic. Virological response occurred in 100% of patients. Conclusion: chronic hepatitis C is a disease of worldwide relevance, the early diagnosis of patients to perform antiviral treatment will avoid the evolution of liver disease to complications such as cirrhosis, in addition to reducing public health expenditures for the treatment of complications such as hepatocarcinoma and liver transplantation. Direct-acting antivirals changed the prognosis of the infection, with virological response rates above 90%.

KEYWORDS: liver cirrhosis; chronic hepatitis C; virological response rate.

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C é um RNA vírus da família *Flaviviridae*. Sua principal forma de transmissão é por via parenteral. A célula invadida é o hepatócito. Ocorre interação da proteína com o genoma viral com a finalidade de clivagem. Como resultado da clivagem temos 10 polipeptídios com atuações diversas. O alvo da resposta do hospedeiro são os dois envelopes glicoproteicos das proteínas estruturais, assim como a proteína do núcleo. A montagem do vírus ocorre justamente através da conexão entre o genoma viral e a proteína do núcleo. Já o processo replicativo estabelece-se quando as proteínas não estruturais NS2, NS3, NS4, NS4B, NS5A e

NS5B ligam-se ao DNA viral. A transformação final na montagem do vírus C ocorre com a interação das vesículas lipídicas e o metabolismo de lipoproteínas, dessa forma os vírus, em sua fase madura, deixam as células infectadas via partículas lipovirais.^(4,5,7)

Em nível mundial os dados mais confiáveis provêm dos Estados Unidos da América, onde mesmo assim mais da metade da população ainda não foi notificada. Acredita-se que 2% da população mundial esteja acometida, algo em torno de 170 milhões de pessoas. Mesmo se tratando de uma endemia mundial variações geográficas quanto a distribuição são perceptíveis, enquanto em regiões como Reino Unido e Escandinávia a prevalência não ultrapasse 0,1%, em países como Egito, Mongólia e Paquistão os números assustam estando em torno dos 20%. É importante destacar que as novas terapias antivirais, as quais atuam inibindo a replicação viral, otimizaram o tratamento tanto nos resultados de curas virológicas como também atenuando efeitos colaterais. A dificuldade no reconhecimento dos portadores virêmicos deve-se a diversas razões, como sorologias falso-positivas, pacientes que evoluem rapidamente para óbito e pacientes com cura espontânea. A hepatite C é uma das causas mais importantes para ocorrência de doença hepática crônica. Trata-se de uma patologia de padrão variável que alterna desde mínimas lesões histológicas até fibrose extensa com ou sem presença de cirrose.^(1,4,5,7)

No Brasil a ausência de notificação e o subdiagnóstico são ainda mais alarmantes. Por ano são notificados cerca de 10 mil casos. Em contrapartida, estima-se que existam de 1,4 a 1,7 milhão de portadores de Hepatite C. Através da sorologia do Anti-HCV foi possível identificar no país as regiões com maior prevalência com destaque para o Norte, seguido pelo Sudeste. A faixa etária predominante na população é acima dos 30 anos, sendo o pico de 3,8% observado na faixa etária entre 50 e 59. O ápice da prevalência no país ocorreu em meados dos anos 90 e de lá pra cá vem decrescendo graças aos métodos contraceptivos, campanhas preventivas, maior rigor com bolsas de sangue (desde 1993) e advento de novas terapias resolutivas. Em um cenário como este são realizados poucos diagnósticos precoces, os quais ajudariam a evitar as principais complicações como cirrose e hepatocarcinoma. Foi traçado pelo Ministério da Saúde um plano de eliminações das hepatites virais no Brasil, o qual espera-se que aconteça uma redução de 90% do número de infectados e uma redução das mortes em 65%.^(1,4,5,7,9)

As novas terapias, não mais baseadas apenas em interferons e ribavirina visam, através da inibição da protease NS3/4, criar elevada barreira genética e obter resultados positivos em classes de pacientes antes consideradas de pior prognóstico, como a raça negra, perfil não-CC da IL28B, genótipo 1A e elevada carga viral. A ampla gama de medicações disponíveis passa a exigir mais do médico prescritor, o qual terá que avaliar nuances e circunstâncias para a tomada da decisão, levando

sempre em conta prioritariamente a farmacocinética e as interações bidirecionais.
(4,5,7)

A ribavirina é um nucleosídeo sintético análogo à guanosina, convertido em sua forma ativa por fosforilação. É um fármaco derivado da pirazomicina, antibiótico obtido de cepas de *Streptococcus candidus*, de amplo espectro. Inibe a replicação de vários vírus DNA e RNA, através da inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas, impedindo a produção de partículas virais infecciosas. Tem toxicidade mínima, absorvida por via oral e distribuída aos tecidos.(8) Está indicada no tratamento da hepatite C de acordo com o genótipo do vírus e o estágio clínico da fibrose hepática, na dose de 11mg/kg/dia.(9)

O sofosbuvir é considerado um análogo nucleotídeo inibidor específico da polimerase NS5b usado para frear a formação da membrana citoplasmática e do complexo replicativo. Além disso possui atividade pangenotípica, é ativo em todos os genótipos de VHC. Por possuir uma elevada barreira genética, quase não se tem relatos de resistência cruzada com outras substâncias. As raras interações farmacológicas costumam ocorrer com rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva de São João. A atuação da droga ocorre com a entrada nos hepatócitos na forma de uridina monosfosfato, onde é fosforilada. O processo de desfosforilação origina o metabólito GS-331007, com grande potencial antiviral, este posteriormente excretado pelo rim. A posologia da medicação é prática, são 400mg que podem ser ingeridos em uma única dose diária sem interferências ou mudanças na dieta. Até mesmo cirróticos não carecem de ajuste posológico, já em pacientes renais crônicos é necessário atentar para o clearance, caso ele esteja abaixo de 30ml/min o uso é rigorosamente contraindicado.(6,7)

O daclatasvir por sua vez atua como um inibidor da polimerase NS5A no vírus da hepatite C. Os genótipos mais afetados in vitro são o 5 e 6, in vivo o 1 e o 4. O medicamento difere dos demais por ter uma baixa barreira à resistência, proporcionando no curso do tratamento mutações identificáveis até mesmo ao término da terapia. Segundo o estudo ALLY-3, o Daclatasvir possui números terapêuticos expressivos com resposta virológica significativa em 90% dos pacientes em contato com o medicamento pela primeira vez e de 86% nos já submetidos ao tratamento anteriormente. O experimento foi estendido também para avaliação de fibrose. No estudo de 32 pacientes cirróticos, 20 obtiveram uma resposta virológica sustentada, entre os não cirróticos o resultado foi ainda mais positivo onde 105 dos 109 corresponderam ao desfecho desejado, o equivalente a 96%. A dose recomendada é de 60 mg diariamente em uma única dose pela manhã, embora exista também o comprimido de 30 mg.(3,7)

O simeprevir é um inibidor de protease NS3/4A do VHC, a qual é essencial para a replicação viral, que inibe a atividade proteolítica das proteases dos genótipos 1a

e 1b, utilizado em associação com outro medicamento antiviral.⁽¹⁰⁾

O ABT450 (3D) é conhecido no Brasil como veruprevir e internacionalmente como paritaprevir. Trata-se de um inibidor da protease não estrutural NS3/4A e recomenda-se que seja associado com o ritonavir por questões de sinergismo, melhorando assim sua atuação farmacocinética, inibindo a CYP3A4. Embora o ritonavir não possua atividade direta contra o vírus da hepatite C, ele potencializa o veruprevir através de mecanismos diversos, permitindo assim inibição do metabolismo do mesmo, aumento de seu pico sérico e sua consequente maior exposição, possibilitando apenas uma tomada ao dia na dose de 150 mg. As outras drogas associadas ao combo são o ombistavir (inibidor do complexo de replicação NS5A) e o dasabuvir (inibidor não nucleotídeo da RNA-polimerase NS5B). Quando se trata da combinação exclusiva entre veruprevir, ritonavir e ombistavir, ela atua diretamente contra o genótipo 1. É fato que o veruprevir apresenta resistência cruzada com outros inibidores NS5 e da protease, podendo desenvolver novas mutações.^(2,7)

A recomendação referente ao tratamento de pacientes com Hepatite C, da Secretaria de Saúde do Estado de SP, de 9 de abril de 2018, sugere os seguintes esquemas de tratamento:

Adultos > 18 anos com VHC crônica		Genótipo 1a		
		SOF + SIM ± RBV	SOF + DAC ± RBV	3D ± RBV
Não-cirrótico	Não experimentado	12 sem	12 sem	12 sem
	Experimentado PEG-INF + RBV		12 sem	
	Experimentado com insuf. renal			12 sem
Cirrótico Child-Pugh A	Não experimentado	12 sem	12 sem	
	Experimentado PEG-INF + RBV			
	Experimentado com insuf. renal			12 sem
Cirrótico Child-Pugh B e C	Não experimentado		24 sem	
	Experimentado PEG-INF + RBV		24 sem	

SOF: sofosbuvir; SIM: simeprevir; DAC: daclatasvir; RBV: ribavirina; 3D: veruprevir/ritonavir+ombitasvir+dasabuvir.

Adultos > 18 anos com VHC crônica		Genótipo 1b		
		SOF + SIM ± RBV	SOF + DAC ± RBV	3D ± RBV
Não-cirrótico	Não experimentado	12 sem	12 sem	12 sem
	Experimentado PEG-INF + RBV		12 sem	
	Experimentado com insuf. renal			12 sem
Cirrótico Child-Pugh A	Não experimentado	12 sem	12 sem	12 sem
	Experimentado PEG-INF + RBV			
	Experimentado com insuf. renal			12 sem
Cirrótico Child-Pugh B e C	Não experimentado		24 sem	
	Experimentado PEG-INF + RBV		24 sem	

SOF: sofosbuvir; SIM: simeprevir; DAC: daclatasvir; RBV: ribavirina; 3D: veruprevir/ritonavir+ombitasvir+dasabuvir.

Adultos > 18 anos com VHC crônica		Genótipo 3
		SOF + DAC ± RBV
Não-cirrótico	Não experimentado	12 sem
	Experimentado PEG-INF + RBV	12 sem
	Experimentado SOF + RBV	24 sem
Cirrótico Child-Pugh A	Não experimentado	12 sem
	Experimentado PEG-INF + RBV	12 sem
	Experimentado SOF + RBV	24 sem
Cirrótico Child-Pugh B e C	Não experimentado	24 sem
	Experimentado PEG-INF + RBV	24 sem
	Experimentado SOF + RBV	24 sem

SOF: sofosbuvir; DAC: daclatasvir; RBV: ribavirina;

METODOLOGIA

Tipo do estudo: longitudinal retrospectivo.

Local: o estudo foi realizado na Ferneda & Souza Clínica Médica Ltda, clínica privada que realiza atendimentos em Infectologia em São José do Rio Preto/SP.

Coleta de dados e período de estudo: foram acompanhados em atendimento médico portadores de Hepatite C crônica submetidos ao tratamento com os novos antivirais de ação direta no período de janeiro de 2016 a janeiro de 2018. Foram coletados dados como idade, sexo, tempo de infecção pelo VHC, genótipo do vírus VHC, biópsia hepática, elastografia hepática, PCR quantitativo VHC antes e após tratamento e comorbidades.

Critérios de inclusão: portadores de hepatite C crônica.

Critérios de exclusão: pacientes coinfectados com outros vírus como HIV e HBV.

População: foram incluídos no estudo 14 pacientes.

Análise dos dados: os dados do estudo foram coletados e analisados no Office Excel 2016.

RESULTADOS

A idade média da população do estudo foi de 63 anos ($\pm 6,13$ anos), sendo 9 (64,28%) homens e 5 (35,72%) mulheres.

Os pacientes portadores de comorbidades foram 12 (85,71%), sendo estas: esofagite, gastrite, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus tipo 2, doença arterial coronariana, hipotireoidismo, osteomielite, glomerulonefrite membranosa, doença policística hepática, transplantado renal e insuficiência renal crônica não dialítica.

Em relação às complicações de cirrose hepática, 8 (57,14%) não as

apresentaram, 1 (7,14%) apresentou crioglobulinemia, 1 (7,14%) apresentou ascite, 3 (21,42%) apresentaram hipertensão portal, 2 (14,28%) apresentaram varizes de esôfago e 1 (7,14%) apresentou encefalopatia hepática.

Dos 14 pacientes, 13 (92,85%) foram classificados como Child-Pugh A e 1 (7,15%) como Child-Pugh B.

Sobre tratamentos prévios para a Hepatite C crônica, 6 (42,85%) pacientes haviam sido tratados anteriormente, sem sucesso e 8 (57,15%) eram virgens de tratamento.

Em relação ao genótipo do vírus C, 9 (64,28%) pacientes eram do tipo 1a, 2 (14,28%) eram do tipo 1b e 3 (21,42%) eram do tipo 3.

Foram analisadas as biópsias e elastografias hepáticas na população do estudo. 1 (7,14%) paciente era F1, 4 (28,57%) eram F2, 3 (21,42%) eram F3 e 5 (35,71%) eram F4. Ou seja, os cirróticos corresponderam a 57,13% dos pacientes.

Os tratamentos realizados foram os seguintes: 2 (14,28%) esquemas com SOF+SMP por 12 semanas, 2 (14,28%) esquemas com 3D por 12 semanas, 5 (35,71%) esquemas com SOF+DAC+RBV por 12 semanas, 4 (28,57%) esquemas com SOF+DAC por 12 semanas e 1 (7,14%) esquema com 3D+RBV por semanas.

Houve resposta virológica em 14 (100%) dos pacientes do estudo.

DISCUSSÃO

Um estudo realizado no município de Vitória da Conquista/BA demonstrou uma maior frequência de infecção pelo VHC na população masculina, onde 60,75% eram homens e 39,25% eram mulheres.⁽¹²⁾ Outro estudo realizado em Florianópolis observou que 72,4% eram do sexo masculino e 27,6% do sexo feminino.⁽¹³⁾ Este estudo também evidenciou a prevalência superior do sexo masculino na infecção pelo VHC.

A idade média dos pacientes apresentada em um estudo de Porto Alegre/RS foi de 62 anos, semelhante a encontrada neste estudo.⁽¹¹⁾

As comorbidades descritas em um estudo como mais prevalentes foram hipertensão arterial, diabetes melitus e depressão, presentes em 72% dos pacientes.⁽¹¹⁾ Neste estudo as comorbidades apresentadas pelos pacientes eram mais variadas, de maior gravidade e mais prevalentes (85,72%), como esofagite, gastrite, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus tipo 2, doença arterial coronariana, hipotireoidismo, osteomielite, glomerulonefrite membranosa, doença policística hepática, transplante renal e insuficiência renal crônica não dialítica.

A prevalência dos genótipos do VHC varia em diferentes partes do mundo. O genótipo 1 é o mais prevalente principalmente nas Américas.^(14,15) Em um estudo,

64,2% dos pacientes eram do genótipo 1 e 30,1% do genótipo 3. Este estudo demonstrou a maior prevalência do genótipo 1 (78,56%), e 21,42% do genótipo 3.^(12,15)

Os pacientes cirróticos, em um estudo, foram 51,6% dos portadores submetidos ao tratamento antiviral. Neste estudo, os cirróticos eram 57,13%.⁽¹⁶⁾

Em relação aos tratamentos antivirais utilizados, um estudo utilizou SOF+DCV+RBV (60,7%) e SOF+SMV (25,6%), no qual a taxa global de resposta virológica foi de 90,5%, sendo maior no genótipo 1 (84,6%), com Child-Pugh A (88,7%) e em não-cirróticos (94,2%). Os cirróticos tiveram taxa de resposta virológica de 87,1%.⁽¹⁶⁾ Em outro estudo, 87% dos pacientes obtiveram resposta virológica.⁽¹⁷⁾ Neste estudo, independente do genótipo, do paciente ser cirrótico, da classificação Child-Pugh ou do esquema terapêutico escolhido, a taxa de resposta virológica foi de 100%.

CONCLUSÃO

Neste estudo, houve resposta virológica em todos os tratamentos realizados em pacientes portadores de comorbidades e complicações de cirrose hepática, as quais podem reduzir a taxa de sucesso do tratamento antiviral.

A Hepatite C crônica é uma doença de relevância mundial. É de suma importância o diagnóstico precoce dos portadores para a realização do tratamento antiviral, que evitará a evolução da doença hepática para complicações como cirrose, além de redução dos gastos em saúde pública para o tratamento das complicações como hepatocarcinoma e transplante hepático. Os antivirais de ação direta alteraram completamente o prognóstico da infecção, com taxas de resposta virológica acima de 90%.

REFERÊNCIAS:

1. Martins T, Schiavon JLN, Schiavon LdL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. Tubarão, 2011. p. 107-12.
2. Ferenci P, Bernstein David, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C et al. Ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;1983–92.
3. Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *J Hepatol*. 2013;58:646–54.
4. Shah N, Pierce T, Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Inv Drugs*. 2013;22 (9):1107-21.
5. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol*. 2014;61:373–95.
6. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A et al. Simeprevir

plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384: 1756–65.

7. Tafarel JR. Tratamento da Hepatite C crônica. *Revista Médica da UFPR*. 2015;2(4):189-95.

8. DeLucia R. *Farmacologia integrada*. 5ª Ed. Especial, São Paulo; 2014.

9. Cattapan EAB. *PCDT Hepatite C e Coinfecções*. Ministério da Saúde, Brasília; 2017.

10. Olysio (simeprevir sódico) [bula]. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

11. Costa RB, Costa MB, Longo L, Santos D, Dellavia GH, Arruda S, et al. Prevalência de comorbidades, polifarmácia e potenciais interações medicamentosas com agentes antivirais diretos orais em pacientes com hepatite C crônica. *Clin Biomed Res* 2017; 37 (Supl.)

12. Barcelos TM et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com hepatite C atendidos no ambulatório do Hospital Nereu Ramos em Florianópolis, Santa Catarina. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul*. 2014;58: 209-212.

13. Moraes MT, Oliveira TJ. Perfil epidemiológico e sociodemográfico de portadores de hepatite C de um município do sudoeste baiano. *Revista Saúde.com*.2015;11:137-146.

14. Messina JP, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology*. 2015;61:77–87.

15. Miotto N. Antivirais de ação direta no tratamento de pacientes cronicamente infectados pelo vírus da hepatite c: avaliação da interrupção do esquema terapêutico e da resposta virológica sustentada [tese]. Universidade estadual de Campinas, Campinas/SP, 2018.

16. Nascimento IAO. Análise da efetividade e segurança dos novos agentes antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite c no estado de Sergipe [tese]. Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão/SE, 2017.

17. Sulkowski SM, et al. Effectiveness of SimeprevirPlusSofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology*. 2016;150:419-429.

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

Açaí 180, 181, 182

Acidente de trabalho 86

Anopheles 36, 37, 38, 40, 44, 46, 47, 48

Antibiótico 132, 133, 157, 159, 162, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 242

Apoptose 11, 16, 17, 22, 23, 140

Artrite Infeciosa 225

Avaliação 28, 56, 58, 76, 83, 84, 85, 102, 112, 117, 137, 153, 205, 207, 210, 221, 223, 242, 247

B

Biogênese 136, 137, 140, 141, 142, 144, 146, 148

Bioinformática 49, 50, 58, 248

Biotecnologia 36, 48, 50, 57, 202, 248

Brasil 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 38, 39, 46, 47, 48, 51, 57, 58, 59, 63, 64, 68, 70, 71, 73, 81, 87, 88, 103, 105, 106, 110, 112, 113, 116, 120, 121, 126, 138, 151, 152, 153, 154, 155, 163, 170, 180, 181, 182, 183, 192, 194, 195, 198, 200, 201, 204, 221, 227, 236, 237, 239, 241, 243

C

Centros de Traumatologia 125

Choque séptico 114, 116, 118, 175, 198, 201, 202, 203

Cirrose hepática 239, 240, 244, 246

Cirurgia 32, 223

D

Dengue 3, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 23, 24, 25, 36, 37, 40, 41, 46, 62, 95, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 148, 149, 215

Doença de Chagas 51, 57, 180, 182, 183, 215

E

Enterobacteriaceae 156, 157, 158, 159, 160, 162, 164, 165, 167

Epidemiologia 2, 8, 13, 25, 31, 63, 72, 103, 104, 106, 114, 123, 151, 152, 157, 158, 165, 167, 169, 176, 177, 178, 183, 246

Epidemiológico 9, 23, 27, 29, 58, 69, 72, 73, 74, 81, 103, 107, 114, 120, 121, 122, 134, 151, 152, 153, 154, 164, 180, 181, 182, 184, 185, 187, 188, 190, 193, 194, 195, 196, 197, 199,

224, 225, 227, 228, 229, 235, 247

Estudantes de Medicina 86, 87, 88, 90, 92, 93

Estudos Transversais 207, 221

F

Febre Amarela 13, 96, 136, 137, 138, 139, 142, 144, 145, 146, 147, 148

G

Gene 17, 24, 25, 53, 81, 132, 137, 144, 148, 149, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 172, 173, 174, 178

H

Hanseníase 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 207, 215, 217, 221, 222

Hepatite B 35, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 151, 152, 153

Hepatite C 32, 33, 87, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247

hepatite C crônica 239, 240, 244, 247

I

Idosos 83, 192, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 217

Infecção 6, 2, 10, 11, 13, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 27, 32, 33, 34, 35, 37, 39, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 79, 87, 88, 91, 93, 94, 95, 96, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 128, 129, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 151, 152, 153, 154, 157, 158, 159, 161, 164, 167, 170, 175, 177, 180, 181, 182, 191, 192, 194, 205, 228, 240, 244, 245, 246

Infecção congênita 60

Infecção Gestacional 60

Infecções Relacionadas a Cateter 125

Infecções Urinárias 125, 163, 176

Internações 3, 5, 6, 122, 123

IRAS 114, 115, 117, 118, 121, 126, 127, 128, 134, 135, 177

L

Leishmania 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 103, 104, 105, 106, 113

Leishmaniose visceral 58, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 112, 113

Leptospirose 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

Letalidade 1, 2, 4, 6, 7, 8, 112, 116, 193, 201

M

Malária 3, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 46, 47, 48, 215
Mecanismo de defesa 37, 39
Medicina do Trabalho 86
Meningite 26, 27, 28, 29, 30, 31, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195
Metodologia 4, 52, 83, 88, 107, 116, 128, 153, 199, 207, 221, 227, 239, 244
Microbiologia 25, 59, 125, 167, 248
MicroRNAs 25, 137, 148, 149
miRNA 10, 11, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 137, 138, 139, 140, 141, 147, 149
Mortalidade 1, 4, 21, 26, 27, 28, 29, 31, 115, 116, 121, 122, 139, 176, 186, 187, 197, 200, 201, 202, 203
Mycobacterium avium 230, 231, 234, 235, 236, 237, 238
Mycobacterium leprae 72, 73, 74, 78

N

Nordeste 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 51, 73, 81, 103, 106, 110, 154, 181, 198, 200
Nutrição 180, 218

O

Óbitos 1, 5, 6, 13, 29, 31, 95, 101, 122, 186, 193, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202

P

Pediatria 100, 101, 102, 224, 225, 226, 227, 229
Perfil de Saúde 185, 188
Perfil Epidemiológico 69, 74, 81, 103, 120, 122, 151, 152, 180, 184, 185, 187, 188, 193, 196, 197, 199, 224, 225, 227, 228
Plasmídeo 11, 18, 143, 159, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 178
Pneumopatias 231
Proteínas de Choque Térmico 50, 57

R

Recém-nascido 95, 96, 97, 100, 101
Resistência 81, 117, 118, 125, 127, 129, 130, 131, 132, 134, 135, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 215, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 242, 243

S

Saúde do Trabalhador 86

Saúde Pública 8, 13, 31, 32, 33, 38, 48, 51, 60, 63, 68, 79, 81, 88, 94, 103, 106, 110, 112, 115, 116, 121, 134, 139, 150, 151, 152, 161, 163, 164, 165, 169, 170, 175, 176, 180, 181, 183, 185, 186, 195, 201, 202, 204, 205, 222, 239, 246, 248

Sepse 96, 98, 100, 114, 115, 116, 118, 119, 121, 122, 123, 163, 176, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 215, 217, 225, 226, 228

Sepse neonatal 96, 98

Sudeste 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 32, 34, 152, 154, 200, 241

T

Taxa de resposta virológica 239, 240, 246

Testes de sensibilidade microbiana 231

Títulos de assuntos médicos 207

Toxoplasmose 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 99, 215

Trypanosoma cruzi 55, 58, 180

U

UTI 114, 115, 116, 118, 119, 120, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 178, 200, 201

V

Vacina 28, 86, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 153, 192

Vigilância Epidemiológica 80, 94, 101, 104, 113, 118, 167, 181, 185, 187, 195, 216

Vírus Dengue 10, 11, 12

Z

Zika vírus 204

 **Atena**
Editora

2 0 2 0