

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA

CLAUDIANE AYRES
(ORGANIZADORA)



NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA

CLAUDIANE AYRES
(ORGANIZADORA)



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: Lorena Prestes

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

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de 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 Fernandes 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
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
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
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
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
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
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
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a 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. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
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. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
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^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

Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
 Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
 Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Profª Drª 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. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
 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. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
 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)	
N945	<p>Novos paradigmas de abordagem na biomedicina contemporânea [recurso eletrônico] / Organizadora Claudiane Ayres. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia ISBN 978-65-5706-055-1 DOI 10.22533/at.ed.551202205</p> <p>1. Biomedicina contemporânea. I. Ayres, Claudiane. CDD 610.69</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

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

APRESENTAÇÃO

A **Biomedicina** se caracteriza como uma profissão que atua na área científica da *Biologia e da Medicina*, principalmente desenvolvendo pesquisas relacionadas a doenças humanas e elementos ambientais, capazes de contribuir para a melhoria na área da saúde. A biomedicina busca, através de análises laboratoriais, compreender as causas, consequências e sintomas de doenças que comprometem a saúde da população e dessa forma, contribui para o desenvolvimento de mecanismos para alcançar o diagnóstico e aprimorar os tratamentos.

O profissional biomédico é capaz de atuar em diversos campos, como: análise ambiental, análise bromatológica, análises clínicas, biomedicina estética, biologia molecular, biotecnologia, diagnóstico por imagem, hematologia, imunologia, parasitologia, patologia, saúde pública, genética e terapias gênicas, além de viabilizar terapias de inseminação artificial, participando de todas as fases do procedimento; auxiliar nas causas ambientais, analisando a presença de agentes químicos ou biológicos na natureza, detectando casos de contaminação e poluição do meio ambiente, dentre outras inúmeras possibilidades e formas de atuação profissional.

Pensando em todas as possibilidades e atualizações que envolvem a abordagem da Biomedicina, a editora Atena lança o e-book “NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA”, que traz 06 artigos capazes de fundamentar e evidenciar a atuação do profissional biomédico nas suas diversas áreas de trabalho.

Convido-te a conhecer as diversas possibilidades que envolvem essa profissão tão abrangente.

Aproveite a leitura!

Claudiane Ayres

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
AVALIAÇÃO DE MICRONÚCLEO EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE EXPOSTOS A RESÍDUOS DE GASES ANESTÉSICOS: UMA REVISÃO	
Denilson de Araújo e Silva	
Emanuel Alexandher de Sousa Sampaio	
José Nilton de Araújo Gonçalves	
Lucibel Albuquerque de Andrade	
Felipe Dantas de Lira	
Thais Maria Sousa Andrade	
Francisco Sylvestre Miranda Melo	
Letícia Moura Luz	
Vitória Almeida de Freitas	
Higor Braga Cartaxo	
Adriano José Vieira de Sousa	
Mariana Silva Alves	
DOI 10.22533/at.ed.5512022051	
CAPÍTULO 2	8
FEBRE AMARELA: REINCIDÊNCIA DE SURTOS EM ÉPOCAS SAZONAIS	
Nathália Miranda Feitosa Torres	
Amanda Torres Nunes	
Manuel Henrique de Sousa Cunha	
Vitória Assis Lima	
Victória Hellen Machado Pereira Lima	
Darlyane Pereira Feitosa da Silva	
Michaelly de Lira Silva	
Inara Rodrigues de Oliveira	
Jean Souza Vasconcelos	
Tayna Manfrin Galvão	
Kassy Lenno Sousa Dantas	
Sárvia Leão de Aquino	
DOI 10.22533/at.ed.5512022052	
CAPÍTULO 3	19
MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E MARCADORES BIOQUÍMICOS NA MUCOSITE INTESTINAL	
João Antônio Leal de Miranda	
Lázaro de Sousa Fideles	
Amanda Alves Feitosa	
Isabel Cabral Gonçalves	
Camila Bantim da Cruz Diniz	
Ígor Santhiago de Oliveira Costa Ribeiro	
Jefferson Almeida Rocha	
Mikael Leandro Duarte de Lima Tolentino	
Cleidivan Afonso de Brito	
Maria Lucianny Lima Barbosa	
Claudio Silva Teixeira	
Gilberto Santos Cerqueira	
DOI 10.22533/at.ed.5512022053	

CAPÍTULO 435

PATOLOGIAS DERIVADAS DE ERROS DE TRANSCRIÇÃO E TRADUÇÃO DO RNA TENDO COMO BASE O CÂNCER

Nathália Miranda Feitosa Torres
Tatiani da Silva Carvalho
Maria Camila Leal de Moura
Antonio Francisco Ferreira da Silva
Tallyta Barroso de Sousa
Aurélio Valmir de Carvalho Tôrres
Joellyson Lucas da Conceição dos Santos
Raul Dhon Cutrim Costa
Klayane Milena de Castro Carvalho
Leylane Mendes Portela Silva
Leonardo Francisco da Silva
Karina de Souza Lobo Borralho

DOI 10.22533/at.ed.5512022054

CAPÍTULO 546

POLUIÇÃO DO AR: O DIAGNÓSTICO DE PATOLOGIAS E A TERAPÊUTICA ATUAL SÃO EFETIVOS NO COMBATE AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS?

Denilson de Araújo e Silva
Emanuel Alexandher de Sousa Sampaio
Hilton Pereira da Silva Júnior
Darlyane Pereira Feitosa da Silva
Mariana Silva Alves
Erica Caroline de Lima de Sá
Karen Lainy dos Reis Nunes
Antonio Francisco Ferreira da Silva
Jonas Almeida Lobão de Salles Souza
Letícia Moura Luz
Tallyta Barroso de Sousa
Beatriz Cristina de Carvalho Macedo

DOI 10.22533/at.ed.5512022055

CAPÍTULO 653

UTILIZAÇÃO DO PLASMA SANGUÍNEO RICO EM PLAQUETAS NO TRATAMENTO DE FERIMENTOS

Darlyane Pereira Feitosa da Silva
Aldenora Maria Ximenes Rodrigues
Nathália Miranda Feitosa Torres
Andressa Mirian Santos Vale
Líria Marina Gomes da Silva
Denilson de Araújo e Silva
Lucas Costa Ferreira
Francisco Alex da Rocha Coelho
Rosenilce dos Santos da Silva
Valentina Rhémily de Melo Vasconcelos
Sandiele Cantuário Sales
Bruna Letícia Lima Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.5512022056

SOBRE A ORGANIZADORA.....64

ÍNDICE REMISSIVO65

CAPÍTULO 1

AVALIAÇÃO DE MICRONÚCLEO EM PROFISSIONAIS DE SAÚDE EXPOSTOS A RESÍDUOS DE GASES ANESTÉSICOS: UMA REVISÃO

Data de aceite: 18/05/2020

Data de Submissão: 18/05/2020

Denilson de Araújo e Silva

Biomedicina - Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/6979611088838091>

Emanuel Alexandher de Sousa Sampaio

Biomédico – Centro universitário
UNINOVAFAPI

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/1878154785014773>

José Nilton de Araújo Gonçalves

Ciências Biológicas – Universidade Federal
do Piauí

Picos – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5563929311816300>

Lucibel Albuquerque de Andrade

Biomedicina – Faculdade Santa Maria
Cajazeiras - Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/8045252029783276>

Felipe Dantas de Lira

Biomedicina – Faculdade Santa Maria
Cajazeiras - Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/7824205025964295>

Thais Maria Sousa Andrade

Ciências Biológicas – Universidade Federal
do Piauí, Picos – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/7893278135912880>

Francisco Sylvestre Miranda Melo

Setor de Ciências Agrárias - Universidade
Federal do Piauí

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/0645855281539674>

Letícia Moura Luz

Biomedicina – Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Teresina – Piauí

<https://orcid.org/0000-0002-6750-3361>

Vitória Almeida de Freitas

Biomedicina – Faculdade Santa Maria
Cajazeiras - Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/4153922847067468>

Higor Braga Cartaxo

Biomedicina – Faculdade Santa Maria
Cajazeiras – Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/7135987141673338>

Adriano José Vieira de Sousa

Biomedicina – Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Coivaras – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/2478522044786432>

Mariana Silva Alves

Biomedicina – Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Barra do Coda – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/9679991405173727>

RESUMO: Esta revisão tem o objetivo de avaliar a relação da frequência de micronúcleos relatados na literatura em profissionais de saúde que foram expostos a resíduos de gases anestésicos e os fatores que possam facilitar essa exposição. Foi realizado um levantamento bibliográfico fundamentado na análise de artigos científicos de língua portuguesa e inglesa, com o auxílio dos bancos de dados *PubMed*, *Scientific Eletronic Library Online* e *Google Acadêmico*, entre os anos de 2003 a 2018 utilizando os descritores genotoxicidade, riscos ocupacionais, resíduos de gases anestésicos e profissionais de saúde. Artigos que não envolviam estudos com o Teste de Micronúcleo foram eliminados pelos critérios de exclusão. Constatou-se a presença de alterações no material genético de indivíduos expostos por longos períodos aos resíduos de gases anestésicos em sala de cirurgia, majoritariamente em anestesistas e cirurgiões. Estudos comprovam o aumento da frequência de micronúcleos em profissionais de maior idade, sem haver diferença entre a incidência por sexo. Conclui-se, portanto que o Teste de Micronúcleo é uma importante ferramenta no monitoramento genético de profissionais de saúde, devendo ser adotado como um procedimento padrão de acompanhamento das condições de trabalho de indivíduos expostos. Pode-se concluir que a exposição aos resíduos destes gases provoca alterações e dano ao material genético se levado em conta o longo período de exposição aos mesmos.

PALAVRAS-CHAVE: Genotoxicidade; riscos ocupacionais; resíduos de gases anestésicos; profissionais de saúde

MICRONUCLEUS EVALUATION IN HEALTHCARE PROFESSIONALS EXPOSED TO ANESTHETIC GAS WASTE: A REVIEW

ABSTRACT: This review aims to assess the relationship between the frequency of micronuclei reported in the literature in healthcare professionals who were exposed to residues of anesthetic gases and the factors that may facilitate this exposure. A bibliographic survey based on the analysis of scientific articles in Portuguese and English language was carried out, with the help of the databases *PubMed*, *Scientific Eletronic Library Online* and *Google Scholar*, between the years 2003 to 2018 using the descriptors: genotoxicity, occupational risks, residues of anesthetic gases and health professionals. Articles that did not involve studies with the Micronucleus Test were eliminated by the exclusion criteria. The presence of alterations in the genetic material of individuals exposed for long periods to the anesthetic gases waste in the operating room was verified, mainly in anesthesiologists and surgeons. Studies show an increase in the frequency of micronuclei in older professionals, with no difference in incidence by sex. It is concluded, therefore, that the Micronucleus Test is an important tool in the genetic monitoring of health professionals, and should be adopted as a standard procedure for monitoring the working conditions of exposed individuals. It can be concluded that exposure to the residues of these gases causes changes and damage to the genetic material if taking into account the long period of exposure to them.

KEYWORDS: Genotoxicity; occupational risks; anesthetic gases waste; health professionals

1 | INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, o homem busca substâncias capazes de lhe auxiliar durante a vida, principalmente no que se refere à melhoria dela. Um dos grandes avanços da medicina, como um todo, foi a descoberta dos anestésicos, substâncias líquidas ou gasosas capazes de diminuir ou inviabilizar a dor, seja através da hiperpolarização das células-alvo, impedindo-as de receberem estímulos, ou levando o paciente a adormecer, facilitando os procedimentos cirúrgicos (GUYTON, 2016). Uma das primeiras substâncias utilizadas com esta finalidade foi o Éter, em 1846 (SOUZA, 2016).

As salas de operações (SO) que utilizam destes anestésicos, em sua maioria gases, necessitam de um aparato fundamental para garantir a segurança do profissional de saúde e do paciente, como por exemplo, o Sistema de Exaustão de Gases (LUCIO et al, 2018), que pode ser caracterizado como total, quando há retirada do ar circulante da SO por meio de um sistema de pressão sem que ocorra a recirculação deste ar, ou parcial, quando há recirculação deste ar.

Esses sistemas são de extrema importância pois protegem o profissional de saúde, evitando que este sofra exposições prolongadas aos gases residuais que provém destes anestésicos. Os gases anestésicos (GA) mais utilizados na atualidade são o sevoflurano, o desflurano e o isoflurano, da classe dos Halogenados (SOUZA, 2016).

Como Resíduos de gases anestésicos, caracterizam-se pequenas frações de gases anestésicos inalatórios que escapam do maquinário em contato com o paciente e circulam no ar ambiente das salas de operação ou de salas de recuperação pós-anestésica, constituídos geralmente de compostos halogenados, comumente utilizados em salas de operação (LUCIO, 2016).

Dentre os principais fatores que promovem o escape destes gases está a falha no manuseio e desligamento das válvulas que controlam o fluxo de vaporizadores, além da utilização incorreta de máscaras faciais inalatórias, principalmente em pacientes pediátricos, e a falta de um sistema de exaustão eficiente dentro das SO (LUCIO, 2016; GUEDES, 2011).

As questões socioeconômicas e suas diferenças em países desenvolvidos e em países em desenvolvimento também se mostram como uma barreira para a diminuição da exposição dos profissionais de saúde (PS). Em países desenvolvidos é bastante comum a presença de sistemas de exaustão e medidas de prevenção e diminuição da exposição exagerada por conta dos profissionais, já em países em desenvolvimento, os poucos hospitais que apresentam sistemas de exaustão, não possuem qualidade e eficiência análoga à de países desenvolvidos (BRAZ, 2017).

Os RGA possuem um potencial genotóxico quando em exposição prolongada ao organismo humano. A genotoxicidade é a capacidade de um agente, seja ele químico, biológico ou físico, de causar alterações ao material genético (AUN, 2017). Esse potencial genotóxico acaba provocando nos PS alterações em seus organismos, podendo haver ou não manifestações clínicas com o decorrer do tempo. Os estudos prévios revelam diversas alterações no material genético dos PS de diversas partes do mundo.

No Brasil, infelizmente, existem poucos trabalhos publicados acerca do tema, com poucas informações acerca dos RGA presentes nestas SO (AUN, 2017). Os principais testes feitos para avaliar o dano ao material genético promovido pelos RGA são: Ensaio Enzimático, Teste Cometa e o Teste de Micronúcleo. (CEGIN, 2016).

Dentre as principais manifestações clínicas evidenciadas pelos testes feitos nos PS expostos aos RGA por um longo período, pode-se citar: Infertilidade e alteração do material genético de células de mucosa e presença de micronúcleos em células esfoliadas (BONASSI, 2007). Diante dessa problemática, o estudo tem como objetivo avaliar a relação entre as frequências de micronúcleos relatadas na literatura em profissionais de saúde expostos a resíduos de gases anestésicos e os fatores que possam facilitar essa exposição.

2 | METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico fundamentado na análise de artigos científicos de língua portuguesa e inglesa, com o auxílio dos bancos de dados *PubMed*, *Scientific Eletronic Library Online* e *Google Acadêmico*, entre os anos de 2003 a 2018 utilizando os descritores genotoxicidade, riscos ocupacionais, resíduos de gases anestésicos e profissionais de saúde. Artigos que não envolviam estudos com o Teste de Micronúcleo foram eliminados pelos critérios de exclusão

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entende-se por genotoxicidade a capacidade de um fármaco de causar ou induzir danos ao material genético. Os RGA estão diretamente ligados ao potencial genotóxico, pois são substâncias químicas que geram metabólitos capazes de gerar radicais livres que possuem potencial carcinogênico. Para avaliar o potencial genotóxico de uma substância, utiliza-se de biomarcadores responsáveis pelo monitoramento do material genético, evidenciando se há ou não alterações em sua estrutura, que possam acarretar em problemas futuros, como por exemplo um câncer (CHAOU, 2015). O principal biomarcador avaliado neste estudo foi o ensaio de micronúcleos.

Os principais tipos de profissionais de saúde que estão frequentemente expostos aos RGA são: cirurgiões (médicos e dentistas), enfermeiras, anestesistas, técnicos e auxiliares de consultório odontológico (PAES, 2014). Os profissionais supracitados

têm como característica em comum o alto tempo de exposição aos RGA, pois estão diretamente associados às SO (GUEDES, 2011).

O tempo de exposição de pacientes em alguns casos chega a ser insignificante, quando comparado ao dos PS, mesmo se tratando de pacientes em leitos, com internação ou sob tratamento medicamentoso (SZYFTER, 2016).

3.1 Testes de Micronúcleo

O ensaio de micronúcleos se configura como uma forma barata e eficaz de avaliação do potencial genotóxico de resíduos e dos danos ao material genético. Consiste na esfoliação de células da mucosa bucal para observação ao microscópio. A presença de micronúcleos nas células esfoliadas representa grandes índices de genotoxicidade, principalmente relacionados ao tabagismo ou a exposição a agentes causadores de genotoxicidade, como resíduos de gases anestésicos. É de grande importância no monitoramento de profissionais para avaliar o índice de exposição a que estes trabalhadores estão envolvidos (BILBAM, 2005).

Em estudos realizados com profissionais de saúde de salas de operações em um hospital dos EUA revelaram que, a partir de ensaios de micronúcleos, foram possíveis identificar um aumento na frequência de micronúcleos em profissionais expostos, quando comparado a um grupo de profissionais que não sofreram nenhum tipo de exposição aos compostos anestésicos. Constatou-se a presença de alterações no material genético de indivíduos expostos por longos períodos aos resíduos de gases anestésicos em sala de cirurgia, majoritariamente em anestesistas e cirurgiões. Estudos comprovam o aumento da frequência de micronúcleos em profissionais de maior idade, sem haver diferença entre a incidência por sexo (BONASSI et al, 2007).

A frequência de micronúcleos também foi demonstrada elevada quando em comparação com grupos controle, em estudos realizados em profissionais de saúde. A análise das células bucais esfoliadas revelou uma frequência de 1,72 para o grupo de estudo, quando comparada ao grupo controle de 1,10 (CEPPI, 2010).

Fatores como Tabagismo apresentaram influência positiva sobre a frequência de micronúcleos em profissionais expostos aos RGA. O risco relativo de uma parcela do estudo sem características de tabagismo se apresentou em 0,49 menor que em relação à parcela fumante do estudo (BONASSI, 2007).

Para os pacientes de salas de operação, os riscos provenientes da exposição aos gases anestésicos, no que se refere ao seu potencial mutagênico, não existem estudos que comprovem resultados significativos e que comprovem que estes também se encaixam na população de risco, primeiramente em decorrência do tempo de exposição, que, quando comparado ao tempo de exposição de profissionais de saúde trabalhando nas mesmas salas de operação, revela ser insuficiente para o estudo, já que na maioria dos casos, pessoas comuns só realizam procedimentos cirúrgicos uma vez ao ano. Há também a influência de fatores externos, que estão muito mais relacionados aos efeitos genotóxicos em pacientes de sala de operação, do que de

fato a sua exposição aos RGA (NOGUEIRA, 2017).

Em profissionais de saúde, apresentaram-se índices consideráveis de genotoxicidade, apontados pelos testes de micronúcleos. Este teste tem uma função extremamente importante, como um biomarcador que pode e deve ser utilizado em todas as instituições de saúde, para avaliar os níveis de genotoxicidade em profissionais expostos diariamente aos RGA. A importância deste monitoramento através desse teste se dá pelo fato de com ele, prevenir o surgimento de problemas de saúde que possam vir a ocorrer, em decorrência da exposição, e é importante também na avaliação do sistema operacional das salas de operação analisadas, podendo-se identificar através de níveis elevados de genotoxicidade, a presença de defeitos ou mau funcionamento dos equipamentos (NOGUEIRA, 2016).

Assim, é fundamental que as instituições de saúde promovam campanhas de conscientização, principalmente dentre os próprios profissionais e estudantes de saúde, acerca do risco ao qual se expõem quando em contato direto e prolongado aos RGA. Assim como em países desenvolvidos, onde estipula-se uma concentração máxima de exposição para profissionais - como exemplo os EUA, onde a concentração máxima a qual um profissional de saúde pode ficar exposto anualmente é de 25ppm – devem existir medidas e legislações também em países em desenvolvimento, como por exemplo o Brasil, promovendo uma redução dos riscos e das consequências dessa exposição (BOLOGNESI, 2015).

Portanto, deve-se ressaltar que é primordial que se busque também uma postura profissional que vise os princípios básicos de biossegurança, objetivando a proteção de profissional e paciente, manuseando de forma correta os equipamentos das salas de operações, além de manter a qualidade de funcionamento destes equipamentos sempre em boas condições, para evitar o vazamento de gases para a sala de operação durante um procedimento. Medidas simples, mas que podem fazer uma grande diferença na qualidade de vida de muitos profissionais (BOLOGNESI, 2015).

4 | CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto que o Teste de Micronúcleo é uma importante ferramenta no monitoramento genético de profissionais de saúde, devendo ser adotado como um procedimento padrão de acompanhamento das condições de trabalho de indivíduos expostos. Pode-se concluir que a exposição aos resíduos destes gases provoca alterações e dano ao material genético se levado em conta o longo período de exposição aos mesmos.

REFERÊNCIAS

AUN, A. G. **Monitoramento genético e de balanço redox em médicos residentes ocupacionalmente expostos aos anestésicos inalatórios** [Dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2017. 69 f.

BILBAN, M. et al. **Cytogenetic tests performed on operating room personnel (the use of anaesthetic gases)**. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2005; 78:60-4.

BOLOGNESI, C. BONASSI, S. KNASMUELLER, S. et al. **Clinical application of micronucleus test in exfoliated buccal cells: a systematic review and metanalysis**. *Rev Mutat Res*. 2015; 766:20---31

BONASSI, S. et al. **An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans**. *Carcinogenesis*. 2007; 28:625-31.44.

BRAZ, L. G. et al. **Comparison of waste anesthetic gases in operating rooms with or without an scavenging system in a Brazilian University Hospital**. *Rev. Bras. Anesthesiol*. 2017; 67(5):516-520.

CEGIM, M. B. ASLAM, M. GOKTAS, U. et al. **Serum myeloperoxidase (MPO) activity, oxidative and antioxidative parameters in operating room personnel**. *Journ. Pak. Med. Assoc*. 2016. 66, (6): 666-70.

CEPPI, M. BIASOTTI, B. FENECH, M. et al. **Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: statistical and epidemiological issues**. *Mutat. Res*. 2010; 705:11-9.

CHAOUL, M. M. BRAZ, J. R. LUCIO, L. M. et al. **Does occupational exposure to anesthetic gases lead to increase of pro-inflammatory cytokines?** *Inflamm. Res*. 2015; 64:939-42.

GUEDES, A. A. **Riscos profissionais em anesthesiologia**. *Rev. Med. Minas Gerais*. 2011; 21, (2 Supl 3): S41-S49.

GUYTON, A. C. HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. Guanabara Koogan. 12° Ed. RJ, 2012.

LUCIO, L. M. C. **Determinação das concentrações de resíduos de gases anestésicos e avaliação genômica e de estresse oxidativo em profissionais recém-expostos** [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2016. 82 f.

LUCIO, L. M.C. et al . **Riscos ocupacionais, danos no material genético e estresse oxidativo frente à exposição aos resíduos de gases anestésicos**. *Rev. Bras. Anesthesiol.*, Campinas, v. 68, n. 1, p. 33-41, Feb. 2018.

NOGUEIRA, F. R. BRAZ, L. G. ANDRADE, L. R. et al. **Evaluation of genotoxicity of general anesthesia maintained with desflurane in patients under minor surgery**. *Environ Mol Mutagen*. 2016; 57:312-6.

NOGUEIRA, F. R. **A anestesia inalatória com desflurano associada ou não ao óxido nitroso é genotóxica e induz estresse oxidativo em pacientes?** [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2017. 79 f.

PAES, E. R. C. et al. **DNA damage and antioxidant status in medical residents occupationally exposed to waste anesthetic gases**. *Acta Cir. Bras*. vol.29 no.4, São Paulo, Apr. 2014.

SOUZA, K. M. **Avaliação de danos no material genético em anesthesiologistas** [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2016. 71 f.

SZYFTER, K. et al. **Exposure to volatile anaesthetics is not followed by a massive induction of single-strand DNA breaks in operation theatre personnel**. *J. Appl. Genetics*. 2016. 57:343-348.

FEBRE AMARELA: REINCIDÊNCIA DE SURTOS EM ÉPOCAS SAZONAIS

Data de aceite: 18/05/2020
Data de submissão: 17/04/2020

Nathália Miranda Feitosa Torres

Graduanda de Biomedicina pelo Centro
Universitário Uninovafapi – AFYA
Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5336479725985317>

Amanda Torres Nunes

Docente do Centro Universitário
Uninovafapi – AFYA

Dra. em Biologia Celular e Molecular
Aplicada à Saúde
Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/7853618932807982>

Manuel Henrique de Sousa Cunha

Graduando de Biomedicina pelo Centro
Universitário Uninovafapi – AFYA
Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/9620742210983278>

Vitória Assis Lima

Graduanda de Biomedicina pelo Centro
Universitário Uninovafapi – AFYA
Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/1071314651867956>

Victória Hellen Machado Pereira Lima

Graduanda de Biomedicina pelo Centro
Universitário Uninovafapi – AFYA
Teresina – Piauí

<https://orcid.org/0000-0003-3114-7761>

Darlyane Pereira Feitosa da Silva

Biomédica pela UNINASSAU

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/4165218184518165>

Michaelly de Lira Silva

Graduanda de Biomedicina pelo Centro
Universitário Uninovafapi – AFYA
Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/7854341224713881>

Inara Rodrigues de Oliveira

Graduanda de Biomedicina pelo Centro
Universitário Uninovafapi – AFYA
Teresina – Piauí

<https://orcid.org/0000-0002-7259-0033>

Jean Souza Vasconcelos

Biomédico pelo Centro Universitário
Uninovafapi – AFYA
Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/6139236788291450>

Tayna Manfrin Galvão

Biomédica pela Universidade Paulista -
UNIP
São José do Rio Preto – SP

<http://lattes.cnpq.br/7597209340553218>

Kassyo Lenno Sousa Dantas

Graduando de Biomedicina pela
Universidade CEUMA
Imperatriz – MA

<http://lattes.cnpq.br/4469337659152031>

RESUMO: A Febre Amarela (FA) é uma doença infecciosa não-contagiosa causada por um arbovírus mantido em ciclos silvestres e urbanos, onde macacos e humanos atuam como hospedeiros amplificadores do vírus através do mosquito *Aedes*. Em 2017 após a redução da incidência no inverno, a retomada da transmissão do vírus foi observada em regiões afetadas sem histórico do vírus, durante o final do último surto, com o propósito de analisar a reincidência de surtos de FA em períodos sazonais, o estudo foi realizado por meio de revisão bibliográfica descritiva, qualitativa e quantitativa nas bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online (SCIELO)*, Google Acadêmico e informações notificadas pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Foram utilizados 30 artigos, no idioma português, no período entre 2010 e 2018. Deste modo, observou-se que a sazonalidade da doença se apresenta, principalmente, nos meses de dezembro a maio, sendo a época sazonal, propícia à regulação do vetor, assim, de fato, os fatores climáticos e ambientais estão correlacionados com a reincidência. Deve-se salientar que essa doença apresenta um comportamento que se deriva de cronologia relacionada a acontecimentos relacionados a catástrofes localizadas que se relacionam diretamente com o ciclo biológico dos vetores e hospedeiros que são diretamente afetados. A circulação da doença em primatas não humanos e a morte desses animais serve de alerta acerca desses surtos, embora apresente sintomas marcantes, 40% a 65% dos casos de FA são assintomáticos, sua maior ocorrência coincide com períodos de chuva, característicos dos meses de janeiro a junho. A reincidência de FA é ocasionada por diversos fatores, dentre eles: elevadas temperaturas e pluviosidade; alta densidade de vetores e hospedeiros primários; baixas coberturas vacinais podendo a doença se dispersar para áreas não endêmicas, notando-se assim a reincidência em determinadas estações do ano, principalmente nos períodos entre janeiro e dezembro de 2017.

PALAVRAS-CHAVE: Febre amarela. Arbovirose. Sazonal. Surtos. *Aedes*.

YELLOW FEVER: REINCIDENCE OF OUTBREAKS IN SEASONAL TIMES

ABSTRACT: Yellow Fever (YF) is an infectious and non-contagious disease caused by an arbovirus kept in jungle and urban cycles, where monkeys and humans act as amplifying hosts of the virus through the *Aedes* mosquito. In 2017, after a reduction in the incidence in winter, a recovery from the virus transmission has been observed in affected regions without any history of its virus during the end of the last outbreak, with the aim of analysing the recurrence rate of YF outbreaks in seasonal periods. The study was carried out through a descriptive, qualitative and quantitative bibliographic review databased in Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Google Scholar and

pieces of information notified by the Information System on Diseases of Compulsory Declaration (SINAN). Thirty articles were used, in Portuguese, between 2010 and 2018. Therefore, it was noticed that the seasonality of the disease appears to be, mainly from December to May, being the seasonal season most favorable for the regulation of the vector, as for a fact, climate and environmental factors are associated with the recurrence. It is important to emphasize that this disease shows a behavior originated of chronology related events from natural disasters, which are directly associated with the biological cycle of vectors and hosts whom are directly affected as well. The circulation of the disease in non-human primates and the death of these animals functions as a warning to these outbreaks. Although they present striking symptoms, 40% to 65% of YF cases are asymptomatic and their greatest occurrence coincides with periods of rains, characteristic of the months from January to June. The recurrence of YE is caused by several factors, among those are high temperature and precipitation, high density of vectors and primary hosts, low vaccine coverage, which can help the disease being spread to non-endemic areas, noticing the recurrence throughout the year, mainly between January and December 2017.

KEYWORDS: Yellow Fever. Arbovirose. Seasonal. Outbreak. *Aedes*.

1 | INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença infecciosa não-contagiosa causada por um arbovírus mantido em ciclos silvestres e urbanos, em que macacos e humanos atuam como hospedeiros amplificadores do vírus através do mosquito *Aedes*, os de gênero *Haemagogus* e *Sabethes*, são os transmissores na América (FUNASA). É preciso considerar que o vírus da FA pertence à família *Flaviviridae*, assim como a dengue e Zika, possui origem africana e foi disseminado às Américas devido as grandes navegações ocorridas principalmente entre os séculos XV e XVII pelo influxo constante de africanos e povos de raças diversas que trouxeram consigo a doença em questão (LIMA, 2010).

O vírus é endêmico em áreas tropicais da África, América Central e América do Sul, grandes epidemias de febre amarela ocorrem quando pessoas infectadas introduzem o vírus em áreas densamente povoadas com alta densidade de mosquitos e onde a maioria das pessoas tem pouca ou nenhuma imunidade devido à falta de vacinação (CAVALCANTE, 2010).

A doença afeta diversos órgãos, tendo sua sintomatologia variável, por outro lado, em pacientes graves, a infecção resulta em apoptose de células no fígado, as alterações hepáticas explicam, por exemplo, a icterícia ou “amarelão”, correspondendo ao termo dado à doença, nota-se que uma pequena proporção de pacientes que contraem o vírus desenvolve sintomas graves e aproximadamente metade deles morre de sete a 10 dias, pois essa doença é bastante confundida com viroses menos graves, pela similaridade dos sintomas (IOC-FioCruz).

De acordo com o Instituto Evandro Chagas da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), cerca de 90% dos casos da doença apresentam-se com formas clínicas benignas que evoluem para a cura, enquanto 10% desenvolvem quadros dramáticos com mortalidade em torno de 50%, onde mosquitos infectados transmitem o vírus de pessoa para pessoa, reiterando a análise de um padrão sazonal de ocorrência de casos humanos a partir da análise da série histórica deu suporte à adoção da estratégia de vigilância baseada na sazonalidade.

Mediante o exposto, pretendeu-se analisar a reincidência de surtos da febre amarela em períodos sazonais, de forma a demonstrar o número de casos da doença, as principais manifestações clínicas bem como algumas medidas aplicadas para prevenção e controle dessa doença, tomando como ponto de partida o seu surto em épocas sazonais e o seu crescimento no Brasil.

2 | METODOLOGIA

O estudo sobre a análise da febre amarela e sua reincidência de surtos em épocas sazonais tem caráter exploratório com análise quantitativa. A pesquisa trata-se de um delineamento de casos que ocorreram no Brasil e no mundo de febre amarela em determinadas estações do ano, com o aumento do desmatamento, pluviosidade notou-se a proliferação do mosquito e conseqüentemente do vírus em questão.

O presente artigo baseou-se em uma revisão bibliográfica, descritiva, qualitativa e quantitativa que teve como fonte de pesquisa filtragem nos sites de busca *Scientific Eletronic Library Online (SCIELO)*, Google Acadêmico e informações notificadas pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e dados encontrados em sites como, o do Instituto FioCruz, do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), que permitiram através de sua base de dados o cruzamento de informações notificadas pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com o registro das imunizações anuais.

Foram utilizados para realização do mesmo os seguintes descritores, para a escolha das fontes de pesquisa: febre amarela, arbovirose, sazonal, surtos, reincidência, *Aedes aegypti*, sendo que os critérios de inclusão dos artigos foram aqueles publicados no período de 2008 a 2018, relacionados às palavras chave. Ao final do levantamento bibliográfico, foram efetivamente utilizados 30 artigos e selecionados conforme a qualidade e relevância com o tema proposto.

Esse tipo de estudo possibilita a intenção de garantir a precisão dos resultados, evitar a má análise do diagnóstico do vírus em determinadas regiões, possivelmente afetadas por surtos, principalmente, zonas de mata. A pesquisa foi realizada nos períodos entre janeiro e dezembro de 2017, onde aconteceu maior reincidência do vírus da FA em épocas sazonais.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo CAVALCANTE e TAUILL (2016) a sazonalidade da doença apresenta-se nos meses de dezembro a maio, contudo, surtos podem ocorrer com uma periodicidade irregular, a época sazonal é o que propicia a regulação do vetor, onde os fatores climáticos e ambientais, como o desmatamento, a falta de saneamento básico e campanhas de vacinação para populações em zonas de risco estão correlacionadas com a reincidência dos surtos. A falta de vegetação ocasiona um deslocamento desses mosquitos para regiões mais urbanizadas (Figura 1).

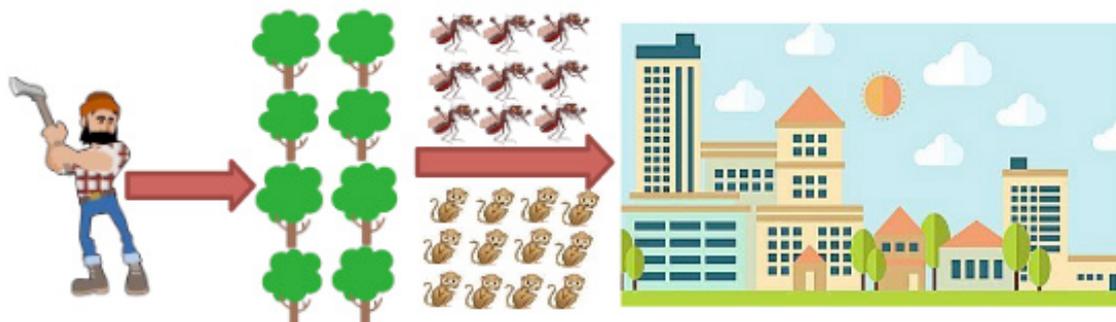


Figura 1: Esquema representando como ocorre a migração do mosquito e de primatas para áreas urbanas.

Fonte: Ministério da Saúde, 2013.

Um fator importante para a Saúde Pública é a circulação da doença em primatas não humanos e a morte desses animais serve de alerta para a presença do vírus em determinada região visto que a sua maior ocorrência coincide com períodos de chuva, característicos dos meses de janeiro a junho (LIMA, 2010). Os perfis demográficos de vítimas dessa doença foram homens com idade economicamente ativa, por se exporem a atividades laborais em áreas de risco (COSTA, 2011).

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) recomenda aos países das Américas realizar uma avaliação das coberturas de vacinação contra febre amarela em áreas de risco, a nível municipal, para garantir ao menos 95% de cobertura na população que vive em áreas de risco, principalmente em regiões de zonas de mata, onde a reprodução dos mosquitos em épocas sazonais é bastante influenciada pelo desmatamento, falta de saneamento básico, falta de campanhas profiláticas e variações climáticas. Processos de reemergência do vírus da febre amarela produziram importante impacto na saúde pública, representado pelos mais extensos surtos em humanos e epizootias em primatas não-humanos (PNH) pela doença das últimas décadas.

De acordo com o Boletim Epidemiológico nº28/2017, no período de monitoramento julho/2016 a junho/2017, foram confirmados 777 casos humanos e 261 óbitos, além de 1412 epizootias confirmadas em PNH. A febre amarela, se demonstra uma patologia endêmica na América do Sul, América Central e África. Apesar do

histórico de casos também no Sul da Europa e Ásia, a doença já foi erradicada desses locais por avanços urbanos e modernização com uma abrangência eficaz da vacina.

O período de transmissibilidade inicia-se de 24 a 48 horas antes do aparecimento dos sintomas e vai até 3 a 5 dias após o início dos sintomas, período em que o homem pode infectar os mosquitos transmissores. Esse período corresponde ao período de viremia, onde o mosquito, após ter sido infectado, é capaz de transmitir a doença por toda sua vida. Contudo, constata-se que a prevalência do vírus da febre amarela está associada diretamente ao fator de zona endêmica, no Brasil se estendendo da zona norte ao sul da região centro-oeste (LIMA, 2010).

É importante ressaltar que há uma dominância do ciclo silvestre em relação ao urbano já que zonas menos desenvolvidas se demonstram mais propensas a disseminação da doença, entretanto, há evidências de surtos urbanos ocorridos recentemente pela facilidade de reprodução encontrada pelo mosquito vetor do ciclo urbano (*Aedes Aegypti*), ocasionada por saneamento básico mal desenvolvido, e descaso da população quanto a fatores ambientais, como o aumento dos deslocamentos internos, perda da cobertura vegetal e tráfico de animais, além de alterações climáticas são alguns dos fatores que podem estar envolvidos com a evolução epidemiológica da doença e sua sazonalidade, como pode ser observado na Figura 2 (COSTA, 2016).

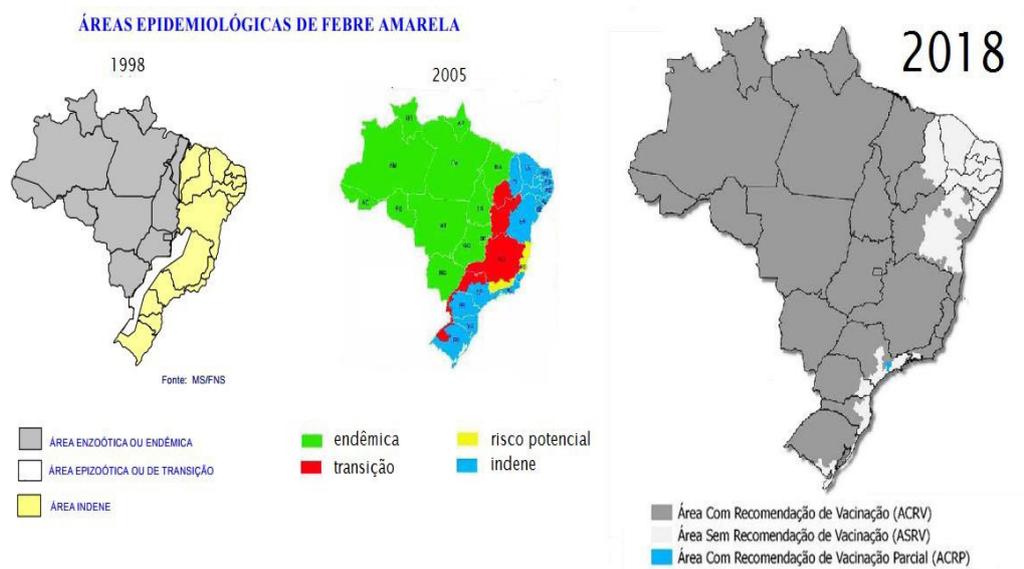


Figura 2: Distribuição da Febre Amarela no Brasil.

Fonte: Modificados de Manual de Vigilância Epidemiológica da Febre Amarela: CVE/CDD/SES-SP 2005, MS 2018 (elaboração: Prefeitura de Curitiba/PR).

Observa-se que duas grandes áreas de concentração populacional, São Paulo e Rio de Janeiro, por décadas mantiveram-se na região indene, o que significa um enorme contingente de pessoas sem imunidade à febre amarela. Ao mesmo tempo, são regiões com grande infestação de mosquitos do gênero *Aedes*, *A. aegypti* e *A. albopictus*, vetores cujas linhagens presentes por aqui se mostram em laboratório

altamente competentes de transmitir as cepas do vírus amarelo em circulação no país.

Voltando as percepções iniciais, percebe-se que, quanto à sazonalidade da doença, está relacionado a períodos que favorecem a reprodução do vetor, mais especificamente no verão, e em meses concomitantes, sendo a sazonalidade definida por algo que acontece sempre numa mesma época do ano, e está relacionado com uma época determinada do ano. Além disso, estudos epidemiológicos comprovam que surtos de FA aparecem no intervalo de 6 ou 9 anos, essa epidemia provém de um ponto de dispersão da doença geralmente na Amazônia ou em pontos específicos do Centro-Oeste e surge de maneira que se relaciona diretamente com fatores climáticos e ambientais que favoreçam a proliferação dos vetores da doença principalmente em seu ciclo silvestre (VALADARES, 2017).

No que diz respeito à sintomatologia, a doença pode ser classificada de acordo com sua forma e nível de agressão entre leve, moderada, grave e maligna (Figura 3). Embora apresente sintomas marcantes, 40% a 65% dos casos de febre amarela são assintomáticos como é exposto no gráfico a seguir. Portanto, a FA em sua maior incidência não oferece riscos à saúde, porém, este fator não é justificativo quanto a negligência que pode existir em relação ao vírus. (COUTO-LIMA et al. 2017).

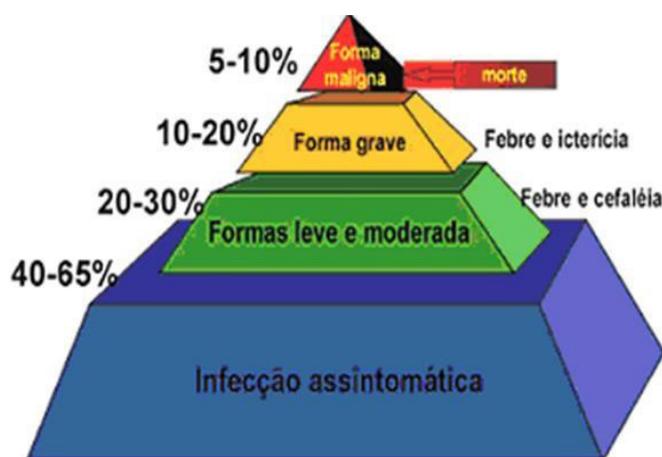


Figura 3: Forma e nível de agressão da FA.

Fonte: <http://www.jornaldorecreio.com.br/2018/03/febre-amarela/>

Apesar da doença não apresentar urbanização direta ao seu ciclo silvestre, a febre amarela em épocas específicas apresenta grande prevalência em centros urbanos, mas devido somente ao seu ciclo urbano já que ambos os ciclos se diferem em relação ao vetor, já que o *Haemogogus*, vetor do ciclo silvestre existe somente em áreas de mata. Destacando-se a importância de campanhas preventivas quanto a doença, principalmente em períodos sazonais, mas sem negligenciar um cuidado energético e contínuo, a fim de evitar a taxa de letalidade da doença (Figura 4) (BRITO, 2018).

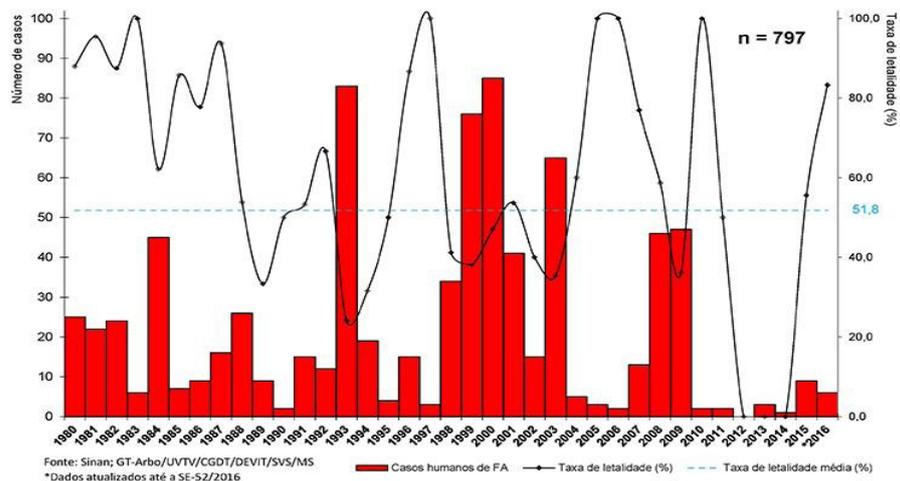


Figura 4: Relação entre número de casos e mortalidade da FA

Fonte: Sinan, 2016.

Esses surtos em alguns casos se relacionam a deficiência na campanha de vacinação que nem sempre alcançam populações mais internas e distantes a grandes centros urbanos, bem como a negligência da própria população quanto a vacinação, apesar do fato de que a vacina da febre amarela tenha se tornado obrigatória em carteiras de vacinação tanto em regiões endêmicas como não endêmicas no país inteiro (SBI, 2017). A Figura 5, evidencia até o ano de 2015 os casos anuais reportados em todo o mundo de FA e a cobertura vacinal da doença.

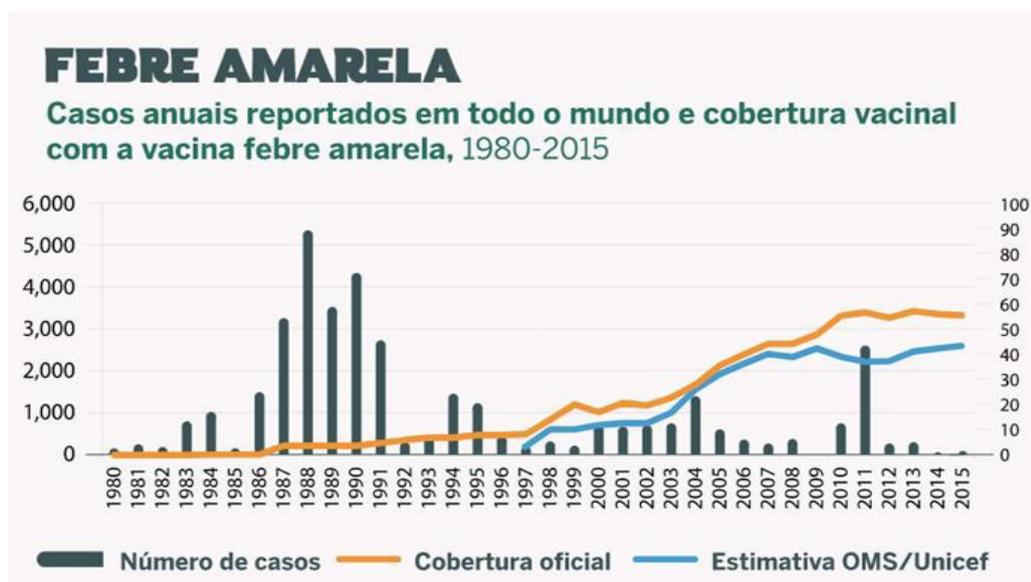


Figura 5: Casos anuais reportados em todo o mundo de FA e sua cobertura vacinal, em um levantamento de 35 anos.

Fonte: WHO/IvB database, 2016, 194 WHO Member States (Julho, 2016)

Já quanto a vacinação em prol da erradicação da FA, no Brasil se demonstra efetiva assim como no mundo inteiro principalmente quanto a sua cobertura, os esforços de vacinação - em parte pela limitação da capacidade de produção de vacinas, em

parte pelos riscos, baixos, mas não ausentes, de reações adversas à vacina - há muito tempo concentram-se nas áreas endêmicas e de transição (FERREIRA et al., 2011).

É importante ressaltar que a febre amarela e sua disseminação está diretamente relacionada à qualidade de saneamento básico das regiões em estudo e das adequadas condições ambientais, fator que se demonstra inversamente proporcional à prevalência da febre amarela, tendo como o modo de prevenção mais eficaz. (CAVALCANTE, 2010)

O sistema de saúde dessas cidades de MG seguiu as recomendações do Ministério da Saúde (MS) aumentando a vacinação da população. Com o surto postos de vacina tiveram seus horários ampliados a fim de acelerar o processo de vacinação da população em um curto espaço de tempo. Os agentes de saúde do município visitaram residências para vacinação domiciliar e foram criadas ações educativas, em conjunto com Organizações Não Governamentais (ONGs), escolas e Unidades de Saúde Pública (UBSs) com o interesse orientar a população para necessidade de evitar focos do mosquito, desmatamento e grande necessidade da vacinação, importante meio de prevenção (FERRERIA et al., 2010).

Os estudos demonstraram que a febre amarela do ciclo silvestre aconteceu mais em áreas rurais, a FA silvestre se caracteriza por ser uma doença em que os macacos são os principais hospedeiros do vírus e os vetores são os mosquitos dos gêneros *Hemagogus* e *Sabethes*, que habitam também nas florestas, próximas a regiões de matas. Os macacos prestam importante auxílio no controle da FA, pois a detecção de primatas mortos pela doença possibilita o início rápido de ações preventivas antes da doença espalhar e provocar mais mortalidade (Ministério da Saúde).

No caso dos mosquitos, as fêmeas podem passar o vírus para sua prole ainda no ovo, ou seja, o mosquito pode já nascer com o vírus da febre amarela, sem a necessidade de picar um hospedeiro (pessoa ou animal) infectado para adquiri-lo (BRITO, 2018).

A sazonalidade da doença é o que propicia a reprodução do vetor, visto que a época sazonal e sua ocorrência coincide com períodos de chuva, característicos dos meses que foram feitos os estudos, de janeiro a junho. Assim, o clima quente úmido favorece a reprodução do vetor. O perfil demográfico de vítimas dessa doença foi homens com idade economicamente ativa, por se exporem a atividades laborais em áreas de risco (CAVALCANTE, 2016).

A principal arma contra a doença continua sendo a vacinação, prevista no Programa Nacional de Imunizações (PNI) e oferecida em postos do Sistema Único de Saúde (SUS). Cada pessoa deve ser revacinada a cada 10 anos, e os viajantes tomar a vacina com 10 dias de antecedência a figura 06 evidencia a relevância da vacinação de acordo com a localidade (SBI, 2017).

É provável que, ao longo de anos em contato com a espécie humana e com primatas, tenha havido a emergência de uma nova linhagem genética do agente etiológico mais resistente aos mecanismos imunológicos do hospedeiro e isso, aliado

à maior susceptibilidade imunológica do hospedeiro, pode ser um dos fatores que contribuem para o aumento massivo do número de casos de febre amarela (LIMA, 2010).

Com o avanço dos estudos foram desenvolvidas vacinas contra o vírus da FA que se mostram bastante eficientes, quando os humanos estão vacinados, não adoecem e também não contribuem para o deslocamento do vírus, ressaltando a importância da vacinação preventiva para os moradores e para aqueles que forem se deslocar até áreas afetadas e/ou de risco já que não se tem um medicamento que possa curar a doença. Vale salientar que não só os fatores ambientais e climáticos contribuem para proliferação da doença, mas também a falta de saneamento básico a conscientização da população e a forma preventiva que é a vacina (TAUIL et al., 2010).

O controle da febre amarela também passa pela preservação dos habitats naturais, observando-se que desmatar vegetações ou matar macacos não impede a circulação do vírus da FA. Em virtude disso, o efeito é danoso para a saúde pública, pois elimina o papel de “sentinela” dos primatas, que, ao morrerem pela doença, despertam as autoridades sobre a sua ocorrência. Os macacos têm, portanto, uma valiosa e insubstituível contribuição para a saúde pública (CAVALCANTE et al., 2010).

4 | CONCLUSÃO

Diante desses cenários, entendeu-se que a sazonalidade da doença é um evento que ainda precisa ser melhor monitorado e controlado para a prevenção de surtos da doença discutida, onde mosquitos que infestam áreas urbanas tem alto potencial para transmitir o agente que causou tantos surtos que antes eram apenas restritos ao ambiente silvestre. É indispensável observar que a sazonalidade da doença pode ser controlada, pois a repetição da mesma em determinadas estações do ano se apresenta concomitantemente assimilada às mudanças climáticas e proliferação do vetor.

Por conseguinte, notou-se que a disseminação de primatas não humanos (PNH) não é uma solução adequada como a maioria da população acreditava, onde até mesmo a população estava matando os animais achando que o problema do vírus advinha deles, que são tão vítimas quanto os humanos, ambos são os principais reservatórios do vírus e a sua reincidência deu-se por um descuido governamental, desatenção da população, falta de memória histórica e principalmente alterações climáticas desenfreadas nas últimas décadas.

REFERÊNCIAS

BRITO, L. B. M. Febre Amarela: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**. Vol.8, nº 3, pág.61-65 (Set – Nov, 2014). Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/pt/>>. Acesso em: 14 de abril de 2020.

CAVALCANTE, K. R. L. J.; TAUIL, L. P. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. **Epidemiol. Serv. Saúde**; vol.25, nº 1 Brasília Jan./Mar, 2016.

COSTA, Z. G. A. et al. Epizootias em primatas não humanos durante reemergência do vírus da febre amarela no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**; v.20 n.4 Brasília: 2011.

COSTA, Z. G. A.; Ministério da Saúde. Situação Epidemiológica da Febre Amarela no Brasil. **FUNASA/CENEPI**. Paraná, 2016.

COUTO-LIMA, D. Potential risk of re-emergence of urban transmission of Yellow Fever virus in Brazil facilitated by competent Aedes populations. **Scientific Reports. Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ**. Rio de Janeiro, Brazil – 2017.

FERREIRA, K. V. et al. Histórico da febre amarela no Brasil e a importância da vacinação anti-amarela. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 1, 2011.

LIMA, M. A., ROMANO-LIEBER, N. S., DUARTE A. M. R. C. Circulation of antibodies against yellow fever virus in a simian population in the área of Porto Primavera Hydroelectric Plant, São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 2010; 52(1): 11-15.

Saúde divulga situação epidemiológica de febre amarela no Brasil. **FIOCRUZ**, 2017. Data e hora de acesso: 12/03/2020 às 21:00hr. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/saude-divulga-situacao-epidemiologica-defebre-amarela-no-brasil>>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA – SBI. Febre Amarela - Informativo para Profissionais de Saúde. São Paulo, 2017. Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2017/02/FA__Profissionais_13fev.pdf>. Acesso em: 22/03/2020.

VALADARES, G. et al. Febre amarela: análise estatística no período de Janeiro a Junho de 2017 nos municípios de Caratinga, Piedade de Caratinga, Imbé de Minas, Ubaporanga e Santa Bárbara do Leste – Minas Gerais. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**. 2017; 20 (3): 171-181.

MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E MARCADORES BIOQUÍMICOS NA MUCOSITE INTESTINAL

Data de aceite: 18/05/2020

Data de submissão: 05/02/2020

João Antônio Leal de Miranda

Universidade Federal do Ceará,
Departamento de Morfologia, Fortaleza –
Ceará

<http://lattes.cnpq.br/1968711165659584>

Lázaro de Sousa Fideles

Universidade Federal do Ceará,
Departamento de Morfologia, Fortaleza –
Ceará

<http://lattes.cnpq.br/2810292375594113>

Amanda Alves Feitosa

Faculdade de Juazeiro do Norte (FJN),
Coordenação de Enfermagem, Juazeiro do
Norte – Ceará

<http://lattes.cnpq.br/7957998822257291>

Isabel Cabral Gonçalves

Faculdade de Juazeiro do Norte (FJN),
Coordenação de Enfermagem, Juazeiro do
Norte – Ceará

<http://lattes.cnpq.br/8573813057148833>

Camila Bantim da Cruz Diniz

Faculdade de Juazeiro do Norte (FJN),
Coordenação de Enfermagem, Juazeiro do
Norte - Ceará

<http://lattes.cnpq.br/5518678355934036>

Ígor Santhiago de Oliveira Costa Ribeiro

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio
(UNILEÃO), Coordenação de Biomedicina,

Juazeiro do Norte - Ceará

Jefferson Almeida Rocha

Universidade Federal do Maranhão,
Campus São Bernardo, Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/7613552342859114>

Mikael Leandro Duarte de Lima Tolentino

Universidade Federal do Piauí, Hospital
Veterinário Universitário, Bom Jesus - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/2453348049874025>

Cleidivan Afonso de Brito

Universidade Federal do Piauí,
Coordenação de Biomedicina,
Parnaíba – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/3170452175736793>

Maria Lucianny Lima Barbosa

Universidade Federal do Ceará,
Departamento de Morfologia, Fortaleza -
Ceará

<http://lattes.cnpq.br/3417118131868615>

Claudio Silva Teixeira

Universidade Federal do Ceará,
Departamento de Morfologia, Fortaleza -
Ceará

<http://lattes.cnpq.br/2389572202518617>

Gilberto Santos Cerqueira

Universidade Federal do Ceará,
Departamento de Morfologia, Fortaleza –
Ceará

<http://lattes.cnpq.br/6780676773042373>

RESUMO: Grande parte dos pacientes em tratamento de neoplasias por meio de quimioterapia e/ou radioterapia desenvolvem processo inflamatório nas mucosas do trato gastrointestinal. Vários são os mediadores da inflamação, assim como diversos são os meios para avaliar a progressão ou não da inflamação, como o malondialdeído (MDA), mieloperoxidase (MPO), glutathione (GSH), superóxido dismutase (SOD), catalase e nitrito como possíveis biomarcadores capazes de mensurar a inflamação e prever sobre a eficácia de produtos e/ou métodos de terapêutica às novas drogas que tem se avaliado no tratamento nas doenças inflamatórias do TGI, em especial na mucosite intestinal.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamação; Intestino; Estresse oxidativo; Antineoplásicos.

INFLAMMATORY MEDIATORS AND BIOCHEMICAL MARKERS IN INTESTINAL MUCOSITIS

ABSTRACT: Most patients undergoing cancer treatment by chemotherapy and / or radiotherapy develop an inflammatory process in the mucous membranes of the gastrointestinal tract. Several are the mediators of inflammation, as well as several are the means to evaluate the progression or not of inflammation, such as malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO), glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), catalase and nitrite as possible biomarkers capable of measuring inflammation and predicting the efficacy of products and / or methods of therapy for new drugs that have been evaluated in the treatment of inflammatory diseases of GIT, especially in mucositis.

KEYWORDS: Inflammation; Intestine; Oxidative stress; Antineoplastics.

1 | INTRODUÇÃO

Dentre os efeitos colaterais relacionados ao uso do antineoplásico, destacam-se náusea, vômitos, diarreia, mielossupressão, cistite hemorrágica e mucosite (ELBELTAGY et al., 2012). A mucosite intestinal surge a partir de lesões de células basais no trato gastrointestinal devido à quimioterapia e/ou radioterapia, o que resulta em danos na mucosa, reação inflamatória intensa, e consequente ulceração (MERCADANTE et al., 2015).

Estudos recentes indicaram que os mecanismos fundamentais envolvidos na patogênese da mucosite são muito mais complexos do que somente danos direto ao epitélio, sugere-se que tal condição representa uma interação sequencial de eventos e passos que incluem geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), citocinas pró-inflamatórias, mediadores de apoptose, acarretando, em última instância, danos e ruptura da barreira epitelial (PETERSON, 2005; D'HONDT et al., 2006; LALLA et al., 2008; GUABIRABA et al., 2014; ARAÚJO; BARROS, 2015; VASCONCELOS et al., 2016; CHEN et al., 2016).

No âmbito científico, usualmente tem-se utilizado o malondialdeído (MDA),

mieloperoxidase (MPO), glutathione (GSH), superóxido dismutase (SOD), catalase e nitrito como possíveis biomarcadores capazes de mensurar a inflamação e prever sobre a eficácia de produtos e/ou métodos de terapêutica às novas drogas que tem se avaliado no tratamento nas doenças inflamatórias do TGI, em especial na mucosite.

Diante disso, a presente pesquisa teve como objetivo relacionar os principais marcadores bioquímicos e mediadores inflamatórios e de estresse oxidativo avaliados na mucosite intestinal através de uma revisão de bibliográfica.

2 | METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica em torno dos principais marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo em mucosite intestinal experimental. Para a realização do estudo, realizou a pesquisa de artigos científicos no período de janeiro a novembro de 2017 nas plataformas e sites de busca de trabalhos científicos: SciELO, PubMed, Google Scholar, com os termos “marcadores bioquímicos”, “inflamação”, “estresse oxidativo”, “mucosite”, “trato gastrointestinal”.

3 | RESULTADOS

3.1 Mieloperoxidase (MPO)

À medida que o antineoplásico 5-FU apresentam citotoxicidade inespecífica para células com alta taxa de replicação, o mesmo inibe a proliferação do câncer e das células normais, como o revestimento de enterócitos no trato digestivo. Por conseguinte, este processo acarreta inflamação aguda das mucosas, a mucosite, caracterizada por ulceração, encurtamento de vilos e diminuição da relação vilos/crípta, e infiltração leucocitária, em especial de neutrófilos (CARVALHO et al., 2017).

Os neutrófilos são glóbulos brancos altamente móveis e de curta duração, densamente preenchidos com grânulos de secreção, que são sintetizados na medula óssea (MO). Os neutrófilos contêm pelo menos quatro tipos diferentes de grânulos: grânulos primários, também chamados de grânulos azurofílicos; grânulos secundários, conhecido também como grânulos específicos; grânulos terciários; e vesículas secretoras (Figura 01). Os grânulos primários são os principais locais de armazenamento dos mediadores tóxicos, denominados de armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NET), que incluem elastase, catepsinas, defensinas e mieloperoxidase (MPO) (LACY, 2006; PAPAYANNOPOULOS et al., 2010).

Expressa e secretada pelos neutrófilos, a MPO chega a constituir 5% da proteína celular total do neutrófilo. Trata-se de uma enzima hemo-peroxidase altamente catiônica de peso 144 kDa capaz de gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio (RNS) como mecanismo de remoção de patógenos. A partir da ativação de neutrófilos, os grânulos primários contendo MPO podem se fundir com a membrana

plasmática para secretar o conteúdo no meio extracelular (Figura 01). Durante a explosão respiratória, a MPO utiliza H_2O_2 para produzir em conjunto com halogenetos (geralmente o Cl^-) compostos oxidantes como o ácido hipocloroso ($HClO$), que por sua vez, reage com proteínas, ácidos gordos insaturados e qualquer grupo oxidável, e, dessa maneira, induz mutações genéticas, alteração na síntese proteica e influencia no caminhos de sinalização. Desta maneira, os neutrófilos ao mesmo tempo, liberar espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias, além de recrutar leucócitos adicionais para a região da inflamação (MONTESEIRÍN et al., 2001; KINDZELSKII et al., 2006; LACY, 2006; RYMASZEWSKI et al., 2014). Para que ocorra a desgranulação de neutrófilos e por conseguinte a liberação das NETs extracelularmente, uma ampla gama de mediadores, como interleucina-8 (IL-8) e Lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano, ativam os neutrófilos através de receptores de membrana, como receptores tipo Toll (TLRs) e citocinas inflamatórias (LACY, 2006; JOHNSON et al., 2011).

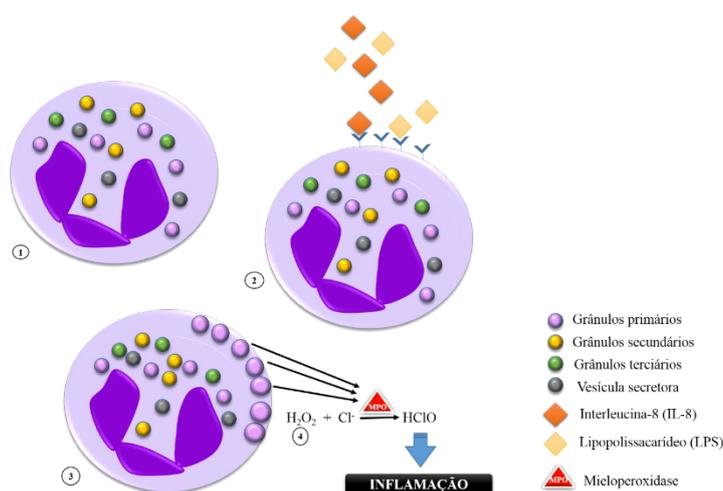


Figura 01: Liberação de mieloperoxidase pelos neutrófilos. Fonte: Autoria própria. 1: Neutrófilo em estado basal evidenciados os quatros de tipos de grânulos presentes no interior da célula; 2: Ativação dos neutrófilos por meio da ligação de mediadores inflamatórios aos receptores de membrana do neutrófilo; 3: translocação e adesão dos grânulos à membrana seguida pela desgranulação das armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NET) como exemplo a mieloperoxidase (MPO); 4: Formação das espécies reativas de oxigênio e compostos oxidantes capazes de exacerbar o processo inflamatório.

A atividade da enzima MPO, estritamente produzida por neutrófilos, permite estimar o influxo celular na lâmina própria intestinal. Com isso, o MPO tem sido utilizado como um marcador bioquímico de estresse oxidativo, inflamação e infiltração de granulócitos em vários tecidos, incluindo o trato gastrointestinal. A extensão do acúmulo de neutrófilos na mucosa intestinal pode ser quantificada por meio da avaliação da atividade de MPO, que pode ser medida em sangue e tecidos por ensaios espectrofotométricos utilizando peróxido de hidrogênio e dicloridrato de odianisidina como substratos (LORIA et al., 2008; JUSTINO et al., 2014; KREMSEROVA et al., 2016; CARVALHO et al., 2017).

3.2 Malondialdeído (MDA)

Nos locais da inflamação, a atividade em conjunto da ativação de neutrófilos e fagocitose por macrófagos envolvem fenômenos de explosões respiratórias e desacoplamento da variedade de sistemas redox celular (VYAS et al., 2016). A produção de radicais livre denominados de espécies reativas derivadas do oxigênio (EROs) e do nitrogênio (ERN) pode ser observada durante o metabolismo humano em diversas reações fisiológicas, e o organismo dispõe de um eficiente sistema antioxidante que consegue controlar tais reações. As EROs mais importantes envolvidas nos processos patológicos são hidroxila (OH^-), superóxido (O_2^-) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e entre as ERNs, o óxido nítrico (NO^-), nitritos (NO_2^-), nitratos (NO_3^-) e peroxinitritos (ONOO^-) (GROTTO et al., 2009; ELIAS et al., 2010), devido a capacidade de lesionar membranas dos eritrócitos, proteínas, DNA e danificando células e tecidos, outros reagem apenas com os lipídeos, produzindo peroxidação lipídica. A degradação dos lipídeos de membrana e os produtos finais da peroxidação lipídica, como malondialdeído (MDA) e outros aldeídos, são especialmente danosos (ELIAS et al., 2010; HEBER, 2014).

A peroxidação lipídica (PL), também denominada de lipoperoxidação, é uma cadeia de reações mediada por radicais livres que, uma vez iniciada, desencadeando à deterioração oxidativa dos lipídios poli-insaturados de membrana. O alvo de espécies reativas é a ligação covalentes carbono-carbono e carbono-hidrogênio dos ácidos graxos poli-insaturados, na qual, quando enfraquecida, permite a abstração do hidrogênio pelo radical livre com facilidade. Uma vez iniciado o processo (Figura 02), as espécies reativas desencadeia uma série de reações oxidativas sucessivas que levam a formação de hidroperóxido lipídico, tal composto é instável e, sua fragmentação resulta na formação de aldeídos altamente reativos tóxicos, tal como N-(epsilon)-(2-propenal) [malondialdeído (MDA)] (GROTTO et al., 2009; RAGHAVAN et al., 2012).

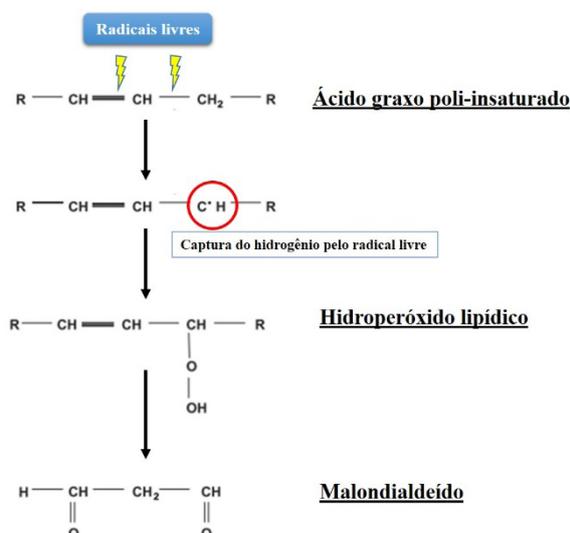


Figura 02: Formação do malondialdeído pela peroxidação lipídica. Fonte: Adaptado de GROTTO et al., 2009.

Considerado um dos produtos finais da PL, o MDA é um aldeído de baixo peso molecular de três carbonos e, atua como segundos mensageiros tóxicos que potencializam a lesão e morte celular já iniciada pelos radicais livres, além de promover mutações e danos ao DNA (GROTTO et al., 2009; KULKARNI et al., 2011; RAGHAVAN et al., 2012; VYAS et al., 2016). Por isso é, de longe, o indicador mais importante biomarcador de peroxidação lipídica (SULISTYOWATI et al., 2014; VYAS et al., 2016) e, pode ser utilizada como marcador de lesão da membrana celular. Nos últimos 20 anos, a quantificação de MDA tem sido amplamente utilizada em estudos, que se dão na maioria das vezes pela reação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em amostras biológicas, através de ensaios de espectrofotômetro ou detecção fluorescente (KHALILI; BILOKLYTSKA, 2008; GROTTO et al., 2009).

3.3 Glutathiona Reduzida (GSH)

No tratamento do câncer por agentes quimioterapêuticos e radioterapias depende em grande parte formação de ROS e/ou RNS para destruir células malignas por apoptose. No entanto, o desequilíbrio entre a geração radicais livres e a capacidade antioxidante representa um grave problema para a homeostase corporal, conhecido como estresse oxidativo (ALDEMIR et al., 2015).

Para diminuir o estresse oxidativo e defender as células contra os efeitos nocivos da ROS e/ou RNS, o corpo está equipado com agentes antioxidantes, coletivamente chamado de sistema de defesa antioxidante. Antioxidantes removem os radicais livres, limitam os efeitos adversos dos ROS/RNS e inibem a oxidação por meio da redox. O sistema de defesa antioxidante engloba mecanismos enzimáticos e não-enzimáticos. Dentre os antioxidantes enzimáticos endógenos, destacam-se o superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GSH-Px), glutathiona-redutase (GSH-Rd), catalase e superóxido redutases; já entre os antioxidantes não-enzimáticos endógenos, os principais são Tioredoxina, Melatonina e Glutathiona reduzida (GSH) (BHATTACHARYYA et al., 2014; KART et al., 2016).

Considerado o mais importante antioxidante não enzimático, a Glutathiona, é encontrada das células eucarióticas, em geral na sua forma reduzida, GSH (γ -L-glutamil-L-cisteinil-glicina). Trata-se de tripeptídeo tiol (sulfidriolo) e tem como precursor os aminoácidos cisteína, glicina e ácido glutâmico (glutamato). Embora expresso de forma ubíqua, a biossíntese da GSH ocorre, predominantemente, no fígado e conta com a ação consecutiva de duas enzimas (Figura 03). Na primeira reação, é formada uma ligação peptídica entre os aminoácidos glutamato e cisteína, catalisada pela enzima γ -glutamilcisteína sintetase (γ -GCS), levando à γ -L-glutamil-L-cisteína. Este dipeptídeo é então ligado à glicina pela ação da glutathiona sintetase (GS). Em geral, a atividade da γ -GCS determina a taxa de síntese de glutathiona, e a mesma sofre regulação pela GSH através de um feedback negativo, o que previne a produção excessiva de GSH ou o acúmulo do intermediário γ -glutamilcisteína (SIDO et al., 1998; RAHMAN; MACNEE, 2000; HUBER; ALMEIDA, 2008; GAURAV et al., 2012;

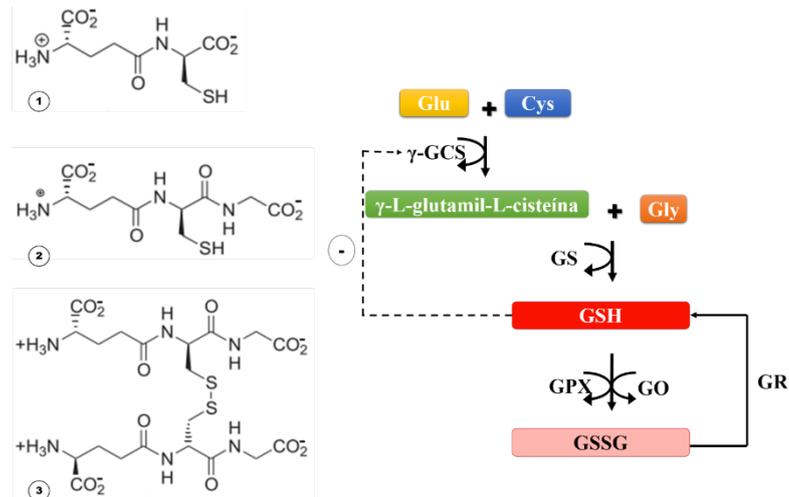


Figura 03: Síntese de GSH e ciclo catalítico. Fonte: Adaptado de HUBER; ALMEIDA, 2008.

1: γ -L-glutamyl-L-cisteína; 2: GSH; 3: GSSG. Glu: Glutamato; Cys: Cisteína; Gly: Glicina; GS: Glutathiona sintetase; GSH: Glutathiona reduzida ou γ -L-glutamyl-L-cisteinil-glicina; GPX: Glutathiona Peroxidase; GO: Glutathiona oxidase; GR: Glutathiona redutase; GSSG: Glutathiona dissulfeto.

Para o desenvolvimento da atividade protetora da glutathiona expressa pela redução de espécies oxidantes, e consequente oxidação da GSH à glutathiona dissulfeto (GSSG) seja mantida, a GSH precisa ser regenerada através do ciclo catalítico, que se dá pela atividade de três grupos de enzimas: a glutathiona peroxidase (GSH-Px ou GPX), a glutathiona oxidase (GSH-O ou GO) e a glutathiona redutase (GSH-Rd ou GR) que formam o sistema de glutathiona. As duas primeiras enzimas, GO e GSH-Px, catalisam a oxidação de GSH à GSSG e a última, GR, é responsável pela regeneração de GSH, a partir de GSSG, na presença de NADPH. Sabe-se que a GSH-Px além de oxidar o GSH, pode também reduzir hidroperóxidos, como H₂O₂ a H₂O e hidroperóxidos de lipídeos (ROOH) para álcoois estáveis correspondentes (HUBER; ALMEIDA, 2008; CHENG et al., 2017).

O estado redox intracelular (níveis GSH/GSSG) da célula é frequentemente usado como um marcador da capacidade antioxidante das células. A manutenção de uma alta relação intracelular GSH/GSSG (> 90%) minimiza a acumulação de dissulfetos e fornece um ambiente redutor dentro da célula. Por conseguinte, o sistema redox GSH torna-se crucial para manutenção da homeostase intracelular e processos fisiológicos celulares normais e, representa um dos mais importantes sistemas de defesa antioxidante para as células epiteliais e inflamatórias. Em muitas doenças inflamatórias no trato gastrointestinal, o esgotamento dos níveis de GSH intracelular ou aumento dos níveis de GSSG está presente em concomitante com a indução de mediadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias (RAHMAN; MACNEE, 2000; GAURAV et al., 2012; SCHMITT et al., 2015).

Para quantificação do GSH, ou seus precursores e metabólitos, nas várias

matrizes biológicas, tem-se à disposição uma vasta coletânea métodos analíticos, que se dividem em cromatográficos e não cromatográficos. Dentre os métodos não-cromatográficos, podemos citar a espectrofotometria, espectrofluorimetria e amperometria, que permitem a análise de GSH e derivados. Para determinação da concentração de glutatona, pelo ensaio espectrofotométrico, tem como base uma reação cinética de oxidação da GSH a GSSG, promovida pelo ácido 5,5-ditio-bis-(2-nitrobenzóico), ou simplesmente, DTNB, ou reagente de Elmann (HUBER; ALMEIDA, 2008).

3.4 Superóxido dismutase (SOD)

Vários estudos demonstram a relevância das enzimas antioxidantes na regulação da inflamação (KWON et al., 2012; KWON, 2016), dentre elas, cabe destaque a Superóxido Dismutase (SOD). As SOD são enzimas que requerem cofatores de íons metálicos como Cu, Zn, Mn, Ni, Fe para catalisar a dismutação de superóxido (O_2^-) em O_2 e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Com base nisso existem pelo cinco isoformas de SOD: enzima citosólica e nuclear contendo cobre e zinco (Cu-Zn-SOD ou SOD-1), enzima mitocondrial contendo manganês (Mn-SOD ou SOD-2), enzima extracelular contendo cobre e zinco (EC-SOD ou SOD-3), enzima contendo ferro (Fe-SOD ou SOD-4) e enzima contendo níquel (Ni-SOD ou SOD-5). Além dos requisitos de cofatores metálicos, as SOD apresentam diferenças na estrutura proteica e compartimentação celular. Em relação à sua localização, as enzimas SOD-1, SOD-2 e SOD-3 estão presentes em humanos (Figura 04), já a Fe-SOD está presente em bactérias e plantas, e a Ni-SOD está presente apenas nos procaríotas. Cerca de 99 % SOD-3 encontra-se na matriz extracelular e glicocálice de superfícies celulares, onde está ancorada sulfato de heparina de proteoglicanos e, tem ampla destruição no corpo humano, em especial pulmão, vasos sanguíneos, rins e coração (KWON et al., 2012; BHATTACHARYYA et al., 2014).

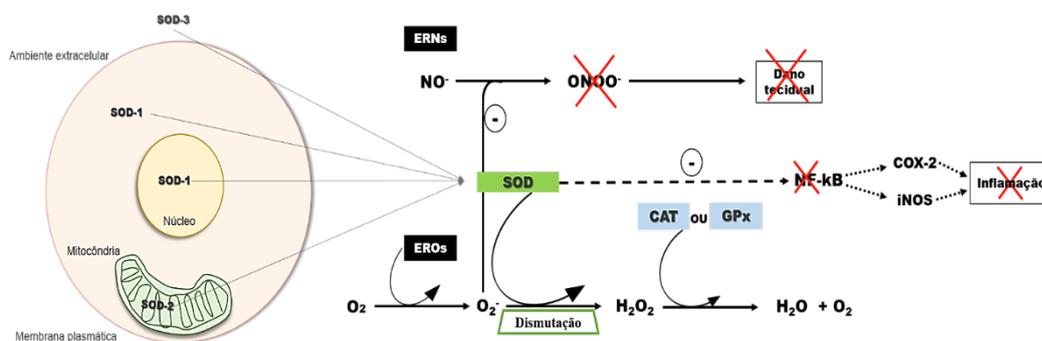


Figura 04: Distribuição celular das isoformas de SOD e Mecanismo de ação. Fonte: Adaptado de KWON et al., 2012 e QUÉRÉ et al., 2014. SOD: Superóxido dismutase; EROs: Espécies reativas de oxigênio; ERNs: Espécies reativas de nitrogênio; NF-κB: Fator nuclear de transcrição Kappa B; CAT: Catalase; GPx: Glutationa Peroxidase; COX-2: Ciclooxigenase 2; iNOS: Óxido nítrico sintetase induzida.

A posição na célula explica a atividade e funcionalidade de cada uma das SOD, apesar de todas possuírem a papel crucial na eliminação de ânions superóxidos. A localização sub-celular distinta das isoformas de SOD podem ser particularmente importantes para sinalização redox nos mais variados compartimentados do corpo. A SOD-3 devido suas altas concentrações ao nível no espaço intersticial dos tecidos e fluidos extracelulares, a referida enzima apresenta grande atividade de SOD no plasma, linfa e fluido sinovial. A dismutação do radical superóxido ao peróxido de hidrogênio e oxigênio nos espaços intersticiais dos tecidos e em fluidos extracelulares (LUBRANO et al., 2006; GAO et al., 2008). A SOD-2 por estar localizada no interior das mitocôndrias, além de ter como principal função a proteção das mitocôndrias do dano de ROS, ela é uma das primeiras enzimas da cadeia a mediar a ROS gerado pela redução parcial de O_2 (MURPHY et al., 2008; LI; ZHOU; 2011). A SOD-1 é uma enzima chave na dismutação de superóxido radicais resultantes do metabolismo oxidativo celular em peróxido de hidrogênio. Em contraste, a inibição da SOD-1 diminui essa capacidade, resultando em inibição da resposta imune (MARIKOVSKY et al., 2003).

De modo geral, a SOD é definida como a primeira linha de defesa antioxidante do corpo, conhecida como antioxidante primário. A SOD exibe um catalisador muito alto taxa de reação e está constantemente se renovando, na qual o SOD converte o superóxido extremamente reativo (O_2^-) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (figura 04), que por sua vez, é convertido em H_2O pela catalase ou glutathione peroxidases (GPx). Ao dissolver O_2^- , a SOD impede a liberação de íons de ferro livres e, assim, a formação de ROS prejudiciais como OH^- . Ao mesmo tempo, a SOD protege a sinalização vascular de NO^- , impedindo sua reação com O_2^- e a formação de peroxinitrito ($ONOO^-$), uma espécie reativa de nitrogênio (ERNs) prejudicial (MAYBAUER et al., 2006; KWON et al., 2012; QUÉRÉ et al., 2014). A SOD ainda apresenta mecanismo de ação contra a inflamação, por meio da modulação da expressão e distribuição de fatores angiogênicos e mediadores inflamatórios (NG-kB, COX-2 e iNOS) (YASUI; BABA, 2006; QUÉRÉ et al., 2014).

3.5 Óxido nítrico (NO) e Nitrito

O óxido nítrico (NO) é um mediador gasoso ubíquo capaz de difundir-se rapidamente pelas membranas celulares e regular uma variedade de processos fisiológicos e fisiopatológicos de natureza cardiovascular, inflamatório e neuronal. O NO, juntamente, com Sulfeto de Hidrogênio (H_2S) e Monóxido de Carbono (CO), compreende os gasotransmissores cujas propriedades fisio-farmacológicas têm sido mais bem categorizadas e estudadas nas últimas décadas (RANG et al., 2012; KATZUNG, 2014).

O óxido nítrico ou monóxido de nitrogênio é um intermediário metabólico sintetizado durante a reação de oxidação complexa do nitrogênio, a partir de L-Arginina, Oxigênio (O_2) e Cofatores em L-Citrulina, NO e água (ARZUMANIAN et al., 2003; CHOKSHI et al., 2008). Este processo é catalisado pela enzima óxido nítrico sintase (NOS) e por

fim, o NO reage ativamente com radicais O_2 e superóxido, tióis, metais de enzimas e é oxidado para íons inativos de nitrato (NO_3^-) e nitrito (NO_2^-) (Figura 05) (CORREA-ARAGUNDE et al., 2013). Alguns cofatores participam na síntese de NO, como o fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NADPH), nucleotídeo de flavanina adenina (FAD), cálcio (Ca^{2+}) e protoporfirina de ferro IX (heme). A NOS é expressa em quase todas as células do corpo humano, contudo, a depender da localização e expressão gênica podem ser classificadas em três isoformas distintas: NOS endotelial (eNOS ou NOS3), NOS neuronal (nNOS ou NOS1) e NOS induzível (iNOS ou NOS2). Todas catalisam a mesma reação que culmina a síntese de NO a partir do substrato L-arginina, oxigênio molecular e NADPH (GAUTAM; JAIN, 2007; BURGER; FENG, 2011; MATTILA; THOMAS, 2014; BATH et al., 2017).

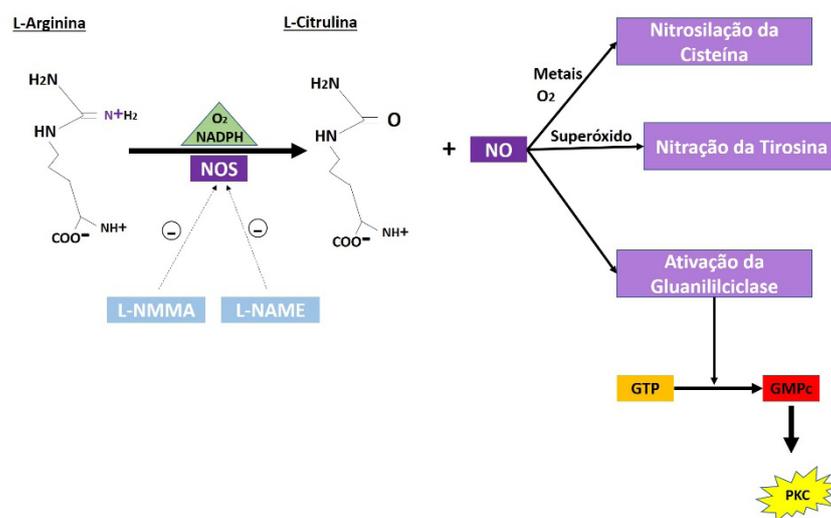


Figura 05: Metabolismo do óxido nítrico: síntese, reações e inativação do óxido nítrico. Fonte: Adaptado de KATZUNG, 2014. L-NMMA: N-Metilarginina; L-NAME: Éster metílico de N (ω) -nitro-L-arginina, ambos são inibidores da enzima óxido nítrico sintase (NOS); GTP: Guanosina Trifosfato; GMPC: Monofosfato cíclico de guanosina; PKC: Proteína Quinase C.

A nNOS é encontrada primeiramente (e predominante) no tecido neuronal, mas também nos trombócitos, células beta do pâncreas, músculo, pulmão, células epiteliais do estômago, útero e células endoteliais de arteríolas aferentes e eferentes. A outra forma constitutiva, eNOS, não é restrita apenas células endoteliais vasculares, fazendo-se presente também em miócitos cardíacos, osteoblastos e osteoclastos, epitélio respiratório, e em pequenas quantidades nas plaquetas. E a iNOS está presente em uma ampla gama de células e tecidos, sofrendo grande estimulação dos macrófagos (razão de também ser chamada NOS macrófagal), neutrófilos, células de kupffer, fibroblastos, micróglia e células musculares lisas. Independente da célula, essas três isoformas estão presentes no citoplasma, já a outra NOS, denominada de NOS mitocondrial (mtNOS) está presente exclusivamente nas mitocôndrias (GAUTAM; JAIN, 2007; RANG et al., 2012; BATH et al., 2017).

Com a síntese do NO pela ação das NOS, este gás por sua vez, apresenta alta difusibilidade em água e lipídios, e é rapidamente absorvido pelas membranas

biológicas. Além do mais, o NO apresenta um elétron não pareado em sua estrutura química, o que o torna um radical livre muito reativo e, de meia-vida muito curta, cerca de 5 segundos. In vivo, o NO é instável capaz reagir com diversos metais, tióis e espécies de oxigênio e, desse modo, modificar proteínas, DNA e lipídeos, estabelecendo basicamente duas vias principais: via GMPc-dependente (caminho NO-sGC-GMPc) e a via independente do GMPc (BRYAN; GRISHAM, 2007; LEITÃO et al., 2011; FORSTERMANN; SESSA, 2012; RANG et al., 2012; CORREA-ARAGUNDE et al., 2013; KATZUNG, 2014).

O NO reage muito rapidamente com ânion superóxido (O_2^-) para produzir ânion peroxinitrito (ONOO⁻), um forte agente oxidativo e nitrosativo, e é responsável por alguns de seus efeitos tóxicos, como morte celular apoptótica e necrótica através da peroxidação lipídica (ALLAIN et al., 2011; VANNINI et al., 2015). O heme possui uma afinidade pelo NO mais de 10.000 vezes maior do que pelo oxigênio, razão pela qual o NO tem como principal alvo, o ferro do heme das metaloproteínas, a exemplo, guanililciclase solúvel (sGC), uma enzima que contém grupo e heme e, ao se ligar com NO, sofre ativação enzimática e acarreta em aumento dos níveis intracelulares de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), que por sua vez culmina em relaxamento do músculo liso e diminuição da agregação plaquetária. O NO também reage com tióis, compostos que contêm o grupo SH, para formar nitrosotióis. Este processo de modificação pós-traducional que proteínas detentoras de grupos tiol sofrem é denominado de S-nitrosilação do resíduo cisteína, e promovem perda de função e estabilidade da proteína em questão. O NO é inativado pela combinação com o heme e hemoproteínas, como hemoglobina e oxiemoglobina, que oxida NO em nitrato ou nitrito. O NO também pode ser inativado pela reação com oxigênio molecular (O_2) para formar dióxido de nitrogênio (BRYAN; GRISHAM, 2007; LEITÃO et al., 2011; FORSTERMANN; SESSA, 2012; RANG et al., 2012; CORREA-ARAGUNDE et al., 2013; KATZUNG, 2014).

A rota metabólica do NO é a oxidação gradual para nitrito e nitrato. Estes metabólitos do óxido nítrico são moléculas homeostáticas centrais na biologia do NO. Devido ao vínculo intrínseco nitrito e NO, a detecção e quantificação precisa do nitrito em amostras biológicas tornou-se método confiável para avaliação da atividade da NOS, além da aquisição de informações sobre a origem do estímulo da síntese da NOS e com isso compreender os efeitos do NO, usando pra isso o nitrito como marcador indireto dos níveis de NO em sangue e tecidos. Das várias abordagens e métodos analíticos disponíveis até agora para a quantificação de nitrito e nitrato, os métodos baseados em cromatografia gasosa/espectrometria de massa (GC-MS), cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e espectrofotometria dentro de suas vantagens e limitações, são os métodos de maior utilização para este fim (YAO et al., 2004; TSIKAS, 2004; BRYAN; GRISHAM, 2007; BELLAVIA et al., 2015).

Por meio da espectrofotometria, ensaios baseados nas alterações de cor causada pelo NO em soluções SULF/NEDD (sulfanilamida)/(cloridrato de N-(1-naftil)

etilenodiamina), conhecido como reação de Griess, durante mais de um século vem sendo utilizado para quantificar nitrito em uma variedade de situações (BELLAVIA et al., 2015). O método é uma reação de diazotação da sulfanilamida e uma condensação adicional da produção sal de diazônio com cloridrato de naftil-etilenodiamina, ou seja, o nitrito da amostra reage com a sulfanilamida (SULF) em meio ácido, então um íon de diazônio formado reage com o cloridrato de N-(1-naftil)etilenodiamina (NED), gerando um cromóforo vermelho com uma forte absorbância a 540 nm (YAO et al., 2004; RAMOS et al., 2006; BRYAN; GRISHAM, 2007).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com substratos e produtos distintos, e metodologias variadas de avaliação de sua concentração nos sistemas biológicos, os marcadores bioquímicos de inflamação e estresse oxidativo são ferramentas bastantes utilizadas na prática experimental de ensaios que objetivam avaliação da intensidade da inflamação, instauração do estresse oxidativo e por conseguinte grau de lesão e comprometimento tecidual. Na mucosite intestinal experimental, os marcadores bioquímicos descritos na revisão correspondem aos mais frequentemente avaliados e representados em estudos no âmbito científico, o que se deve em grande parte a sua representatividade do grau de lesão tecidual.

REFERÊNCIAS

- ALDEMIR, M. et al. **Evaluation of oxidative stress status and antioxidant capacity in patients with renal cell carcinoma**. Cent European J Urol, v. 68, p. 415-420, 2015.
- ALLAIN, A. V. et al. **Role of nitric oxide in developmental biology in plants, bacteria, and man**. Current topics in pharmacology, v. 15, n. 2, p. 25, 2011.
- ARAÚJO, R. S.; BARROS, A. L. B. **Intestinal Mucositis Induced by Chemotherapy: na Overview**. Journal of molecular Pharmaceutics e organic process research, v. 3, n. 3, 2015.
- ARZUMANIAN, V. et al. **Mechanisms of nitric oxide synthesis and action in cells**. Medicina (Kaunas), v. 39, n. 6, p. 535-41, 2003.
- BATH, P. M. W. et al. **Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke**. The Cochrane Library, v. 4, p. 1-155, 2017.
- BELLAVIA, L. et al. **Detecting and monitoring NO, SNO and nitrite in vivo**. Future science OA, v. 1, n. 1, 2015.
- BHATTACHARYYA, A. et al. **Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases**. Physiol Rev, v. 94, p. 329-54, 2014.
- BRYAN, N. S.; GRISHAM, M. B. **Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples**. Free Radical Biology and Medicine, v. 43, n. 5, p. 645-657, 2007.
- BURGER, D. E.; FENG, Q. **Protective role of nitric oxide against cardiac arrhythmia - an update**.

The Open Nitric Oxide Journal, v. 3, n. 1, p. 38-47, 2011.

CARVALHO, R. D. et al. **Secretion of biologically active pancreatitis-associated protein I (PAP) by genetically modified dairy Lactococcus lactis NZ9000 in the prevention of intestinal mucositis.** Microb Cell Fact, v. 16, n. 27, p. 1-11, 2017.

CHEN, P. et al. **A Novel Peptide for Simultaneously Enhanced Treatment of Head and Neck Cancer and Mitigation of Oral Mucositis.** PLOS ONE, v. 11, n. 4, p. 1-16, 2016.

CHENG, S. B. et al. **Changes of Oxidative Stress, Glutathione, and Its Dependent Antioxidant Enzyme Activities in Patients with Hepatocellular Carcinoma before and after Tumor Resection.** PLoS ONE, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2017.

CHOKSHI, N. K. et al. **The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis.** In: **Seminars in perinatology.** WB Saunders, v. 32, p. 92-99, 2008.

CORREA-ARAGUNDE, N. et al. **Structure diversity of nitric oxide synthases (NOS): the emergence of new forms in photosynthetic organisms.** Frontiers in plant science, v. 4, p. 1-3, 2013.

D'HONDT, L. et al. **Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments.** Therapeutics and Clinical Risk Management, v. 2, n. 2, p. 159-69, 2006.

ELBELTAGY, M. et al. **Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agente 5-fluorouracil.** Behavioural Brain Research, v. 208, p. 112-117, 2012.

ELIAS, D. B. D. et al. **Avaliação das concentrações de malonaldeído e nitrito em pacientes com anemia falciforme em tratamento ou não com hidroxiureia.** Einstein, v. 8, n. 4, p. 414-8, 2010.

FÖRSTERMANN, U.; SESSA, W. C. **Nitric oxide synthases: regulation and function.** European heart journal, v. 33, n. 7, p. 829-837, 2011.

GAO, F. et al. **Extracellular Superoxide Dismutase Inhibits Inflammation by Preventing Oxidative Fragmentation of Hyaluronan.** The journal of biological chemistry, v. 283, n. 10, p. 6058-66, 2008.

GAURAV, K. et al. **Glutamine: A novel approach to chemotherapy-induced toxicity.** Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology, v. 33, n. 1, p. 13-20, 2012.

GAUTAM, P.; JAIN, S. K. **Functions and significance of nitric oxide in patho-physiological processes.** Indian Journal of Biotechnology, v. 6, p. 293-304, 2007.

GROTTO, D. et al. **Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification.** Quim. Nova, v. 32, n. 1, 169-74, 2009.

GUABIRABA, R. **IL-33 targeting attenuates intestinal mucositis and enhances effective tumour chemotherapy in mice.** Mucosal Immunol, v. 7, n. 5, p. 1079-93, 2014.

HEBER, D. **Oxidative Stress Markers and Inflammation: The Role of Spices and Herbs.** Nutrition Today, v. 49, n. 5, p. 4-6, 2014.

HUBER, P. C.; ALMEIDA, W. P. **Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos.** Quim. Nova, v. 31, n. 5, p. 1170-79, 2008.

JOHNSON, J. L. et al. **Increased Survival and Reduced Neutrophil Infiltration of the Liver in Rab27a- but Not Munc13-4-Deficient Mice in Lipopolysaccharide-Induced Systemic**

Inflammation. Infection and immunity, v. 79, n. 9, p. 3607-18, 2011.

JUSTINO, P. F. C. et al. **Treatment with *Saccharomyces boulardii* reduces the inflammation and dysfunction of the gastrointestinal tract in 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice.** British Journal of Nutrition, v. 111, p. 1611-21, 2014.

KART, A. et al. **The Therapeutic Role of Glutathione in Oxidative Stress and Oxidative DNA Damage Caused by Hexavalent Chromium.** Biol Trace Elem Res, 2016.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica.** 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KHALILI, J.; BILOKLYTSKA, H. F. **Salivary malondialdehyde levels in clinically healthy and periodontal diseased individuals.** Oral Diseases, v. 14, p. 754-60, 2008.

KINDZELSKII, A. L. et al. **Myeloperoxidase accumulates at the neutrophil surface and enhances cell metabolism and oxidant release during pregnancy.** Eur. J. Immunol, v. 36, p. 1619-28, 2006.

KWON, M. J. et al. **Role of superoxide dismutase 3 in skin inflammation.** Journal of Dermatological Science, v. 67, p. 81-7, 2012.

KWON, Y. **Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy.** OncoTargets and Therapy, v. 9, p. 2007–16, 2016.

KREMSEROVA, S. et al. **Lung Neutrophilia in Myeloperoxidase Deficient Mice during the Course of Acute Pulmonary Inflammation.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2016, p. 1-13, 2016.

KULKARNI, R. et al. **Role of Tumor necrosis factor alpha, Malondialdehyde & serum Iron in Anemic Tuberculosis Patients.** Biomedical Research, v. 22, n. 1, p. 69-72, 2011.

LACY, P. **Mechanisms of Degranulation in Neutrophils.** Allergy, Asthma, and Clinical Immunology, v. 2, n. 3, p. 99-107, 2006.

LALLA, R. V. et al. **Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer.** Dent Clin North Am, v. 52, n. 1, p. 1-7, 2008.

LEITÃO, R. F. C et al. **Role of inducible nitric oxide synthase pathway on methotrexate-induced intestinal mucositis in rodents.** BMC gastroenterology, v. 11, n. 1, p. 90, 2011.

LI, C.; ZHOU, H. M. **The Role of Manganese Superoxide Dismutase in Inflammation Defense.** Enzyme Research, v. 2011, p. 1-6, 2011.

LORIA, V. et al. **Myeloperoxidase: A New Biomarker of Inflammation in Ischemic Heart Disease and Acute Coronary Syndromes.** Mediators of Inflammation, v. 2008, n. 135625, p. 1-4, 2008.

LUBRANO, V. et al. **Role of superoxide dismutase in vascular inflammation and in coronary artery disease.** Clin Exp Med, v. 6, p. 84-8, 2006.

MARIKOVSKY, M. et al. **Cu/Zn Superoxide Dismutase Plays Important Role in Immune Response.** The Journal of Immunology, v. 170, p. 2993-3001, 2003.

MATTILA, J. T.; THOMAS, A. C. **Nitric oxide synthase: non-canonical expression patterns.** Frontiers in immunology, v. 5, p. 1-5, 2014.

MAYBAUER, M. O. et al. **The role of superoxide dismutase in systemic inflammation.** Shock, v. 25, n. 2, p. 206-207, 2006.

- MERCADANTE, S. et al. **Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients.** Support Care Cancer, v. 23, p. 3249–55, 2015.
- MONTESEIRÍN, J. et al. **Elevated secretion of myeloperoxidase by neutrophils from asthmatic patients: The effect of immunotherapy.** J Allergy Clin Immunol, v.107, p. 623-6, 2011.
- MURPHY, C. K. et al. **Efficacy of Superoxide Dismutase Mimetic M40403 in Attenuating Radiation-Induced Oral Mucositis in Hamsters.** Clin Cancer Res, v. 14, n. 13, p. 4292-97, 2008.
- PAPAYANNOPOULOS, V. et al. **Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps.** J. Cell Biol, v. 191, n. 3, p. 677-91, 2010.
- PETERSON, D. E. **Oral and Gastrointestinal mucositis: novel insight into pathophysiology and potential therapies.** Advanced Studies in Medicine, v. 5, n. 4b, p. 299-310, 2005.
- QUÉRÉ, S. L. et al. **The role of superoxide dismutase (SOD) in skin disorders.** Nutrafoods, v. 13, p. 13-27, 2014.
- RAGHAVAN, S. et al. **Proinflammatory effects of malondialdehyde in lymphocytes.** Journal of Leukocyte Biology, v. 92, p. 1055-67, 2012.
- RAHMAN, I.; MACNEE, W. **Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation.** Eur Respir J, v. 16, p. 534-54, 2000.
- RAMOS, L. A. et al. **Determinação de nitrito em águas utilizando extrato de flores.** Química Nova, v. 29, n. 5, p. 1114, 2006.
- RANG, P. H. et al. **Rang and Dale Farmacologia.** 7. ed. Churchill Livingstone: Elsevier, 2012.
- RYMASZEWSKI, A. L. et al. **The Role of Neutrophil Myeloperoxidase in Models of Lung Tumor Development.** Cancers, v. 6, p. 1111-27, 2014.
- SCHMITT, B. et al. **Effects of N-acetylcysteine, oral glutathione (GSH) and a novel sublingual form of GSH on oxidative stress markers: A comparative crossover study.** Redox Biology, v. 6, p. 198-205, 2015.
- SIDO, B. et al. **Impairment of intestinal glutathione synthesis in patients with inflammatory bowel disease.** Gut, v. 42, p. 485-92, 1998.
- SULISTYOWATI, A. D. et al. **The relationship between sérum malondialdehyde levels and severity of acne vulgaris on male.** J Med Sci, v. 46, n. 4, p. 167-73, 2014.
- TSIKAS, D. **Measurement of nitric oxide synthase activity in vivo and in vitro by gas chromatography-mass spectrometry.** Nitric Oxide Protocols, p. 81-103, 2004.
- VASCONCELOS, R. M. **Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis.** Journal of Dental Research, p. 1-9, 2016.
- VANNINI, F. et al. **The dual role of iNOS in cancer.** Redox biology, v. 6, p. 334-343, 2015.
- VYAS, S. et al. **Role of malondialdehyde in the serum of rheumatoid arthritis and osteoarthritis.** J Postgrad Med Inst, v. 30, n. 1, p. 58-61, 2016.
- YAO, D. et al. **Determination of nitric oxide in biological samples.** Microchimica Acta, v. 147, n. 1, p. 1-20, 2004.

YASUI, K.; BABA, A. **Therapeutic potential of superoxide dismutase (SOD) for resolution of inflammation.** *Inflamm. Res.*, v. 55, p. 359-63, 2006.

CAPÍTULO 4

PATOLOGIAS DERIVADAS DE ERROS DE TRANSCRIÇÃO E TRADUÇÃO DO RNA TENDO COMO BASE O CÂNCER

Data de aceite: 18/05/2020

Data de submissão: 22/04/2020

Nathália Miranda Feitosa Torres

Graduanda em Biomedicina pelo Centro
Universitário Uninovafapi – AFYA

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5336479725985317>

Tatiani da Silva Carvalho

Graduanda em Biomedicina pelo Centro
Universitário Uninovafapi – AFYA

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/1956603481643123>

Maria Camila Leal de Moura

Farmacêutica Residente pelo Programa
de Residência Multiprofissional em Saúde
do Hospital Universitário da Universidade
Federal do Piauí – HU UFPI

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5081863117759588>

Antonio Francisco Ferreira da Silva

Biomédico pelo Centro Universitário
Uninovafapi – AFYA

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5910197489351037>

Tallyta Barroso de Sousa

Biomédica pelo Centro Universitário
Uninovafapi – AFYA

Teresina - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/6858208632249335>

Aurélio Valmir de Carvalho Tôres

Biomédico pelo Centro Universitário
Uninovafapi – AFYA

Teresina - Piauí

<http://lattes.cnpq.br/7612546357421313>

Joellyson Lucas da Conceição dos Santos

Graduando em Ciências Biológicas pela
Universidade Estadual do Maranhão –
UEMA

Itapecuru Mirim – MA

<http://lattes.cnpq.br/7682156880924893>

Raul Dhon Cutrim Costa

Graduando em Biomedicina pela
Faculdade Pitágoras
São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/5417299405999335>

Klayane Milena de Castro Carvalho

Graduanda em Biomedicina pela
Universidade Federal do Piauí - Delta do
Parnaíba

Parnaíba – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/8402021456093064>

Leylane Mendes Portela Silva

Graduanda em Biomedicina pela
Universidade CEUMA

Imperatriz – MA

<http://lattes.cnpq.br/4503724715551748>

Leonardo Francisco da Silva

Biomédico Residente pelo Programa de
Residência Integrada Multiprofissional em
Saúde do Adulto da Universidade Federal

RESUMO: As alterações genéticas ocorridas durante a transcrição ou tradução do material genético são complicações comprometedoras da vida do indivíduo afetado e tais disfunções se apresentam em uma diversidade de conteúdo, logo existem inúmeras patologias causadas por erros de transcrição e/ou tradução. Portanto, o avanço da medicina em geral vem proporcionando o conhecimento cada vez maior dessas doenças e suas causas apontando na maioria das vezes os fatores de transcrição como um dos pontos-chaves que iniciam um desenvolvimento anormal repassando um RNAm comprometido e que dará origem a proteínas defeituosas o que pode causar um carcinoma como na maioria dos casos. Desse modo, o presente estudo trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, que buscou evidenciar algumas patologias específicas que são desencadeadas por alguma alteração nos processos de transcrição e tradução gênica. Foram utilizados periódicos científicos para a elaboração desta revisão de literatura, utilizando a base de dados *Pubmed*, *SCIELO* e *Web of Science*, através dos descritores: “Regulação neoplásica da expressão gênica”, “transcrição”, “tradução”, “Biossíntese de proteínas” e “câncer”, nos idiomas português e inglês, entre 2010 e 2018, que se encaixavam com o tema proposto, restando 20 desses artigos. Percebeu-se que a regulação de tradução do gene pode ser afetada por vários fatores tais como: regiões não traduzidas (UTRs), a estrutura de RNAm, proteína de ligação de RNA (RBP) e proteínas ribossomais. Observou-se que alterações nestes componentes reguladores poderiam levar a divergência translacional e assim, possíveis consequências fenotípicas. Além de outras constatações como, por exemplo, a riqueza de conhecimento existente nas pesquisas utilizadas que precisam ser cada vez mais explorados, logo as alterações sofridas pelo material genético são mediadas por erros que até o momento não se pode evitar, tratando-se de um tema com grande dificuldade de soluções efetivas para utilização prática das áreas da saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Transcrição gênica. Tradução gênica. Erros na transcrição do material genético.

PATHOLOGIES DERIVED FROM ERRORS OF TRANSCRIPTION AND TRANSLATION IN THE RNA BASED ON CÂNCER

ABSTRACT: The genetic alterations that occurred during the transcription or the translation of the genetic material are life-threatening complications of the affected

individual and such dysfunctions are present in a diversity of content, therefore, there are numerous pathologies caused by transcription and/or translation errors. Thus, the advancement of medicine in general has been providing an increasing knowledge of these diseases and their respective causes, pointing that most often to transcription factors as one of the key points that initiate an abnormal development, passing on a compromised mRNA and that will rise to defective proteins which can cause a carcinoma as in most cases. Thereby, this study is a bibliographic review study, which sought to highlight some specific pathologies that are triggered by some change in the processes of transcription and gene translation. There were used scientific journals to elaborate this literature review, using data base from Pubmed, SCIELO and Web of Science, through keywords: “neoplastic regulation of the gene expression”, “transcription”, “translation”, “biosynthesis of proteins” and “cancer”, in Portuguese and English, between 2010 and 2018, which fit with the proposed theme, remaining 20 of these articles. It was noticed that the translation regulation of the gene can be affected by several factors, such as untranslated regions (UTR), the mRNA structure, RNA-binding protein (RBPs) and ribosomal proteins. It was observed that changes in these regulatory components could lead to translational divergence and thus, possible phenotypic consequences. In addition to others ascertainments such as, for example, the wealth of knowledge existing in the research used, which needs to be increasingly explored, therefore the changes suffered by the genetic material are mediated by errors that until now cannot be avoided, being a topic with great difficulty in effective solutions for the practical use of the health areas.

KEYWORDS: Genic transcription. Genic translation. Errors in the transcription of the genetic material.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer surge a partir de uma mutação genética, ou seja, de uma alteração no DNA da célula, que passa a receber instruções erradas para as suas atividades. As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os proto-oncogenes tornam-se oncogenes, responsáveis por transformar as células normais em células cancerosas (ONUICHIC; CHAMMAS, 2010).

Segundo Prado (2014), o câncer seria causado primeiramente por modificações genéticas adquiridas por fatores externos e não como uma doença genética passada de geração a geração. Essas modificações são principalmente mutações no DNA das células somáticas que se propagam por mitose (tipo de divisão celular). Os genes que promovem a divisão celular estão ativos na célula embrionária, mas inativos nas células adultas. No entanto, se sofrem alguma mudança, que possa ativá-los em momentos inadequados, eles se transformam em oncogenes e provocam o câncer.

A transcrição é um dos fatores de transformação gênica essenciais para que ocorra o processo de síntese de proteínas, logo é a partir desta que o material genético

do DNA é copiado e todas as informações necessárias para a atividade do RNA são armazenadas geralmente em uma fita simples de nucleotídeos, paralelamente a atividade de tradução consiste na leitura de um código genético contido no RNAm que recebe auxílio do RNAt e este se liga aos nucleotídeos e os direciona para a fita de RNAm onde uma sequência de nucleotídeos será formada a partir da ação da enzima peptidil transferase, que forma as cadeias peptídicas nas subunidades do ribossomo (TIROSH et al., 2015).

Ademais, o processo de síntese de proteínas é algo fundamental para a saúde das células e também é especialmente importante no processo de desenvolvimento inicial de todas as estruturas de um organismo, sendo que defeitos na síntese de proteínas podem afetar o equilíbrio das proteínas recém-formadas e, seria algo letal na forma embrionária e não seria observada em seres humanos pós-natais, no qual, qualquer efeito de alteração mesmo que sutil no processo de tradução pode provocar complicações em indivíduos adultos (HERSHEY, 2010).

Dessa forma, a biossíntese de proteínas passa a ser regulada de acordo com as ações de células cancerosas, que deixa o meio intracelular proteico necessário para sua sobrevivência e multiplicação, pois o aumento da taxa de síntese proteica favorece a multiplicação de células afetadas que passam a se movimentar por todo organismo e comprometer todos os tecidos e caso não seja tratado precocemente leva a morte do indivíduo rapidamente (CUNNINGHAM et al., 2015)

O desenvolvimento de patologias relacionadas a disfunções nos processos de transcrição e tradução de proteínas está diretamente ligado ao desequilíbrio homeostático provocado pelo crescimento desordenado de células cancerosas, que são geradas a partir da alteração da função de diversas proteínas (CUNNINGHAM et al., 2015). Abranger diversas patologias relacionadas a erros de transcrição e tradução do material genético consiste o foco central desse estudo, bem como comparar todas essas disfunções, como câncer, ao estado normal de um organismo em perfeitas condições.

Dessa forma, buscou-se evidenciar algumas alterações patológicas que ocorrem durante o período de transcrição e tradução do RNA de células eucarióticas e aborda como base o câncer, dentre outras anomalias e/ou condicionantes que podem provocar essas doenças causadas por erros de transcrição e tradução do RNA, provocados por alterações em determinados genes e sua consequência no indivíduo afetado.

2 | METODOLOGIA

A presente pesquisa trata-se de um estudo de revisão bibliográfica no qual foram utilizados periódicos científicos para a elaboração da presente pesquisa, utilizou-se as bases de dados *Pubmed*, *SCIELO* e *Web of Science*, através dos descritores: “Regulação neoplásica da expressão gênica”, “transcrição”, “tradução”, “Biossíntese de proteínas” e “câncer”, foram inclusos artigos em uma linha temporal de 2010-2018,

nos idiomas inglês e português, que estavam de acordo com o objetivo proposto, em um total de 534, incluiu-se 20 desses artigos na revisão.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer pode ser uma das piores consequências de alterações genéticas durante o processo de transcrição e síntese de proteínas, pois pode ser ocasionado por disfunção de diversos fatores proteicos fundamentais no desenvolvimento de um organismo saudável. Assim é notória a proliferação de células de maneira desordenada (Figura 1) por todos os tecidos do organismo, ou seja, os fatores de regulação são alterados e passam a exercer sua função de forma errada e promovem um ambiente propício para o crescimento de células cancerígenas (CUNNINGHAM et al, 2015).

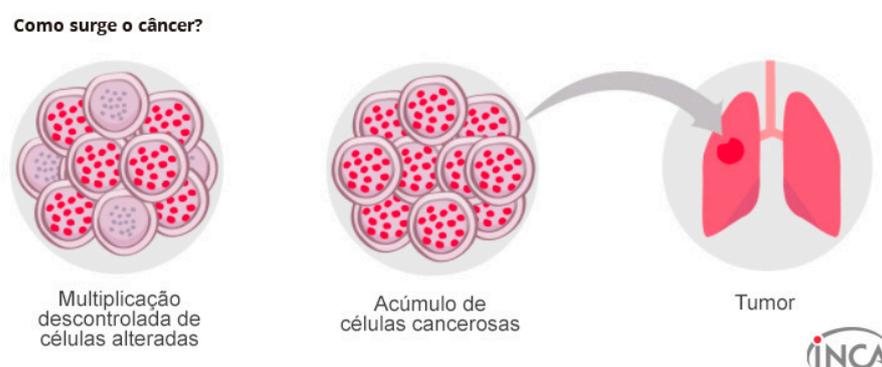


Figura 1: Evidencia uma das formas de surgimento do câncer.

Fonte: INCA, 2019.

Sobretudo, como argumenta Wang et al. (2015), é cada vez mais notório que as mudanças regulamentares desempenham um papel importante na determinação da diversidade fenotípica entre e dentro das espécies. Portanto, um entendimento completo de como evolui a regulação gênica terá impactos profundos em investigação básica e biomédica. No entanto, a evolução de estudos até o hoje sobre a regulação da tradução gene tem sido muito escassos, provavelmente devido à limitação técnica com a falta de abordagens eficientes e de alto rendimento para a tradução.

3.1 Evolução da regulação gênica durante a transcrição e tradução

Durante a evolução das espécies foi necessário que houvesse a existência de um aparato que garantisse a perpetuação das características adquiridas ao passar do tempo. Hoje se sabe que esse aparato nada mais é do que o ácido desoxirribonucleico (DNA), o qual é essencial para a sobrevivência de diversos seres vivos devido a sua capacidade de guardar e repassar informações para os descendentes (CROCETTI, 2018).

A regulação genética, durante o repasse dessas informações de um organismo ancestral para o descendente, é responsável pela tradução da informação genômica estática em fenótipos de organismos dinâmicos, de modo mais específico, a molécula de DNA é incumbida de fazer os processos de transcrição e replicação. (WANG et al., 2015).

Entretanto, para o êxito nessa tarefa necessita de componentes intermediários, o RNA (ácido ribonucleico), que era considerado o único componente a mais que participava das ações supracitadas, a transcrição e replicação, mas posteriormente foi identificado outros da mesma classe: rRNA (RNA ribossômico), tRNA (RNA transportador), os ncRNA (RNA não codificantes), entre outros. Cada um atuando de forma singular na tradução das informações (CROCETTI, 2018). Isto é, alterações nestes componentes reguladoras poderiam levar a divergência translacional e assim, possível consequências fenotípicas (WANG et al., 2015).

Segundo Hershey (2010), a regulação do processo de transcrição do RNA é realizada em condições específicas, como o fator de transcrição eIF3 que determina a iniciação da transcrição através da fosforilação. Os seus níveis de fosforilação são estabelecidos tanto pelas proteínas quinases, muitas vezes eles próprios regulados por transdução de sinais, e por fosfoproteína fosfatases.

As causas genéticas de divergência de transcrição do gene pode ser geralmente classificados em duas categorias: 1) regulação do elemento Cis (por exemplo, mudanças na promotores e intensificadores), que afeta a expressão e RNAm estabilidade dos genes próximos no mesmo cromossomo; 2) regulação do elemento Trans, que resulta de divergência funcional de fatores de transcrição e cromatina, ou a partir de outros componentes que necessitam de sinal externo em mudanças de expressão gênica (WANG et al., 2015).

De acordo com Cunningham; Moreno; Ronen (2015), a capacidade de alterar a saída metabólica para cumprir a biossíntese e as demandas bioenergéticas de crescimento e proliferação celular é uma característica definidora das células cancerosas. As mudanças nos níveis de proteínas específicas envolvidas na síntese de proteínas podem afetar as taxas de conversão e o equilíbrio de proteínas produzidas. Assim, as mudanças sutis em tais mecanismos podem conduzir a estados de doença relacionados a erros de síntese proteica.

3.2 Síndromes de Silver-Russel mediada por erro de metilação

Naturalmente moléculas de RNA quando transcritas passam por um processo de adição de pares de bases e compostos químicos que protegem a estrutura do RNA e garante sua chegada ao citoplasma da célula em boas condições. Assim na metilação, ciclo observado na Figura 2, ocorrerá a adição de um grupo metil na ponta da cauda do transcrito primário de RNA contribui na flexibilidade da molécula, bem como na atividade de síntese proteica nos ribossomos (HOU; MASUDA, 2016).

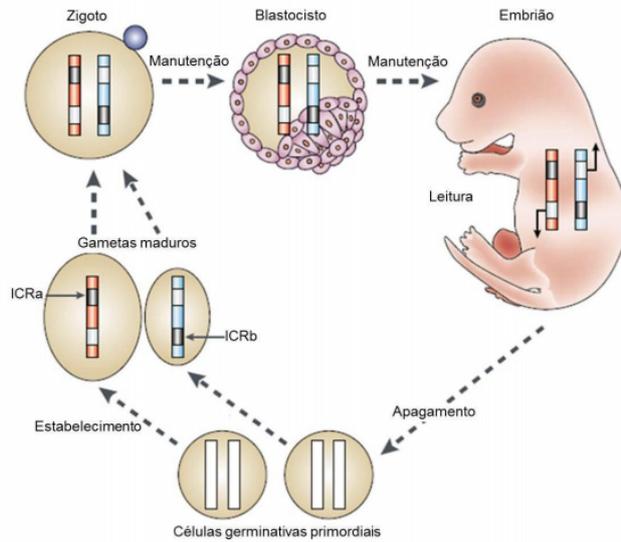


Figura 2: Ciclo de metilação no *imprinting* genômico. Cinza indica modificação e branco indica que não há modificação nos alelos correspondentes. Reprogramação do genoma humano: as marcas de *imprinting* pré-existentes são apagadas na formação das células germinativas primordiais. Durante a gametogênese, são estabelecidas as novas marcas, de acordo com a origem parental, que são mantidas no desenvolvimento.

Fonte: Estudo genético da síndrome de Silver-Russell – Dissertação de Mestrado (BONALDI, 2011), modificada de Reik e Walter, 2001.

É importante enfatizar que a regulação da expressão gênica é muitas vezes mediada por regiões de controle de impressão diferencialmente metiladas (ICRs) que são ligadas por proteínas diferentes de uma forma específicas do alelo, formando assim loops cromatina únicas que regulam interações intensificador-promotor, sendo essenciais os fatores que mantêm a metilação específica de alelo, para a regulação da transcrição adequada de genes impressos. Distúrbios do alelo-específico CTCF de ligação são causadores de distúrbios como a síndrome de Silver-Russell (SRS) (BONALDI, 2011).

Os distúrbios provocados por essa síndrome estão diretamente ligados ao erro de metilação do RNA, um alelo é impedido de receber metilação durante o processo de transcrição do material genético e acaba sendo comprometido o que posteriormente ocasiona a síndrome no indivíduo afetado (BOHNE et al., 2016).

3.3 Proteína e biossíntese de nucleotídeos são acopladas através de uma enzima com limitação, PRPS2, o que conduz ao câncer

De acordo com Cunningham; Moreno; Ronen (2015), a capacidade de alterar a saída metabólica para atender as demandas biosintéticas e bioenergéticas de crescimento e proliferação celular é uma característica definidora das células cancerosas. Por exemplo, o oncogênese Myc reprograma vários mecanismos celulares, incluindo aqueles que promovem a síntese de proteínas, glicólise, bem como a síntese de nucleotídeos, vital para manter a célula cancerosa viva. As células cancerígenas devem integrar múltiplas demandas biosintéticas para impulsionar a proliferação

indefinida. Além da fosforilação da maquinaria geral, as proteínas específicas podem regular uma ou toda classe de mRNAs, levando a estreitos mecanismos de controle traducional.

Por fim, no estudo de Cunningham et al. (2015), entende-se que as células sem PRPS2 Myc-super expressão têm uma capacidade para aumentar a reduzida síntese de proteínas, provavelmente como consequência da diminuição observada na produção de nucleotídeos que é necessária para sintetizar ribossomos, acabam estabelecendo um mecanismo de *feed-forward* que aumenta as taxas de síntese de proteínas aos nucleotídeos produzidos, a fim de sustentar seu crescimento contínuo.

3.4 Erros de transcrição relacionados ao controle da RNA Polimerase II

Nessas concepções de interlocuções, sugere-se também que a transcrição exata é um passo essencial no acesso a informação genética armazenada nos genes, sendo que em eucariotas, a transcrição de DNA em RNAm é realizada por RNA polimerase II, uma enzima composta por 12 subunidades. Embora tenha havido uma extensa pesquisa sobre núcleo da Pol II, incluindo informações sobre a estrutura bioquímica e detalhada, pouco se sabe sobre como a precisão da transcrição é controlada.

A taxa de incorporação de erros líquidos é estimada em cerca de um para 105 bases. Isto reflete na incorporação inicial por Pol II e mecanismos de edição subsequentes, alguns para o núcleo da polimerase e outros fatores de transcrição facilitados por telas diretas para mutações que reduzem a fidelidade da transcrição, têm sido difíceis devido à natureza transitória dos erros e da taxa relativamente alta de erros de tradução, particularmente nos codons sem sentido, que pode mascarar erros de transcrição (IRVIN et al., 2014).

Em suma, o Rpb1 e Rpb2 são os dois maiores subunidades Pol II com vários domínios estruturais e funcionais que estão implicadas na manutenção da fidelidade da transcrição, o primeiro contém o local ativo para a adição de nucleótidos, e, em conjunto, forma um sítio de ligação ao substrato e um DNA molde. Mutações no híbrido de RNA-DNA de fanda de ligação ou próximo do local de ligação do substrato causa aumento da ocorrência de inserções e deleções durante a transcrição através de tratos homopoliméricos (IRVIN et al., 2014).

Os erros cometidos durante a síntese dos RNAs mensageiros têm sido difíceis de detectar, tanto porque os mRNAs podem ter vida curta, quanto porque a tradução de mRNAs em proteínas tem uma taxa de erro muito maior que mascara os erros de transcrição. O mecanismo molecular da manutenção de fidelidade interrompido por esta mutação ainda não foi estabelecido. No entanto, vários mecanismos pelos quais Rpb1 regula fidelidade foram elucidados (IRVIN et al., 2014).

3.5 Expressão genética de carcinoma de células renais brancas

Carcinoma de células renais (CCR) é responsável por aproximadamente 5% de todas as neoplasias malignas e é considerado o câncer urológico mais letal. Nos

estágios iniciais, pode ser curado por ressecção cirúrgica, mas essa opção eficaz de tratamento está disponível para pacientes em estágio avançado. Até 30% dos casos têm metástase no diagnóstico inicial e 30% dos casos iniciais que estão com órgão-confinado irão desenvolver metástases durante o acompanhamento (OGLIO et al., 2010).

Há poucos relatos de estudos de expressão gênica em RCC tipo de células claras (RCC-CCT), que avaliaram o prognóstico. A maioria destes estudos utilizaram diferentes subtipos de carcinoma de células renais, o que é inadequado uma vez que têm diferentes vias de carcinogênese e comportamento clínico (OGLIO et al., 2010).

3.6 Reforço da transcrição por uma emenda de introns competentes relacionados ao promotor

Em estudo publicado por Agarwal e Ansari (2016), evidenciou-se que os íntrons promotores proximais, muitas vezes estimulam a transcrição de genes que os abrigam isto provoca um fenômeno de aumento da transcrição por um intron splicing-competente que é chamado de “realce intron mediada de transcrição” (IME), explicando que a expressão da versão de DNA de um gene é muito menos eficiente do que a sua contraparte contendo introns ativos em linhas de células de mamífero transfectados. O papel fisiológico exato dos íntrons ainda é desconhecido em sistemas biológicos, mesmo sabendo-se que uma das suas funções conservadas evolutivamente de introns em eucariotas é na regulação da produção de RNAm de um gene.

A análise do genoma revela que os promotores da maioria dos genes transcritos-RNAPII são bidirecionais, a transcrição inicia em ambos os sentidos e direções em relação a montante destes promotores. Transcrição em direção sentido produz RNAm, enquanto a montante de transcrição gera transcrições não codificantes chamadas RNAua (RNA antisense upstream) ou PROMPT (transcrição a montante promotor) (AGARWAL; ANSARI, 2016).

A transcrição do RNAm continua até a polimerase atingir a extremidade 3' do gene, enquanto que a síntese de RNAua é terminada quando a transcrição é apenas de algumas centenas a um milhão de quilobases de comprimento. Este fenômeno é referido como “promotor de direcionalidade”, acredita-se geralmente que a síntese RNAua em levedura é encerrado em uma poli (A) forma independente de pelo Nrd1-Nab3-Sen1 complexo. Em sistemas de mamífero, no entanto, RNAua transcrição é terminada pela mesma clivagem de máquinas de poliadenilação que interrompe a síntese de RNAm na extremidade 3' de um gene de uma forma dependente de poli (A) (AGARWAL; ANSARI, 2016).

3.7 Regulações da transcrição de pares de genes bidirecionais por 17β – estradiol em mcf 7- células de câncer de mama

Os estrógenos são cruciais para o desenvolvimento e manutenção dos órgãos

reprodutivos e desempenham papéis importantes em vários tecidos, incluindo ossos, os sistemas cardiovascular e nervoso. Na glândula mamária, os estrogênios medeiam processos fisiológicos importantes que são essenciais para o crescimento normal, diferenciação e sobrevivência. Um grande corpo de evidência mostra que os estrógenos, em especial 17 β -estradiol, também desempenham um papel central na formação da carcinogênese mamária (GARCIA; NAGAI, 2011).

A maioria dos efeitos de estrógenos sobre a proliferação celular, diferenciação, sobrevivência são mediados pelos receptores de estrogênio RctE e RpE através da regulação da transcrição de genes alvo. No mecanismo da ação clássica, o complexo receptor de estrogênio se liga com elevada afinidade a elementos de resposta ao estrogênio (ERES) na região promotora de genes alvo, interage com a maquinaria de transcrição basal, e regula a expressão de genes (GARCIA; NAGAI, 2011).

Muitas evidências indicam que pares de genes bidirecionais pode desempenhar um papel no câncer; genes de reparo de DNA que estão envolvidas na tumorigênese são frequentemente encontrados a ser organizados como pares de genes bidirecionais. Observou-se em estudo publicado por Garcia; Nagai (2011), que os perfis de câncer de ovário e de mama expressam um enriquecimento de pares de genes bidirecionais que incluem genes de DNA de reparação, tais como BRCA1, BRCA2, CKEK1 e membros da família. Além disso, o silenciamento de pares de genes bidirecionais por metilação do DNA tem sido encontrados em diversas linhas de células de cancro humanas e tumores primários da mama.

4 | CONCLUSÃO

Visto que a taxa de transcrição do gene é o maior determinante da sua expressão, os mecanismos moleculares pelos quais a transcrição gênica é regulada têm ganhado interesse crescente. Diante de uma diversidade de patologias que revelam o quão importante é estudar o material genético, percebeu-se que todos os materiais pesquisados são de grande riqueza de conhecimento e precisam ser cada vez mais explorados, logo as alterações sofridas pelo material genético são mediadas por erros que não podem ser impedidos.

Compreende-se que o câncer é uma das disfunções congênitas mais estudadas, pois engloba um campo de estudo diverso e por se tratar de uma proliferação celular desordenada que se não for rapidamente combatida provoca morte instantânea, bem como as disfunções mediadas por erros nos fatores de regulação da RNA polimerase. Percebeu-se uma grande diversidade de patologias genéticas causadas por erros de transcrição e tradução e o quão abrangente é em todo o mundo essas manifestações, não se podendo limitar-se apenas a determinada regiões, algo que é genético e sem cura.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, N.; ANSARI, A.. Enhancement of transcription by a splicing-competent intron is dependent on promoter directionality. **PLoS Genetics**, v. 12, n. 5, 2016.
- BOHNE, F. et al. Kaiso mediates human ICR1 methylation maintenance and H19 transcriptional fine regulation. **Clinical epigenetics**, v. 8, n. 1, p. 47, 2016.
- BONALDI, A. **Estudo genético da síndrome de Silver-Russell**. 2011. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- CROCETTI, G. M. **Halobacterium salinarum NRC-1: rede de regulação gênica e sua análise probabilística**. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- CUNNINGHAM, J. T. et al. Protein and nucleotide biosynthesis are coupled by a single rate-limiting enzyme, PRPS2, to drive cancer. **Cell Press**, v. 157, n. 5, p. 1088-1103, 2014.
- DALL OGLIO, M. F. et al. Gene expression profile of renal cell carcinoma clear cell type. **International braz j urol**, v. 36, n. 4, p. 410-419, 2010.
- GARCIA, S. A. B.; NAGAI, M. A. Transcriptional regulation of bidirectional gene pairs by 17- β -estradiol in MCF-7 breast cancer cells. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 2, p. 112-122, 2011.
- HERSHEY, J. WB. Regulation of protein synthesis and the role of eIF3 in cancer. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43, n. 10, p. 920-930, 2010.
- HOSMILLO, M. et al. Sapovirus translation requires an interaction between VPg and the cap binding protein eIF4E. **Journal of virology**, v. 88, n. 21, p. 12213-12221, 2014.
- IRVIN, J. D. et al. A genetic assay for transcription errors reveals multilayer control of RNA polymerase II fidelity. **PLoS Genetics**, v. 10, n. 9, 2014.
- LIU, W. et al. Genetic factors affecting gene transcription and catalytic activity of UDP-glucuronosyltransferases in human liver. **Human molecular genetics**, v. 23, n. 20, p. 5558-5569, 2014.
- ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. Câncer e o microambiente tumoral. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 1, p. 21-31, 2010.
- PRADO, B. B. F. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 21-24, 2014.
- TIROSH, O. et al. The transcription and translation landscapes during human cytomegalovirus infection reveal novel host-pathogen interactions. **PLoS Pathogens**, v. 11, n. 11, 2015.
- WANG, Z. et al. Evolution of gene regulation during transcription and translation. **Genome biology and evolution**, v. 7, n. 4, p. 1155-1167, 2015.

CAPÍTULO 5

POLUIÇÃO DO AR: O DIAGNÓSTICO DE PATOLOGIAS E A TERAPÊUTICA ATUAL SÃO EFETIVOS NO COMBATE AS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS?

Data de aceite: 18/05/2020

Data de Submissão: 09/04/2020

Denilson de Araújo e Silva

Biomedicina - Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/6979611088838091>

Emanuel Alexandher de Sousa Sampaio

Biomédico – Centro universitário
UNINOVAFAPI

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/1878154785014773>

Hilton Pereira da Silva Júnior

Biomédico – Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/0636004289937520>

Darlyane Pereira Feitosa da Silva

Biomédica – Faculdade Maurício de
Nassau

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/4165218184518165>

Mariana Silva Alves

Biomedicina – Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Barra do Coda – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/9679991405173727>

Erica Caroline de Lima de Sá

Biomédica – Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/0536365453069654>

Karen Lainy dos Reis Nunes

Biomedicina – Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Ipupi – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/2711889524483444>

Antonio Francisco Ferreira da Silva

Biomédico – Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5910197489351037>

Jonas Almeida Lobão de Salles Souza

Biomedicina – Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/9793756489054459>

Letícia Moura Luz

Biomedicina – Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Teresina – Piauí

<https://orcid.org/0000-0002-6750-3361>

Tallyta Barroso de Sousa

Biomédica – Centro Universitário
UNINOVAFAPI

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/6858208632249335>

RESUMO: Este estudo tem como objetivo analisar os principais poluentes atmosféricos destacando algumas das principais complicações à saúde e relatar como a efetividade da terapêutica para rinite alérgica e asma nos locais de grande poluição é importante é o objetivo principal deste artigo. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que utilizou artigos científicos encontrados na base de dados *PubMed* e foram pesquisados baseados nos seguintes descritores: poluição ambiental, poluição do ar, poluentes atmosféricos, cadastrados nos descritores de ciência e saúde, onde todos estão em uma linha de tempo a partir de 2013 a 2017. O tratamento para doenças respiratórias como asma e rinite alérgica a base de bronco dilatador e outras drogas, não provoca uma grande redução dos efeitos das doenças nos casos que os pacientes continuem em contato diariamente com a intensa poluição. Esta situação se deve ao contato constante, principalmente de crianças e idosos asmáticos ou com rinite ao meio externo que possui elevadas concentrações atmosféricas de SO₂, CO e NO₂ que juntamente a partículas ultrafinas são os poluentes de grande nocividade. A incidência de patologias respiratórias deveria ser minimizada por meio de medidas de proteção ambiental de modo que todos os países do mundo se esforçassem realmente para reduzir as emissões de poluentes na atmosfera. Assim seria possível observar os melhores efeitos dos medicamentos para doenças respiratórias, bem como os índices de internações e morbidade sofreriam uma queda significativa.

PALAVRAS CHAVE: Poluição ambiental; poluição do ar; poluentes atmosféricos

AIR POLLUTION: ARE PATHOLOGY DIAGNOSIS AND CURRENT THERAPEUTIC EFFECTIVE IN COMBATING RESPIRATORY DISEASES?

ABSTRACT: This study aims to analyze the main air pollutants highlighting some of the main health complications and report how the effectiveness of therapy for allergic rhinitis and asthma in places of high pollution is important is the main objective of this article. It is an integrative literature review that used scientific articles found in the PubMed database and were researched based on the following descriptors: environmental pollution, air pollution, air pollutants, registered in the science and health descriptors, on the years from 2013 to 2017. Treatment for respiratory diseases such as asthma and allergic rhinitis based on bronchus dilators and other drugs, does not cause a great reduction in the effects of diseases in cases where patients remain in daily contact with the intense pollution. This situation is due to the constant contact, mainly of children and elderly people with asthma or with rinitis to the external environment, which has high atmospheric concentrations of SO₂, CO and NO₂ which together with ultrafine particles are the pollutants of great harmfulness. The incidence of respiratory

pathologies should be minimized by means of environmental protection measures so that all countries in the world will make a real effort to reduce pollutant emissions into the atmosphere. Thus, it would be possible to observe the best effects of medicines for respiratory diseases, as well as the rates of hospitalizations and morbidity would suffer a significant drop.

KEYWORDS: Environmental pollution; air pollution; atmospheric pollutants

1 | INTRODUÇÃO

O processo contínuo de urbanização e o crescimento econômico buscado por diversos países incluem diversas atividades que provocam intenso impacto ambiental, uma vez que a poluição do ar ambiental em grandes cidades como São Paulo no Brasil, *Changchun* na China, bem como os Estados Unidos, atualmente é apontada como fator fundamental para o aumento da morbidade por patologias respiratórias. De acordo com TENG, et al (2017), nas últimas décadas houve um aumento dos estudos que investigam a poluição ar como responsável pelo surgimento da maioria dos distúrbios respiratórios, com o intuito de criar políticas de proteção que implementem medidas que minimizem a emissão de poluentes atmosféricos.

Estudos apontam a asma e rinite alérgica como às doenças respiratórias não acidentais mais incidentes, principalmente, em grandes metrópoles dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, caso do Brasil. Entretanto, é importante o que afirma TENG, et al (2017), que enfatiza a ocorrência de morte não acidental, diversas doenças respiratórias, doenças cardiovasculares (como acidente vascular cerebral, arritmia, isquemias, etc.), doenças cardiopulmonares, como complicações de saúde causadas atualmente com mais frequência devido a poluição do ar ambiental.

A análise da poluição do ar e a associação com o aumento da incidência de doenças respiratórias são vistas como fundamentais nas investigações sobre quais poluentes são mais nocivos à saúde. Não é por acaso que diversos gases, assim como substâncias em forma de micropartículas dispersas no ar ambiente estão em destaque em muitos estudos realizados em diversas cidades do mundo. Entretanto é importante ressaltar que é necessária uma produção científica maior sobre a relação entre a redução da função pulmonar, principalmente relacionado às crianças, visto que estas possuem um sistema imunológico mais sensível podendo ser acometidas em curto prazo com asma, rinite alérgica e em longo prazo podem desenvolver dificuldades de respiração com maiores complicações (IERODIAKONOU et al, 2016).

A queima de combustíveis fósseis por veículos automotores é responsável por eliminar no ambiente compostos policíclicos, hidrocarbonetos, que resultam da queima incompleta de matéria orgânica presente nos combustíveis. Assim nestas circunstâncias, a respiração de qualquer indivíduo se torna comprometida devido a sua toxicidade. A exposição prolongada aos hidrocarbonetos aromáticos pode provocar

instabilidade no DNA celular, bem como dano oxidativo, de acordo com estudos realizados em motoristas de ônibus (DAGHRI, 2013).

Os efeitos nocivos dos gases liberados diariamente podem ir muito além e provocar adversidades no humor causando estresse, como no caso de mulheres grávidas que por estarem em período gestacional são mais propícias a desenvolver complicações devido ao aumento da concentração atmosférica de SO₂. A liberação direta de SO₂ e NO₂ está associada a casos graves em que o sistema neurológico é afetado e podem surgir sintomas de depressão. Estudos realizados com camundongos demonstraram que a poluição do ar provoca comportamento depressivo nestes (LIN, et al 2017).

Segundo IERODIAKNOU, et al (2016), a emissão de poluentes atmosféricos em larga escala em metrópoles, seja por meio de veículos automotores ou industrialização são fatores apontados como os maiores contribuintes para o aumento da poluição provocando como consequência a elevação dos índices de problemas respiratórios como obstrução a curto prazo de vias aéreas respiratórias em crianças. Tendo em vista a incidência crescente de doenças respiratórias causadas pela poluição ambiental, analisar os principais poluentes atmosféricos destacando algumas das principais complicações à saúde e relatar como a efetividade da terapêutica para rinite alérgica e asma nos locais de grande poluição é importante é o objetivo principal deste artigo.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que utilizou artigos científicos encontrados na base de dados *PubMed* e foram pesquisados baseados nos seguintes descritores: poluição ambiental, poluição do ar, poluentes atmosféricos, cadastrados nos descritores de ciência e saúde, onde todos estão em uma linha de tempo a partir de 2013 a 2017.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo IERODIAKNOU, et al (2016), o tratamento para doenças respiratórias como asma e rinite alérgica a base de bronco dilatador e outras drogas, não provoca uma grande redução dos efeitos das doenças nos casos em que os pacientes continuam em contato diariamente com a intensa poluição. Esta situação se deve ao contato constante, principalmente de crianças e idosos asmáticos ou com rinite ao meio externo que possui elevadas concentrações atmosféricas de SO₂, CO e NO₂ que juntamente a partículas ultrafinas são os poluentes de grande nocividade.

A inalação de partículas ultrafinas pode ser responsável por provocar inflamações sistêmicas generalizadas, assim existe a possibilidade de ocorrer um processo inflamatório que pode desenvolver complicações a todo organismo. De acordo com ALVES et al (2017), as partículas podem ser transportadas dos alvéolos pulmonares

para a circulação sanguínea e acionar diversas substâncias pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, como citocinas. Dessa forma, em pacientes que estejam com problemas respiratórios devido à intensa inspiração de partículas poluidoras ocorre um agravamento do caso e cronicidade.

A emissão de poluentes no ar e a associação com problemas neurológicos também é uma linha de pesquisa muito explorada e de grande importância, bem como relacionar o agravamento de situações patológicas a efeitos neurológicos potencializados pela poluição do meio ambiente. Assim XU, et al (2016), relata que estudar a epidemiologia das doenças neurológicas agravadas pela inalação de gases por adultos e crianças pode ampliar os conhecimentos sobre a nocividade que a atmosfera poluída oferece.

A agressividade que as partículas podem causar no organismo envolve patologias tanto sistêmicas quanto cognitivas, devido a capacidade de transporte via barreira hematoencefálica para o cérebro como enfatiza POWER, et al (2016). Dessa maneira estes evidenciaram em seu estudo que animais e humanos quando inalam grandes quantidades de partículas e gases poluentes estão supostos a desenvolver doenças neurológicas como demência, bem como esses gases podem provocar problemas de cognição mesmo sem chegar ao parênquima do cérebro, desenvolvendo doenças cerebrovasculares e promovendo o declínio cognitivo.

As pesquisas epidemiológicas demonstram que nos últimos anos houve aumento nos casos de disfunção do sistema nervoso central (SNC) e um dos fatores que ajudam a causar danos no SNC é o acúmulo de poluentes inalados pelos seres humanos todos os dias. Desta maneira, o levantamento realizado por COSTA, et al (2014), indica que estudos epidemiológicos em humanos deixam claro que a poluição do ar pode afetar de forma negativa as funções cognitivas em crianças, adultos e idosos, bem como estes estão sujeitos a desenvolver ainda disfunções olfativas, perda da audição, depressão e outros efeitos neuropsicológicos.

O Brasil é um dos países que mais poluem no mundo devido a sua extensa quantidade de veículos e as indústrias. De acordo com MIRAGLIA, et al (2013), as partículas de espessura 10 (PM10) são produzidas e emitidas em sua maioria pela queima de combustíveis em veículos e processos fotoquímicos industriais, assim cerca de 90% dessas são emitidas todos os dias na cidade de São Paulo, a maior metrópole do país. Segundo os autores as partículas são acompanhadas de outras substâncias como carbono, dióxido de enxofre e dióxido de nitrogênio.

A comparação sobre poluição ambiental provocada por diferentes países evidencia que os mais poluentes se encontram nas regiões com maior produção industrial, como os Estados Unidos, China, Japão, Coréia do Sul, etc. Dentre estes se encontram muitos outros assim como a África do Sul que sofre com a emissão constante de gases como dióxido de enxofre (SO₂) que é emitido juntamente a outras substâncias por fábricas do continente Africano. Dessa forma, MENTZ, et al (2016) evidenciam que cerca de 32 % da população Sul africana é acometida pela asma e

12% são asmáticos em sua forma persistente.

4 | CONCLUSÃO

A incidência de patologias respiratórias deveria ser minimizada por meio de medidas de proteção ambiental de modo que todos os países do mundo se esforçassem realmente para reduzir as emissões de poluentes na atmosfera. Assim seria possível observar os melhores efeitos dos medicamentos para doenças respiratórias, bem como os índices de internações e morbidade sofreriam uma queda significativa.

Apesar das várias abordagens de alguns autores citadas ao longo deste artigo sobre diversas complicações da respiração, é necessária uma atenção maior para os estudos sobre os efeitos adversos causados pela poluição, tendo em vista que o organismo pode sofrer limitações irreversíveis. Tais substâncias inaladas pelo ser humano se acumulam nos tecidos e podem posteriormente desenvolver doenças e isso demonstra que o diagnóstico precoce, bem como a redução da poluição e um tratamento adequado seria a tríade correta para prevenção.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. G. F et al. **Influence of air pollution on airway inflammation and disease activity in childhood-systemic lúpus erythematosus.** Clin Rheumatol. São Paulo, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2017.

COSTA, L. G. et al. **Neurotoxicants Are in the Air: Convergence of Human, Animal, and In Vitro Studies on the Effects of Air Pollution on the Brain.** Bio Med Research International. 2014, USA, p. 1-8.

DAGHRI, N. M. A. et al. **Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and pediatric asthma in children: a case-control study.** Environmental Health. 2013, Arábia Saudita, v. 12, n. 1, p. 2-6.

IERODIAKONOU, D et al. **Ambient air pollution, lung function and airway responsiveness in children with asthma.** J. Allergy Clin. Immunol. 2016, v.137, n. 2, p. 390-399.

LIN, Y. et al. **The impacts of air pollution on maternal stress during pregnancy.** Scientific Reports. 2017. China, v. 7, p. 1-11.

MENTZ, G. et al. **Acute respiratory symptoms associated with short term fluctuations in ambiente pollutants among school children in Durban, South Africa.** Environmental Pollution. 2017, USA, v. 233, p. 529-539.

MIRAGLIA, S. G. E. K et al. **Follow-up of the air pollution and the human male-to-female ratio analysis in São Paulo, Brazil: a times series study.** Bmj Open. 2013, São Paulo, v. 3, p. 1-6.

POWER, M. C. et al. **Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brainimaging, and dementia: a systematic review of epidemiologic research.** Neurotoxicology.2016, USA, v. 56, p. 235-253.

TENG, B. ZHANG, YI, C. et al. **The Association between Ambient Air Pollution and Allergic Rhinitis: Further Epidemiological Evidence from Changchun, Northeastern China.** International

Journal of Environmental Research and Public Health. 2017. 23;14(3).

XU, X. et al. **A Review of epidemiological Research on Adverse Neurological effects of exposure to Ambient Air Pollution.** *Frontiers in Public Health*. 2016, USA, v. 4, n. 157.

UTILIZAÇÃO DO PLASMA SANGUÍNEO RICO EM PLAQUETAS NO TRATAMENTO DE FERIMENTOS

Data de aceite: 18/05/2020

Data de submissão: 15/04/2020

Darlyane Pereira Feitosa da Silva

Faculdade UNINASSAU – Campus
Redenção

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/4165218184518165>

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

Universidade Federal do Piauí – UFPI
Parnaíba – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/6992888805982295>

Nathália Miranda Feitosa Torres

Centro Universitário UNINOVAFAPÍ
Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5336479725985317>

Andressa Mirian Santos Vale

Faculdade UNINASSAU – Campus
Redenção

Teresina – Piauí

<https://orcid.org/0000-0002-5179-5670>

Líria Marina Gomes da Silva

Centro Universitário UNINOVAFAPÍ
Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/6656728515192625>

Denilson de Araújo e Silva

Centro Universitário UNINOVAFAPÍ
Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/6979611088838091>

Lucas Costa Ferreira

Faculdade UNINASSAU – Campus
Redenção

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/8044375557795502>

Francisco Alex da Rocha Coelho

Universidade Federal do Piauí – UFPI
Parnaíba – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/0148458229811157>

Rosenilce dos Santos da Silva

Faculdade UNINASSAU – Campus
Redenção

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5564433598426545>

Valentina Rhémily de Melo Vasconcelos

Universidade Federal do Piauí – UFPI
Parnaíba – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5054529411913076>

Sandiele Cantuário Sales

Faculdade UNINASSAU – Campus
Redenção

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/0947591735057190>

Bruna Letícia Lima Carvalho

Universidade Federal do Piauí – UFPI
Parnaíba – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/0317563238533261>

RESUMO: O plasma rico em plaquetas

é definido como um aglomerado de plaquetas autólogo, obtido por centrifugação de sangue total. Trata-se de uma técnica inovadora que apresenta muitos benefícios quando aplicada em lesões cirúrgicas e não cirúrgicas. A presente pesquisa buscou avaliar a eficácia da utilização do plasma sanguíneo rico em plaquetas no tratamento de ferimentos. Esta revisão integrativa foi realizada em buscas nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e *Science Direct* com os descritores “Plasma rico em plaquetas”, “Ferimentos” e “Tratamento”, nos anos de 2010-2020, nos idiomas inglês e português. Foram encontrados 3.929 artigos e 16 foram inclusos na revisão. As plaquetas atuam no processo de hemostasia, cicatrização de feridas e reepitelização, o que torna o plasma rico em plaquetas um produto com grande capacidade de tratar ferimentos. O plasma rico em plaquetas é obtido através da coleta de sangue por punção venosa no próprio paciente, onde a amostra é colocada em um tubo contendo anticoagulante, logo após é centrifugada para que os componentes sólidos e líquidos sejam separados, processo conhecido como plasmaférese. Os artigos analisados fundamentam que o plasma concentrado em plaquetas é capaz de tratar lesões de forma eficiente, proporcionando um processo de cicatrização bastante satisfatório. Os estudos analisados comprovam a eficácia da aplicação do plasma rico em plaquetas no tratamento de ferimentos, sejam eles graves ou não. Esta técnica é considerada segura, eficaz e confiável, e proporciona avanços promissores quanto ao tempo de regeneração tecidual. A obtenção é feita de forma simples e econômica, podendo ser realizada até mesmo em locais escassos de materiais avançados, mas que possuam os instrumentos necessários para coleta de sangue e para a centrifugação do mesmo.

PALAVRAS-CHAVE: Plasma rico em plaquetas; Ferimentos; Tratamento

USE OF PLATELET-RICH BLOOD PLASMA IN THE TREATMENT OF INJURIES

ABSTRACT: Platelet-rich plasma is defined as an autologous platelet cluster, obtained by centrifuging whole blood. It is an innovative technique that has many benefits when applied to surgical and non-surgical injuries. This research sought to evaluate the effectiveness of using platelet-rich blood plasma in the treatment of injuries. This integrative review was carried out in searches in the pubmed, scielo and science direct databases with the descriptors “Platelet-rich plasma”, “Wounds” and “Treatment”, in the years 2010-2020, in english and portuguese. 3.929 articles were found and 18 were included in the review. Platelets act in the process of hemostasis, wound healing and re-epithelialization, which makes platelet-rich plasma a product with great ability to treat injuries. Platelet-rich plasma is obtained by collecting blood by venipuncture in the patient, where the sample is placed in a tube containing anticoagulant, after which it is centrifuged so that the solid and liquid components are separated, a process known as plasmapheresis. The analyzed articles support the fact that plasma concentrated in platelets is capable of treating injuries efficiently, providing a very satisfactory healing process. The analyzed studies prove the effectiveness of the application of platelet-rich plasma in the treatment of wounds, whether serious or not. This technique is

considered safe, effective and reliable, and provides promising advances in terms of tissue regeneration time. Obtaining is done in a simple and economical way, and can be carried out even in scarce places with advanced materials, but that have the necessary instruments for blood collection and centrifugation.

KEYWORDS: Platelet-rich plasma; Wounds; Treatment

1 | INTRODUÇÃO

O plasma sanguíneo rico em plaquetas (PRP) é definido como um aglomerado de plaquetas autólogo, obtido por centrifugação de sangue total. Trata-se de uma técnica inovadora, simples e de baixo custo, que apresenta muitos benefícios podendo ser aplicada em inúmeras áreas dentro da medicina regenerativa, como no tratamento de lesões cirúrgicas e não cirúrgicas. Tanto o plasma quanto o concentrado de plaquetas contêm fatores de crescimento que atuam na fase inicial da cicatrização, além de serem um dos principais responsáveis pelo processo de regeneração tecidual (SILVA *et al.*, 2019).

As plaquetas atuam no processo de hemostasia, cicatrização de feridas e reepitelização, o que torna o plasma rico em plaquetas um produto com grande capacidade de tratar ferimentos e lesões, estimulando a cicatrização, além de auxiliar na agregação de enxertos ósseos, cutâneos, cartilagosos ou de gordura, sendo utilizado também para fins estéticos, como no tratamento de rugas, acnes e cicatrizes. Isso é possível, pois, as plaquetas liberam diversos fatores de coagulação que estimulam a formação de vasos sanguíneos, promovendo crescimento vascular e proliferação de fibroblastos, que por sua vez proporcionam um aumento na síntese de colágeno (LANA *et al.*, 2017).

O uso de derivados sanguíneos para tratar feridas e estimular a cicatrização tiveram início na década de 90 com o desenvolvimento de colas de fibrina e posteriormente com o plasma sanguíneo rico em plaquetas. O PRP começou a ser estudado principalmente por cirurgiões dentistas e ortopedistas, devido às propriedades de adesão e osteocondução de fibrina, que proporcionam uma regeneração óssea adequada. Desde então, o plasma rico em plaquetas vem sendo utilizado em dermatologia, cirurgia plástica, estética, medicina esportiva, ortopedia, traumatologia, cirurgia oral, reconstrutiva oral e bucomaxilofacial (REDAELLI, 2010).

A eficiência do plasma sanguíneo rico em plaquetas é decorrente de sua capacidade de secretar fatores de crescimento, componentes importantes para a homeostase de tecidos lesados estando diretamente ligados à regeneração. Os fatores de crescimento são responsáveis pelo início e regulação de alguns estágios da cicatrização tecidual e por meio da estimulação dos fibroblastos induz a síntese de colágeno e outros componentes presentes na matriz extracelular, além de induzir a migração, proliferação e diferenciação de células endoteliais, epiteliais e mesenquimais,

quimiotaxia de neutrófilos e monócitos e deposição de matriz extracelular, acelerando o processo de cicatrização e favorecendo a regeneração do tecido lesionado (PAVANI; FERNANDES, 2017).

O PRP apresenta total compatibilidade com o organismo, por se tratar de um produto autólogo obtido do sangue total do próprio paciente, tornando-o não imunorreativo, descartando assim a possibilidade de rejeição, além de ser atóxico e possuir resistência natural a processos infecciosos (PINTO; PIZANI, 2015).

A presente pesquisa buscou avaliar a eficácia da utilização do plasma sanguíneo rico em plaquetas no tratamento de ferimentos e seu desempenho no processo de cicatrização de lesões cirúrgicas e agregação de enxertos.

2 | METODOLOGIA

Esta revisão integrativa foi realizada em buscas nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e *Science Direct* com os descritores “Plasma rico em plaquetas”, “Ferimentos” e “Tratamento”, nos anos de 2010-2020, com os descritores associados nos idiomas inglês e português. Foram encontrados artigos relacionados à temática, os quais passaram pela análise dos autores.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 3.929 artigos encontrados, apenas 22 estavam dentro do objetivo deste estudo e 16 foram inclusos na revisão. O plasma corresponde a 55% do volume total do sangue, sendo seu principal componente. Ele possui 93% de água e nele são encontrados leucócitos, que fazem parte do sistema imunológico e atuam na resposta imune, e plaquetas, também conhecidas como trombócitos, responsáveis pela coagulação sanguínea. Também podem ser encontrados no plasma sanguíneo compostos orgânicos, como aminoácidos, hormônios, proteínas, vitaminas, íons e minerais (CHAROENPHOL; OSWALT; BISHOP, 2018).

3.1 Plaquetas

As plaquetas são fragmentos derivados do citoplasma de megacariócitos, anucleadas, discoides (medem de 1-3 μm), sendo as principais responsáveis pela hemostasia tecidual. Elas são fundamentais no processo de restauração tecidual e coagulação após uma lesão, dão início à cascata de coagulação sanguínea e no processo de reparo tecidual liberam os primeiros mediadores de reação inflamatória (BLUMENSCHNEIN, 2013).

A função mais característica das plaquetas é a de formar tampões plaquetários durante alguma lesão, processo conhecido como hemostasia primária, responsável por impedir o extravasamento de sangue e proteção contra a entrada de microrganismos. Após essa fase, inicia-se a hemostasia secundária, onde os fatores de coagulação

são ativados e formam uma rede de fibrina que promove estabilidade para o tampão plaquetário. Por fim, ocorre a ativação dos leucócitos que serão recrutados para a área lesionada, o sistema fibrinolítico é ativado através da liberação de citocinas que também promovem a lise do coágulo formado. Os fatores de crescimento plaquetários são secretados pelos grânulos alfa imediatamente após uma lesão, proporcionando o reparo do local lesionado, bem como a neovascularização (COSTA; SANTOS, 2016).

3.2 Composição e obtenção do plasma sanguíneo rico em plaquetas

Segundo Blumenschein, 2013, o plasma sanguíneo rico em plaquetas é um produto autólogo derivado de sangue total, caracterizado por possuir plaquetas concentradas em grande quantidade. Sua obtenção é feita através da centrifugação do sangue, que separa os componentes celulares de acordo com seu peso, fazendo com que as plaquetas se concentrem seletivamente.

Basicamente o plasma é composto por água, íons como sódio, magnésio, potássio, cloro, cálcio e bicarbonato, proteínas como a albumina que mantém a pressão osmótica e transporta substâncias, imunoglobulinas, responsáveis pela defesa do corpo, protrombinas e fibrinogênio, que estão relacionados com a coagulação, substâncias transportadas, como glicose, amônia, aminoácidos, ureia, lipídeos, gás oxigênio, vitaminas, gás carbônico e hormônios, além de leucócitos, responsáveis por defender o organismo contra microrganismos invasores e plaquetas, agentes importantes na coagulação sanguínea. O plasma exerce a função de transportar todas essas substâncias pelo sangue (MARX, 2004).

Mais detalhadamente, o PRP é composto principalmente de componentes celulares e moleculares. Os componentes celulares são representados pelas plaquetas, que se apresentam de cinco a dez vezes acima do seu valor normal. No PRP também estão presentes as células mononucleares do sangue: monócitos, linfócitos B e T e células progenitoras. Os monócitos atuam defendendo o organismo contra corpos estranhos através da fagocitose, além de eliminarem células mortas, envelhecidas ou alteradas, também são capazes de se diferenciar em outras células em outras partes do corpo. Os linfócitos B são responsáveis pela imunidade humoral, tendo como função produzir anticorpos e apresentar antígenos para os linfócitos T. Já os linfócitos T exercem suas funções ao se diferenciarem em outras células, desempenhando um papel central na resposta imunitária contra patógenos (CHAROENPHOL; OSWALT; BISHOP, 2018).

As células progenitoras secretam fatores que atraem outras células para locais de lesão e são capazes de se diferenciar em outros tipos celulares, podendo auxiliar no processo de reparo tecidual. Neutrófilos também estão presentes no PRP, são a defesa primária do organismo contra patógenos e recrutam células à área de infecção ou regeneração. Já, os componentes moleculares correspondem aos fatores de crescimento plaquetário, substâncias biologicamente ativas localizadas no interior

das plaquetas, derivadas dos grânulos plaquetários alfa. Tais substâncias são cruciais para o processo de reparo tecidual, atuando na quimiotaxia, angiogênese, proliferação e diferenciação celular e deposição de matriz extracelular, além de possuir atividade antimicrobiana e modulação imunológica (LANA *et al.*, 2017).

De acordo com Redaelli, 2010, a obtenção do plasma sanguíneo rico em plaquetas é feita por meio de uma técnica conhecida como plasmaférese, que consiste em separar os componentes sólidos e líquidos do sangue através da centrifugação. Após a coleta de sangue por punção venosa no paciente, a amostra é depositada em um tubo contendo anticoagulante, geralmente o citrato de sódio é o mais utilizado. A próxima etapa consiste na centrifugação em baixa rotação do sangue coletado para promover a separação de hemácias e leucócitos, e promover a concentração de plaquetas no plasma.

Durante a centrifugação do sangue total para obtenção do PRP, três camadas são formadas: uma inferior, vermelha, composta por hemácias, uma intermediária, composta por leucócitos, chamada de zona névoa, por apresentar cor esbranquiçada, e uma camada superior, amarela, composta por plasma rico em plaquetas. A camada superior e a zona névoa são aspiradas, depositadas em um tubo de ensaio estéril com tampa, que posteriormente é homogeneizado por inversão de tubo para haver maior concentração das plaquetas, formando o plasma rico em plaquetas (SILVA *et al.*, 2019). A figura 1 representa uma amostra após centrifugação e posterior separação do PRP obtido.

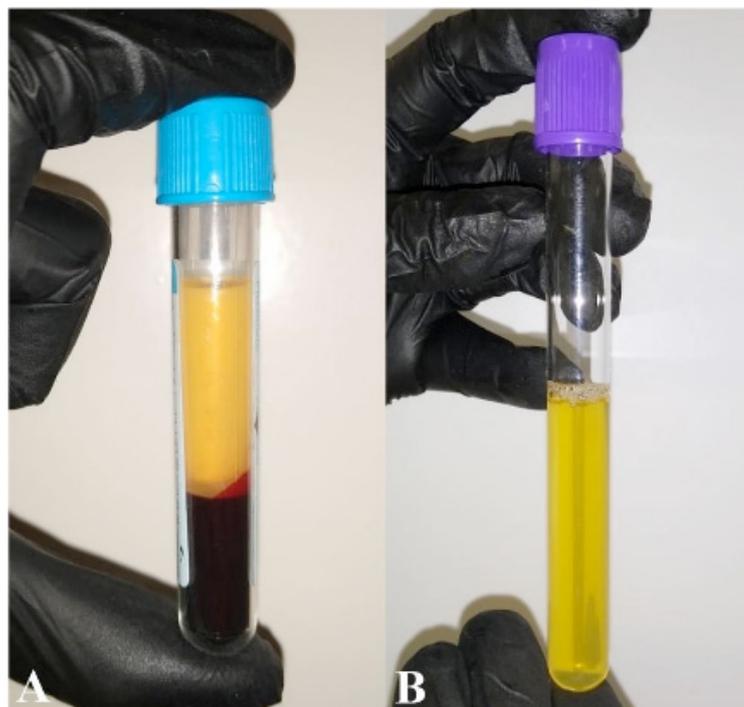


Figura 1. A: Amostra após a centrifugação. B: Plasma rico em plaquetas. Fonte: SILVA *et al.*, 2019.

Para que o plasma seja considerado rico em plaquetas, é necessário que sua

concentração seja maior ou igual a 150.000 por milímetros cúbicos (PAGLIOSA; ALVES, 2007).

A ativação plaquetária e posterior liberação dos fatores de crescimento são processos que ocorrem fisiologicamente. Estruturalmente as plaquetas apresentam citoesqueleto em sua periferia, contendo actina e miosina. No interior das plaquetas estão dispostas estruturas que contém glicogênio, lisossomos e dois tipos de grânulos: os denominados grânulos densos, que são compostos por agonistas plaquetários (adenosina difosfato, adenosina trifosfato, trombina, epinefrina, fator de ativação plaquetária (PAF), tromboxano e colágeno), e os grânulos alfa, que apresentam fatores de coagulação e crescimento, além de outras proteínas. O primeiro indício de ativação plaquetária é percebido em sua membrana externa, quando os agonistas plaquetários, responsáveis por sua ativação, ligam-se à receptores específicos. A miosina interage com a actina causando a contração da matriz citoplasmática, conseqüentemente, há uma compressão nos grânulos densos e alfa, que por sua vez irão liberar os ativadores plaquetários, e por fim, as plaquetas ativadas secretam os fatores de crescimento plaquetário (SILVA *et al.*, 2019).

A literatura apresenta vários protocolos referentes ao preparo do plasma sanguíneo rico em plaquetas que se diferem em número, tempo e velocidade de centrifugações a que o sangue total precisa ser submetido, além de apresentarem divergências entre o volume necessário de amostra para a obtenção do PRP e o tempo de tratamento, o que desperta atenção para a necessidade de padronização da técnica (PURI, 2015).

3.3 Aplicabilidade do plasma sanguíneo rico em plaquetas

As aplicações terapêuticas do PRP são conhecidas por tratar uma gama de condições patológicas, podendo ser aplicadas isoladamente ou como coadjuvante de outros tratamentos. O PRP também é usado como terapia de suporte, sendo eficaz no tratamento de fraturas, lesões musculares e de cartilagem, alopecia, auxílio na cicatrização de feridas cirúrgicas e agregação de enxertos, podendo tratar também a osteoartrite, reparar lesões dentárias, úlceras e feridas crônicas, principalmente em diabéticos (ALSER; GOUTOS, 2018).

Vendramin *et al.*, 2010, realizaram um estudo sobre a aplicação do PRP no tratamento de feridas crônicas (feridas com mais de 3 meses de evolução) que receberam enxertos. Alocaram-se os pacientes em dois grupos: grupo A (controle), que recebeu enxerto de pele, sem PRP, e grupo B, que recebeu enxerto de pele e em parte da ferida foi utilizado o PRP, enquanto a outra parte foi destinada a comparação. Quarenta e dois pacientes compuseram os grupos. As figuras 2 e 3 mostram a comparação da evolução dos ferimentos de pacientes que receberam enxertos e foram tratados de um lado com o plasma rico em plaquetas e do outro, sem o PRP.



Figura 2. A: 14 dias de pós-operatório. Melhor integração do enxerto no lado que utilizou o PRP. B: 28 dias de pós-operatório. Integração total do enxerto de pele no lado que utilizou o PRP e perda de aproximadamente metade do enxerto no lado sem produto. Fonte: VENDRAMIN et al., 2010.



Figura 3. A: Ferida a ser tratada com enxerto de pele e injeção de PRP no lado esquerdo. B: Pós-operatório. Houve boa integração do enxerto na área onde se utilizou o PRP e má integração na parte onde não se utilizou o produto. Fonte: VENDRAMIN et al., 2010.

Os resultados do estudo mostraram que houve melhor integração dos enxertos no lado que recebeu o tratamento com plasma rico em plaquetas em comparação ao lado do ferimento que não recebeu o PRP. No grupo controle, a integração foi menor. Os pacientes que receberam tratamento com PRP além de terem apresentado uma evolução mais favorável que o grupo controle, tiveram menos perda do enxerto. Com isso, os pesquisadores concluíram que a aplicação do PRP nas feridas crônicas melhora a integração e a evolução dos enxertos de pele e diminui a incidência de perda total dos mesmos.

Uma série de estudos experimentais vem sendo publicados provando os efeitos

positivos do plasma sanguíneo rico em plaquetas. Dentro da dermatologia, pesquisas relatam que o PRP melhora a textura da pele, proporcionando firmeza e aumento do volume e espessura dérmica. A literatura também apresenta estudos sobre o uso do PRP na medicina esportiva, sendo aplicado principalmente no tratamento de lesões musculares e de tendões em atletas e após cirurgias reparadoras. Os pesquisadores relatam que atletas que receberam o tratamento com plasma rico em plaquetas tiveram uma reabilitação mais rápida, retornando às atividades esportivas em menos tempo que pacientes que não receberam o PRP (SANTOS, 2007).

Além dessas aplicações, inúmeros estudos laboratoriais em cobaias têm sido realizados para avaliar a ação do PRP sobre processos inflamatórios e danos oxidativos após contusão muscular em ratos. Os resultados mostraram que o plasma rico em plaquetas reduziu o processo oxidativo no músculo gastrocnêmio das cobaias, e apontam que o PRP tem a capacidade de modular a peroxidação lipídica no tecido muscular e sanguíneo, além de modular a ação da enzima mieloperoxidase, que é responsável por indicar a intensidade de resposta inflamatória aguda, mostrando um possível efeito anti-inflamatório do plasma rico em plaquetas (QUARTEIRO *et al.*, 2015).

A eficácia do PRP é decorrente de suas propriedades, uma delas são os fatores de crescimento celular, que ao entrarem em contato com o tecido alvo agem sobre células danificadas estimulando a regeneração e proliferação celular. O tratamento com plasma rico em plaquetas apresenta baixo custo, sua produção e aplicação são feitas de forma simples e rápida, não causa efeitos colaterais relevantes, por se tratar de um produto autólogo, descartando a possibilidade de rejeição (AUST *et al.*, 2018).

4 | CONCLUSÃO

Os estudos analisados comprovam a eficácia da aplicação do plasma rico em plaquetas no tratamento de ferimentos, sejam eles graves ou não. Este produto vem mostrando bons resultados na cicatrização de feridas e na integração de enxertos ósseos, cutâneos, cartilagosos e de gordura. A técnica proporciona avanços promissores quanto ao tempo de regeneração tecidual, não apresenta riscos biológicos referentes à transmissão de doenças infectocontagiosas, descarta a possibilidade de reações alérgicas, dermatites e infecções, uma vez que a amostra é obtida do sangue do próprio paciente. Entretanto, medidas de biossegurança devem ser usadas durante a coleta, manuseio e preparação da amostra para que não haja contaminações externas.

A aplicação do plasma rico em plaquetas pode ser feita de forma injetável ou depósito direto do concentrado sobre a lesão. A obtenção é feita de forma simples e econômica, podendo ser realizada até mesmo em locais escassos de materiais avançados, mas que possuam os instrumentos necessários para coleta de sangue e para a centrifugação do mesmo.

REFERÊNCIAS

- ALSER, O. H.; GOUTOS, L. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review. **Scars, Burns & Healing**, v. 4, p. 1-15, 2018.
- AUST, M.; POTOTSCHNIG, H.; JAMCHI, S.; BUSCH, K. Platelet-rich Plasma for Skin Rejuvenation and Treatment of Actinic Elastosis in the Lower Eyelid Area. **Dermatologic Surgery**, v.46, n. 6, p. 826-835, 2018.
- BLUMENSCHNEIN, A. R. **Enxertos de gordura associados a plasma rico em plaquetas em ratas – estudo experimental**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Goiás, 72 f. Goiânia. 2013.
- CHAROENPHOL, P.; OSWALT, K.; BISHOP, C. J. **Acta Biomaterialia**, 91. ed. Texas, Elsevier, 2018. p. 64-80.
- COSTA, P. A.; SANTOS, P. Plasma rico em plaquetas: uma revisão sobre seu uso terapêutico. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 4, p. 311-319, 2016.
- LANA, J. F. S. D.; PURITA, J.; Paulus, C.; Huber, S. C.; Rodrigues, B. L.; Rodrigues, A. A.; Santana, M. H.; MADUREIRA JR, J. L.; Luzo, A. C. M.; Belangero, W. D.; Annichino- Bizzacchi, J. M. Contributions for classification of platelet rich plasma – proposal of a new classification: MARSPELL. **Regenerative Medicine**, v. 12, n. 5, p. 565- 574, 2017.
- MARX, R. E. Platelet-Rich Plasma: evidence to Support Its Use. **Journal Oral Maxillofacial Surgeons**, v. 62, p. 489-496, 2004.
- PAGLIOSA, G. M.; ALVES, G. E. S. Considerações sobre a obtenção e o uso do plasma rico em plaquetas e das células mesenquimais indiferenciadas em enxertos ósseos. **Ciência Rural**, v. 37, n. 4, 2007.
- PAVANI, A. A.; FERNANDES, T. R. L. Plasma rico em plaquetas no rejuvenescimento cutâneo facial: uma revisão de literatura. **Revista UNINGÁ Review**, v. 29, n. 1, p. 227-236, 2017.
- PINTO, J. M. N.; PIZANI, N. S. Aplicabilidade em dermatologia do plasma rico em plaquetas. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 1, p. 61-64, 2015.
- PURI, N. Platelet rich plasma in dermatology and aesthetic medicine. **Our Dermatology**, v.6, n. 2, p. 207-211, 2015.
- QUARTEIRO, M. L.; TOGNINI, J. R. F.; OLIVEIRA, E. L. F.; SILVEIRA, I. O efeito do plasma rico em plaquetas no reparo de lesões musculares em ratos. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 50, n. 5, p. 586-595, 2015.
- REDAELLI, A. Face and neck revitalization with Platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 9, n. 5, p. 466-467, 2010.
- SANTOS, L. A. U. **Efeito da utilização de plasma rico em plaquetas na osteointegração dos enxertos ósseos homólogos criopreservados: estudo histomorfométrico em coelhos**. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 168 f. São Paulo. 2007.
- SILVA, D. P. F.; SOARES, M. T. S.; MOURA, M. L. V.; RODRIGUES, A. M. X.; OLIVEIRA, C. R. C. **Utilização do Plasma Sanguíneo Rico em Plaquetas para o Rejuvenescimento Facial**. 2019. 45 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade UNINASSAU, Teresina, 2019.

VENDRAMIN, F. S.; FRANCO, D.; FRANCO, T. R. Método de obtenção do gel de plasma rico em plaquetas autólogo. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 24, n. 2, p. 212-218, 2009.

SOBRE A AUTORA

Claudiane Ayres: Fisioterapeuta, Mestre em Ciências Biomédicas, Especialista em Fisioterapia Cardiovascular, Especialista em Fisioterapia Dermatofuncional, Especialista em Gerontologia. Pós-graduanda em Docência do Ensino Superior. Docente do Curso de Fisioterapia do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais (CESCAGE). Docente do Curso de Estética e Cosmetologia da Unicesumar - Ponta Grossa. Docentes de cursos profissionalizantes na área de estética na Ideale Cursos-Ponta Grossa. Atuou nas áreas de fisioterapia em UTI adulto, cardíaca e neonatal; fisioterapia hospitalar, fisioterapia Dermatofuncional, fisioterapia na terceira idade e fisioterapia Home Care.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aedes 9, 10, 11, 13, 18

Antineoplásicos 20

Arbovirose 9, 10, 11

E

Erros na transcrição do material genético 36

F

Febre amarela 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18

Ferimentos 54, 55, 56, 59, 61

G

Genotoxicidade 2, 4, 5, 6

I

Inflamação 20, 21, 22, 23, 26, 27, 30

Intestino 20

P

Plasma rico em plaquetas 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63

Poluentes atmosféricos 47, 48, 49

Poluição ambiental 47, 49, 50

Poluição do ar 47, 48, 49, 50

Profissionais de Saúde 18

R

Resíduos de gases anestésicos 2, 3, 4, 5, 7

Riscos ocupacionais 2, 4, 7

S

Sazonal 9, 11, 12, 16

Surtos 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17

T

Transcrição gênica 36, 44

Tratamento 5, 20, 21, 24, 31, 43, 47, 49, 51, 54, 55, 56, 59, 60, 61

 **Atena**
Editora

2 0 2 0