



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Comunicação Científica e Técnica em Medicina

3

**Atena**
Editora
Ano 2020



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Comunicação Científica e Técnica em Medicina

3

 **Atena**
Editora
Ano 2020

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecário

Maurício Amormino Júnior

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Karine de Lima Wisniewski

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos 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, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. 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.

A Atena Editora não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

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

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

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
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
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. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
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 – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
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
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
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. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
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
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves -Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
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
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
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
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dr. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá

Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

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. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª 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
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina

Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª 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
Profª Drª 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
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
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 Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
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. Lillian 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. Dr. 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. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal

Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecário Maurício Amormino Júnior
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Benedito Rodrigues da Silva Neto

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

C741 Comunicação científica e técnica em medicina 3 [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader.

Modo de acesso: World Wide Web.

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-399-6

DOI 10.22533/at.ed.996201609

1. Médicos. 2. Medicina – Pesquisa – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da.

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Dando continuidade à obra “Comunicação científica e técnica em medicina” mais uma vez focaremos os nossos esforços em apresentar ao nosso leitor produção científica de qualidade relacionada as atualidades e novas abordagens aplicadas na medicina. O princípio desta obra se fundamentou no fato de que o avanço do conhecimento sempre está relacionado com o avanço das tecnologias de pesquisa e novas plataformas de bases de dados acadêmicos, deste modo, objetivamos na sequencia desta obra com os novos volumes aprofundar o conhecimento nas diversas técnicas de estudo do campo médico e da saúde. É fato que a disponibilização destes dados através de uma literatura, rigorosamente avaliada, evidencia a importância de uma comunicação sólida com dados relevantes na área médica.

O período atual, em que a pesquisa aplicada à saúde recebeu todos os holofotes, demonstra o quão valioso é o trabalho dos docentes e acadêmicos aqui publicados. A ciência vive um período em que o conhecimentos tradicional aliado às novas possibilidades tecnológicas, possibilitam a difusão de novos conceitos, embasando assim a importância da título dessa obra, haja vista que um determinado dado científico para ser reproduzido precisa também ser muito bem embasado metodologicamente. Portanto, esta obra, compreende uma comunicação de dados muito bem elaborados e descritos das diversas áreas da medicina, com ênfase em conceitos tais como assistência farmacêutica, pediatria, farmacotécnica, mama, matriz dérmica, cirurgia, ponto de safena, doença inflamatória intestinal, assistência de enfermagem, saúde do homem, doenças cardiovasculares, Alzheimer, alterações biopsicossociais, educação sexual, medicamentos, hipertensão, arterial, diálise renal, práticas interdisciplinares, tecnologia em saúde, diabetes mellitus, cuidado pré-natal, disfunção erétil, hemodinâmica, anatomopatologia, dentre outros diversos temas relevantes.

Deste modo a obra “Comunicação científica e técnica em medicina – volume 4” pretende dar continuidade à obra já iniciada pela Atena Editora, apresentando ao leitor uma teoria bem fundamentada desenvolvida em diversas partes do território nacional de maneira concisa e didática. A divulgação científica é fundamental para o desenvolvimento e avanço da pesquisa básica em nosso país, por isso parabenizamos a estrutura da Atena Editora pela continuidade do trabalho e por oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores divulguem seus resultados.

Mais uma vez desejo à todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

ASSOCIAÇÃO DE IMUNONEFRITE RELACIONADA A IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO ADENOCARCINOMA DE PULMÃO METASTÁTICO: RELATO DE CASO

Julia Pastorello
Emanuela Lando
Natalia Bassani Schuch
Marina Ractz Bueno
Camila dos Santos do Amaral
Cristiane Pagnussat Cechetti

DOI 10.22533/at.ed.9962016091

CAPÍTULO 2..... 4

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DO ÓLEO DE MATRIZES DE COPAÍFERA, FRENTE AS CEPAS K. PNEUMONIANE C. ALBICANS

João Marcos Dichtl Oliveira
Hugo Cavalcanti de Oliveira Melo
João Victor Nogueira do Nascimento
Frederico Barreto Frazão
João Victor Campos Silva
Eduardo Matias dos Santos
Luã Luiz dos Reis Fernandes
Allannys Mythya Cabral Rodrigues Javaé
Gustavo Brito da Silva Araújo
César Magno Costa Carvalho
Mariana Pereira do Nascimento
Larisse Celestino Pachêco

DOI 10.22533/at.ed.9962016092

CAPÍTULO 3..... 16

BUSCA ATIVA E EDUCAÇÃO EM SAÚDE SOBRE HANSENÍASE NA UBS NOVO MILLENIUM: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Dener Cardoso Machado
Gabriella Cecília Vanin
Izabella Silva Sguarezi
Kennedy de Oliveira Santos
Larissa Paulino
Maeli Romero de Oliveira
Rafael França Vidal

DOI 10.22533/at.ed.9962016093

CAPÍTULO 4..... 25

CASOS DE TÉTANO ACIDENTAL NO MUNICÍPIO DE SOBRAL, CE, DE 2013 A 2017

Mariana Augusta Araújo de Amorim Medeiros
Ana Beatriz Gomes Santiago
Anne Karolynne Martins de Alencar
Emanuella de Oliveira Coriolano

Kauany Sousa Aguiar
Lissa Rosário Medeiros de Araújo
Marina Uchôa de Alencar
Milla Rolim Carneiro
Naiara Ferro de Araújo
Natália Abreu Silva Vieira
Roberclaudia Andrade Nantua de Oliveira
Roberta Lomonte Lemos de Brito

DOI 10.22533/at.ed.9962016094

CAPÍTULO 5.....29

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS E NÃO INFECCIOSAS NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Tamires Hillesheim Mittelmann
Édina Starck
Lucas Rosa Nakalski
Marcos Vinicius Perez Lovatto
Débora Tavares de Resende e Silva

DOI 10.22533/at.ed.9962016095

CAPÍTULO 6.....42

DIVERTÍCULO DE ZENKER: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

Mariana Carvalho Caleffi
Adriana Cristhian Cardoso Sobrinho
Ana Carolline Carvalho Prado
Ana Clara Honorato Chaves
Ana Isabel Dalberto Simões
Eduardo Venancio Vasconcelos
Felipe Vaz de Paula
Jady Rodrigues de Oliveira
Larissa de Sousa Oliveira
Martha Carvalho de Freitas
Natália Martins Santos
Stéffany Ferreira

DOI 10.22533/at.ed.9962016096

CAPÍTULO 7.....47

ESTABELECIMENTO DE MODELO EXPERIMENTAL ANIMAL PARA AVALIAÇÃO DA CARCINOGENESE MAMÁRIA PELO DMBA UTILIZANDO A TÉCNICA DA RT-qPCR

Alice Maria de Souza-Kaneshima
João Paulo Salvaterra Pasquini
Sheila Alexandra Belini Nishiyama
Tania Cristina Alexandrino Becker
Edilson Nobuyoshi Kaneshima

DOI 10.22533/at.ed.9962016097

CAPÍTULO 8..... 61

GLIOMAS DE ALTO GRAU, APRESENTAÇÃO CLÍNICA: REVISÃO DE LITERATURA

Julia Pastorello
Emanuela Lando
Marina Ractz Bueno
Cristiane Pagnussat Cechetti
Camila dos Santos do Amaral

DOI 10.22533/at.ed.9962016098

CAPÍTULO 9..... 66

LEISHMANIOSE NO TRATO GASTROINTESTINAL: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO

Sávio Samuel Feitosa Machado
Munya Gandour Freire
Jucier Gonçalves Júnior
Cláudio Gleidiston Lima da Silva
Maria do Socorro Vieira Gadelha

DOI 10.22533/at.ed.9962016099

CAPÍTULO 10..... 77

LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES CIRRÓTICOS: ASPECTOS CLÍNICOS E MEDIDAS TERAPÊUTICAS

Ana Carolline Carvalho Prado
Ana Isabel Dalberto Simões
Bárbara Santos Rodrigues
Eduardo Venancio Vasconcelos
Isabela Ribeiro Mascarenhas
Isadora Rezende Mendonça
Luenny Xavier de Castro
Mariana Carvalho Caleffi
Martha Carvalho de Freitas
Natália Martins Santos
Rodrigo Brito Monteiro
Stéffany Ferreira

DOI 10.22533/at.ed.99620160910

CAPÍTULO 11..... 82

LINFOMA NÃO HODGKIN, UMA APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE CÉLULAS IMATURAS EM AMOSTRA DO LÍQUIDO PLEURAL: RELATO DE CASO

Julia Pastorello
Emanuela Lando
Denise Ramos de Almeida
Marina Ractz Bueno
Cristiane Pagnussat Cechetti
Camila dos Santos do Amaral

DOI 10.22533/at.ed.99620160911

CAPÍTULO 12.....	85
MEDIDAS DE PREVENÇÃO A SEREM ADOTADAS POR GRUPOS DE RISCO E GESTANTES NA PANDEMIA DO SARS-CoV-2: UMA REVISÃO DA LITERATURA	
Mateus Saldanha Fróis	
Roberta Aparecida de Moraes	
Géssica Meuryen Ferreira Rodrigues	
José Luciano Soares	
Francielle Karen da Silva	
Letícia Aparecida Gontijo	
Ana Luisa Ferreira do Couto	
José Lucas Braga Veloso	
Marilda dos Santos Costa	
Marcos Alberto Saldanha	
Aline Aparecida Saldanha	
DOI 10.22533/at.ed.99620160912	
CAPÍTULO 13.....	102
PAPEL DOS FLAVONOIDES NA DOENÇA DE PARKINSON	
Jackson da Silva Pereira	
Fabiani Lage Beal	
DOI 10.22533/at.ed.99620160913	
CAPÍTULO 14.....	119
TECNOLOGIA DA REAÇÃO EM CADEIA DA TRANSCRIPTASE REVERSA (RT-PCR) PARA DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE FEBRE AMARELA	
Camila Cassia Silva	
Maria Elizabeth de Oliveira	
DOI 10.22533/at.ed.99620160914	
SOBRE O ORGANIZADOR.....	123
ÍNDICE REMISSIVO.....	124

CAPÍTULO 1

ASSOCIAÇÃO DE IMUNONEFRITE RELACIONADA À IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO ADENOCARCINOMA DE PULMÃO METASTÁTICO: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 25/07/2020

Julia Pastorello

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/3082020542289782>

Emanuela Lando

Faculdade Meridional- IMED.
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/1896783952371089>

Natalia Bassani Schuch

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF,
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/2468270353643931>

Marina Ractz Bueno

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/3499387131852304>

Camila dos Santos do Amaral

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/4853508760033570>

Cristiane Pagnussat Cechetti

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/2579027985263632>

RESUMO: INTRODUÇÃO: O Adenocarcinoma de pulmão, responsável por cerca de 40% de todos os cânceres pulmonares, cujo

tratamento na doença avançada tornou se promissor com a introdução da imunoterapia associada a quimioterapia. Todavia, casos de nefrite imunomediada são raros e pouco relatados, cerca de 1,7 % dos pacientes em estudo clínico. **OBJETIVOS:** Relatar um caso de adenocarcinoma de pulmão, cujo paciente apresentou imunonefrite imunomediada.

CONCLUSÕES: O caso clínico chama atenção pela gravidade e precocidade da nefrite imunomediada associada a endocrinopatia, apesar da expectativa de alta taxa de resposta, paciente apresentou pseudoprogressão em seus primeiros exames de reestadiamento. A manifestação ativa foi relatada a indústria farmacêutica como evento de fármaco vigilância e segue em acompanhamento sem repercussões graves ao paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Adenocarcinoma. Imunoterapia. Tratamento.

ASSOCIATION OF IMMUNE NEPHRITIS RELATED TO IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA: CASE REPORT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Lung adenocarcinoma, responsible for about 40% of all lung cancers, whose treatment in advanced disease has become promising with the introduction of immunotherapy associated with chemotherapy. However, cases of immune-mediated nephritis are rare and somewhat related, about 1.7% of patients in clinical study. **OBJECTIVES:** To report a case of lung adenocarcinoma, whose patient had immune-mediated immune nephritis. **CONCLUSIONS:**

This case calls attention to the gravity and precocity of immune-mediated nephritis associated with endocrine disease, despite the expectation of high response rates, the patient had pseudoprogression in his early restaging tests. An active manifestation was related to the pharmaceutical industry as drug surveillance and is being followed up without serious repercussions for the patient.

KEYWORDS: Adenocarcinoma. Immunotherapy. Treatment.

INTRODUÇÃO

O Adenocarcinoma de pulmão, responsável por cerca de 40% de todos os cânceres pulmonares, cujo tratamento na doença avançada tornou se promissor com a introdução da imunoterapia associada a quimioterapia com ganho de sobrevida global significativa. Todavia, casos de nefrite imunomediada são raros e pouco relatados, cerca de 1,7 % dos pacientes em estudo clínico.

OBJETIVOS

Relatar um caso de adenocarcinoma de pulmão, cujo paciente apresentou imunonefrite imunomediada. Assim, pretende-se elucidar a evolução do caso e as condutas realizadas.

RELATO DE CASO

Paciente, masculino, 69 anos, portador de neoplasia de pulmão, adenocarcinoma estágio: IV, Alk negativo, EGFR selvagem, PDL1 < 1%, metástases, ósseas, em região adrenal e mediastinal, escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status: 2, em tratamento de primeira linha com quimioterapia baseada em Cisplatina e Pemetrexede, associado ao imunoterápico Pembrolizumabe, foi admitido no Hospital de Clínicas de Passo Fundo, após dois ciclos de tratamento oncológico, com perda de função renal não oligúrica e distúrbio hidroeletrólítico de hipocalcemia e hipopotassemia grave de difícil controle, proteinúria, compatível com nefrite grau 3, quadro relacionado a endocrinopatia imunomediada desenvolveu hipotireoidismo clínico. Paciente foi submetido a investigação de outras etiologias, biópsia renal compatível com nefrite aguda, instituída terapêutica com corticoesteróides 2 mg/kg de Metilprednisonolona e reposição de hormônio da tireóide 1 mcg/ kg com reversão do quadro em sete dias de tratamento sem a necessidade de associar um segundo imunossupressor.

CONCLUSÕES

O caso clínico chama atenção pela gravidade e precocidade da nefrite imunomediada associada a endocrinopatia, apesar da expectativa de alta taxa de resposta, paciente apresentou pseudoprogressão em seus primeiros exames de reestadiamento. A

manifestação ativa foi relatada a indústria farmacêutica como evento de fármaco vigilância e segue em acompanhamento sem repercussões graves ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO, Luiz Henrique et al. Lung cancer in Brazil. **J. bras. pneumol**, v. 44, n. 1, p. 55-64, 2018.
2. GANDHI, L. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non–small-cell lung cancer. **The New England Journal of Medicine**, v.378, n.22, p.2078–2092, 2018.
3. ZHENG M. Classification and Pathology of Lung Cancer. **Surg Oncol Clin N Am**, v.25, n.3, p.447-468, 2016.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DO ÓLEO DE MATRIZES DE COPAÍFERA, FRENTE AS CEPAS *K. PNEUMONIANE* E *C. ALBICANS*

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 09/06/2020

João Marcos Dichtl Oliveira

Universidade Estadual do Pará (UEPA)
Marabá-PA
<http://lattes.cnpq.br/2733992400709438>

Hugo Cavalcanti de Oliveira Melo

Universidade Federal do Tocantins (UFT)
Araguaína-TO
<http://lattes.cnpq.br/9386504810392800>

João Victor Nogueira do Nascimento

Universidade Federal do Tocantins (UFT)
Araguaína-TO
<http://lattes.cnpq.br/0047766374563237>

Frederico Barreto Frazão

Universidade Federal do Tocantins (UFT)
Araguaína-TO
<http://lattes.cnpq.br/1373960597905150>

João Victor Campos Silva

Universidade Federal do Tocantins (UFT)
Araguaína-TO
<http://lattes.cnpq.br/7019587460411814>

Eduardo Matias dos Santos

Universidade Federal do Tocantins (UFT)
Araguaína-TO
<http://lattes.cnpq.br/3219531905466112>

Luã Luiz dos Reis Fernandes

Universidade Federal do Pará (UFPA)
Belém-PA
<http://lattes.cnpq.br/8122281552919980>

Allannys Mythya Cabral Rodrigues Javaé

Universidade Federal do Tocantins (UFT)
Araguaína-TO
<http://lattes.cnpq.br/6704586262418377>

Gustavo Brito da Silva Araújo

Universidade Federal do Tocantins (UFT)
Araguaína-TO
<http://lattes.cnpq.br/1065095084980847>

César Magno Costa Carvalho

Faculdade de Ciências do Tocantins (FACIT)
Araguaína-TO
<http://lattes.cnpq.br/9536299275407321>

Mariana Pereira do Nascimento

Universidade Federal Tocantins (UFT)
Araguaína-TO
<http://lattes.cnpq.br/0965151067614438>

Larisse Celestino Pachêco

Universidade Federal do Tocantins (UFT)
Araguaína-TO
<http://lattes.cnpq.br/8111925700101172>

RESUMO: Os estudos de Faria (2014) afirmam que, em relação ao efeito antimicrobiano do óleo de copaíba, as pesquisas realizadas demonstram capacidade de inibir o crescimento de bactérias Gram negativas e Gram positivas como *Eschechia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Assim, Analisou-se o perfil cromatográfico dos óleos resinas por CG-MS; Verificou-se a ação inibitória do óleo resina de espécies Copaiíferas sobre as cepas *K. Pneumoniæ* e *C. albicans*. Os testes de atividade antimicrobiana foram realizados com

duas cepas: uma bacteriana a *K. pneumoniae* ATCC e uma fúngica a *C. albicans* ATCC. Os resultados positivos do óleo frente ao fungo da cândida, em todas as cinco repetições as mesmas tiveram ação inibitória, pois nas concentrações de 2000 e 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ não houve crescimento, fato este observado pela ausência da coloração do revelador tetrazólio. Segundo Tobouti et al., (2017) o óleo de copaíba da espécie *C. langsdorffii* apresentou inibição do fungo *Candida albicans* em concentrações inibitórias de 170 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e 1360 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente. Seguindo o protocolo, o meio de cultivo utilizado para a bactéria foi o TSA. O óleo-resina extraído apresentou em sua composição química, o marcador do óleo de copaíba (Caryophyllene), esta, responsável por realizar efeitos cujo afeta a proliferação de bactérias e fungos (VEIGA, 2002).

PALAVRAS-CHAVE: Produtos Naturais, Antimicrobiano, Fitoterápico.

EVALUATION OF THE POTENTIAL ANTIMICROBIAL OF COPAÍFERA MATRIX OIL, FRONT AS *K. PNEUMONIANE* *C. ALBICANS*

ABSTRACT: The studies by Faria (2014) state that, in relation to the antimicrobial effect of copaiba oil, the research carried out shows the ability to inhibit the growth of Gram negative and Gram positive bacteria such as *Eschechia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Thus, the chromatographic profile of resin oils was analyzed by CG-MS; The inhibitory action of the resin oil of *Copaíferas* species on the *K. Pneumoniene* and *C. albicans* strains was verified. The tests for antimicrobial activity were performed with two strains: one bacterial to *K. pneumoniae* ATCC and one fungal to *C. albicans* ATCC. The positive results of the oil against the fungus of candida, in all five repetitions, they had an inhibitory action, since in the concentrations of 2000 and 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ there was no growth, a fact observed by the absence of the tetrazolium developer color. According to Tobouti et al., (2017) the copaiba oil of the species *C. langsdorffii* showed inhibition of the fungus *Candida albicans* at inhibitory concentrations of 170 $\mu\text{g} / \text{mL}$ and 1360 $\mu\text{g} / \text{mL}$, respectively. Following the protocol, the culture medium used for the bacterium was TSA. The extracted oil-resin presented in its chemical composition, the copaiba oil marker (Caryophyllene), which is responsible for carrying out effects that affect the proliferation of bacteria and fungi (VEIGA, 2002).

KEYWORDS: Natural Products, Antimicrobial, Phytotherapeutic.

1 | INTRODUÇÃO

O óleo das copaibeiras é líquido transparente de viscosidade variável, apresenta uma coloração que pode alternar do amarelo até o marrom, contém sabor descrito como acre e amargo apresentando também cheiro característico forte, este mesmo é um produto de excreção da árvore e age como defesa contra os animais, fungos e bactérias, além disso, este mecanismo regula o metabolismo do vegetal (FARIA 2014). Estudos fitoquímicos apontam que os óleos-resinas das copaibeiras apresentam misturas de diterpenos e sesquiterpenos, tendo como principais componentes do óleo o ácido copálico e os sesquiterpenos β -cariofileno e α -copaeno, tornando o produto rico em compostos

ativos sendo importante estimular a extração e produção sustentável, devido grande maioria do óleo ser obtida por meio de uma extração ecologicamente incorreta acarretando na danificação da árvore que pode leva-la a morte (HECK et al, 2012).

Os estudos de Faria (2014) afirmam que, em relação ao efeito antimicrobiano do óleo de copaíba, as pesquisas realizadas demonstram capacidade de inibir o crescimento de bactérias Gram negativas e Gram positivas como *Eschechia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Relacionado ao efeito antifúngico frente as espécies *Aspergillus flavus* e *Candida parapsilois*, os estudos realizados por Deus (2011) demonstram a eficiência do óleo essencial comparado ao óleo-resina da espécie *Copaifera multijuga Haybe*, onde os mesmos sugerem que os responsáveis pela atividade antifúngica sejam os seguintes compostos: β -cariofileno, α -copaeno, trans- α -bergamoteno, α -humuleno, γ -muuroleno e β -bisaboleno.

A elucidação dos mecanismos e componentes ativos presentes nas plantas, são um dos maiores desafios para a bioquímica, a química farmacêutica e a farmacologia, por causa dos inúmeros constituintes e seus extratos quando testados apresentam efeitos sinérgicos dentre os variados princípios ativos, isto ocorre devido a presença de compostos de estruturas ou classes diferentes que contribuem para a mesma atividade (SIGNORI, 2015).

De acordo com os levantamentos bibliográficos, no Brasil, existe uma carência de dados científicos referentes ao mecanismo de ações antimicrobiana proveniente de matrizes naturais, entretanto, pode-se encontrar diversos estudos relatando a atividade antibacteriana, antifúngica e antiviral. Dentre as técnicas utilizadas para que seja feita a determinação da composição química de determinada matriz, destaca-se o uso da cromatografia gasosa e líquida. Neste trabalho será utilizada a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC-MS), para determinar o perfil cromatográfico dos óleos de copaíba com a finalidade de obter informações quantitativas e qualitativas a respeito dos compostos voláteis presentes de maneira confiável. Desta forma a pesquisa tem objetivo analisar a atividade antimicrobiana do óleo resina extraído da árvore de copaíba, a partir da utilização das cepas *k. Pneumoniane- ATCC – 70063* e *C. albicans – ATCC*.

2 | METODOLOGIA

2.1 Coleta da Amostra

A amostra do óleo-resina de *Copaifera* foi coletada na proximidade do município de Marabá-PA, em julho de 2017, na fazenda Cedro, utilizando os critérios de seleção:

- Árvores intactas, ou seja, sem ocorrência de perfurações anteriores para extração do óleo-resina;

- Antes da coleta foi observado se havia a existência de deformações na casca da árvore, o tipo de solo em que a árvore se encontrava como também, se tinha infestação por cupins.

2.2 Extração do óleo-resina

para obtenção do óleo, foi usado trado manual de 7/8 polegadas de diâmetro e 1,0 metro de comprimento. A árvore foi perfurada a altura de 1 metro do chão (20 a 50 cm de profundidade no tronco, de acordo com seu diâmetro), com pequeno declive para o escoamento do óleo. Um tubo de PVC ¾ polegadas foi colocado bem ajustado no orifício, e no outro extremo do tubo foi colocado frasco de vidro âmbar de 1 litro. Após a colheita o furo foi tampado com uma espécie de rolha de madeira, pois este método preserva a árvore para futuras colheitas e é ecologicamente correto.

2.3 Microrganismos

Os testes de atividade antimicrobiana foram realizados com duas cepas: uma bacteriana a *K. pneumoniae*- ATCC – 70063 (Gram- positiva) e uma fúngica a *C. albicans* – ATCC. As referidas cepas foram obtidas mediante solicitação à Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro - RJ). As cepas liofilizadas foram suspensas em meios de cultura indicado pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS). Utilizando-se a metodologia de suspensão em armazenamento preconizada por aquele instituto. As cepas foram armazenadas no laboratório de genética –Departamento de Biologia Molecular/CCB da Universidade Federal do Pará (UFPA). Repiques das cepas foram cedidos ao grupo de pesquisa em Química de Produtos Naturais da Faculdade de Química da Universidade do Federal do Sul e Sudeste do Pará (Unifesspa), ao qual os mesmos disponibilizaram para as análises microbiológicas.

2.4 Controles

O Cloridrato de Ciprofloxacino (Prati donaduzzi®) foi utilizado como controle positivo no teste de concentração inibitória mínima para a cepa bacteriana. E para o controle positivo da levedura o antifúngico utilizado foi o Fluconazol (Isofarma®).

2.5 Ensaios Biológicos

Para verificar a presença de atividade do óleo de copaíba frente aos microrganismos escolhidos, foram realizados testes quantitativos baseados nas normas do protocolo M27-A2 do The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2003) e o M7-A7 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006), seguidos de algumas alterações.

Os testes foram realizados em caldo lactosado contido em microplacas de 96 poços. O óleo resina de copaíba foi aplicado nos poços, seguindo a técnica de diluição seriada, para concentrações de 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5 µg.mL⁻¹. Foram utilizados

como controle positivo Cloridrato de Ciprofloxacino (Prati donaduzzi®) para a bactéria e o Fluconazol (Isufarma®) para a levedura, ambos na concentração de 5 mg.mL⁻¹. Como controle negativo usou-se o meio de cultura.

Para esse ensaio foram utilizadas soluções bacterianas na concentração $2,5 \cdot 10^8$ UFC (Unidades Formadoras de colônia). Os repiques foram realizados em meio Tryptic Soy Arga (TSA) para a bactéria e para a levedura o Difco™ Potato Dextrose Agar (BDA), ambas incubadas a 35°C por 24 h.

A leitura das placas foi realizada através da mudança de cor do revelador cloreto de 2,3,5 –trifenil tetrazólio (TTC), considerando o resultado positivo a ausência de coloração e negativo na presença de coloração rosa- avermelhada (SANTOS et al., 2010)

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

As *Copaiferas* são árvores que apresentam diversas variabilidades quanto a produção de óleo-resina, um mapeamento foi realizado nas proximidades do município de Marabá-PA com finalidade de quantificar o número de copaibeiras produtoras de óleo-resina na região. A coleta de dados da localização das copaibeiras foram realizadas com auxílio de um GPS. Em cada árvore realizou-se uma perfuração, a altura de 1 m a 1,30 m acima do solo com um trado metálico de uma polegada de diâmetro. O óleo coletado foi armazenado em frasco âmbar escuro e posto em refrigeração a uma temperatura de 20°C para evitar sua oxidação. Dentre as 20 matrizes perfuradas, 10 corresponderam aos critérios de avaliação descritos no item 4 (as mesmas foram situadas no mapa de acordo suas respectivas coordenadas) e apenas uma apresentou potencial oleífero (ponto de coleta 011 do mapa, imagem 1), localizada na fazenda Cedro.



Imagem 1: Mapa referente a demarcação da área de árvores de copaiba encontradas nas proximidades do município de Marabá-PA.

Segundo Veiga Jr e Pinto (2002), determinadas espécies não exsudam óleo ou produzem em pequenas quantidades para coleta (os mateiros denominam de “árvores macho”), o volume do óleo-resina pode ser elevado segundo a influência dos fatores abióticos como: a diminuição de nitrogênio no solo e o aumento de luminosidade. Monteiro et al (2012) em sua pesquisa afirma que, o ciclo de reprodução das plantas pode ser comprometido pela quantidade de nutrientes disponíveis no solo, nos trópicos os fatores climáticos e as interações entre as espécies estão constantemente associados com a reprodução das plantas e a sazonalidade dos eventos vegetativos.

Relacionando aos aspectos biológicos, o óleo-resina é um produto secundário e conseqüentemente não faz parte do metabolismo primário, sendo este um produto de excreção ou de desintoxicação que age como defesa da árvore contra insetos, fungos e bactérias (ALENCAR, 1982).

O óleo das copaibeiras é constituído de duas frações de substâncias distintas, são formadas por compostos voláteis que se solubilizam entre si e corresponde a um percentual de 90% da massa deste produto, a outra fração constitui-se de substâncias não voláteis correspondente a 10% da massa total do óleo-resina (DEUS et al, 2011). A análise para identificação das substâncias que constituem a fração volátil (sesquiterpênica) do óleo-resina de copaíba foram realizadas via headspace. Dessa forma, após o termino da corrida cromatográfica foi possível observar que no intervalo de tempo de retenção (RT) 32 min a 43 min, apresentou-se uma região de eluição.

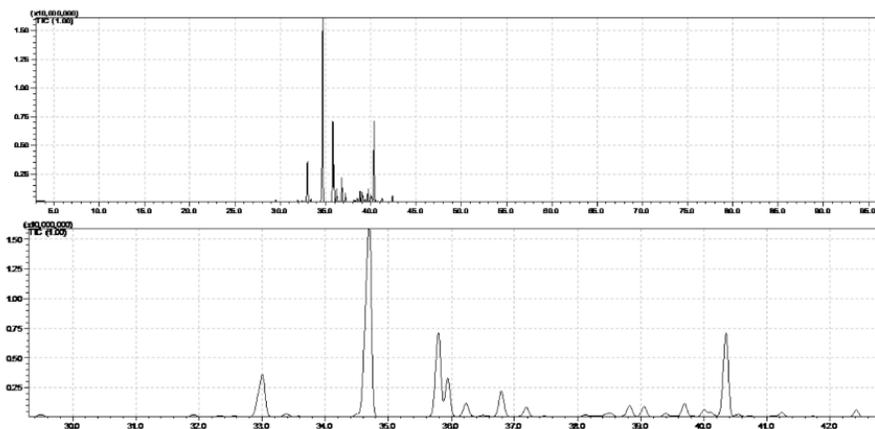


Imagem 2: Perfil cromatográfico do óleo-resina de copaíba coletado.

Tempo de Retenção	Nome
33.00	Cyclohexane
33.380	Cyperene
34.700	Caryophylle
35.795	Funebrene <alpha>
35.945	Alpha-Guaiene
36,795	Humulene <alpha>
37.185	Famesene <(E)-,beta>
38.825	Caryophyllene
39.055	Bicyclo[5.3.0]decane, 2-methylene
39.405	Selinene <alpha>
39.695	Apha Guaiene
40.005	Bisabolene <[Z]-,alpha>
40.355	Bisabolene <beta>
40.545	Curcumene <beta>
41.240	Sesquisabinene
42.415	Bisabolene <alpha>

Tabela 1: substâncias identificadas.

A substância majoritária identificada foi o Caryophylle, difere-se do Beta-Caryophylle devido a posição do hidrogênio ligante, seguido de β -bisaboleno, outras substâncias também foram encontradas e estão dispostas na tabela 1. A literatura aponta que os principais sesquiterpenos encontrados no óleo de copaíba são β -cariofileno, que têm ação anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica e antiedêmica, a b-bisaboleno, com propriedades descritas como antiinflamatórias e analgésicas, além do a-humuleno, a e b-selineno, a-bisabolol, b- elemeno, g-cadineno, a-cadinol, entre muitos outros (VEIGA JUNIOR; PINTO, 2002; PIERI et al, 2009).

As plantas contêm inúmeros componentes e seus extratos ao serem testados apresentam efeitos sinérgicos entre os variados princípios ativos graças a presença de classes e de compostos com estruturas diferentes que contribuem para a mesma atividades. Ao se referir à composição química das espécies de *Copaifera*, observa-se em todas a existência de diterpenos como o ácido copálico e de sesquiterpenos, como o -humuleno, -selineno, -bisaboleno e -cariofileno, sendo o último óxido efetivo contra fungos (OLIVEIRA et al, 2006).

O tratamento direcionado as doenças provenientes de fungos é prolongado devido à dificuldade diagnostica ser maior que as infecções causadas por bactérias, sendo assim, fator limitante do arsenal antimicrobiano contra este tipo de patógeno, a partir disso, a procura pro antimicrobianos de origem vegetal apresenta potencial em função das células vegetais reagirem contra patógenos e demonstram maior eficiência no tratamento de

infecções micóticas e são menos tóxicos aos pacientes (DEUS et al, 2009).

Biavatti (2006) afirma que, a atividade antimicrobiana empregada por terpenos e derivados tem estado descrita através de pesquisas envolvendo diversas espécies de plantas e microrganismos testados. Estudos feitos por Yamaguhi (2012) mostram, que a capacidade de resistência dos microrganismos Gram-negativos como o *K. pneumoniae* e fungo *C. albicans*, tem se tornado importantes alvos de estudos.

4 | ENSAIO BIOLÓGICO

Os ensaios biológicos realizados no laboratório de microbiologia da Universidade do Estado do Pará, tiveram início em fevereiro de 2018, com a preparação do material bactericida e fungicida. Com a falta de disponibilidade de alguns materiais o protocolo sofreu algumas adaptações, dentre elas o meio de cultura para o cultivo do fungo *Candida albicans* ATCC e os antibióticos que para o fungo optou-se pelo Fluconazol (Isofarma®).

A alteração do meio de cultura teve como finalidade proporcionar um melhor crescimento do fungo que apresentava dificuldades para se desenvolver vigorosamente no meio TSA, analisando as condições favoráveis substituiu-se pelo BDA, o qual mostrou maior eficácia (Imagem 4).



Imagem 3: Cepas da *Candida albicans* no meio BDA.

Segundo o protocolo original a montagem da placa de Elisa deve ser realizado com o caldo Müeller Hinton por apresentar nutrientes que favorecem tanto no preparo das soluções dos microrganismos quanto na montagem da placa, entretanto devido a não disponibilidade deste material, optou-se pelo caldo BD que não favoreceu na obtenção e observação dos resultados.

Apesar das cinco repetições do procedimento, nenhuma apresentou resultados conclusivos. Esta afirmativa está ligada diretamente as colorações não graduais das colunas na placa de Elisa que deve seguir um padrão de coloração segundo a concentração do óleo de copaíba em cada linha nos poços. A concentração varia de 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, logo a cor da revelação aparece nos poços que apresentaram pouca ou nenhuma ação, devendo ser incolor nos poços que inibiram o crescimento do fungo e nas

demais concentrações variar do rosa claro para o rosa escuro.

Destinou-se as duas últimas linhas da placa para o controle negativo (com a presença do antifúngico) e positivo (caldo e fungo apenas); no controle positivo onde a coloração deveria mais intensa em nenhuma das montagens esta característica foi observada (Imagem 5).

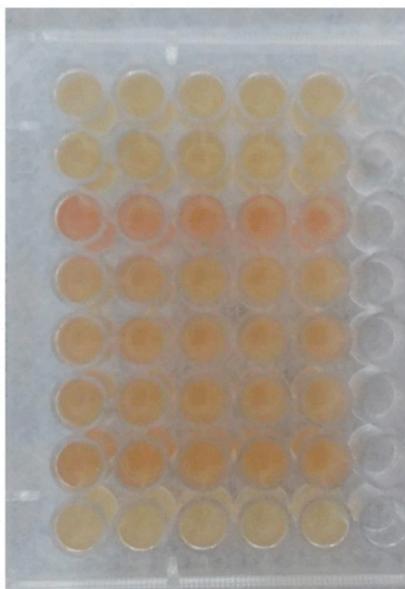


Imagem 4: Placa de Elisa do fungo com o óleo de copaíba.

As linhas A e B (Imagem 5), apresentaram resultados positivos do óleo frente ao fungo da cândida, em todas as cinco repetições as mesmas tiveram ação inibitória, pois nas concentrações de 2000 e 1000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ não houve crescimento, fato este observado pela ausência da coloração do revelador tetrazólio.

Segundo Tobouti et al., (2017) o óleo de copaíba da espécie *C. langsdorffii* apresentou inibição do fungo *Candida albicans* em concentrações inibitórias de 170 $\mu\text{g/mL}$ e 1360 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Embora o óleo de *Copaifera officinalis* a 10% não mostrasse atividade antifúngica, demonstrou-se que inibia. Outra prática também citada por este autor é a demonstração da inibição da cândida usando nanopartículas lipídicas sólidas contendo o óleo de copaíba. A ação inibitória de acordo com Sousa (2011), está diretamente ligada ao principal sesquiterpenos detectado nestas espécies, o beta cariofileno, que age frente as cepas bacterianas e fúngicas por conter ação antimicrobiana.

Seguindo o protocolo o meio de cultivo utilizado para a bactéria foi o TSA que apresentou maior eficiência no crescimento rígido da *Klebsiella pneumoniae* ATCC (Imagem

6). O antibiótico usado foi o Cloridrato de Ciprofloxacino (Prati donaduzzi®) para linha de controle negativa que apresentou grande efeito sobre a bactéria. Assim como os ensaios biológicos do fungo, este também não apresentou resultados conclusivos pela limitação de materiais disponíveis fazendo apenas duas repetições. No primeiro ensaio o antibiótico cloranfenicol na concentração de 5 mg.mL⁻¹ não apresentou ação sobre o microrganismo, no segundo ensaio todos os poços apresentaram coloração rosa constatando o crescimento da bactéria, porém no processo de microdiluição houve contaminação por meio da manipulação inadequada comprometendo os resultados.

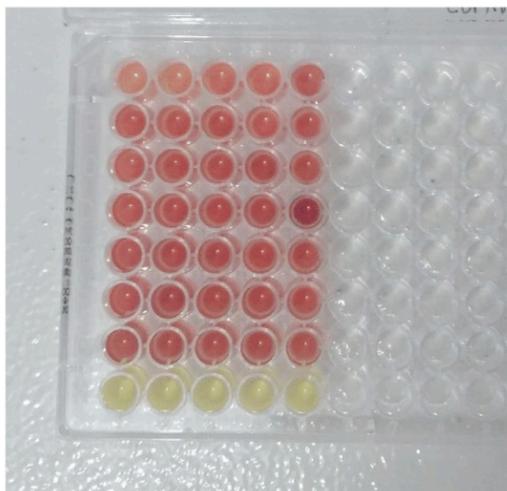


Imagem 5: Placa de Elisa da bactéria com o óleo de copaíba.

Gelmini (2013) em seu trabalho discute a atividade antimicrobiana exercida por terpenos e seus derivados envolvendo diversas espécies de plantas (dentre elas: copaíba) e microrganismos testados. Em revisão sobre um assunto o mesmo cita alguns dos mecanismos por meio dos quais estes compostos atuam sobre células bacterianas. Por exemplo: “monoterpenos interferem com a integridade e funcionamento da membrana celular, através da mudança de potencial da membrana, perda de material citoplasmático e inibição da cadeia respiratória”.

5 | CONCLUSÃO

O óleo extraído foi submetido a análise cromatográfica, com o intuito de identificar as substâncias encontradas na composição química do mesmo. Identificou-se 16 substâncias, sendo as majoritárias: Caryophyllene e β -Bisabolene, essas substâncias segundo Pieri (2012) são responsáveis por realizar ações biológicas, tais como, ação anti-inflamatória,

antibacteriana, antifúngica e antiedêmica e propriedades descritas como anti-inflamatórias e analgésicas, respectivamente.

Logo, o óleo-resina extraído apresentou em sua composição química a partir da análise cromatográfica, o marcador do óleo de copaíba (Caryophyllene) como substância majoritária, sendo esta, responsável por realizar efeitos cujo afeta a proliferação de bactérias e fungos, ou seja, substância esta que apresentou potencial de inibição antibacteriana e antifúngica.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, J. C. **Estudos silviculturais de uma população natural de Copaifera multijuga Hayne – Leguminosae, na Amazônia Central.** 2- Produção de óleo-resina. Acta Amazônica, Manaus, vol. 12, n. 1, p. 255-279, 1982. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/aa/v12n1/18094392-aa-12-1-0075.pdf>>. Acesso em: 29 de nov. 2017.

BIAVATTI, M. W. et al. **Análise de óleos-resinas de copaíba: contribuição para o seu controle de qualidade.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 16, n. 2, p. 230-235, abr./jun. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v16n2/v16n2a17>>. Acesso em: 29 de nov. 2017.

DEUS, R.J.A.; ALVES, C.N.; ARRUDA, M.S.P. Avaliação do efeito antifúngico do óleo resina e do óleo essencial de copaíba Botucatu, v. 13, n. 1, p. 1-7, 2011.

FARIA, M. J. M. de. J. M. **Oleoresina de Copaifera spp.: caracterização, verificação da atividade antimicrobiana in vitro e avaliação preliminar de uma formulação em vacas leiteiras com mastite.** 2014.

VEIGA, J. F. V.; PINTO, A. C. **O GÊNERO Copaifera L.** Quim. Nova, v. 25, n. 2, p. 273-286, 2002

GELMINI, F. et al. **GC–MS profiling of the phytochemical constituents of the oleoresin from Copaifera langsdorffii Desf. and a preliminary in vivo evaluation of its antipsoriatic effect.** International Journal of Pharmaceutics, v. 440, n. 2, p. 170-178, jan. 2013. Doi: <doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.08.021>. Acesso em: 22 de jan. 2017.

HECK, M. C.; VIANA, L. Á.; VICENTINI, V. E. P. **Importância do Óleo de Copaifera sp. (COPAÍBA).** SaBios: Revista Saúde e Biologia, Maringá, v. 7, n. 1, p. 82-90, jan./abr. 2012. Disponível em: <<http://revista.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios2/article/view/992/413>>. Acesso em: 24 de ago. 2017.

MONTEIRO, M. M.; MONTEIRO, M. J. S.; BARBOSA, W. L. R. **Saber e uso de Plantas Medicinais em Marudá e na APA Algodóal - Maiandeu.** In: ENCONTRO NACIONAL DA ANPPAS, 6., 2012, Belém. Anais... Belém: ANPPAS, 2012. p. 1-16. Disponível em: <<http://www.anppas.org.br/encontro6/anais/ARQUIVOS/GT5-853-597-20120714172948.pdf>>. Acesso em: 05 de out. de 2017.

OLIVEIRA, E.C.P.; LAMEIRA, O.A.; ZOGHBI, M.G.B. **Identificação da época de coleta do óleo-resina de copaíba (Copaifera spp.) no município de Moju, PA.** Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu, v. 8, n. 3, p. 14-23, 2006. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/busca-de-publicacoes//publicacao/578061/identificacao-da-epoca-de-coleta-do-oleo-resina-de-copaiba-copaiferaspp-no-municipio-de-moju-pa>>. Acesso em: 20 de ago. de 2017.

PIERI, F.A.; MUSSI, M.C.; MOREIRA, M.A.S. Óleo de copaíba (**Copaifera sp.**): **histórico, extração, aplicações industriais e propriedades medicinais**. Revista Brasileira Plantas Mediciniais, Botucatu, v. 11, n. 4, p. 465-472, 2009. Doi: < <http://dx.doi.org/10.1590/S151605722009000400016>>. Acesso em: 28 de jun. de 2017.

SIGNORI, J. V. F. **Atividade antimicrobiana e identificação de compostos de plantas medicinais de uso popular**. Revista de Trabalhos Acadêmicos da FAM: TCC 2015, Americana, v. 1, n. 1, nov. 2015. Disponível em: <<http://faculdadedeamericana.com.br/revista/index.php/TCC/article/view/115/115>>. Acesso em: 30 mar. 2017.

SOUSA, J. P. B. de. **Copaifera langsdorffii: estudo fitoquímico, validação de métodos cromatográficos e análise sazonal**. 2011. 167 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2011. Doi: 10.11606/T.60.2011.tde02052011-102744.

YAMAGUCHI, M. H.; GARCIA, R. F. **Óleo de Copaíba e suas Propriedades Medicinais: Revisão Bibliográfica**. Revista Saúde e Pesquisa, Maringá, v. 5, n. 1, p. 137-146, jan./abr. 2012. Disponível em: <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/2082/1563>>. Acesso em: 16 de jun. de 2017.

BUSCA ATIVA E EDUCAÇÃO EM SAÚDE SOBRE HANSENÍASE NA UBS NOVO MILLENIUM: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 05/06/2020

Dener Cardoso Machado

Universidade Federal de Mato Grosso
Cuiabá - Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/8033802739790221>

Gabriella Cecília Vanin

Universidade Federal de Mato Grosso
Cuiabá - Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/6507847220237867>

Izabella Silva Sguarezi

Universidade Federal de Mato Grosso
Cuiabá - Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/5512475122590749>

Kennedy de Oliveira Santos

Universidade Federal de Mato Grosso
Cuiabá - Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/4208341123654526>

Larissa Paulino

Universidade Federal de Mato Grosso
Cuiabá - Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/3066076520127692>

Maeli Romero de Oliveira

Universidade Federal de Mato Grosso
Cuiabá - Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/7044938003208402>

Rafael França Vidal

Universidade Federal de Mato Grosso
Cuiabá - Mato Grosso
<http://lattes.cnpq.br/5102287369358429>

RESUMO: A hanseníase é uma doença causada pelo bacilo de Hansen, muito prevalente no estado de Mato Grosso, sendo que, em 2005, a região Centro Oeste, foi considerada hiperendêmica. No Brasil, a prevenção, diagnóstico e tratamento da hanseníase são regulados pelas “Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública”, de 2016. Nesse contexto, a partir da observação da prevalência de hanseníase nos atendimentos da Unidade Básica de Saúde (UBS) Novo Millenium durante as atividades práticas da disciplina de Interação Comunitária VI do curso de medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), surgiu a ideia da realização deste projeto. Assim, o objetivo do presente trabalho foi acompanhar as Agentes Comunitárias de Saúde (ACS) da UBS Novo Millenium nas visitas domiciliares previamente agendadas para fazer busca ativa e educação em saúde sobre a temática hanseníase. Dessa maneira, foi evidenciado um breve e superficial conhecimento da população sobre os sintomas mais frequentes, mas uma desinformação em relação a forma de transmissão, tratamento e sequelas da doença. Conclui-se que a educação em saúde e a busca ativa são ótimas ferramentas para conscientização da população, incentivo a busca de atendimento médico precoce, além de melhor adesão ao tratamento, contribuindo, assim, para o combate a hanseníase no Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: hanseníase; busca ativa; educação em saúde.

ACTIVE SEARCH AND HEALTH EDUCATION ABOUT LEPROSY IN NOVO MILLENIUM UBS: AN EXPERIENCE REPORT

ABSTRACT: Leprosy is a disease caused by Hansen's bacillus, very prevalent in the state of Mato Grosso, and in 2005, the Midwest region was considered hyperendemic. In Brazil, leprosy prevention, diagnosis and treatment are regulated by the "Guidelines for surveillance, care and elimination of leprosy as a public health problem", 2016. In this context, from the observation of the prevalence of leprosy in the care of the Basic Unit of Health (BUH) Novo Millenium during the practical activities of the Community Interaction VI course of the medical course at the Federal University of Mato Grosso (FUMT), the idea of carrying out this project came up. This way, the objective of the present work was to accompany the Community Health Agents (CHA) of BUH Novo Millenium during home visits previously scheduled to make an active search and health education on the theme of leprosy. Thus, it was evidenced a brief and superficial knowledge of the population about the most frequent symptoms, and a lack of information regarding the form of transmission, treatment and sequels of the disease. It is concluded that health education and active search are great tools to make people aware of the disease, encouraging the search for early medical care, in addition to better adherence to treatment, thus contributing to the fight against leprosy in Brazil.

KEYWORDS: leprosy; active search; health education.

1 | INTRODUÇÃO

As visitas domiciliares são um importante instrumento da Atenção Primária em Saúde, visto que promovem uma atenção continuada, multidisciplinar, com assistência sanitária e social, atendendo assim a um dos princípios do Sistema Único de Saúde (SUS): a integralidade. Além disso, em situações de risco, essas visitas domiciliares podem ser direcionadas, na forma de busca ativa, principalmente quando algum distúrbio é muito prevalente em determinada população, o que é o caso da hanseníase em Mato Grosso (BRASIL, 2006).

A hanseníase é uma doença causada pelo bacilo de Hansen (*Mycobacterium leprae*) e é diagnosticada em toda pessoa que apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais: lesões e/ou áreas com alteração da sensibilidade térmica, e/ou dolorosa e/ou tátil; espessamento de nervos periféricos associado a alterações sensitivas, e/ou motoras e/ou autonômicas; presença do bacilo confirmada na baciloscopia do esfregaço intradérmico ou da biópsia de pele. Além disso, a hanseníase é uma doença que consta na lista de notificação compulsória, a qual é feita através da ficha de notificação/investigação do SINAN (BRASIL, 2016).

De acordo com o Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase do Ministério da Saúde, no Centro Oeste, em 2005, a prevalência de hanseníase foi de 3,30/10.000 habitantes, sendo considerada uma região hiperendêmica (BRASIL, 2006). Além disso, segundo o SINAN/SES-MT, em 2017-2018, foram registrados 4.201 novos casos da doença, com taxa de detecção de 125,6/100.000 habitantes, e coeficiente de prevalência

de 17,8/10.000 (SES/MT, 2019).

Diante disso, em 2016, foram publicadas as “Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública”, que visava orientações quanto a prevenção, diagnóstico e tratamento da hanseníase no âmbito do SUS. Neste documento, foi preconizada a educação em saúde como parte primordial da redução da carga de hanseníase no Brasil, além da investigação epidemiológica, monitoramento de indicadores da doença e diagnóstico e tratamento precoces (BRASIL, 2016).

Assim, a ideia da realização desse projeto surgiu a partir da observação da prevalência de hanseníase nos atendimentos da UBS Novo Millenium durante as atividades práticas da disciplina. Para embasamento teórico, foram utilizados, além do “Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase” e das “Diretrizes para Vigilância, Atenção, Eliminação da hanseníase como problema de saúde pública” do Ministério da Saúde, os princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS) estabelecidos na Lei nº 8.080, de 19 de Setembro de 1990. As diretrizes que se enquadram nesse projeto são as de integralidade de assistência, de preservação da autonomia das pessoas na defesa de sua integridade física e moral, igualdade da assistência à saúde, direito à informação sobre saúde, divulgação de informações quanto ao potencial dos serviços de saúde, utilização da epidemiologia para o estabelecimento de prioridades, e participação da comunidade (BRASIL, 1990).

A Unidade Básica de Saúde Novo Millenium, localizada no bairro Novo Millenium, fica na Avenida Integração, s/n, Quadra 5. Foi inaugurada dia 16 de setembro de 2017 e conta com uma equipe de 14 pessoas, sendo um clínico geral, um enfermeiro, dois técnicos de enfermagem, sete agentes comunitários de saúde, dois agentes operacionais e uma recepcionista. (RODRIGUES, 2019).

O objetivo deste trabalho era, portanto, avaliar, por meio das visitas domiciliares, o conhecimento da população adscrita pela Unidade de Saúde Novo Millenium sobre a temática hanseníase. Além disso, utilizar-se do tempo da visita para dar orientações sobre a transmissão, sinais e sintomas e prevenção da hanseníase; reforçar a importância do diagnóstico precoce da doença assim como a adoção da terapêutica adequada na interrupção do ciclo de transmissão e na prevenção de sequelas.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Neste projeto de intervenção da disciplina de Interação Comunitária VI, os acadêmicos de medicina do terceiro ano da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), acompanharam as Agentes Comunitárias de Saúde (ACS) da Unidade de Saúde da Família Novo Millenium, nas visitas domiciliares previamente agendadas.

O grupo de alunos ao qual esta UBS foi destinada como campo de prática é composto por sete pessoas. Assim, para a realização das visitas domiciliares, os alunos

foram divididos em grupos, de forma que, em um mesmo dia, uma parte dos discentes pudessem continuar acompanhando o atendimento médico na Unidade de Saúde e a outra parte fosse nas visitas domiciliares. Dessa forma, os alunos foram divididos em dois grupos com dois alunos cada e em um grupo com três alunos, totalizando os sete alunos. A cada semana, então, um grupo acompanhava as visitas domiciliares e os outros dois grupos permaneciam na prática na Unidade.

Essas visitas domiciliares tinham como objetivo, no quesito busca ativa, reconhecer as alterações características da doença, as possíveis sequelas pós-tratamento e o provável histórico de contato nos moradores assistidos. Além disso, no que tange a educação em saúde, foram realizadas orientações sobre o reconhecimento dos sintomas iniciais, formas de transmissão, diagnóstico e tratamento, visando incentivar a precoce procura de assistência médica, para que a Unidade consiga fazer um controle da população adscrita. A partir disso, foi possível avaliar o conhecimento prévio desta população em relação à hanseníase.

3 | RESULTADOS

Na primeira semana, um grupo de dois alunos acompanhou as Agentes Comunitárias de Saúde, as quais estavam em busca ativa para casos de Tuberculose e Hanseníase. Neste dia, portanto, foram visitadas inúmeras casas, nas quais os alunos, juntamente com as ACS's, procuraram por sinais e sintomas das supracitadas doenças, além da realização de orientação sobre elas. Durante a visita, as pessoas que apresentavam sinais e/ou sintomas das doenças ou que tinham história de contato, eram orientadas a procurar a Unidade para melhor avaliação.

Na segunda semana, outro grupo de três alunos acompanhou as visitas domiciliares, desta vez, agendadas, fato pelo qual foram visitadas apenas três casas. Nesse dia, foi realizada educação em saúde, levando em consideração os conhecimentos prévios dos moradores, com orientações sobre os principais sinais e sintomas da hanseníase, modo de transmissão, diagnóstico e tratamento. Ao fim de cada conversa foi orientado que, caso alguém apresente esses sintomas ou tenha contato prolongado com alguém que tenha a doença e que não esteja em tratamento, deve procurar a UBS.

Na primeira casa, residiam um casal de idosos, três adultos e uma criança. Ao serem questionados sobre os sintomas que conheciam de hanseníase, citaram principalmente “mancha no corpo com pele dormente”. Ao serem perguntados quanto ao modo de transmissão, afirmaram que o ideal é “ficar longe de gente que tem esse bicho”. Foi feita, então, conscientização quanto ao fato de que as pessoas já em esquema de tratamento não transmitem mais a doença e que é necessário um contato prolongado para a contaminação. Ao longo da visita, um dos moradores, que se demonstrou resistente a consultas médicas de rotina, preocupou-se com a seguinte questão: “O que acontece quando a pessoa fica

com a doença sem tratar por muito tempo?”. Foi orientado que quanto mais precoce o início do tratamento, menor a possibilidade de haverem sequelas. O morador então perguntou quais eram as sequelas, ficou impressionado quando foram citadas e disse enfaticamente: “Vamos combater esse bicho, vamos dar palestra nas escolas e tirar essa infeliz do nosso bairro”.

Na segunda casa, residia um casal de meia idade. Foram receptivos à visita, apesar de demonstrarem certa timidez quando foram feitas perguntas sobre seus conhecimentos prévios de hanseníase. A esposa alegou não ter nenhum conhecimento, mas seu marido disse que os sintomas eram “a pessoa não sente toque e não sente dor”. Disseram conhecer uma pessoa que tinha hanseníase e que apenas o cumprimentavam com um aperto de mão e já se afastavam, para evitar a contaminação.

Na terceira casa, moravam uma idosa, um adulto de meia idade, dois adultos jovens, uma criança e um lactente. Ao serem perguntados quanto aos sintomas, relataram que havia duas pessoas na família que já tiveram hanseníase, e que os sintomas de um deles era “mancha na pele que não sentia o toque” e do outro era “dor no músculo”. Foram feitas orientações gerais em relação aos sintomas, diagnóstico e tratamento e orientado a procurar atendimento médico caso suspeitassem da doença.

Na terceira semana de visita domiciliar, dois alunos acompanharam uma ACS que está suprindo as necessidades de uma área que, até então, está desassistida no esquema de cobertura do PSF em questão. A primeira casa visitada era de um casal de idosos diabéticos incapacitados de ir até a unidade básica para realizarem acompanhamento médico, diante das complicações instaladas de sua enfermidade. Realizou-se a anamnese e o exame físico desses indivíduos e, durante esse processo, procurou-se ouvir as principais queixas dessas pessoas, observando a carência de atenção e cuidado enfrentadas por esses pacientes. A segunda casa visitada era de uma idosa que teve uma lesão dermatonecrosante extensa na região medial do pé direito, após provável picada por animal peçonhento ou aracnídeo. Questionou-se a mesma de como estava sendo o cuidado com a ferida e, a partir disso, foram feitas orientações sobre as formas mais eficazes de tratamento dessa lesão.

Em ambas essas situações, aproveitou-se o tempo da visita para realizar busca ativa e educação em saúde acerca da hanseníase. Os pacientes foram examinados, observando-se lesões elementares de pele, hipo ou hiperocrômicas, sensibilidade nessas áreas e presença de nervos espessados, além de questionamentos quanto aos seus conhecimentos sobre hanseníase. Com base nisso, discutiu-se sobre os principais sinais e sintomas a serem observados, vias de contaminação transmissão e a necessidade de procura precoce pela unidade básica na identificação dos mesmos, de forma a realizar um diagnóstico mais precoce e obter um resultado mais satisfatório da terapêutica.

4 | DISCUSSÃO

A hanseníase, conhecida também como lepra, parece ser uma das doenças mais antigas da humanidade (BRASIL, 1989 apud EIDT, 2004). Segundo Maurano (1944 apud EIDT, 2004), no ano de 583, a Igreja Católica, no Concílio de Lyon, estabeleceu regras para sua profilaxia, que consistiam basicamente em isolar o doente da sociedade. Algumas regras mais rígidas como uso de vestimentas características que identificavam o doente e uso de sineta para avisar os sadios de sua aproximação também foram adotadas na época (MAURANO, 1944 apud EIDT, 2004). Mais tarde foram criados os asilos para esses doentes, quando também se começou a ter uma visão mais piedosa por parte da Igreja e da sociedade, mas ainda baseando-se no isolamento desta população (OPROMOLLA, 2000 apud EIDT, 2004). Essa forma de abordagem dos doentes também foi usada no Brasil (BRASIL, 1989 apud EIDT, 2004).

“Conhecida desde antigas civilizações, a doença de pele, até então chamada lepra, carregou consigo diversos preconceitos, discriminação, sofrimento, rejeição e isolamento[...]” (SILVEIRA et al, 2004). Eidt (2004) corrobora esse pensamento, ao afirmar que “O hanseniano sofre mais moral do que fisicamente.”, sendo a hanseníase, desde muito tempo, um estigma social. Neste trabalho foi possível verificar que ainda há algum preconceito, por parte da população, em relação às pessoas acometidas por tal enfermidade. Isso pode ser evidenciado pela cautela relatada por dois moradores de não permanecer muito tempo em contato com pessoas em tratamento para a hanseníase por medo de se contaminarem.

O medo de contrair a doença e sofrer com tudo que ela representa advém, segundo Eidt (2004), da crença de sua contagiosidade e incurabilidade. Essas crenças foram observadas nas falas dos entrevistados neste trabalho, constituindo, muitas vezes, um entrave na decisão dessas pessoas de buscarem ajuda médica para resolução da patologia.

Outro medo presente na fala das pessoas, que também constitui um impasse para a procura de diagnóstico e tratamento, é o medo de sofrer com todo esse estigma social, ainda presente nessa população entrevistada. Todos esses medos e estigmas, advindos das crenças e cultura a respeito da hanseníase, são fatores dificultadores do combate à essa doença.

Diante de todo esse passado e estigma que a doença tem na sociedade, Silveira (2004) refere, como tentativa de afastar as ligações históricas que o termo carrega e, assim, diminuir o preconceito, a substituição da nomenclatura para os termos “hanseníase”. Contudo, apesar da mudança, persiste a falta de entendimento acerca da doença por parte da população leiga. Essa dificuldade de entendimento, aliada ao estigma social, dificulta à população um conhecimento adequado sobre a patologia, contribuindo para a desinformação social. Segundo Pinheiro e Simpson (2017):

O preconceito contra os indivíduos atingidos pela hanseníase está associado ao desconhecimento de elementos relacionados à doença, como seu modo de transmissão, existência de tratamento e de cura.

Como consequência dessa desinformação, existe um grande prejuízo no que se refere ao tratamento e profilaxia da doença. Uma vez que a população não sabe reconhecer os sintomas iniciais, muito diferentes daqueles do imaginário popular e tampouco sabe sobre a transmissão, ocorre um atraso na procura pelo auxílio médico. Como consequência, o diagnóstico é tardio, assim como o início do tratamento, prolongando o tempo de disseminação da doença e dificultando sua eliminação.

Apesar do escasso conhecimento, pode-se observar que, após as explicações sobre a doença, os moradores demonstraram grande interesse em ajudar a comunidade local no combate à hanseníase. Tal desejo popular ficou claro na sentença proferida pelo representante do bairro: “Vamos combater esse bicho, vamos dar palestra nas escolas e tirar essa infeliz do nosso bairro”. Assim, ficou evidente como a disseminação da informação é uma aliada importante no trabalho de diagnóstico e tratamento precoces da hanseníase.

A Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), no ano de 2017, referenciou a Estratégia Global para Hanseníase como modelo a ser seguido pelos próximos quatro anos, a fim de se ter efetivas ações que impeçam a continuidade da disseminação da doença. (OPAS/OMS, 2017) Ao encontro disso, no Brasil, o Ministério da Saúde (MS) vem implementando campanhas e estruturando projetos que visem, ao nível da atenção primária, identificar precocemente desde casos suspeitos de hanseníase até a investigação e acompanhamento de recidivas na população em geral. (BRASIL, 2017)

No presente trabalho, a experiência dos acadêmicos no acompanhamento de buscas ativas proporcionou a visão prática e a possibilidade de auxiliar nesse importante processo. A gestão dos contatos, através da anamnese colhida, proporciona oportunidade de se realizar medidas de prevenção de transmissão da doença, haja vista a população endêmica do estudo. (LIMA et al, 2016) Além disso, demonstrou a eficácia da educação em saúde, citada em estudos, em ampliar o conhecimento do profissional de saúde sobre a relação entre o paciente, a família e a comunidade no processo de perpetuação da transmissão e surgimento de complicações da doença. (TOMALERI et al, 2013) Ademais, destacou o impacto da equipe de saúde para prevenção de deformidades, atribuída principalmente ao diagnóstico tardio e a desinformação, a partir do incentivo e ensino das práticas de autocuidado e mudanças de hábitos, fato também visto em outros trabalhos. (DURÃES et al, 2010)

Com isso, durante a experiência deste trabalho ficou nítida a importância da busca ativa no manejo populacional da doença em diversos aspectos, desde o controle epidemiológico e solução de problemas específicos daquela população considerando a heterogeneidade da comunidade. Outros autores (LASTÓRIA e PUTINATTI, 2004), apontam que

o interesse e preocupação da população em relação à doença se tornou uma realidade, o que também foi observado na população estudada. Assim, a busca ativa é elencada como o modo mais eficaz para a detecção de novos casos, possibilitando um avanço da saúde brasileira rumo aos resultados esperados em escala global. (LIMA et al, 2016).

5 | CONCLUSÃO

A experiência permitiu constatar a importância das visitas domiciliares das agentes comunitárias de saúde na realização da assistência e educação em saúde acerca da hanseníase, principalmente considerando a situação epidemiológica atual da doença na região. Durante as visitas foi observada uma deficiência de informações básicas sobre sinais suspeitos, modo de transmissão, prevenção e tratamento da enfermidade, o que é um obstáculo para o controle da doença. Além disso, foi possível verificar que ainda há algum preconceito por parte da população em relação às pessoas acometidas por tal enfermidade, o que pode ser explicado tanto pelo fato cultural quanto pela desinformação a respeito da história natural da doença. Ademais, a atividade foi considerada de grande importância pelos alunos enquanto acadêmicos de medicina, tanto pela oportunidade de vivenciar as visitas domiciliares, quanto pelo aprendizado na realização de educação em saúde, habilidade que será necessária futuramente no papel de médicos.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Governo Federal. “**LEI Nº 8.080, DE 19 DE SETEMBRO DE 1990**”. 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Controle da hanseníase: uma proposta de integração ensino-serviço**. Rio de Janeiro: DNDS/NUTES, 1989.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 3125, de 7 de outubro de 2010. **Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 15 out. 2010. Seção 1, p. 55.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica** - 7a ed. Brasília, DF, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção em Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional**. Brasília, DF, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase**. Plano Nacional de Eliminação da hanseníase em Nível Municipal, 2006-2010. Brasília, DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia prático para operacionalização da campanha nacional de hanseníase, verminoses, tracoma e esquistossomose**. Brasília, DF, 2017.

DURÃES, S. M. B. et al. **Estudo epidemiológico de 107 focos familiares de hanseníase no município de Duque de Caxias - Rio de Janeiro, Brasil.** Anais Brasileiros de Dermatologia. v. 85, n. 3, p. 339-45, 2010.

EIDT, L. M. **Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira.** Saúde e sociedade, v. 13, n. 2, p. 76-88, maio-ago., 2004.

LASTÓRIA, J. C.; PUTINATTI, M. S. M. A. **Utilização de busca ativa de hanseníase: relato de uma experiência de abordagem na detecção de casos novos.** Hansenologia Internationalis. v. 29, n. 1, p. 6-11, 2004.

LIMA, R.S.K. et al. **A importância da busca ativa como estratégia de controle da hanseníase em territórios endêmicos.** Hansenologia Internationalis. v. 41, n. 1-2, p. 55-63, 2016.

MAURANO, F. **Tratado de leprologia: História da lepra no Brasil e sua distribuição geográfica.** v. 1. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Lepra, 1944.

OPROMOLLA, D.V. A. **Noções de hansenologia.** Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000.

PINHEIRO, M. G. C.; SIMPSON, C. A. **Preconceito, estigma e exclusão social: trajetória de familiares influenciada pelo tratamento asilar da hanseníase.** Revista Enfermagem UERJ. v. 25, p. e13332, 2017.

RODRIGUES, Oziane. **Gestão Emanuel inaugura primeira unidade de Saúde: Prefeitura de Cuiabá.** Cuiaba.mt.gov.br, Cuiabá, 17 de set. de 2017. Disponível em: <<http://www.cuiaba.mt.gov.br/imprime.php?cid=15599&sid=42>>. Acesso em: 22/03/2019.

SES/MT, Assessoria. **Combate a Hanseníase ganha força com o janeiro roxo, mês que se comemora dia nacional de combate e prevenção da hanseníase.** Saude.mt.gov.br, Cuiabá, 09 de jan. de 2019. Disponível em: <<http://www.saude.mt.gov.br/noticia/5560>>. Acesso em: 22/03/2019.

SILVEIRA, M. G. B. et al. **Portador de hanseníase: impacto psicológico do diagnóstico.** Psicol. Soc. v. 26, n. 2, p. 517-527, 2014.

TOMALERI, J. P. et al. **Qualidade da atenção às pessoas com hanseníase na rede pública de saúde.** Hansenologia Internationalis. v. 38, n. 1-2, p. 26-36, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Estratégia Global para Hanseníase 2016-2020: Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase.** Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/1/9789290225201-pt.pdf>>. Acesso em: 20/03/2019.

CAPÍTULO 4

CASOS DE TÉTANO ACIDENTAL NO MUNICÍPIO DE SOBRAL, CE, DE 2013 A 2017

Data de aceite: 01/09/2020

Mariana Augusta Araújo de Amorim Medeiros
Centro Universitário UNINTA
Sobral- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1888203564463138>

Ana Beatriz Gomes Santiago
Centro Universitário UNINTA
Sobral- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1640213132975521>

Anne Karolynne Martins de Alencar
UNINASSAU
Recife- Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/7506861759930608>

Emanuella de Oliveira Coriolano
Centro Universitário UNINTA
Sobral- Ceará

Kauany Sousa Aguiar
Centro Universitário UNINTA
Sobral- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/8365084054343849>

Lissa Rosário Medeiros de Araújo
Centro Universitário UNINTA
Sobral- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3918378644894530>

Marina Uchôa de Alencar
Centro Universitário UNINTA
Sobral- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/6971243105246138>

Milla Rolim Carneiro
Centro Universitário UNINTA

Sobral- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/6446473603938122>

Naiara Ferro de Araújo
Centro Universitário UNINTA
Sobral- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/7050865681870434>

Natália Abreu Silva Vieira
Centro Universitário UNINTA
Sobral- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/5640472228277996>

Roberclaudia Andrade Nantua de Oliveira
Centro Universitário Unichristus
Fortaleza- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/7275136836379124>

Roberta Lomonte Lemos de Brito
UNINTA
Sobral- Ceará
<http://lattes.cnpq.br/6229821847477498>

RESUMO: Introdução: O tétano é uma doença de notificação compulsória aguda, não contagiosa, causada por exotoxinas produzidas por *Clostridium tetani*, um bacilo Gram-positivo anaeróbico, formador de endósporos que podem permanecer viáveis no solo durante um longo período de tempo, tendo como reservatórios: pele, fezes, terra, poeira das ruas e trato gastrointestinal de animais. A doença pode ser classificada em acidental ou neonatal. O tétano acidental ainda é uma doença frequente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Sua letalidade varia nos diferentes estudos, dependendo da faixa etária do paciente,

gravidade da forma clínica, tipo de ferimento na porta de entrada, duração dos períodos de incubação e de progressão, presença de complicações respiratórias, hemodinâmicas, renais e infecciosas, local onde é tratado e qualidade da assistência prestada, dentre outros. Os principais sinais e sintomas do tétano são: trismo, disfagia, hipertonia da musculatura facial da mímica, repuxamento das narinas e da comissura labial (ocasionando o riso sardônico), comprometimento da musculatura cervical e alterações respiratórias que podem levar o acometido ao óbito. **Objetivos:** Analisar a ocorrência dos casos de tétano acidental no município de Sobral no período de 2013 a 2017. **Metodologia:** Trata-se de estudo epidemiológico quantitativo, nos quais as informações sobre a ocorrência por ano de notificação, sexo, faixa etária e evolução dos casos de tétano acidental no município de Sobral, Ceará, foram recuperados por meio de acesso a lista de doenças de notificação compulsória no site do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN-NET) que pertence ao Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). O período de busca dos casos foram: janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Os dados coletados são de domínio público, desta forma, por se tratar de uma pesquisa com dados secundários não foi necessária a submissão do estudo em Comitê de Ética em Pesquisa ou Comissão Científica Local de acordo com Resolução nº 510 de 2016 do Conselho Nacional de Saúde. **Resultados:** No período estudado foram notificados nove casos de tétano acidental em Sobral, CE, não sendo registrado nenhum caso no ano de 2013 (0/9), em 2014 foram notificados 44% (4/9) casos, em 2015 um total de 22% (2/9), em 2016 apenas 11% (1/9) e em 2017 ocorreram 22% (2/9). Desses nove casos, 89% (8/9) estiveram ligados ao sexo masculino e 11% (1/9) ao feminino. De acordo com a faixa etária, 11% (1/9) dos casos foram registrados em crianças de cinco a nove anos, 22% (2/9) em pessoas de 20 a 39 anos, 44% (4/9) nos indivíduos de 40 a 59 anos, 22% (2/9) em idosos de 60 a 69 anos. Segundo a evolução dos casos, 44% (4/9) tiveram cura, 33% (3/9) não tiveram a evolução informada e 22% (2/9) morreram devido ao tétano acidental. **Considerações finais:** A maioria das evidências disponíveis para o manejo do tétano vem de relatos anedóticos e séries de casos. Esse é o primeiro estudo sobre o tétano acidental em Sobral, CE, de janeiro de 2013 a dezembro de 2017 e foi possível observar que a população mais suscetível era do sexo masculino, com faixa etária correspondente à da população economicamente ativa. A maioria dos casos evoluiu para cura e a letalidade da doença no município estudado foi de 22%. Além disso, foi verificado que o maior número de notificações ocorreu no ano de 2014. A baixa ocorrência do tétano acidental se deve a imunização, visto que se trata de doença que pode ser prevenida pela vacina DTP, mesmo assim, ainda é frequente em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, com uma letalidade extremamente elevada.

PALAVRAS - CHAVE: bacilo; *Clostridium tetani*; endósporo; tetania.

CASES OF ACCIDENTAL TETANUS IN THE MUNICIPALITY OF SOBRAL, CE, FROM 2013 TO 2017

ABSTRACT: Introduction: Tetanus is an acute, non-contagious disease of compulsory notification caused by exotoxins produced by *Clostridium tetani*, an anaerobic Gram-positive bacillus, an endospore-forming disease that can remain viable in the soil for a long period of time, having as reservoirs: skin, feces, earth, street dust and gastrointestinal tract of animals.

The disease can be classified as accidental or neonatal. Accidental tetanus is still a frequent disease in underdeveloped and developing countries. Its lethality varies in the different studies, depending on the age group of the patient, severity of the clinical form, type of injury at the entrance door, duration of incubation and progression periods, presence of respiratory, hemodynamic, renal and infectious complications, place where it is treated and quality of care provided, among others. The main signs and symptoms of tetanus are: trismus, dysphagia, hypertonia of the facial musculature of the mime, pull of the nostrils and labial commissure (causing sardonic laughter), impairment of the cervical musculature and respiratory alterations that can lead to death. **Objectives:** To analyze the occurrence of cases of accidental tetanus in the municipality of Sobral in the period from 2013 to 2017. **Methodology:** This is a quantitative epidemiological study, in which information on the occurrence by year of notification, gender, age group and evolution of cases of accidental tetanus in the municipality of Sobral, Ceará, was retrieved through access to the list of diseases of compulsory notification on the website of the Notifiable Diseases Information System (SINAN-NET) that belongs to the Informatics Department of the Unified Health System (DATASUS). The search period for the cases were: January 2013 to December 2017. The data collected are in the public domain, so because it is a research with secondary data it was not necessary to submit the study to the Research Ethics Committee or Local Scientific Committee according to Resolution No. 510 of 2016 of the National Health Council. **Results:** In the period studied, nine cases of accidental tetanus were reported in Sobral, EC, with no cases registered in 2013 (0/9), in 2014 44% (4/9) cases were reported, in 2015 a total of 22% (2/9), in 2016 only 11% (1/9) and in 2017 there were 22% (2/9). Of these nine cases, 89% (8/9) were male and 11% (1/9) female. According to the age group, 11% (1/9) of the cases were recorded in children aged five to nine years, 22% (2/9) in people aged 20 to 39 years, 44% (4/9) in individuals aged 40 to 59 years, 22% (2/9) in elderly aged 60 to 69 years. According to the evolution of the cases, 44% (4/9) had cure, 33% (3/9) did not have the evolution reported and 22% (2/9) died due to accidental tetanus. **Final considerations:** Most of the evidence available for tetanus management comes from anecdotal reports and case series. This is the first study on accidental tetanus in Sobral, CE, from January 2013 to December 2017 and it was possible to observe that the most susceptible population was male, with an age group corresponding to that of the economically active population. Most cases evolved to cure and the lethality of the disease in the municipality studied was 22%. In addition, it was verified that the highest number of notifications occurred in 2014. The low occurrence of accidental tetanus is due to immunization, since it is a disease that can be prevented by the DTP vaccine, even so, it is still frequent in underdeveloped and developing countries, with an extremely high lethality.

KEYWORDS: bacillus; Clostridium tetani; endospore; Tetany.

REFERÊNCIAS

LISBOA, Thiago et al . Diretrizes para o manejo do tétano acidental em pacientes adultos. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 394-409, Dec. 2011.

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2011000400004&lng=en&nrm=iso>. access on 03 June 2020.

SILVA, Danielle Maria da. O tétano como doença de base para disfagia. **Rev. CEFAC**, São Paulo , v. 12, n. 3, p. 499-504, June 2010 .

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-18462010000300018&lng=en&nrm=iso>. access on 03 June 2020.

CAPÍTULO 5

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS E NÃO INFECCIOSAS NO PRIMEIRO ANO PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 02/06/2020

Tamíres Hillesheim Mittelmann

Universidade Federal da Fronteira Sul
Chapecó - Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/7584106577279798>

Édina Starck

Universidade Federal da Fronteira Sul
Chapecó - Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/1964113887569402>

Lucas Rosa Nakalski

Universidade Federal da Fronteira Sul
Chapecó - Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/4303123779387188>

Marcos Vinicius Perez Lovatto

Universidade Federal da Fronteira Sul
Chapecó - Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/0935670767981217>

Débora Tavares de Resende e Silva

Universidade Federal da Fronteira Sul
Chapecó - Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/6093255618062496>

RESUMO: A Doença Renal Crônica pode evoluir para Insuficiência Renal Crônica, tornando-se necessária uma terapia de substituição renal. A melhor opção é o transplante renal por promover maior sobrevivência e qualidade de vida. Entretanto, as infecções e demais agravos desenvolvidos no período pós-transplante renal são comuns e representam uma importante

causa de morbimortalidade. Com base nisso, o objetivo deste estudo é o de estabelecer a prevalência de complicações infecciosas e agravos em saúde durante o primeiro ano de transplante renal e o perfil dos transplantados no município de Chapecó/SC. Em relação aos métodos, o estudo é longitudinal, retrospectivo e descritivo, realizado a partir da análise de 87 prontuários de receptores de transplante renal durante o primeiro ano de acompanhamento. Os transplantes ocorreram entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017. Como resultado, eventos infecciosos foram observados em 49 pacientes (56,3%), sendo que os mais frequentes foram infecção do trato urinário inferior (48,4%), infecção do trato urinário superior (11,6%), infecção de vias aéreas superiores (9,5%) e infecção do trato gastrointestinal (6,3%). Os principais agentes etiológicos encontrados foram *Escherichia coli* e citomegalovírus (CMV). Ademais, 55 pacientes (63,2%) desenvolveram agravos no primeiro ano, sendo diabetes mellitus o principal (17,2%). Assim, complicações infecciosas e não infecciosas apresentam prevalência elevada no primeiro ano de acompanhamento após o transplante.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência renal crônica; Transplante de Rim; Infecções; Diabetes Mellitus; Hipertensão.

INFECTIOUS AND NON-INFECTIOUS COMPLICATIONS IN THE FIRST YEAR POST RENAL TRANSPLANTATION

ABSTRACT: Chronic Kidney Disease can progress to Chronic Renal Insufficiency, making

renal replacement therapy necessary. The best option is kidney transplantation as it promotes greater survival and quality of life. However, infections and other conditions developed in the post-transplant period are common and represent an important cause of morbidity and mortality. Based on this, the objective of this study is to establish the prevalence of infectious complications and health problems during the first year of kidney transplantation and the profile of transplant recipients in the city of Chapecó/SC. Regarding the methods, the study is longitudinal, retrospective and descriptive, performed based on the analysis of 87 kidney transplant recipients' records during the first year of follow-up. Transplants occurred between January 2013 and December 2017. As a result, infectious events were observed in 49 patients (56.3%), the most frequent being lower urinary tract infection (48.4%), upper urinary tract infection (11.6%), upper airway infection (9.5%) and gastrointestinal tract infection (6.3 %). The main etiologic agents found were *Escherichia coli* and cytomegalovirus (CMV). In addition, 55 patients (63.2%) developed injuries in the first year, with diabetes mellitus being the main one (17.2%). Thus, infectious and non-infectious complications have a high prevalence in the first year of follow-up after transplantation.

KEYWORDS: Renal Insufficiency, Chronic; Kidney Transplantation; Infections; Diabetes Mellitus; Hypertension.

1 | INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostase do corpo humano. No entanto, quando sua função é diminuída, ocorre desequilíbrio deste e de outros órgãos. À perda de função progressiva dos rins, dá-se o nome de Doença Renal Crônica (DRC), definida pela alteração na taxa de filtração glomerular e/ou presença de lesão parenquimatosa mantidas por pelo menos três meses (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Assim, como forma de substituição e tratamento da função renal, tem-se a diálise peritoneal, a hemodiálise e o transplante renal. Este último está associado à maior sobrevivência e qualidade de vida (KIHARA et al., 2016; GOPALAKRISHNAN et al., 2019). Desde o seu estabelecimento, o número de transplantes renais no Brasil aumentou de 920, em 1988, para 6.283, em 2019 (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ORGÃOS, 2020; VALTER DURO GARCIA, 2017).

Ainda que o transplante renal possua inúmeros benefícios, as complicações infecciosas são uma causa importante de morbidade e mortalidade em seus receptores (TAMINATO et al., 2015). Nesse sentido, a infecção pós transplante é a segunda causa de morte entre pacientes portadores de Insuficiência Renal Crônica (IRC), representando aproximadamente 14% dos óbitos e 49 a 80% das complicações (SIVIERO, MACHADO, CHERCHIGLIA, 2014; TAMINATO et al., 2015). Diversos fatores de risco relacionados com complicações infecciosas estão presentes após o transplante renal, destacando-se a necessidade de utilização permanente de terapia imunossupressora (MANFRO; NORONHA; SILVA FILHO, 2004; PESTANA, 2002).

Além das complicações infecciosas, diversos agravos podem ser desenvolvidos no

período pós-transplante renal. Como destaque, tem-se diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperparatireoidismo, policitemia, linfocele, disfunção do enxerto, bem como rejeição (SETZ; PEREIRA; NAGANUMA, 2005). Grande parte dessas condições possui relação com o uso de imunossupressores, como os inibidores de calcineurina e os inibidores do mTOR (TIZO, MACEDO, 2015; VOORA; ADEY, 2019).

Considerando que as infecções pós-transplante renal, as doenças desenvolvidas neste período e a rejeição são complicações importantes, que podem levar à morbidade e/ou à morte, faz-se necessário verificar a ocorrência dos distúrbios desencadeados até um ano após o transplante. Afinal, através da identificação das complicações, é possível entender a sua origem a fim de alterar o panorama encontrado hoje. Nesse contexto, o objetivo do estudo é descrever o perfil dos pacientes transplantados renais, estabelecer a prevalência de complicações infecciosas, de doenças crônicas e de rejeição após o primeiro ano de transplante renal no município de Chapecó/SC.

2 | MÉTODOS

Estudo longitudinal, retrospectivo e descritivo que analisou prontuários de 87 receptores de transplantes renais realizados entre janeiro de 2013 a dezembro de 2017, na Clínica Renal do Oeste, referência do oeste catarinense. O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa da UFFS (protocolo de nº 88518818.3.0000.5564). Ademais, foi utilizado o Termo de Confidencialidade dos Dados, o qual foi elaborado respeitando os preceitos éticos em pesquisa.

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos. Analisou-se a presença, o número, o agente etiológico e o sítio dos episódios infecciosos no primeiro ano de acompanhamento após o transplante. Ressalta-se que foram consideradas infecções, as doenças causadas por fungos, bactérias, vírus e protozoários que foram relatadas no prontuário eletrônico. Ainda se verificou o tipo de doador, gênero, idade, doenças desenvolvidas após o transplante e rejeição. Excluíram-se os pacientes submetidos a re-transplante renal ou que vieram à óbito ou que desistiram da pesquisa ou que não possuíam dados no prontuário eletrônico.

Para a análise estatística, foi utilizado o programa Excel para organização do banco de dados e execução de estatísticas descritivas. Desse modo, foram calculadas médias, porcentagens e desvio-padrão quando apropriados.

3 | DESENVOLVIMENTO

3.1 Caracterização dos pacientes transplantados

Dos 87 pacientes, 65,5% eram do sexo masculino. O perfil observado no grupo, onde há predomínio do sexo masculino, é o mesmo do que é encontrado na literatura

correspondendo a aproximadamente 60% dos transplantes renais (CHERCHIGLIA et al., 2010; GOŁĘBIEWSKA et al., 2011; GOŁĘBIEWSKA, 2014; STUDART et al., 2019).

A média de idade observada foi de $47 \pm 13,7$ anos, o que é inferior a média de idade da Região Sul do Brasil (55 anos) (CHERCHIGLIA et al., 2010). No entanto, é semelhante a países como a Polônia ($46,4 \pm 14$ anos), Espanha ($49,4 \pm 13$ anos) e Grécia (46 ± 14 anos) (GOŁEBIEWSKA et al., 2011; SACRISTÁN et al., 2013; KOSMADAKIS et al., 2013).

Observou-se que 77% dos enxertos eram do tipo doador falecido, seguidos por vivo relacionado (18,4%) e vivo não relacionado (4,6%). No Brasil, no mesmo período da análise, os transplantes com doadores falecidos somaram 77,6% do total de casos, sendo semelhante ao encontrado no estudo. Já em Santa Catarina, os transplantes renais do tipo doador falecido correspondem a 89,9%, acima da média nacional (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, 2019).

3.2 Infecção no primeiro ano pós-transplante

As complicações infecciosas estão relacionadas a um aumento significativo na morbidade e mortalidade após o transplante renal, sendo esta a complicação mais comum (ANASTASOPOULOS et al., 2015). Estão relacionadas a diversos fatores de risco presentes desde o início da DRC até o período pós transplante (SOUSA et al., 2010). Dentre o grupo analisado, os processos infecciosos ocorreram em 56,3% dos pacientes, semelhante a diversos estudos do Brasil e do mundo (SOUSA et al., 2010; YALCI et al., 2015; ADAMSKA et al., 2015; GOPPALAKEISHNAN et al., 2019; SANTOS et al., 2020).

A média de idade do grupo que apresentou pelo menos um processo infeccioso no primeiro ano após transplante foi de 44 ± 15 anos diferentemente do que fora observado por Sousa et al. (2010) em que os pacientes com episódios infecciosos eram os que possuíam maior faixa etária. Além disso, os pacientes com enxerto de doador falecido apresentaram a maior taxa de infecção do grupo em questão, com 77,6% dos casos. Taminato *et al.*, (2015) citam os receptores de rim de doador falecido apresentam 20% maior risco para o desenvolvimento de infecções. Há de se considerar uma associação, significativa, entre o risco de desenvolvimento de processos infecciosos após o transplante renal e o enxerto do tipo falecido (SOUSA et al., 2010; LORES, ECKER, LAVARDA, 2019).

A necessidade da utilização permanente de terapia imunossupressora e sua modulação estão relacionadas, também, com a incidência e severidade dos eventos infecciosos. Esta relação encontra-se aumentada nos primeiros meses após o transplante, onde o risco de rejeição é também maior (PESTANA, 2002; MANFRO; NORONHA; SILVA FILHO, 2004).

Observa-se na literatura o predomínio das infecções hospitalares, principalmente as localizadas no trato urinário e na ferida cirúrgica, nos primeiros meses após o transplante renal. Já entre o segundo e o sexto mês, a ocorrência das infecções oportunistas causadas por agentes virais e fúngicos torna-se superior. Sendo que, no sexto mês, predominam

as infecções de origem na comunidade. (PESTANA, 2002; MANFRO; NORONHA; SILVA FILHO, 2004; SNYDMAN, 1999). Tem-se assim que, as principais fontes de agentes infecciosos são microrganismos endógenos do receptor, do próprio enxerto ou do meio ambiente (DANTAS, 2015).

Os agentes etiológicos dos processos infecciosos foram possíveis de identificação em 43,7% dos casos (Tabela 1). Dentre eles, as bactérias foram o subgrupo de maior ocorrência com 21,88% dos episódios infecciosos, sendo a *E. coli sp.* responsável por 47,6% de todas as infecções causadas por bactérias. Para Adamska *et al.* (2015) as infecções bacterianas são influenciadas, principalmente, pelas condições apresentadas pelo receptor do transplante nos primeiros meses, como a internação prolongada, a diminuição da depuração precoce da creatinina e o aumento do risco de reoperação. Além disso, relaciona-se o predomínio da *E. coli sp.* devido a seus fatores de virulência (SOUZA e OLSBURGH, 2008).

Os vírus, por sua vez, foram responsáveis por 15,62% dos episódios, sendo o *Citomegalovírus* (CMV) responsável por 60,2% das infecções virais. O CMV é o microrganismo mais importante das infecções causadas por vírus em pacientes após transplante. A transmissão ocorre através do enxerto de um doador ou, também, por meio da transfusão de produtos sanguíneos. Além disso, observa-se uma frequente reativação deste vírus, causa mais frequente de infecção ativa por CMV (DANTAS, 2015).

Tipos de microrganismos	N	%
Bactérias	21	21,88%
Vírus	15	15,62%
Protozoário	2	2,08%
Fungos	4	4,17%
Não identificados	54	56,3%

Tabela 1. Agentes infecciosos
Fonte: OS AUTORES (2020).

Com relação aos sítios de infecção, o Trato Urinário Inferior foi responsável por 48,4% das infecções do grupo em estudo. Seguido por Trato Urinário Superior (11,6%), Vias aéreas superiores (9,5%) e Trato Gastrointestinal (6,3%). As Infecções do Trato Urinário Inferior (ITU) são de ocorrência comum entre os transplantados renais, apresentando prevalência variável de 7% a 80% dependendo da região geográfica (HOLLYER e ISON, 2018). Além disso, são apresentadas com maior frequência no primeiro ano após o transplante e se tornam recorrentes, a partir de um primeiro evento (KORAYEM *et al.*, 2018; TEKKARIŞMAZ *et al.*, 2019).

3.3 Complicações não infecciosas no primeiro ano pós-transplante

O total de 55 pacientes (63,2%) desenvolveu algum agravo não infeccioso durante o primeiro ano de pós-transplante. Todos os agravos estão listados na Tabela 2.

Tipos de agravos	N	%
Diabetes mellitus	15	17,2%
Proteinúria	10	11,5%
Hipertensão	09	10,3%
Policitemia	09	10,3%
Linfocele	08	9,2%
Intolerância à glicose	08	9,2%
Hipercalcemia	05	5,7%
Hiperparatireoidismo secundário	04	4,6%
Gota	03	3,4%
Dislipidemia	03	3,4%
Cardiopatía isquêmica	02	2,3%
Poliglobulia	02	2,3%
Anemia	02	2,3%
Angina	02	2,3%
Outros	13	14,9%

Tabela 2. Agravos

Fonte: OS AUTORES (2020).

O uso de terapia imunossupressora é uma das principais causas destes agravos. Neste contexto, os inibidores de calcineurina, particularmente a ciclosporina, estão associados à gota e hiperlipidemia. Já a utilização de esteróides em altas doses pode levar à osteoporose, hiperlipidemia, intolerância à glicose, etc. Por fim, os inibidores do mTOR, como o sirolimus, são ligados ao comprometimento da cicatrização, desenvolvimento de linfocele, atraso na recuperação da necrose tubular aguda, proteinúria, hiperlipidemia, trombocitopenia, pneumonia, diarreia, entre outros. Complicações cardiovasculares como cardiopatía isquêmica também estão associadas aos imunossupressores (MAGOHA; NGUMI, 2001; VOORA; ADEY, 2019). De todos os agravos citados, diabetes mellitus, hipertensão, policitemia e linfocele mostraram maior correlação com o transplante renal na literatura (VOORA; ADEY, 2019).

3.3.1 Diabetes Mellitus

A diabetes pós-transplante é definida a partir do momento que ocorre a identificação de diabetes em pacientes já transplantados, sendo possível identificar em cerca de 20% a 30%, isto é, apresenta elevada incidência no primeiro ano após o transplante. Existem fatores que contribuem cada vez mais para o aumento no número de diabetes em pacientes

pós-transplantados, como: população com a idade mais avançada realizando o transplante e aumento da prevalência de pacientes que apresentam quadro de obesidade (DUBOIS-LAFORGUE, 2017; PAEK et al., 2019).

No que se refere à etiologia de seu desenvolvimento, as drogas imunossupressoras possuem papel importante. Nesse contexto, inibidores da calcineurina, em especial o tacrolimus, podem causar toxicidade nas ilhotas pancreáticas (VOORA; ADEY, 2019). Por conta disso, alguns desses pacientes se beneficiam com a mudança para ciclosporina (WEBSTER et al., 2005). Ademais, os corticoides também possuem efeito diabotogênico (MAGOHA; NGUMI, 2001).

A incidência de diabetes durante o primeiro ano de acompanhamento após o transplante no nosso estudo foi de 17,2%. Paek *et al.* (2019) realizaram um estudo de coorte na Coreia com 723 pacientes, destes 85 (11%) foram diagnosticados com diabetes pós-transplante. Em um estudo realizado no Paquistão com 191 indivíduos foi possível identificar uma incidência de 15,8% (MOHAMMAD et al., 2018).

De maneira análoga, Okumi *et al.* em 2016, no Japão, analisaram 849 transplantados renais e observaram diabetes pós-transplante em 15,1% dos casos. Mollar-puchades *et al.* em 2009 observaram uma frequência de 12,8% em 920 transplantados renais na Espanha. Dados como esses demonstram que a incidência de diabetes pós-transplante no Oeste de Santa Catarina é similar à observada em outros países do mundo.

3.3.2 Hipertensão

Hipertensão após o transplante é comum e, em muitos casos, deve-se a medicações como glicocorticóides, inibidores da calcineurina e à rejeição do aloenxerto (MAGOHA; NGUMI, 2001). Nesse contexto, os inibidores da calcineurina podem causar hipertensão e retenção de sódio por vários mecanismos, incluindo estimulação direta da reabsorção de cloreto de sódio, ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, ativação do sistema nervoso simpático e diminuição da produção de óxido nítrico (VOORA; ADEY, 2019).

Em nosso estudo, foi possível identificar uma incidência de 10,3% em paciente que realizaram o transplante renal. Comparativamente, encontramos no estudo de coorte retrospectiva de Schlickmann (2012) no estado do Rio Grande do Sul, incidência de 9,3% nos 150 pacientes avaliados. Em outro, realizado na Índia com 562 pacientes, observou-se frequência de 8,2% (KAUL et al., 2010). Desse modo, percebe-se similaridade na incidência entre o estudo realizado em Santa Catarina com os demais dados encontrados.

3.3.3 Policitemia

A policitemia, usada como sinônimo de eritrocitose, é definida como aumento na quantidade de células vermelhas no sangue, evidenciado pelo aumento do hematócrito, da concentração de hemoglobina ou da contagem de eritrócitos. Embora o mecanismo

fisiopatológico exato ainda esteja sendo definido, muitos autores acreditam que a secreção persistente de eritropoietina (EPO) pelo rim nativo retido desempenha um papel central (VLAHAKOS et al., 2003).

A incidência de policitemia encontrada em nossa análise foi de 10,3%. No estudo realizado por Davis (1987), em Londres com 59 pacientes, a incidência de policitemia foi de 11,8%, próxima da encontrada por nós. Em outra pesquisa, foram avaliados 1655 receptores de transplante renal, sendo identificada uma incidência de 9,6% (BASRI et al., 2007). De forma semelhante, Vlahakos *et al.* (2003) demonstraram incidência de 10% a 15% de casos de eritrocitose pós-transplante.

3.3.4 Linfocele

A formação de linfocele após o transplante renal é uma complicação frequente que causa dor, perda secundária do enxerto, reinternações e reoperações. Uma de suas causas é o uso de inibidores do mTOR para a imunossupressão (VOORA; ADEY, 2019). É geralmente assintomática e identificada incidentalmente na ultrassonografia. Todavia, podem afetar a função do enxerto por pressão direta no rim, ou compressão da vasculatura do ureter. Além disso, pode ocorrer edema ipsilateral da perna ou genital e trombose venosa profunda (MIHALJEVIC et al., 2017).

A incidência de linfocele varia de 0,6 a 51%, sendo a maioria em torno de 12% (HEER et al., 2017; MIHALJEVIC et al., 2017; ZIITEK et al., 2007). Esse valor é próximo ao encontrado em nosso estudo, 9,2%. Tendo isso em vista, a patogênese, o diagnóstico e a terapia das linfoceles são pontos importantes no pós-operatório de pacientes que realizaram transplante renal. Isso porque o atraso no diagnóstico e tratamento tardio podem levar à disfunção do enxerto (MIHALJEVIC et al., 2017).

3.3.5 Rejeição

A rejeição pós-transplante renal é uma das complicações mais temidas, por ter grande potencial de levar à perda do enxerto e, conseqüentemente, à necessidade de re-transplante. Nesse contexto, é o grande obstáculo no que se refere à preservação do enxerto. Isso porque o transplante de tecidos ou células de um doador que difere geneticamente do receptor do enxerto induz uma resposta imune no receptor contra aloantígenos do enxerto do doador. Se não for controlada, essa resposta destrói o enxerto (NANKIVELL; ALEXANDER, 2010).

Uma variedade de mecanismos efetores participa da rejeição do aloenxerto. Os mais comuns são baseados em reações mediadas por células e por anticorpos. Acredita-se que fatores como o status imunológico do receptor, a presença de anticorpos anti-HLA pré-formados e o tipo de tecido de transplante possam interferir na determinação do principal mecanismo no processo de destruição do enxerto. Com base nos critérios clínicos,

histopatológicos e moleculares, a rejeição de rim de aloenxerto pode ser classificada nos seguintes tipos: rejeição hiperaguda, rejeição aguda e nefropatia crônica (SÁ; LEAL; ROSA, 2016).

A rejeição aguda (RA) é caracterizada por ser mediada por anticorpos ou células T, ocorrendo com mais frequência nos primeiros 3 meses. Ambos os tipos podem se apresentar isolados ou concomitantemente. Aproximadamente 90% dos episódios são predominantemente mediados por células T. A classificação de Banff descreve os critérios para caracterizar as amostras de biópsia de acordo com um escore de gravidade (IA, IB, IIA, IIB e III) (SÁ; LEAL; ROSA, 2016).

Nas décadas de 1970 e 1980, pelo menos um episódio de RA ocorria em mais de 50% dos pacientes transplantados, configurando a principal causa de perda do enxerto, com grave limitação à sobrevida em longo prazo (HARIHARAN et al., 2000). Com os protocolos de imunossupressão mais recentes, foi possível reduzir a sua incidência, alcançando-se, em alguns estudos, taxas de 13 a 15% (MILLER et al., 2000; MOURA et al., 2009; NANKIVELL; ALEXANDER, 2010).

Em nosso estudo, 3,4% dos pacientes desenvolveram rejeição do enxerto, sendo todas agudas e mediadas por células T com a seguinte subdivisão: IA, IB e IIA (todos na mesma proporção). Em nenhum dos casos o enxerto foi perdido. A baixa prevalência pode ser explicada pelos avanços na terapia imunossupressora. Nesse contexto, a introdução da imunossupressão por meio dos inibidores da calcineurina na década de 1980 e uma melhor correspondência imunológica dos receptores com os doadores mudaram o caráter da rejeição aguda (NANKIVELL; ALEXANDER, 2010).

Foi encontrada uma incidência de RA de 18,8%, com frequência de episódios de RA celular de 14,9% (70%) em estudo realizado em São Paulo com 121 pacientes usando protocolos que visavam o diagnóstico precoce. Todos com RA celular reverteram a função do enxerto após o tratamento, com sobrevida do enxerto, em um ano, de 100%, assim como visto em nossa pesquisa (MOURA et al., 2009). Em outro estudo, desenvolvido na mesma instituição, alguns anos antes, a incidência foi da ordem de 9% (MOURA et al., 2006). O aumento na taxa de RA demonstrada neste estudo ocorreu devido ao aumento no número de diagnósticos de rejeição molecular aguda (MOURA et al., 2009). É importante ressaltar que utilizaram pacientes transplantados de rim com doador falecido. Isso pode explicar a maior incidência de rejeição nestes estudos, quando comparado com o nosso.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, buscou-se estabelecer a prevalência das complicações infecciosas e não infecciosas durante o primeiro ano após o transplante em um único centro. Diante disso, concluímos que ambas são muito incidentes nesse período. As mais prevalentes no grupo em estudo foram ITU, diabetes, hipertensão, policitemia e linfocele. Como principais

agentes etiológicos das infecções, *E. coli* e CMV. As complicações após o transplante renal são importantes causas de morbimortalidade e, por isso, é importante entender o seu padrão de prevalência a fim de identificá-las e tratá-las de forma precoce.

REFERÊNCIAS

ADAMSKA, Z. *et al.* Bacterial Infections in Renal Transplant Recipients. **Transplant Proc**, [s.l.], v. 47, n. 6, p. 1808-1812, jul. 2015.

ANASTASOPOULOS, N. A. *et al.* The Spectrum of Infectious Diseases in Kidney Transplantation: A Review of the Classification, Pathogens and Clinical Manifestations. **In Vivo**, Grécia, v. 4, n. 29, p. 415-422, jun. 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE E ÓRGÃOS. **Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. 2019**. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>. Acesso em: 20 maio 2020.

BASRI, N. *et al.* Eritrocitose pós-transplante em receptores de transplante renal no Jeddah Kidney Center, Reino da Arábia Saudita. **Exp Clin Transplant**, Reino da Arábia Saudita, v. 5, n. 1, p. 607-609, jun. 2007.

BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev Ass Med Bras**, [s.l.], v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.

CHERCHIGLIA, M. L. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. **Rev Saúde Pública**, [s.l.], v. 44, n. 4, p. 639-649, ago. 2010.

DANTAS, S. R. P. E. **Infecções hospitalares bacterianas em adultos receptores de transplante renal do Hospital das Clínicas – UNICAMP**. 2005. 152 p. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Unicamp, São Paulo, 2015.

DAVIS, H. P. Pathology Prize Evening Polycythaemia following Renal Transplantation. **J R Soc Med**, v. 80, n. 8, p. 475-476, 1987.

DUBOIS-LAFORGUE, D. Diabète post-transplantation rénale. **Nephrol. Ther.**, [s.l.], v. 13, p. 137-146, abr. 2017.

GOŁĘBIEWSKA, J. *et al.* Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients. **Transplant Proc**, [s.l.], v. 43, n. 8, p. 2985-2990, out. 2011.

GOLEBIEWSKA, J. E.; DEBSKA-ŚLIZIEŃ, A.; RUTKOWSKI, B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. **Clin Transplant**, [s.l.], v. 28, n. 11, p. 1263-1270, 15 out. 2014.

GOPALAKRISHNAN, V. *et al.* Infection is the chief cause of mortality and non-death censored graft loss in the first year after renal transplantation in a resource limited population: a single centre study. **Nephrology**, [s.l.], v. 24, n. 4, p. 456-463, 27 mar. 2019.

- HARIHARAN, S. *et al.* Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. **N Engl J Med**, v. 342, n. 9, p. 605-612, 2000.
- HEER, M. K. *et al.* Functional significance and risk factors for lymphocele formation after renal transplantation. **Anz Journal Of Surgery**, [s.l.], v. 88, n. 6, p. 597-602, 21 dez. 2017.
- HOLLYER, I.; ISON, M. G. The challenge of urinary tract infections in renal transplant recipients. **Transpl Infect Dis**, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 128-128, 25 jan. 2018.
- KAUL, A. *et al.* Spectrum of hypertension in post transplant. **Japi**, [s.l.],v. 58, p. 221-224, abr. 2010.
- KIHARA, Y. *et al.* Study of cadaveric kidney transplantation: a single center experience. **Transplant Proc**, [s.l.], v. 48, n. 3, p. 725-728, abr. 2016.
- KOSMADAKIS, G. *et al.* Infectious Complications in the First Year Post Renal Transplantation. **Transplant Proc**, [s.l.], v. 45, n. 4, p. 1579-1583, maio 2013.
- KORAYEM, G. B. *et al.* Recurrence of urinary tract infections and development of urinary-specific antibiogram for kidney transplant recipients. **J Glob Antimicrob Re**, v. 12, p. 119-123, 2018.
- LORES, J. C.; ECKER, R.; LAVARDA, S. C. S. Transplante renal: relacionando tipo de enxerto e tempo de isquemia. **Rev. enferm.**, p. 1405-1411, 2019.
- MAGOHA, G. A. O.; NGUMI, Z. W. W. Renal transplantation during the twentieth century: A review. **East Afr Med J**, v. 78, n. 6, p. 317-321, 2001.
- MANFRO, R.; NORONHA, I.L.; SILVA FILHO, A.P. **Manual de Transplante Renal**. São Paulo: Manole, 2004.
- MIHALJEVIC, A. L. *et al.* Prophylaxis of lymphocele formation after kidney transplantation via peritoneal fenestration: a systematic review. **Transpl Int**, v. 30, n. 6, p. 543-555, 2017.
- MILLER, J. *et al.* Safety and efficacy of Tacrolimus in combination with Mycophenolato Mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 69, n. 5, p. 875-880, 2000.
- MOLLAR-PUCHADES, M.a. *et al.* Diabetes mellitus after kidney transplantation: Role of the impaired fasting glucose in the outcome of kidney transplantation. **J Endocrinol Invest**, Valencia, v. 3, n. 32, p. 263-266, mar. 2009.
- MOURA *et al.* Diagnóstico e tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpo no transplante renal: papel do C4d e da pesquisa de anticorpo específico contra o doador. **Einstein**, v. 7, n. 4, 2009.
- MOURA, L. R. *et al.* Effect of Thymoglobulin in graft survival and function 1 year after kidney transplantation using deceased donors. In: **Transplant proc**. Elsevier, 2006. p. 1895-1897.
- NANKIVELL, B. J.; ALEXANDER, S. I. Rejection of the Kidney Allograft. **N Engl J Med**, [s.l.], v. 15, n. 363, p. 1451-1462, 7 out. 2010.

- OKUMI, M. *et al.* Diabetes Mellitus Após Transplante de Rim em Pacientes Japoneses: Estudo do Consórcio Acadêmico do Japão sobre Transplante de Rim. **Int Urol Nephrol**, Tokyo, v. 3, n. 24, p. 197-204, abr. 2016.
- PAEK, J. H. *et al.* Incidence of Post-transplantation Diabetes Mellitus Within 1 Year After Kidney Transplantation and Related Factors in Korean Cohort Study. **Transplant Proc**, [s.l.], v. 51, n. 8, p. 2714-2717, out. 2019.
- PESTANA, J.O. Imunossupressão no transplante renal. **J Bras Transpl**, v.5, p. 19-45, 2002.
- SÁ, H.; LEAL, R.; ROSA, M. S. Renal transplant immunology in the last 20 years: a revolution towards graft and patient survival improvement. **Int Rev Immunol**, [s.l.], v. 36, n. 3, p. 182-203, 28 set. 2016.
- SACRISTÁN, P. G. *et al.* Predictive Factors of Infection in the First Year after Kidney Transplantation. **Transplant Proc**, [s.l.], v. 45, n. 10, p. 3620-3623, dez. 2013.
- SANTOS, A. C. V. *et al.* **Prevalência de Infecção do Trato Urinário após transplante renal no interior da Amazônia** In: SILVA NETO, Benedito Rodrigues da (org.). Dinâmica das doenças infecciosas. Ponta Grossa: Atena, 2020. Cap. 24. p. 195-204.
- SETZ, V. G.; PEREIRA, S. R.; NAGANUMA, M. O Transplante renal sob a ótica de crianças portadoras de insuficiência renal crônica em tratamento dialítico: estudo de caso. **Acta paul. enferm.**, vol.18, n.3, p.294-300, 2005.
- SCHLICKMANN, P. F. Hipertensão Arterial em Receptores de Transplante Renal na Infância: Prevalência e Fatores de Risco. **XI Salão de Iniciação Científica PUCRS**, Porto Alegre, v. 11, n. 1, p. 607, ago. 2012.
- SIVIERO, P. C. L.; MACHADO, C. J.; CHERCHIGLIA, M.L. Insuficiência renal crônica no Brasil segundo enfoque de causas múltiplas de morte. **Cad Saúde Colet**, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 75-85, mar. 2014.
- SNYDMAN, D. Infection in solid organ transplantation. **Transpl Infect Dis**, v. 1, p. 21-28, 1999.
- SOUZA, R. M.; OLSBURGH, J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. **Nat Rev Nephrol**, [s.l.], v. 4, n. 5, p. 252-264, 11 mar. 2008.
- SOUSA, S. R. *et al.* Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. **J Bras Nefrol**, [s.l.], v. 32, n. 1, p. 77-84, mar. 2010.
- STUDART, R. *et al.* Clinical and Immunological Assessment of Renal Transplant Recipients. **Rev Fund Care**, v. 11, n. 5, p. 1202-1207, 2019.
- TAMINATO, M. *et al.* Prevalence of infection in kidney transplantation from living versus deceased donor: systematic review and meta-analysis. **Rev Esc Enferm USP**, [s.l.], v. 49, n. 3, p. 502-507, jun. 2015.
- TEKKARIŞMAZ, N. *et al.* Risk Factors for Urinary Tract Infection After Kidney Transplant: A Retrospective Analysis. **Exp Clin Transplant**, 2019.

TIZO, J. M.; MACEDO, L. C. Principais complicações e efeitos colaterais pós-transplante renal. **Revista Uningá Review**, v. 24, n. 1, 2015.

VALTER DURO GARCIA (Brasil) (Ed.). **Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017)**. 4. ed. São Paulo: Abto, 2017. 104 p. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2017/rbt-imprensa-leitura-compressed.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2019.

VLAHAKOS, Demetrios V. *et al.* Posttransplant erythrocytosis. **Kidney Int**, [s.l.], v. 63, n. 4, p. 1187-1194, abr. 2003.

VOORA, S.; ADEY, D. B. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: core curriculum 2019. **Am J Kidney Dis.**, [s.l.], v. 73, n. 6, p. 866-879, jun. 2019.

WEBSTER, A. C. *et al.* Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. **Bmj**, [s.l.], v. 331, n. 7520, p. 810, 12 set. 2005.

YALCI, A. *et al.* Evaluation of Infectious Complications in the First Year After Kidney Transplantation. **Transplant Proc**, [s.l.], v. 47, n. 5, p. 1429-1432, jun. 2015.

ZIŁTEK, Z. *et al.* Lymphocele After Kidney Transplantation. **Transplant Proc**, [s.l.], v. 39, n. 9, p. 2744-2747, nov. 2007.

CAPÍTULO 6

DIVERTÍCULO DE ZENKER: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 19/06/2020

Mariana Carvalho Caleffi

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/0046944431160242>

Adriana Cristhian Cardoso Sobrinho

Universidade de Rio Verde – UniRV
Rio Verde - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/1252639708445493>

Ana Caroline Carvalho Prado

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/4701887477405725>

Ana Clara Honorato Chaves

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5971609587266713>

Ana Isabel Dalberto Simões

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/6920917935689736>

Eduardo Venancio Vasconcelos

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/8078923597157018>

Felipe Vaz de Paula

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde - GO
<http://lattes.cnpq.br/5383574657246944>

Jady Rodrigues de Oliveira

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/2709148387221545>

Larissa de Sousa Oliveira

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/3399619012655218>

Martha Carvalho de Freitas

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/4351155203422018>

Natália Martins Santos

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde - Goiás
<http://lattes.cnpq.br/7890569866452476>

Stéffany Ferreira

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde - GO
<http://lattes.cnpq.br/0275989489653384>

RESUMO: O Divertículo de Zenker é uma herniação da mucosa do esôfago através de uma área de fraqueza conhecida como “Triângulo Anatômico de Killian”. São usualmente assintomáticos e, na maioria das vezes, são descobertos durante avaliação de rotina. Afetam geralmente a população idosa com mais de 50 anos de idade, principalmente do sexo masculino. O exame contrastado com bário é o exame padrão que estabelece o diagnóstico, fornece informações sobre o tamanho, localização e caráter do revestimento da mucosa do divertículo.

Todavia, a endoscopia digestiva alta com biópsia e a manometria são uteis na investigação de possíveis comorbidades e na exclusão de malignidade. O tratamento é primariamente cirúrgico. O tamanho dos divertículos deve ser subjetivamente avaliado, sendo realizado diverticulopexia nos menores e diverticulectomia nos maiores. Alguns autores preconizam a abordagem endoscópica, afirmando que o procedimento é vantajoso. O objetivo do presente estudo foi informar sobre o diagnóstico e tratamento do divertículo de Zenker. Trata-se de um estudo descritivo, realizado por meio de um levantamento bibliográfico. A busca nas bibliotecas virtuais Scielo e PubMed resultaram em 10 trabalhos que satisfizeram aos critérios de inclusão na amostra de análise.

PALAVRAS-CHAVE: divertículo de zenker, gastroenterologia.

ZENKES'S DIVERTICULUM: FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT

ABSTRACT: Zenker's diverticulum is a herniation of the esophageal mucosa through an area of weakness known as the "Killian's Anatomical Triangle". They are usually asymptomatic and, in most cases, are discovered during routine evaluation. They generally affect the elderly population over 50 years of age, mainly males. The barium-contrast test is the standard test that establishes the diagnosis, provides information about the size, location and character of the lining of the diverticulum. However, upper gastrointestinal endoscopy with biopsy and manometry are useful in investigating possible comorbidities and in excluding malignancy. Treatment is primarily surgical. The size of the diverticula must be subjectively assessed, with diverticulopexy performed in the smallest and diverticulectomy in the largest. Some authors recommend the endoscopic approach, stating that the procedure is advantageous. The aim of the present study was to inform about the diagnosis and treatment of Zenker's diverticulum. This is a descriptive study, carried out through a bibliographic survey. The search in the virtual libraries Scielo and PubMed resulted in 10 studies that met the inclusion criteria in the analysis sample.

KEYWORDS: zenker's diverticulum; gastroenterology.

1 | INTRODUÇÃO

O Divertículo de Zenker ou divertículo faringoesofágico é definido como uma herniação da mucosa do esôfago através de uma área de fraqueza conhecida como "Triângulo anatômico de Killian", localizado entre o músculo cricofaríngeo e o músculo constritor da faringe. Também pode ser definido como falso divertículo porque envolve somente as camadas mucosa e submucosa do esôfago (Godinez-vidal, A. R. et al., 2018). Sua etiologia aparentemente está relacionada a uma disfunção no esfíncter superior do esôfago que não se abre adequadamente durante o momento da deglutição, gerando uma pressão elevada no interior da faringe (Andrade, A. C. et al., 2004). São usualmente assintomáticos e a maioria das vezes, são descobertos durante avaliação de rotina. Dentre a sintomatologia do divertículo de Zenker, incluem-se disfagia cervical, regurgitação, halitose, emagrecimento, vômitos, tumoração cervical, odinofagia, pirose e dor cervical

(Andreis, E. L. et al., 2001). Para auxiliar no ato da deglutição, os pacientes desenvolvem frequentemente várias manobras, incluindo limpar a garganta, tossir, ou aplicar pressão no pescoço. A complicação mais grave associada ao divertículo de Zenker é a aspiração, especialmente noturna, que pode causar pneumonia ou abscesso pulmonar. Outras complicações incluem perfuração, hemorragia e câncer (Silveira, M. L. et al., 2011). Embora haja relatos de tratamento endoscópico dessa afecção com bons resultados, o tratamento cirúrgico continua sendo o de escolha na maioria dos serviços (Andreis, E. L. et al., 2001).

2 | OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sobre o divertículo de Zenker, sendo citados seus sintomas, diagnóstico e realizado uma comparação entre os melhores tratamentos utilizados.

3 | MÉTODOS

Foi realizada uma análise bibliográfica sistemática sobre o tema nas revistas acadêmicas científicas disponíveis on-line e impressas, principalmente as virtuais, como Scielo e PubMed. Diante disso, foi possível reunir e comparar os diferentes dados encontrados nas fontes de consulta, listando os principais fatores de risco que o predispõe, o quadro clínico, o diagnóstico e o tratamento da patologia em questão. As palavras-chaves utilizadas foram: “*divertículo de zenker*”, “*tratamento do divertículo de zenke*” e “*diagnóstico do divertículo de zenker*”. Foram encontrados mais de 100 artigos sobre o assunto, dos quais foram lidos títulos e resumos, e se enquadraram nos critérios de seleção apenas 15, que foram lidos na íntegra e seus resultados descritos no que se refere às informações sobre o diagnóstico e tratamento do divertículo de Zenker. Dentre os critérios de seleção: publicações a partir de 2000, estudos empíricos (clínicos), revisões sistemáticas sobre o assunto e relatos de caso.

4 | RESULTADOS

O divertículo de Zenker é o mais comum do esôfago, onde de acordo com a teoria da disfunção muscular ocorre pela excessiva contração ou descoordenação dos músculos cricofaríngeos. Afeta geralmente a população idosa com mais de 50 anos de idade, principalmente do sexo masculino. Como complicações da doença, são relatadas: aspiração e pneumonia recorrentes, perfuração do divertículo, obstrução esofágica, degeneração neoplásica (Andreis, E. L. et al., 2001). O exame contrastado com bário é o exame padrão que estabelece o diagnóstico, fornece informações sobre o tamanho, localização e caráter do revestimento da mucosa do divertículo (Godinez-Vidal, A. R. et al., 2018). A endoscopia digestiva alta com biópsia e a manometria são úteis na investigação

de possíveis comorbidades e na exclusão de malignidade. (Andrade, A. C. et. al., 2004). O tratamento é primariamente cirúrgico. No entanto, como os divertículos ocorrem na população idosa, é necessário grande cuidado na seleção de pacientes para a cirurgia (Neisheiwat, Z. Nunes, C., 2019). Várias abordagens foram desenvolvidas, incluindo diverticulectomia e diverticulopexia transcervical, com ou sem miotomia do músculo cricofaríngeo, bem como as técnicas minimamente invasivas utilizando diverticulectomia endoscópica, que tem uma baixa morbidade, sendo importante também conhecer os sinais e sintomas, diagnosticando-a no início, evitando complicações (Menezes, H. L. et al., 2014; Silveira, M. L., 2011). O tamanho dos divertículos deve ser subjetivamente avaliado, sendo realizado diverticulopexia nos menores e diverticulectomia nos maiores. Os autores que preconizam a abordagem endoscópica afirmam que o procedimento é vantajoso por ser minimamente invasivo, tempo cirúrgico mais curto, início precoce da ingesta oral, rápida recuperação da anestesia ou sedação, menores chances de complicações e menores riscos. No entanto, estão relacionados à maior taxa de recidiva e risco de perfuração esofágica. A cricomiotomia associada, apesar de haver alguma discussão quanto à necessidade de ser realizada em todos os pacientes, provavelmente acarreta melhores resultados à longo prazo, possivelmente por tratar uma das causas do divertículo de Zenker. (Ribeiro, G. B. S. et. al., 2008, Howell, R. J. et. al., 2019). Uma ênfase especial deve ser dada ao manejo anestésico destes pacientes por causa do risco de pneumonia aspirativa a partir do divertículo, cujo conteúdo é sempre altamente contaminado com bactérias orais. Técnicas de anestesia local ou regional são as que têm o maior risco de aspiração em pacientes idosos. Seja na abordagem endoscópica ou cirúrgica, o procedimento deve ser realizado sob anestesia geral. (Silveira, M. L., 2011).

5 | CONCLUSÃO

A confirmação diagnóstica do divertículo de Zenker se baseia principalmente na realização do exame contrastado com bário, pois é o exame que possibilita a melhor avaliação das características do divertículo. Com esse diagnóstico e sabendo os desconfortos que a doença pode acarretar aos pacientes acometidos, é importante saber qual procedimento terapêutico obterá a melhor resposta a determinado paciente, sempre com o intuito de promover uma melhor qualidade de vida. Visto que a população idosa é a mais acometida, são necessários maiores cuidados durante a investigação e na escolha do método cirúrgico. Atualmente, com o maior uso da abordagem endoscópica por ser minimamente invasiva e trazer menores riscos e complicações, muitos médicos se sentem mais confortáveis indo por esse caminho. No entanto, a cirurgia aberta ainda é muito utilizada devido à menor taxa de recorrência.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, A. C. AGUIAR, G. B. RIOS, S. G. C. **DIVERTÍCULO DE ZENKER – RELATO DE TRÊS CASOS**. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v.33, n.3, 2006.

ANDREIS, E. L. GUERRA, E. E. LEMOS, R. R. **Divertículo de Zenker**. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v.28, n.4, 2001.

GODINEZ-VIDAL, A. R. HURTADO-LÓPEZ, L. M. BASURTO-KUBA, E. O. P. OCA-DURÁN, E. M. HIGUERA-HIDALGO, F. R. ETCHEGARAY-DONDE, A. **Divertículo de Zenker. Manejo endoscópico contra técnica abierta. ¿Cuál es mejor? Experiencia en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga**. Cirugía y Cirujanos, 2018. DOI: 10.24875/CIRU.M18000037

HOWELL, R. J. GILIBERTO, J. P. HARMON, J. MASCH, J. KHOSLA, S. POSTMA, G. N. MEINZENDERR, J. **Open Versus Endoscopic Surgery of Zenker’s Diverticula: A Systematic Review and Meta-analysis**. Dysphagia, 2019. DOI: 10.1007/s00455-019-09994-9

YAM, J. AHMAD, S. A. **Esophageal Diverticula. Treasure Island (FL)**. StatPearls Publishing, 2019.

MALAGELADA, J. BAZZOLI, F. BOECKXSTAENS, G. LOOZE, D. FRIED, M. KAHRILAS, P. LINDBERG, G. MALFERTHEINER, P. SALIS, G. SHARMA, P. SIFRIM, D. VAKIL, N. LEMAIR, A. **Disfagia**. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines, 2014.

MENEZES, H. L. LIRA, R. F. LIRA, P. N. F. CABÚS, K. P. **Abordagem endoscópica do Divertículo de Zenker**. Revista GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva, v.33, n.1, p.14-17, 2014.

NEISHEWAT, Z. ANTUNES, C. **Zenker Diverticulum**. . Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, 2019.

RIBEIRO, G. B. S. MIELKE, F. VOLKWEIS, B. S. SCHIRMER, C. C. KRUEL, C. D. P. MORELLATO, G. BINATO, M. GURSKI, R. R. **Tratamento cirúrgico do divertículo de Zenker**. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, v.21, n.3, 2008.

SILVEIRA, M. L. VILHORDO, D. W. KRUEL, C. D. P. **Divertículo de Zenker: tratamento endoscópico versus cirúrgico**. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v.38, n.5, 2011.

ESTABELECIMENTO DE MODELO EXPERIMENTAL ANIMAL PARA AVALIAÇÃO DA CARCINOGENESE MAMÁRIA PELO DMBA UTILIZANDO A TÉCNICA DA RT-QPCR

Data de aceite: 01/09/2020

Data da submissão: 05/06/2020

Alice Maria de Souza-Kaneshima

Universidade Estadual de Maringá,
Departamento de Ciências Básicas da
Saúde; Maringá-PR. [http://lattes.cnpq.
br/2642062503039424](http://lattes.cnpq.br/2642062503039424)

João Paulo Salvaterra Pasquini

Universidade Estadual de Maringá,
Departamento de Biomedicina; Maringá-PR.
<http://lattes.cnpq.br/8377834644520519>

Sheila Alexandra Belini Nishiyama

Universidade Estadual de Maringá,
Departamento de Ciências Básicas da
Saúde; Maringá-PR. [http://lattes.cnpq.
br/3278930039148520](http://lattes.cnpq.br/3278930039148520)

Tania Cristina Alexandrino Becker

Universidade Estadual de Maringá,
Departamento de Ciências Básicas da
Saúde; Maringá-PR. [http://lattes.cnpq.
br/1536135079919278](http://lattes.cnpq.br/1536135079919278)

Edilson Nobuyoshi Kaneshima

Universidade Estadual de Maringá,
Departamento de Medicina; Maringá-PR. [http://
lattes.cnpq.br/7618525126292006](http://lattes.cnpq.br/7618525126292006)

RESUMO: Mecanismos moleculares de genes e a interação dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) têm sido relacionados com a carcinogênese mamária. O 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) é um

HAPs utilizado para induzir o desenvolvimento do câncer de mama em modelos experimentais animais. A técnica da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real precedida por transcrição reversa (RT-qPCR) pode ser utilizada para avaliar a expressão de genes em resposta ao tratamento à determinada substância química. Foram utilizados 21 ratos *Wistar* fêmeas divididas em dois grupos: Grupo Controle Positivo (com DMBA) e Grupo Controle Negativo (sem DMBA). Após noventa dias de experimentação foi realizada a eutanásia dos animais e remoção cirúrgica das mamas. O RNA foi extraído e o cDNA foi obtido para a análise genética. Utilizando a técnica da RT-qPCR, verificou-se um aumento na expressão de quinze genes no Grupo Controle Positivo (tratado com DMBA), enquanto dois genes apresentaram a expressão diminuída. Dez genes da classe dos proto-oncogenes apresentaram aumento da expressão gênica, demonstrando uma possível relação com o processo carcinogênico. E cinco genes supressores de tumor, também apresentaram aumento da expressão gênica. O estabelecimento da técnica da RT-qPCR permitiu a avaliação do potencial carcinogênico do DMBA, abrindo a perspectiva da realização de análises de outras substâncias, como por exemplo, extratos de plantas medicinais.

PALAVRAS - CHAVE: 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA), câncer de mama, RT-qPCR.

ESTABLISHMENT OF EXPERIMENTAL ANIMAL MODEL TO EVALUATE DMBA-INDUCED BREAST CARCINOGENESIS USING A RT-QPCR TECHNIQUE

ABSTRACT: Molecular mechanisms of genes and interaction of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) have been related to breast carcinogenesis. 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) is a PAH used to induce the development of breast cancer in experimental animal models. The Real-Time Polymerase Chain Reaction technique preceded by reverse transcription (RT-qPCR) can be used to evaluate gene expression in response to treatment with a given chemical substance. Twenty one female *Wistar* rats were divided into two groups: Positive Control Group (with DMBA) and Negative Control Group (without DMBA). After ninety days of experimentation the animals were euthanized and their breasts surgically removed. RNA was extracted and cDNA was obtained for genetic analysis using the RT-qPCR technique. There was an increase in gene expression of fifteen genes in the Positive Control Group (treated with DMBA), while two genes presented a decreased expression. Ten genes from proto-oncogene class showed increased gene expression, demonstrating a possible relationship with the carcinogenic process. And five tumor suppressor genes also showed increased gene expression. The establishment of RT-qPCR technique allowed the evaluation of the carcinogenic potential of DMBA, opening the perspective of carrying out analyses of other substances, such as medicinal plant extracts.

KEYWORDS: 7,12 - dimethylbenzanthracene (DMBA), breast cancer, RT-qPCR.

INTRODUÇÃO

Poluentes químicos, principalmente hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), estão presentes no meio ambiente, sendo responsáveis por diferentes tipos de câncer em animais e humanos (IARC, 2010). Evidências crescentes demonstram que além da predisposição genética, as substâncias carcinogênicas presentes no meio ambiente também podem contribuir para o desenvolvimento do câncer (Song et al., 2011). Os HAPs são formados pela combustão incompleta de derivados do petróleo, madeira, tabaco e outros materiais orgânicos, como carnes defumadas, sendo relacionados ao risco do desenvolvimento de vários tipos de câncer, inclusive o de mama (IARC, 2010). O 7,12-dimetilbenzanthraceno (DMBA) é um HAP comumente utilizado em laboratórios de pesquisa que estudam o câncer de mama, por ser considerado um potente agente carcinogênico (Macejová & Brtko, 2001).

O estudo dos mecanismos moleculares e a participação dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) na carcinogênese mamária é de grande relevância dentro do contexto atual em termos de saúde da mulher (Song et al., 2011). Para isso, a técnica da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real precedida por transcrição reversa (RT-qPCR) pode ser utilizada na análise da expressão gênica, permitindo a distinção de sequências específicas dentro de uma mistura complexa de DNA, sendo capaz de avaliar a expressão do gene-alvo em resposta ao tratamento com uma determinada substância química, podendo assim auxiliar na avaliação do potencial carcinogênico (De Chaisemartin

& Lorient, 2005; Provenzano & Mocellin, 2007; Ma et al., 2010).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi utilizar um modelo experimental com animais de laboratório submetidos ao tratamento com o DMBA para avaliar a expressão de genes relacionados com o processo de carcinogênese mamária, utilizando a técnica RT-qPCR para o estabelecimento de um painel genético constituído por diferentes genes relacionados com o desenvolvimento do câncer.

MATERIAIS E MÉTODOS

Modelo animal experimental:

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Maringá (CEUA nº 4816181115), sendo utilizados vinte e um ratos *Wistar* fêmeas com 55 dias de idade que foram obtidos junto ao Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá. Todos os animais foram acomodados em condições laboratoriais padronizadas de temperatura, umidade relativa e ciclo dia-noite com livre acesso à ração e água e divididos em dois grupos: Grupo Controle Negativo (sem DMBA) composto por nove animais em que foi administrado 1 mL de óleo de milho e Grupo Controle Positivo (com DMBA) composto por doze animais que receberam dose única de 65 mg/Kg de DMBA diluído em 1 mL de óleo de milho. Durante o período de 90 dias foram observados sinais de morbidade ou mortalidade entre os animais que também foram apalpados diariamente para avaliar possíveis alterações, lesões ou presença de massas tumorais no tecido mamário. Após 90 dias, todos os animais foram anestesiados com Tiopental 40 mg/Kg e eutanasiados, conforme descrito no Guia de Boas Práticas para Eutanásia do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV). O tecido mamário foi dissecado e imediatamente seccionado e transferido para tubo de microcentrífuga contendo solução de Trizol Plus RNA Purification Kit (Invitrogen, California, EUA). A extração do RNA total foi realizada, conforme instruções do fabricante. Para a síntese de cDNA foram utilizadas as enzimas SuperScript III Reverse Transcriptase (Invitrogen) e RNase Out (Invitrogen), com o emprego de OligodT (Invitrogen) e Random Primers (Invitrogen), também seguindo as instruções do fabricante. Os cDNAs sintetizados foram quantificados por espectrofotometria no NanoDrop® (Thermo Fischer Scientific, Massachusetts, EUA) e todas as amostras foram diluídas até que atingissem a concentração de 25 ng/ μ L.

Estabelecimento da técnica da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real precedida por transcrição reversa (RT-qPCR).

As reações de amplificação foram otimizadas conforme orientações de Nolan et al. (2006), sendo realizados testes de gradientes de temperaturas de anelamento (variação de 54°C a 60°C), utilizando-se os oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) relacionados na Tabela 1 (Sigma-Aldrich, Missouri, EUA) e o kit Platinum SYBR Green Qpcr Super Mix UGG (Invitrogen). De acordo com as instruções do fabricante e de Nolan et al., (2006), o volume

final da reação de amplificação foi de 10 µL contendo SYBR Green qPCR Super Mix 1X, 10 pmol de cada oligonucleotídeo iniciador (Forward/Reverse), 25 ng de cDNA e água ultrapura. Todas as reações foram realizadas em triplicata e com a adição de controles negativos sem material genético (branco), utilizando o equipamento StepOne™ Real-Time PCR System (Thermo Fischer Scientific) com a seguinte programação um ciclo de ativação da enzima Taq DNA

Gene	Identificação	Sequência
<i>RPL10A</i>	<i>ribosomal protein L10a</i>	F: 5'-GATGAAGAAGGTGCTGTG R: 5'-ATTGGAGCGTCTAATACAG
<i>PGK1</i>	phosphoglycerate kinase 1	F: 5'-GGAGATGTCTATGTCAATGATG R: 5'-TTTAGCTCCTCCCAAGATAG
<i>PTEN</i>	phosphatase and tensin homolog	F: 5'-CAAAGCAAACAAGACAAGG R: 5'-AGTCAGTGGTGTGAGAATATC
<i>MAPK1</i>	mitogen-activated protein kinase 1	F: 5'-CCATTGATATTTGGTCTGTGG R: 5'-ATCCAAGAATACCCAGGATG
<i>MYC</i>	MYC proto-oncogene	F: 5'-CGACTCTGAAGAAGAACAAG R: 5'-CATAATTGTGCTGGTGAAGTAG
<i>ESR1</i>	estrogen receptor 1	F: 5'-ATATGATCAACTGGGCAAAG R: 5'-CATTTACCTTGATTCCTGTCC
<i>MAPK3</i>	mitogen-activated protein kinase 3	F: 5'-CAAATCCATTGACATCTGGTC R: 5'-CAGTATACCTAGAATGTGGTTG
<i>TP53</i>	tumor protein P53	F: 5'-AGGATTCACAGTCGGATATG R: 5'-GGAGGAAGAAGTTTCCAT
<i>CTNNB1</i>	catenin beta 1	F: 5'-CATCAGGAAGGAGCTAAAATG R: 5'-AGAATGATGAGCTTGCTTTC
<i>RB1</i>	RB transcriptional corepressor 1	F: 5'-AGCTAAAGGAGAAGTAGTACAG R: 5'-GGCGAGAGCTTGATAAAATAG
<i>SERPINE</i>	serpin family E member 1	F: 5'-CAATCCAACAGAGACAATCC R: 5'-GGTTGGAAAGATTACCAGTG
<i>CCND1</i>	cyclin D1	F: 5'-AAAAACAACCAACAAAGACG R: 5'-AATTTTCCTCAGTTTGGATGG
<i>AR</i>	androgen receptor	F: 5'-CCTTGTTCCCTTTTCAGATG R: 5'-GTAAAGAGGCAGAGAAGAAG
<i>BRCA1</i>	breast cancer 1	F: 5'-ATGCAGAAAATCTTGGAGTG R: 5'-GTAGGCTCCTTTTGGTTATC
<i>CDH1</i>	cadherin 1	F: 5'-CGAGAGAGTTACCCTACATATAC R: 5'-GGAGCGTTGTCAATTAATATCC
<i>ERBB2</i>	erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	F: 5'-ATAGTGGTATCTGTGAGCTG R: 5'-GTAGACAGGTAGTTGTAGGG
<i>ESR2</i>	estrogen receptor 2	F: 5'-GGAAATCTTTGACATGCTCC R: 5'-GGTACATACTGGAGTTGAGG
<i>FOXA1</i>	forkhead box A1	F: 5'-CAGGAGAGAAAAACCAACAG R: 5'-CAGATATCTCTGTATGTGTGTG
<i>CDKN2A</i>	cyclin dependent kinase inhibitor 2A	F: 5'-CGATACAGGTGATGATGATG R: 5'-GTACTACCAGAGTGTCTAGG

<i>IGF1</i>	insulin like growth factor 1	F: 5'-GCACCTCCAATAAAGATACAC R: 5'-TGGGCTTGTTGAAGTAAAG
<i>HPRT1</i>	hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1	F: 5'-ACTGGTAAAACAATGCAGAC R: 5'-CCTGAAGTGCTCATTATAGTC

Tabela 1: Identificação dos genes e sequências específicas (*Forward/Reverse*) dos oligonucleotídeos iniciadores.

F: Sequência *Forward*; R: Sequência *Reverse*

Polimerase Termo-Start a 95°C por 5 minutos e seguido por 40 ciclos de amplificação a 95°C por 20 segundos, a 54-60°C por 30 segundos e 72°C por 20 segundos. A especificidade da amplificação foi avaliada para cada amostra, de forma que apenas o produto de interesse foi amplificado em cada reação, observando-se a formação da curva de fusão (*melting curve*). As orientações do MIQE *guidelines* descritas por Bustin et al. (2009) foram consideradas para o estabelecimento da técnica da RT-qPCR, sendo amplificado o cDNA de nove amostras do Grupo Controle Negativo utilizando o par de oligonucleotídeos iniciadores do gene *HPRT1* (gene endógeno ou normalizador). Após o estabelecimento das condições para a reação de amplificação, utilizou-se o cDNA de três amostras do Grupo Controle Negativo (sem DMBA) e também três amostras do Grupo Controle Positivo (com DMBA), sendo avaliados 20 pares de oligonucleotídeos iniciadores para o estudo da expressão gênica e sua relação com a carcinogênese mamária em ratas.

O par de oligonucleotídeo iniciador do gene endógeno ou normalizador (*HPRT1*) sempre foi utilizado em todas as análises por servir como referência para comparação entre todas as amostras analisadas. A análise comparativa foi realizada utilizando o *software* do equipamento StepOne™ Real-Time PCR System que determinou os valores referente ao ΔCT de cada gene em estudo e de $2^{-\Delta\Delta CT}$.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o *software* estatístico Prism 8 (Graph Pad Software, California, EUA), aplicando o teste t paramétrico. Os resultados foram apresentados na forma de gráficos que possibilitaram a determinação da expressão relativa dos genes, tanto do Grupo Controle Negativo (sem DMBA) como também do Grupo Controle Positivo (com DMBA) o que possibilitou a análise comparativa entre os grupos

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foram utilizados ratos *Wistar* fêmeas com idade de 55 dias, pelo fato de que nesta idade as glândulas mamárias apresentam baixo grau de diferenciação, sendo mais suscetível à indução da carcinogênese mamária pelo DMBA (Russo & Russo, 1996).

Na Figura 1, a amplificação de parte do gene *HPRT1* (gene de referência) pode ser observada pela formação da curva de fusão, demonstrando que a amplificação ocorreu de forma satisfatória, e a linha *threshold* foi traçada pelo *software* do equipamento StepOne™

Real-Time PCR System, e faz uma interceptação na curva de fusão que encontra-se na fase exponencial de amplificação de todas as amostras analisadas. A partir deste ponto de interceptação é possível estabelecer o valor do ciclo threshold (CT) que corresponde ao número de ciclos que foram necessários para detectar um sinal fluorescente real, correspondendo à amplificação do cDNA das amostras. Valores de CT abaixo de 29 ciclos indicam grande quantidade de sequência alvo, enquanto que valores de CT acima de 38 ciclos podem significar uma quantidade insatisfatória de ácido nucleico para análise (Nolan et al., 2006).

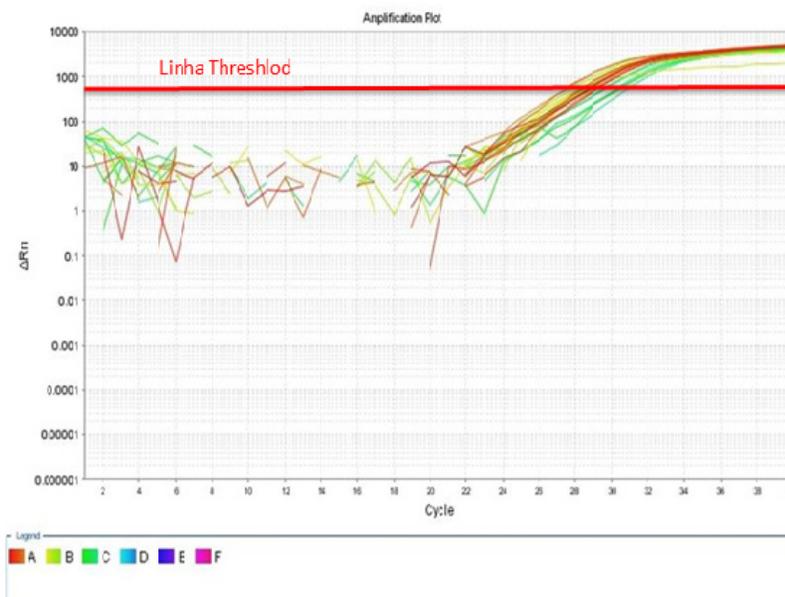


Figura 1: Amplificação de parte do gene *HPRT1* de nove amostras do Grupo Controle Negativo (sem DMBA) pela técnica da RT-qPCR, para o estabelecimento das condições de amplificação, principalmente em relação à quantidade de sequências alvo e componentes da reação de amplificação.

Na Tabela 2 estão apresentados os valores da média dos CTs das nove amostras analisadas, sendo demonstrado que a quantidade de sequência alvo foi suficiente para a análise (Provenzano & Mocellin, 2007) e a expressão do gene *HPRT1* foi homogênea entre as amostras analisadas. Todos oligonucleotídeos iniciadores relacionados na Tabela 1 foram submetidos às reações de amplificação, e verificou-se que os oligonucleotídeos correspondentes aos genes *FOXA1*, *CDKN2A* e *IGF1* não foram responsivos, ou seja, não ocorreu a amplificação da sequência alvo em nenhuma das condições pré-estabelecidas (gradiente de temperatura de anelamento e quantidade de reagentes e de cDNA contendo a sequência alvo).

Animal	CT médio	Desvio padrão
1	27,791	±0,243
2	27,946	±0,035
3	27,641	±0,395
4	27,242	±0,331
5	27,887	±0,135
6	27,832	±0,133
7	27,496	±0,307
8	27,240	±0,015
9	27,189	±0,159

Tabela 2: Valores de CT médio e desvio-padrão dos valores de CT provenientes da amplificação de parte do gene *HPRT1* de nove animais do Grupo Controle Negativo utilizando a técnica da RT-qPCR.

Os oligonucleotídeos iniciadores correspondentes aos genes *AR*, *BRCA1*, *CDH1* e *ERBB2* apresentaram melhor eficiência na reprodutibilidade dos resultados com a temperatura de anelamento em 58°C, e os demais genes (*RPL10A*, *RB1*, *MAPK1*, *ESR1*, *TP53*, *PTEN*, *SERPINE*, *CTNNB1*, *MYC*, *PGK1*, *CCND1*, *MAPK3*, *ESR2*) com a temperatura de anelamento em 60°C. O *software* do equipamento StepOne™ Real-Time PCR System realizou a análise comparativa dos valores de CT dos genes analisados com os valores obtidos com o gene *HPRT1*, tornando possível a determinação dos valores de ΔCT de cada gene em estudo, e também de valores de $2^{-\Delta\Delta CT}$ que estão apresentados na Tabela 3.

Os valores de $2^{-\Delta\Delta CT}$ foram analisados pelo *software* estatístico Prism8 e pela aplicação do teste t paramétrico foi possível a comparação da expressão gênica relativa de entre o Grupo Controle Positivo (com DMBA) com o Grupo Controle Negativo (sem DMBA), conforme observado nas Figuras 2 e 3, além da determinação do significado estatístico.

Na Tabela 3 e Figura 2A é possível observar que os genes *RPL10A* e *RB1* apresentaram diferenças estatisticamente significantes quanto a expressão gênica relativa que foi maior no Grupo Controle Positivo quando comparado com o Grupo Controle Negativo. Este aumento na expressão do gene *RPL10A* pode estar relacionado ao fato deste gene codificar uma proteína pertencente à subunidade 60S dos ribossomos de eucariotos que pode ter a atividade aumentada devido ao processo de carcinogênese (Kumar et al., 2010). O gene *RB1* é considerado um gene supressor de tumor, sendo responsável por codificar a proteína RB1 que modula a atividade de fatores de transcrição da família E2F relacionados com a progressão do ciclo celular e com a apoptose mediada pela proteína p53 (Bremmer et al., 2010). No entanto, quando ocorre o evento de carcinogênese, há um aumento na multiplicação celular, sendo possível que também ocorra aumento na expressão do gene *RB1*, visando o controle do ciclo celular.

Gene	Média dos valores de $2^{-\Delta\Delta CT}$ do Grupo Controle Negativo	Média dos valores de $2^{-\Delta\Delta CT}$ do Grupo Controle Positivo
<i>RPL10A</i> *	0,012	0,034
<i>RB1</i> *	623,053	1.622,778
<i>MAPK1</i>	24,035	13,561
<i>ESR1</i>	116,275	26,773
<i>BRCA1</i>	40,987	1.431,595
<i>TP53</i>	108,921	256,602
<i>PTEN</i>	8,119	21,825
<i>SERPINE</i>	1.145,725	1.281,495
<i>CTNNB1</i>	10,310	159,117
<i>MYC</i>	95,496	147,550
<i>PGK1</i>	0,621	3,556
<i>CCND1</i>	961,104	1.384,772
<i>AR</i>	434,509	1.335,835
<i>MAPK3</i>	24,417	115,349
<i>CDH1</i>	150,842	1.931,782
<i>ERBB2</i>	6.982,162	108.853,669
<i>ESR2</i>	6.760,909	1.233.045,97

Tabela 3: Valores de $2^{-\Delta\Delta CT}$ obtido a partir da comparação entre o Grupo Controle Negativo (sem DMBA) e o Grupo Controle Positivo (com DMBA).

* resultado com significância estatística.

A Tabela 3 e Figura 2B mostram que a expressão relativa dos genes *MAPK1* e *ESR1* foi menor no Grupo Controle Positivo quando comparado como o Grupo Controle Negativo. Muitos componentes ativos da via MAPK podem ter funções pró-tumorigênicas e antitumorigênicas (Kamiyama et al., 2015). No câncer de mama, o Receptor Estrogênico 1 ou α (RE α) pode sofrer fosforilação induzida por quinases como MAPK e Akt, desregulando as funções biológicas deste receptor (Campbell et al., 2001).

Especificamente neste trabalho, verificou-se que a expressão gênica de *MAPK1* e *ESR1* de ambos os genes estava diminuída no Grupo Controle Positivo em relação ao Negativo, sugerindo uma possível relação entre estes dois genes. Além disso, o gene *ESR1* é responsável por codificar proteínas do receptor de estrogênio 1 ou α (RE α) que atua no desenvolvimento da glândula mamária, regulando a morfogênese ductal na puberdade e a alveologênese durante a gravidez e lactação (Lee et al., 2012). A expressão diminuída do gene *ESR1* no Grupo Controle Positivo pode estar relacionado com o aumento da expressão dos genes *BRCA1* e *TP53* também observado neste grupo, a exemplo do que foi descrito por Caldon (2014).

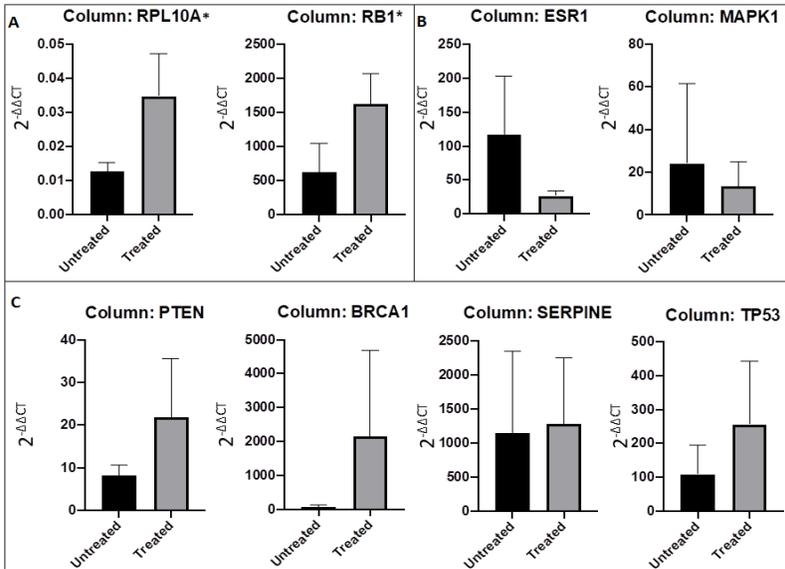


Figura 2: Representação gráfica da expressão relativa dos genes a partir de uma análise comparativa entre o Grupo Controle Negativo sem DMBA (untreated) e o Grupo Controle Positivo com DMBA (treated). A- Expressão relativa aumentada no grupo controle positivo em relação ao grupo controle negativo dos genes *RPL10A* e *RB1* com diferença estatística significativa. B- Expressão relativa diminuída no grupo controle positivo em relação ao grupo controle negativo dos genes *MAPK1* e *ESR1*. C- Expressão relativa aumentada no grupo controle positivo em relação ao grupo controle negativo dos genes supressores de tumor: *PTEN*, *BRCA1*, *SERPINE* e *TP53*

Na Tabela 3 e Figura 2C, observa-se que o Grupo Controle Positivo (com DMBA) apresentou um aumento na expressão dos genes supressores de tumores (*PTEN*, *BRCA1*, *SERPINE* e *TP53*). Provavelmente, este aumento na expressão está relacionado com a molécula do DMBA que tem potencial carcinogênico, e pode causar danos no material genético que por sua vez ativa as vias supressoras tumorais. O aumento na expressão dos genes *BRCA1*, *p53*, *PTEN*, *SERPINE*; *RB1* está relacionado com a regulação dos pontos de verificação do ciclo celular, inibindo a proliferação e progressão tumoral, além de induzir a apoptose como resposta aos eventos de estresse celular devido à hipóxia ou lesão na molécula do DNA (Khalkhali-Ellis et al., 2004; Liu et al. 2007; Guo et al., 2015; Peng et al., 2016).

Na Tabela 3 e Figura 3, observa-se que a expressão relativa dos proto-oncogenes *ERBB2*, *MYC*, *CDH1*, *ESR2*, *CCND1*, *PGK1*, *CTNNB1*, *AR* e *MAPK3* também foi maior no Grupo Controle Positivo (com DMBA) em relação ao Grupo Controle Negativo (sem DMBA).

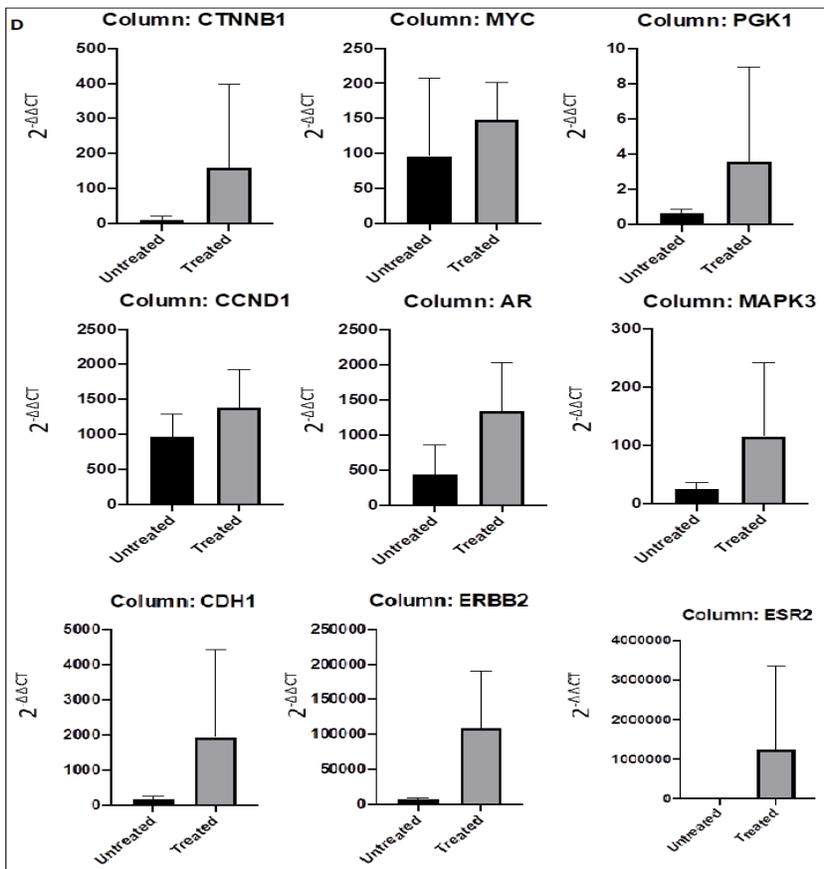


Figura 3: Representação gráfica do aumento da expressão relativa dos proto-oncogenes *ERBB2*, *MYC*, *CDH1*, *ESR2*, *CCND1*, *PGK1*, *CTNNB1*, *AR* e *MAPK3* a partir de uma análise comparativa entre o grupo controle negativo sem DMBA (*untreated*) e o grupo controle positivo com DMBA (*treated*).

O gene *ERBB2* está super-expresso em aproximadamente um terço dos cânceres de mama invasivos, sendo responsável por codificar o receptor de membrana tirosina quinase *ERBB2* (*HER2*) presente em vários carcinomas, no entanto, em tecidos adultos normais a sua expressão é baixa ou ausente (Treekitkarmongkol & Suthiphongchai, 2010). No presente estudo, acredita-se que o carcinógeno DMBA acarretou em mutações no gene *ERBB2* e conseqüentemente um aumento na expressão gênica, a exemplo do que foi relatado por Ma et al. (2018) onde demonstraram que o DMBA tem efeito sinérgico na ativação do gene *ERBB2* e conseqüente na tumorigênese, pelo fato de aumentar os níveis de mRNA de *MYC* e *CCND1* nas glândulas mamárias pré-malignas.

O aumento da expressão gênica relativa destes dois genes também foi observado na Tabela 3 e Figura 3, reforçando a ideia de que o aumento da quantidade das proteínas

ciclina D1 (produto de codificação do gene *CCND1*) e c-Myc realmente têm um papel crucial na carcinogênese causada pelo DMBA (Currier et al., 2005; Ma et al., 2018). Kok et al. (2002) estabeleceram uma relação entre a entrada da β -catenina no núcleo celular com a transcrição dos genes *MYC* e *CCND1*, esta situação também é condizente com o aumento na expressão relativa dos genes *CCNTB1* (responsável por codificar a β -catenina), *MYC* e *CCND1* (ciclina D1) que são responsáveis pela proliferação celular, principalmente em situações de carcinogênese.

Há ainda alguns estudos que relatam uma mudança na expressão de E-caderina (proteína codificada pelo gene *CDH1*) que pode estar relacionado com a perda de adesão celular, contribuindo para a proliferação de células e inibição da apoptose (von Zeidler et al., 2014). O gene fosfoglicerato quinase 1 (*PGK1*) é um gene glicolítico, cuja proteína pode atuar como cofator da polimerase alfa que está envolvida na síntese de DNA, e portanto relacionada com o processo de carcinogênese em curso (Altenberg & Greulich, 2004).

O gene *ESR2* que codifica o Receptor de Estrogênio 2 ou β (RE β) possui expressão permanente nas células da glândula mamária, mas neste caso em particular foi observado um aumento na expressão relativa do gene *ESR2*. Portanto, é bem provável que a codificação dos receptores estrogênicos esteja aumentada e a ligação do estrogênio venha a ativar os fatores de crescimento que por sua vez aumentam os níveis de atividade da MAPK (Santen et al., 2002). Com a ativação do receptor ERBB2 (HER2) diversas vias de sinalização, incluindo a via MAPK também são ativadas podendo auxiliar na explicação do aumento da expressão relativa do gene *MAPK3* que transfere sinais mitogênicos dos fatores de crescimento para o núcleo (Iqbal & Iqbal, 2014; Schadendorf et al., 2015). O receptor androgênico (RA) está presente no epitélio da glândula mamária normal e em aproximadamente 70 a 90% dos cânceres de mama invasivos, o papel da RA no câncer de mama ainda não está claro, mas parece depender de eventos celulares, uma vez que quando ocorre o bloqueio da conversão de andrógenos em estrógenos houve proteção contra a progressão do câncer de mama em pacientes (Hu et al., 2011).

CONCLUSÕES

O estudo realizado demonstrou que o DMBA foi capaz de induzir alterações na expressão da maioria dos genes analisados que estão relacionados com o processo de carcinogênese mamária. Muitos genes que apresentaram aumento da expressão gênica são da classe dos proto-oncogenes e alguns são supressores de tumor, demonstrando uma possível relação com o desenvolvimento de um processo carcinogênico, mas indicando também a ativação de um sistema de defesa celular. Deste modo, o estabelecimento da técnica da RT-qPCR permitiu a avaliação do potencial carcinogênico do DMBA, abrindo a perspectiva para que sejam realizadas análises de outras substâncias, como por exemplo, extratos de plantas medicinais.

REFERÊNCIAS

ALTENBERG, B.; GREULICH, K. O. **Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes.** Genomics, San Diego, v. 84, n. 6, p. 1014-20, Dec. 2004.

BREMNER, R.; ZACKSENHAUS, E. Cyclins, **Cdks, E2f, Skp2 and more at the first international RB tumor suppressor meeting.** Cancer Research, Philadelphia, v. 70, n. 15, p. 6114-6118, 2010.

BUSTIN, S. A.; BENES, V.; GARSON, J. A.; HELLEMANS, J.; HUGGETT, J.; KUBISTA, M.; MUELLER, R.; NOLAN, T.; PFAFFL, M. W.; SHIPLEY, G. L.; VANDESOMPELE, J.; WITTEWER, C. T. **The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments.** Clinical Chemistry, Baltimore, v. 55, n. 4, p.611-622,, Apr. 2009.

CALDON, C. E. Estrogen **signaling and the DNA damage response in hormone dependent breast cancers.** Frontiers in oncology, Lausanne, v. 4, n. 106, p. 1-9, may 2014.

CAMPBELL, R. A.; BHAT-NAKSHATRI, P.; CONSTANTINIDOU, D.; NAKSHATRI, H.; ALI, H. **Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance.** The Journal of Biological Chemistry, Baltimore, v. 276, n. 13, p. 9817-24, Mar. 2001.

CURRIER, N, SOLOMON, SE, DEMICCO, E. G; CHANG, D. L.; FARAGO, M.; YING, H., DOMINGUEZ, I., SONENSHEIN, G. E.; CARDIFF, R. D. ; XIAO, Z. X.; SHERR, D. H.; SELDIN, D. C.. **Oncogenic signaling pathways activated in DMBA-induced mouse mammary tumors.** Toxicologic pathology, Newark, v. 33, n. 6, p. 726-37, Dec. 2005.

DE CHAISEMARTIN, L.; LORIOT, M. A. **Pharmacogenetics of anticancer drugs.** Pathologie et Biologie, Paris, v. 53, n.2, p.116-24, Mar. 2005.

GUO, Y.; CHANG, H.; LI, J.; XU, X. Y.; SHEN L.; YU, Z. B.; LIU, W. C. **Thymosin alpha 1 suppresses proliferation and induces apoptosis in breast cancer cells through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway.** Apoptosis, Londres, v. 20, n. 8, p. 1109-21, Aug. 2015.

HU, R.; DAWOOD, S.; HOLMES, M. D.; COLLINS, L. C.; SCHNITT, S. J.; COLE, K.; MAROTTI, J. D.; HANKINSON, S. E.; COLDITZ, G. A.; TAMIMI, R. M. **Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women.** Clinical cancer research, Denville, v. 17, n.7, p. 1867–1874, Feb. 2011.

IARC **Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.** Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Geneva, v. 92, n.1, 853p., 2010.

IQBAL, N.; IQBAL, N. Human **epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications.** Molecular biology international, London, v. 2014, Article ID 852748, p. 1-9, Sep. 2014.

KAMIYAMA, M.; NAGURO I.; ICHIJO H. **In vivo gene manipulation reveals the impact of stress-responsive MAPK pathways on tumor progression.** Cancer science, Tokyo, v. 106, n. 7, p.785–796., July 2015.

KHALKHALI-ELLIS, Z.; CHRISTIAN, A. L.; KIRSCHMANN, D. A.; EDWARDS, E. M.; REZAIETHOMPSON, M.; VASEF, M. A.; GRUMAN, L. M.; SEFTOR, R. E.; NORWOOD, L. E.; HENDRIX, M. J. **Regulating the tumor suppressor gene maspin in breast cancer cells: a potential mechanism for the anticancer properties of tamoxifen.** *Clinical Cancer Research*, Denville, v. 10, n. 2, p. 449–454, Jan. 2004.

KOK, S. H.; LEE, J. J.; HSU, H. C.; CHIANG, C. P.; KUO, Y. S.; KUO, M. Y. **Mutations of the adenomatous polyposis coli gene in areca quid and tobacco-associated oral squamous cell carcinomas in Taiwan.** *Journal of oral pathology & medicine*, Copenhagen, v. 31, n. 7, p. 395–401, Aug. 2002.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. **Robbins e Cotran: Bases patológicas das doenças.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1421 p.

LEE, H. R.; KIM, T. H.; CHOI, K. C. **Functions and physiological role of two types of estrogen receptors, ER α and ER β , identified by estrogen receptor knockout mouse.** *Laboratory animal research*, Chungbuk, v. 28, n. 2, p.71-6, June 2012.

LIU, X.; HOLSTEGE, H.; VAN DER GULDEN, H.; TREUR-MULDER, M.; ZEVENHOVEN, J.; VELDS, A.; KERKHOVEN, R.M.; VAN VLIET, M.H.; WESSELS, L.F.A.; PETERSE, J.L.; BERNIS, A.; JONKERS, J. **Somatic loss of BRCA1 and p53 in mice induces mammary tumors with features of human BRCA1-mutated basal-like breast cancer.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, DC, v. 104, n. 29, p. 12111–12116, July 2007

MA, B. B.; HUI, E. P. MOK, T. S. **Population-based differences in treatment outcome following anticancer drug therapies.** *The Lancet. Oncology*, London, v. 11, n. 1, p. 75-84, Jan. 2010

MA, Z.; KIM, Y. M.; HOWARD, E. W.; FENG, X.; KOSANKE, S. D.; YANG, S.; JIANG, Y.; PARRIS, A. B.; CAO, X.; LI, S.; YANG, X. **DMBA promotes ErbB2-mediated carcinogenesis via ErbB2 and estrogen receptor pathway activation and genomic instability.** *Oncology Reports*, Athens. v. 40, n. 3, p. 1632-1640, Sep. 2018.

MACEJOVÁ, D.; BRTKO, J. **Chemically induced carcinogenesis: A comparison of 1-methyl-1-nitrosourea, 7,12- dimethylbenzanthracene, diethylnitroso-amine and azoxymethan models (minireview).** *Endocrine Regulations*, Bratislava, v. 35, n. 1, p. 53-59, Mar. 2001.

NOLAN, T.; HANDS, R. E.; BUSTIN, S. A. **Quantification of mRNA using real-time RT-PCR.** *Nature Protocols*, London V. 1, n. 3, p. 1559-1582, 2006.

PENG, L.; XU, T.; LONG, T.; ZUO, H. **Association between BRCA status and P53 status in breast cancer: A meta-analysis.** *Medical science monitor*, Warsaw, v. 8, n. 22, p. 1939-1945, June 2016.

PROVENZANO, M.; MOCELLIN, S. **Complementary techniques: validation of gene expression data by quantitative real time PCR.** *Advances in experimental medicine and biology*, New York, v. 593, p. 66-73, 2007.

RUSSO, J.; RUSSO, I. H. **Experimentally induced mammary tumors in rats.** *Breast cancer research and treatment*, Boston, v. 39, n. 1, p. 7-20, 1996.

SANTEN, R. J.; SONG, R.X.; MCPHERSON, R.; KUMAR, R.; ADAM, L.; JENG, M.H.; YUE,W. **The role of mitogen-activated protein (MAP) kinase in breast cancer.** The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, Oxford, v. 80, n. 2, p. 239–256, Feb. 2002.

SCHADENDORF, D.; FISHER, D. E.; GARBE, C.; GERSHENWALD, J. E.; GROB, J. J.; HAPERN, A.; HERLYN, M.; MARCHETTI, M. A.; MCARTHUR, G.; RIBAS, A.; ROESCH, A.; HAUSCHILD, A. **Melanoma.** Nature Reviews Disease Primers, London, v. 1, p. 15003, Apr. 2015.

SONG, M.; LEE, K. M.; KANG, D. **Breast cancer prevention based on gene-environment interaction.** Molecular carcinogenesis, New York, v. 50, n.4, p. 280-290, Apr. 2011.

TREEKITKARNMONGKOL, W.; SUTHIPHONGCHAI, T. **High expression of ErbB2 contributes to cholangiocarcinoma cell invasion and proliferation through AKT/p70S6K.** World journal of gastroenterology, Beijing, v. 16, n. 32, p. 4047–54, Aug. 2010.

VON ZEIDLER S. V.; BOTELHO T. S.; MENDONÇA E. F.; BATISTA A. C. **E-cadherin as a potential biomarker of malignant transformation in oral leukoplakia: a retrospective cohort study.** BioMed Central cancer, London, v. 14, n. 972, p. 1-7, Dec. 2014.

CAPÍTULO 8

GLIOMAS DE ALTO GRAU, APRESENTAÇÃO CLÍNICA: REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 17/08/2020

Julia Pastorello

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/3082020542289782>

Emanuela Lando

Faculdade Meridional- IMED.
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/1896783952371089>

Marina Ractz Bueno

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/3499387131852304>

Cristiane Pagnussat Cechetti

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/2579027985263632>

Camila dos Santos do Amaral

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
[Lhttp://lattes.cnpq.br/4853508760033570](http://lattes.cnpq.br/4853508760033570)

RESUMO: INTRODUÇÃO: Os Gliomas, originados das células gliais, são os tumores cerebrais mais prevalentes e representam 33% de todos os casos de tumores cerebrais, são diferenciados conforme localização, histologia, genética e agressividade. Os gliomas de alto grau possuem potencial de agressividade elevado e prognóstico extremamente reservado,

sendo as histologias raras e atípicas ainda mais agressivas e sombrias. **OBJETIVOS:** O presente trabalho, visa realizar uma revisão literatura acerca dos tumores cerebrais mais prevalentes, designados Gliomas. Em especial os relacionados as apresentações de alto grau, as mais agressivas, de rápida progressão e evolução do tema abordado. **CONCLUSÃO:** Sendo assim a presente revisão de literatura acerca das apresentações clínicas dos Gliomas de alto grau impacta positivamente para disseminação do conteúdo teórico- científico, médico/ oncológico.

PALAVRAS-CHAVE: Glioma. Glioblastoma. Clínica. Tratamento.

HIGH GRADE GLIOMAS, CLINICAL PRESENTATION: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: INTRODUCTION: Gliomas, originating from glial cells, are the most prevalent brain tumors and represent 33% of all cases of brain tumors, they are differentiated according to location, histology, genetics and aggressiveness. High-grade gliomas have a high aggressiveness potential and extremely poor prognosis, with rare and atypical histologies being even more aggressive and dismal. **OBJECTIVES:** The present study aims to conduct a literature review about the most prevalent brain tumors, called Gliomas. Especially those related as high-grade presentations, as more aggressive, with rapid progression and evolution of the topic addressed. **CONCLUSION:** Therefore, the present literature review about the clinical presentations of high-grade Gliomas positively impacts the dissemination of theoretical and scientific content,

medical/ oncology.

KEYWORDS: Glioma. Glioblastoma. Clinical. Treatment.

INTRODUÇÃO

Os Gliomas, originados das células gliais, são os tumores cerebrais gliais mais prevalentes e representam 33% de todos os casos de tumores cerebrais, são diferenciados conforme localização, histologia, genética e agressividade. Sendo classificados como gliomas de alto e baixo grau conforme classificação anatômica e molecular, características de imagem e histológicas. Os gliomas de alto grau possuem potencial de agressividade elevado e prognóstico extremamente reservado, sendo as histologias raras e atípicas ainda mais agressivas e sombrias (Louis et al., 2016; Zülch et al., 1986; Schneider et al., 2010).

OBJETIVOS

O presente trabalho, visa realizar uma revisão literatura acerca dos tumores cerebrais mais prevalentes, designados Gliomas. Ao decorrer deste trabalho os autores realizam considerações sobre apresentação clínica, fisiopatologia, métodos diagnósticos e tratamentos relacionados as apresentações de alto grau, as mais agressivas, de rápida progressão e evolução do tema abordado.

REVISÃO DE LITERATURA

O Glioblastoma Multiforme (GBM), é a neoplasia cerebral primária mais comum e altamente agressiva, pertencendo a classificação de glioma grau IV da OMS. Gliosarcoma (GS), trata-se de um raro subtipo tumoral, variante do Isocitrato Desidrogenase (IDH) tipo selvagem, cerca de 2% de todos GBM, cuja prevalência diagnóstica é superior em pacientes masculinos em faixa etária adulta (Han et al., 2009). Apresenta prevalência superior em região supratentorial, composto por padrão histológico associado à crescimento bifásico, com células gliais associadas a elementos sarcomatosos (Morantz et al., 1976; Pareckh et al., 1995; Peckham et al., 2018). Sendo associado a padrão metastático extracraniano em cerca de 11% de suas apresentações (Beaumont et al., 2007; Piccirilli et al., 2008). Padrão o qual diferencia o mesmo do GBM, qual apresenta prevalência inferior a 2% relacionada a tal processo metastático (Pietschmann et al., 2014).

A despeito do Glioblastoma epitelióide, raro subtipo variante do GBM, responsável por cerca de 1,7 % do total dos casos. Caracterizado por alto potencial de agressividade e prevalência diagnóstica predominante por pacientes em faixa etária infantil e adultos jovens (Louis et al., 2007; Broniscer et al., 2014). Localização relacionada preferencialmente em regiões hemisféricas cerebrais, além de região de diencefalo. Cujas apresentações é composta por mutações em gene BRAF-V600E, presentes em até 53,8% de suas

manifestações, além de positividade para marcadores S100 e VIM. Sendo esse subtipo tumoral, associado a uma sobrevida diagnóstica relativamente curta, cerca de 5 a 6 meses, em relação aos demais glioblastomas, o que comprova a rápida progressão de doença associada ao elevado padrão agressivo apresentado (Kleinschmidt-DeMasters et al., 2013; Ellison et al., 2016).

A cerca de métodos diagnósticos em relação aos Gliomas, histórico clínico, exame físico associado ao neurológico são de extrema relevância, bem como exames de imagem complementares. Tendo em vista que a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) auxilia na acurácia diagnóstica, sendo assim e em associação são capazes de detectar cerca de 95% dos tumores cerebrais e a origem dos mesmos. A confirmação diagnóstica é realizada através de análise de biópsia da região associada a atividade tumoral, sendo assim e conforme achados Imuno- histoquímicos, decisão em relação a possível tratamento é instituída (Zülch et al., 1986; Stupp et al., 2017).

Destaca-se no tratamento dos Gliomas de alto grau, o método baseado em excisão cirúrgica, em especial a radiocirurgia estereotáxica, quimioterapia e radioterapia adjuvantes, os quais auxiliam na melhora da função neurológica e no ganho sobrevida global. Todavia quando presentes mutação IGH1 e metilação MGMT corroboram para um pior prognóstico da doença. Quadros de astrocitomas anaplásicos, GBM e GS radioterapia adjuvante com dose tumoral completa (60 Gy durante 6 semanas) deve ser considerada, bem como quimioterapia com Temozolomida (TMZ) (Han et al., 2009; Morantz et al., 1976; Buckner et al., 2016; Stupp et al., 2017). Em relação a Gliomas difusos de linha média, mesmo em cenário paliativo, a radioterapia auxilia na diminuição de progressão da doença (Buckner et al., 2016; Stupp et al., 2017).

Em relação ao prognóstico, a sobrevida essa está associada ao subtipo tumoral, histologia, localização, número de lesões associado ao tratamento instituído. Astrocitomas anaplásicos e GBM variam de 50% em um ano à 15% em cinco anos com terapia multimodal, 30 meses e 15 meses de sobrevida média em relação ao tratamento padrão a cerca desses subtipos tumorais respectivamente. Sendo que GBM raros, como os relatados, a média de sobrevida global relacionada varia de 4 a 11,5 meses relacionado a quadros de Gliosarcomas e 5 a 6 meses relacionado a quadros de Glioblastoma Epiteloide, Gliomas difusos de linha média a sobrevida geralmente é inferior a um ano, mesmo em casos com adoção de radioterapia paliativa associada (Courville, 1936; Choucair et al., 1986; Han et al., 2009; Kleinschmidt-DeMasters et al., 2013; Ellison et al., 2016; Buckner et al., 2016; Stupp et al., 2017).

CONCLUSÃO

Sendo assim a presente revisão de literatura acerca das apresentações clínicas dos Gliomas de alto grau impacta positivamente para disseminação do conteúdo teórico-

científico, médico/ oncológico. Através de elucidação da apresentação clínica, fisiopatologia, métodos diagnósticos e tratamentos relacionados as apresentações mais agressivas do tema abordado, ainda reservado e de pior prognóstico quando diagnosticado.

REFERÊNCIAS

1. Beaumont T. L, Kupsky W. J, Barger G. R, et al: Gliosarcoma with multiple extracranial metastases: case report and review of the literature. **Journal of Neuro-Oncology**, 83 (1): 39–46, 2007. doi:10.1007/s11060-006-9295-x.
2. Broniscer A, Tatevossian R. G, Sabin N. D, et al: Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric epithelioid glioblastoma. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, 40 (3): 327–336, 2014. doi:10.1111/nan.12093.
3. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al: Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. **N Engl J Med** 374 (14):1344-1355, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1500925.
4. Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, et al. Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. **J Neurosurg**, 65:654-658, 1986. doi: 10.3171/jns.1986.65.5.0654.
5. Courville CB. Multiple primary tumors of the brain: review of the literature and report of twenty one cases. **Am J Cancer**, 26:703-731, 1936.
6. Ellison DW, Kleinschmidt- De Masters BK, Park SH. Epithelioid Glioblastoma. In WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Revised Ed. Louis DN, et al editors. **International Agency for Research on Cancer**, Lyon, 2016. pp 50-1.
7. Han S.J, Yang I, Tihan, T, et al: Primary gliosarcoma: key clinical and pathologic distinctions from glioblastoma with implications as a unique oncologic entity. *Journal of Neuro-Oncology*, 96 (3): 313–320, 2009. doi:10.1007/s11060-009-9973-6.
8. Kleinschmidt-DeMasters, B. K, Aisner D L, Birks D. K, et al: Epithelioid GBMs Show a High Percentage of BRF V600E Mutation. **The American Journal of Surgical Pathology**, 37 (5): 685–698, 2013. doi:10.1097/pas.0b013e31827f9c5e.
9. Louis D.N, Ohgaki H, Wiestler O. D, et al: The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. **Acta Neuropathologica**, 114 (2): 97–109, 2007. doi:10.1007/s00401-007-0243-4.
10. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al: The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. **Acta Neuropathol**, 131 (6):803–820, 2016. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
11. Morantz R.A, Feigin I, Ransohoff. J.Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. **Journal of Neurosurgery**, 45 (4): 398–408, 1976. doi:10.3171/jns.1976.45.4.0398.
12. Parekh H.C, O'Donovan D.G, Sharma R.R, et al: Report of 17 cases. **British Journal of Neurosurgery**, 9 (2):171-178, 1995. doi:10.1080/02688699550041511.

13. Peckham M. E, Osborn A. G, Palmer C. A, et al: Gliosarcoma: Neuroimaging and Immunohistochemical Findings. **Journal of Neuroimaging**, 29: 126–32, 2018. doi:10.1111/jon.12565.
14. Piccirilli M, Brunetto G. M. F, Rocchi G, et al: Extra Central Nervous System Metastases from Cerebral Glioblastoma Multiforme in Elderly Patients. Clinico-Pathological Remarks on our Series of Seven Cases and Critical Review of the Literature. **Tumori Journal**, 94 (1): 40–51, 2008. doi:10.1177/030089160809400109.
15. Pietschmann S, Von Bueren, A. O, Henke G, et al: An individual patient data meta-analysis on characteristics, treatments and outcomes of the glioblastoma/gliosarcoma patients with central nervous system metastases reported in literature until 2013. **Journal of Neuro-Oncology**, 120 (3): 451–457, 2014. doi:10.1007/s11060-014-1596-x.
16. Schneider T, Mawrin C, Scherlach C, et al: Gliomas in Adults. **Deutsches Arzteblatt Online**. 107 (45): 799-808, 2010. doi:10.3238/arztebl.2010.0799.
17. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al: Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: A randomized clinical trial. **JAMA** 318 (23):2306–2316, 2017. doi: 10.1001/jama.2017.18718.
18. Zülch KJ. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag. **Brain Tumors. Their biology and pathology**. 1986.

LEISHMANIOSE NO TRATO GASTROINTESTINAL: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 03/08/2020

Sávio Samuel Feitosa Machado

Universidade Federal do Cariri – UFCA,
Faculdade de Medicina, Barbalha-CE
<http://lattes.cnpq.br/0758603154294945>

Munya Gandour Freire

Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL/
UFRN) e Liga Norte Riograndense Contra o
Câncer, Natal-RN
<http://lattes.cnpq.br/3102923480779212>

Jucier Gonçalves Júnior

Departamento de Clínica Médica, Santa Casa
de Misericórdia de Fortaleza-CE
<http://lattes.cnpq.br/6368649906836332>

Cláudio Gleidiston Lima da Silva

Universidade Federal do Cariri – UFCA,
Faculdade de Medicina, Barbalha-CE
<http://lattes.cnpq.br/6501285969243507>

Maria do Socorro Vieira Gadelha

Universidade Federal do Cariri – UFCA,
Faculdade de Medicina, Barbalha-CE
<http://lattes.cnpq.br/5567411295310814>

RESUMO: A Leishmaniose visceral é uma infecção causada pelo protozoário do gênero *Leishmania*, que normalmente infecta as células do sistema retículo-endotelial, envolvendo principalmente a medula óssea, fígado e baço, causando uma doença febril caracterizada por hepatoesplenomegalia e anemia. Em pacientes

imunodeprimidos, a Leishmaniose tem caráter oportunístico, evolução desfavorável nos casos sintomáticos e é de difícil tratamento específico. O envolvimento gastrointestinal tem sido raramente descrito, normalmente como disseminação de leishmaniose visceral em pacientes com AIDS, e não tem sido relatado em associação com transplantes. Trata-se de um relato de caso de um paciente submetido a transplante renal e cuja leishmaniose visceral foi diagnosticada por meio de biopsias endoscópicas, que demonstraram a presença da *Leishmania donovani* nas mucosas esofágica, gástrica e duodenal. Na presença de achados sugestivos, a terapêutica deve ser instituída de imediato, caso haja atraso nos resultados confirmatórios, tendo em vista a gravidade da doença com risco de óbito.

PALAVRAS-CHAVE: Leishmaniose Visceral, Gastrointestinal, Transplante.

LEISHMANIOSIS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

ABSTRACT: Visceral Leishmaniasis is an infection caused by the protozoan of the genus *Leishmania*, which usually infects cells of the reticuloendothelial system, mainly involving the bone marrow, liver and spleen, causing a febrile disease characterized by hepatosplenomegaly and anemia. In immunodeficient patients, leishmaniasis has an opportunistic character, unfavorable evolution in symptomatic cases and is difficult to treat specifically. Gastrointestinal involvement has rarely been described, usually as a spread of visceral leishmaniasis in AIDS

patients, and has not been reported in association with transplants. This is a case report of a patient who underwent kidney transplantation and whose visceral leishmaniasis was diagnosed by means of endoscopic biopsies, which demonstrated the presence of *Leishmania donovani* in the esophageal, gastric and duodenal mucous membranes. In the presence of suggestive findings, therapy should be instituted immediately if there is a delay in confirmatory results, given the severity of the disease with a risk of death.

KEYWORDS: Visceral Leishmaniasis, Gastrointestinal, Transplantation.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por protozoário do gênero *Leishmania* (*Kinetoplastida: Trypanosomatidae*) das espécies *Leishmania brasiliensis*, *L. amazonensis*, *L. panamensis* e *Leishmania guyanensis*, normalmente encontrados nas Américas (BRASIL, 2007; ORELLANO, VASQUEZ e SALOMON, 2013). Na América Latina e no Mediterrâneo, a Leishmaniose Visceral (LV) é causada pela espécie *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi*; a espécie *Leishmania* (*Leishmania*) *donovani* provoca leishmaniose visceral no subcontinente indiano e na África Oriental (VAN GRIENSVEN et al., 2014).

Seis países (Bangladesh, Brasil, Etiópia; Índia, Nepal e Sudão) concentram 90% dos casos de leishmaniose visceral (LV) no mundo. Nas Américas, os casos humanos de LV estão presentes em 12 países e cerca de 14% dos casos mundiais são relatados no Brasil. Dessa forma, o Brasil, assim como a Argentina e o Paraguai são classificados como países com transmissão em expansão (WHO, 2017; PAHO, 2017). Doença de caráter predominantemente rural, foi descrita pela primeira vez no Brasil em 1913, estando presente 19 das 27 unidades federativas, destacando-se a região Nordeste nesse cenário (BRASIL, 2014).

A leishmaniose visceral no Brasil tem como principal agente etiológico o parasito *Leishmania chagasi*, cuja transmissão ocorre pela picada do inseto flebotomíneo em animais silvestres ou domésticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; LIMA e BATISTA, 2009). Em áreas urbanas, o cão (*Canis familiaris*) tem sido o principal reservatório e fonte de infecção (BRASIL, 2014; MESTRE e FONTES, 2007). Em ambientes silvestres, os principais reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*). As frequentes e desordenadas mudanças no ambiente e os intensos processos de ocupação e migração transformaram o ciclo da doença de essencialmente rural para urbano, tendo, nesse contexto, o cão como principal reservatório da doença (ALMEIDA et al., 2012).

A principal forma de transmissão do parasita para o homem e outros hospedeiros mamíferos é através da picada de fêmeas de dípteros da família Psychodidae, sub-família Phebotominae, conhecidos genericamente por flebotomíneos. No Brasil, *Lutzomyia longipalpis* é a principal espécie relacionada com a infecção (FRANÇA-SILVA et al., 2003). Os insetos são conhecidos popularmente como mosquito-palha, tatuquira, birigui, entre

outros, dependendo da região geográfica. A *L. longipalpis* se adapta bem a peridomicílio e a atividade do flebotomíneo é crepuscular e noturna (BRASIL, 2014; MESTRE e FONTES, 2007).

Com a picada, o inseto vetor ingere parasitos que estejam na pele ou no sangue do animal contaminado, podendo inoculá-los no próximo animal ou no ser humano que for picado, os quais irão desenvolver, conseqüentemente, a infecção (ALMEIDA, 2006). Sua principal ação no organismo consiste na instalação de um infiltrado inflamatório mononuclear obtido pela reprodução do parasita dentro dos macrófagos do hospedeiro, causada por uma ineficácia das citocinas produzidas pelas células Th1, TCD4+ e TCD8+ em neutralizar o parasita (DARWAZAH et al., 2006; SILVA, 2009). Após penetração, a *Leishmania* sofre diferenciação quanto à sua forma de promastigota para amastigota e se multiplica intensamente até o rompimento dos macrófagos (BRASIL, 2003). Nesse processo, órgãos como, rins, pulmão, coração e, principalmente, fígado e baço podem ser infectados. Os sintomas irão variar de acordo com o órgão afetado e a carga parasitaria no local (LÓPEZ-PEÑA et al., 2009).

É uma doença espectral, cuja apresentação clínica varia de formas assintomáticas até o quadro clássico da parasitose, evidenciado pela presença de febre, anemia, hepatoesplenomegalia, manifestações hemorrágicas, tosse seca, taquicardia, linfadenomegalia e perda de peso (BARBOSA e COSTA, 2013). Outras manifestações clínicas se desenvolvem com a progressão da doença, em especial a diarreia, icterícia, vômito e o edema periférico que dificultam o diagnóstico diferencial com outras afecções, retardando sua identificação (PASTORINO et al., 2002; PEDROSA E ROCHA, 2004). A associação de comorbidades como a desnutrição, o diagnóstico tardio da doença e a presença de complicações, como as hemorragias e as infecções bacterianas, principalmente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, concorrem para o aumento da letalidade por este agravo (KAFETZI, 2003; WERNECK et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2010).

Nas últimas décadas, a leishmaniose visceral tem sido considerada como infecção oportunista para os pacientes imunocomprometidos, incluindo os usuários de terapêutica imunossupressora, os pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos e/ou tecidos e os infectados pelo HIV, podendo a concomitância de ambas infecções reduzir a sobrevivência dos pacientes (CHAISSON et al., 1988; HERNÁNDEZ-PÉREZ et al., 1999; CHOI e LERNER, 2001). Sabe-se que a presença de LV no indivíduo infectado pelo vírus HIV acelera a progressão desta infecção ao promover a replicação viral, agravando ainda mais o estado de imunossupressão (CHAISSON et al., 1988). Por outro lado, é observado *in vitro* que o HIV induz a replicação de *Leishmania* pela diminuição de células T capazes de reconhecer os antígenos do protozoário. Cruz et al. (2006) reportaram que, além da *Leishmania*, o HIV também pode invadir e se replicar em macrófagos, mesmo sendo as células TCD4+ as preferenciais.

A ocorrência da LV e HIV/AIDS tem sido recentemente acentuada pelo processo

de urbanização vivenciado pela primeira e pela ruralização da segunda. O significado epidemiológico dessa expansão simultânea reside no fato de que os pacientes com HIV/AIDS vivendo em áreas endêmicas de LV apresentam maior risco de manifestá-la, e que a coinfeção LV-HIV acelera o curso clínico da infecção por HIV. Dessa forma, as Leishmanioses têm ganhado importância como infecção oportunística entre pacientes com infecção por HIV que vivem ou viveram em áreas consideradas endêmicas para essas parasitoses.

Nesse contexto, o presente trabalho teve por objetivo reportar um relato de caso de um paciente com leishmaniose visceral, anteriormente submetido a transplante renal.

RELATO DE CASO

Paciente F.A.G.C, sexo masculino, de cor parda, solteiro, natural de Japi-RN e procedente de Natal-RN, previamente submetido a transplante renal, vinha em acompanhamento regular com o serviço de nefrologia do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), realizando tratamento imunossupressor para evitar rejeição ao enxerto, quando passou a apresentar febre persistente.

Foram realizados alguns exames laboratoriais simples, que, no entanto, não detectaram a origem da presumível infecção. Prosseguindo-se a investigação, foi solicitada uma endoscopia digestiva alta, na qual constatou-se a presença de esofagite erosiva leve, pangastrite erosiva leve e de duodenite inespecífica leve. Esses achados endoscópicos foram considerados genéricos e, inicialmente, não foram relacionados à causa da febre apresentada pelo paciente. Não obstante, foram realizadas biópsias do esôfago, estômago e duodeno e o material coletado foi encaminhado ao Serviço de Patologia Cirúrgica do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), para realização do exame anátomo-patológico.

Na análise microscópica do material biológico coletado constatou-se a presença de grande quantidade de macrófagos, contendo estruturas morfológicamente compatíveis com formas amastigotas de *Leishmania sp.* (Figura 1 e 2). Tais estruturas foram observadas à coloração de rotina (hematoxilina e eosina) e à técnica histoquímica Giemsa.

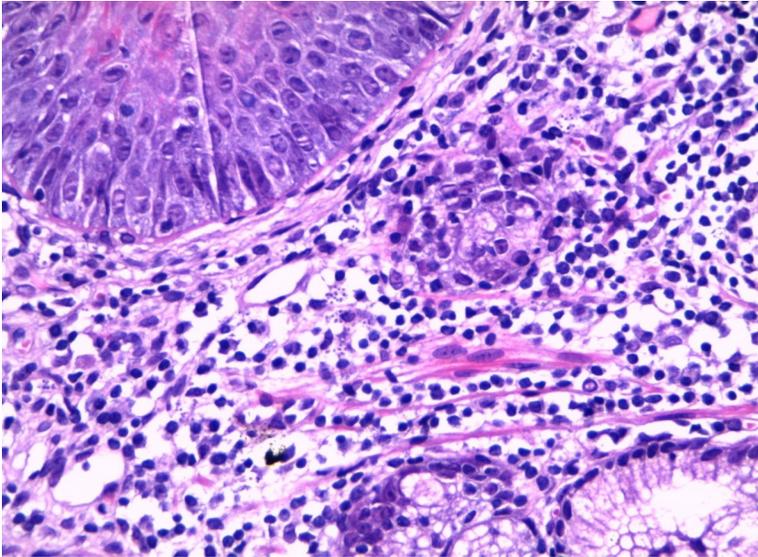


Figura 1. Presença de infiltrado inflamatório *mononuclear* associado ao agente etiológico *Leishmania sp* (seta) na mucosa da transição esôfago-gástrica

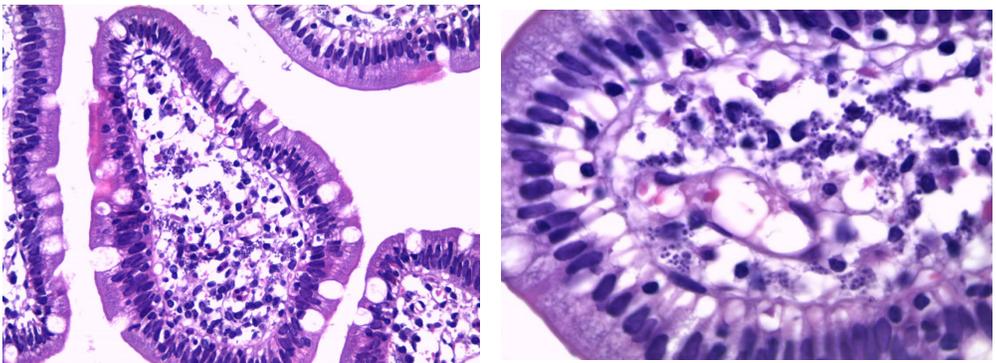


Figura 2. Presença do agente etiológico *Leishmania sp* na lâmina própria do duodeno

Com os resultados dos exames, na busca da definição da hipótese diagnóstica, a equipe médica realizou uma punção de medula óssea. O resultado do exame revelou a presença do parasito *Leishmania sp.*, em raros campos (Figura 3).

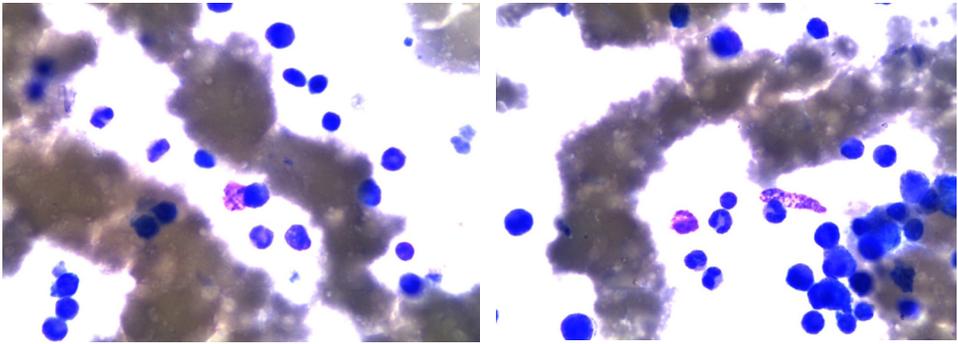


Figura 3. Presença do agente etiológico *Leishmania sp* na medula óssea

Com a evolução do quadro clínico, a equipe médica adotou o procedimento terapêutico para Leishmaniose, em regime de internamento hospitalar, seguindo o protocolo do Ministério da Saúde para casos de potencial gravidade. No intuito de evitar efeitos colaterais nefrotóxicos e consequentes danos ao enxerto renal, o paciente foi medicado com Anfotericina B Lipossomal.

Para a confirmação do diagnóstico, procedeu-se a confecção de novas lâminas do material do duodeno, sendo em seguida encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo-SP. Foi realizado um exame imuno-histoquímico no material biológico e o diagnóstico de Leishmaniose foi confirmado. Além disso, para a finalização do caso foi enviado uma parte do material à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri, em Barbalha-CE, onde foi realizado o exame de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), revelando a presença da espécie *Leishmania donovani*

DISCUSSÃO

Embora seja frequente no Brasil, sobretudo na região Nordeste, a leishmaniose visceral apresenta poucos relatos de casos com acometimento do trato gastrointestinal, quase todos associados ao HIV (SILVA et al., 2016). Segundo Coelho Jr. (2016). O HIV e a LV compartilham mecanismos imunopatológicos semelhantes e podem comprometer os mesmos componentes do sistema imune, como macrófagos e células dendríticas.

As manifestações típicas da LV são febre de longa duração, perda de peso, astenia, hepatoesplenomegalia e pancitopenia, em virtude da replicação de formas amastigotas de *Leishmania sp.* em macrófagos do baço, medula óssea (Figura 4) e linfonodos (COELHO JR., 2016). No contexto da imunossupressão, em indivíduos co-infectados pelo HIV, as características típicas podem estar ausentes, de modo que pode ocorrer acometimento de órgãos atípicos, dentre eles intestino, pulmões, sangue periférico, fluido peritoneal e outros órgãos e glândulas (MONGE-MAILLO et al., 2014; DIRO et al., 2014). No relato de caso do

paciente apresentado, destaca-se o acometimento esôfago-gastroduodenal, evento raro no quadro clínico da leishmaniose.



Figura 4. Formas amastigotas *Leishmania donovani* (Laveran & Mesnil, 1903) no interior de uma célula da medula óssea.

Fonte: Domínio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=631591>

Em pacientes submetidos ao transplante, a leishmaniose pode ocorrer devido a diversos fatores, dentre eles reativação de infecção latente no receptor durante a imunossupressão e re-infecção em receptores que vivem ou viajam para áreas de endemicidade (MACHADO et al., 2009). O paciente F.A.G.C do relato de caso apresentava quadro de imunossupressão em decorrência do status pós-transplante renal. Acredita-se que essa condição tenha contribuído para a apresentação clínica atípica da leishmaniose visceral. Destaca-se que poucos casos de pacientes com transplantes renais com quadro de Leishmaniose Visceral são reportados na literatura (BARSONOUM, 2006; MACHADO et al., 2009). O Brasil é referência mundial em transplantes, com aproximadamente 96% dos procedimentos financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 2018, em todo o país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; SOARES et al., 2020).

O diagnóstico definitivo da LV envolve a demonstração do parasita, obtida por diversas técnicas parasitológicas de pesquisa direta e indireta, dentre as quais o teste diagnóstico mais confiável é a observação direta do parasita em esfregaços da medula óssea ou linfonodos (NORÕES et al., 2015; LISBOA et al., 2016). No caso do paciente F.A.G.C, tendo em vista a falta de especificidade do quadro clínico, a raridade do sítio anatômico e a maior probabilidade em se tratar de alguma doença dispéptica, a equipe médica resolveu adotar o procedimento da endoscopia digestiva alta, que segundo Fabro et al. (2016) é uma ferramenta útil no estudo das lesões gástricas e permite a coleta de material para avaliação histopatológica.

Os produtos de biópsia de endoscopias digestivas altas são frequentes na rotina de um laboratório de Patologia, realizadas na maioria das vezes para pesquisa de outros agentes infecciosos, como por exemplo a bactéria *Helicobacter pylori* (CAETANO et al, 2008; RESENDE et al, 2016) e para descartar ou confirmar a presença de algum processo neoplásico (SILVA FERREIRA, 2015). Nesse sentido, apesar de rara, a leishmaniose visceral pode e deve ser considerada no diagnóstico clínico-patológico, devendo o médico assistente e o patologista permanecerem atentos aos quadros inespecíficos com febres prolongadas, e à morfologia, por vezes alheia ao sítio anatômico.

O presente relato alerta os profissionais de saúde sobre a importância da realização de diagnóstico diferencial para leishmaniose visceral em pacientes com achado clínicos, laboratoriais característicos, dentro de um contexto epidemiológico pertinente, ou mesmo nos pacientes oligossintomáticos, especialmente em casos de transplante de órgãos. A sorologia para leishmaniose deve ser introduzida na rotina de testes para avaliação de transplante em regiões endêmicas, como forma de identificar aqueles pacientes de risco e promover diagnóstico precoce dessa doença potencialmente fatal. Ressalta-se que, na presença de achados sugestivos, a terapêutica deve ser instituída de imediato, caso haja atraso nos resultados confirmatórios, tendo em vista a gravidade da doença com risco de óbito.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, G. F. Leishmanioses Visceral e Tegumentar Canina: Revisão da Literatura. [tese]. Campo Grande: Universidade Castelo Branco; 2006.

ALMEIDA, et al. Canine visceral leishmaniasis: seroprevalence and risk factors in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. **Revista Brasileira Parasitologia**. Vet., Jaboticabal, v. 21, n. 4, p. 359-365, 2012.

BARBOSA, I. R.; COSTA, I. C. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. **Sci. Med.**; 23(1), 2013.

BARSOUM R. S. Parasitic infections in transplant recipients. **Nat Clin Pract Nephrol.**; 2(9):490–503, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral**. Brasília: Ministério da saúde; 2003. (Série A).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde [Internet]**. Brasília (DF): MS; 2014. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/27/guia-vigilancia-saudelinkado-27-11-14.pdf>

CAETANO, A. et al. Helicobacter pylori e doença péptica: estudo comparativo de métodos diagnósticos. **Arq. Gastroenterol.**; 45(3): 255-257, 2008.

CDC/Dr. L.L. Moore, Jr. - This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), with identification number #468. Note: Not all PHIL images are public domain; be sure to check copyright status and credit authors and content providers. Deutsch | English | македонски | slovensčina | +/-http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/10231998/00019/05G0001_lores.jpg. Domínio público, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=631591>

CHAISSON, R. E.; GALLANT, J. E.; KERULY, J. C.; MOORE, R. D. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. **AIDS**; 12: 29-33, 1998.

CHOI, C. M.; LERNER, E. A. Leishmaniasis as an emerging infection. **J Investig Dermatol Symp Proc**; 6:175-182, 2001.

COELHO JR.; L. G et al. Coinfecção por leishmaniose visceral e vírus da imunodeficiência humana: uma evolução clínica desfavorável. **Rev Patol Trop.**; 45(2): 233-240, 2016.

CRUZ, I.; NIETO, J.; MORENO, J.; CAÑAVATE, C.; DESJEUX, P.; ALVAR, J. Leishmania/HIV coinfections in the second decade. **Indian J Med Res**; 123:357-388, 2006.

DARWAZAH, A. K.; HAWARI, H. M.; QAQA, Z.; RAED, A. H.; SHAM'A, A.; SHARABATI, B. Visceral leishmaniasis complicated by fungal pulmonary valve endocarditis. **J Infect.**;53:185-89, 2006. doi:10.1016/j.jinf.2005.12.021.

DIRO, E.; LYNEN, L.; RITMEIJER, K.; BOELAERT, M.; HAILU, A.; VAN GRIENSVEN, J. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in East Africa. Valenzuela JG, Ed. **PLoS Negl Trop Dis** 8: e2869, 2014.

FABRO, M. et al. Granuloma alimentar: condição rara simulando tumor gástrico. **Radiol Bras**; 49(4): 272-3, 2016.

FRANÇA-SILVA, J. C.; COSTA, R. T.; SIQUEIRA, A. M.; MACHADO-COELHO, G. L.; DA COSTA, C. A.; MAYRINK, W. et al. Epidemiology of canine visceral leishmaniasis in the endemic area of Montes Claros municipality, Minas Gerais state, Brazil. **Vet Parasitol.**;111(2-3):161-73, 2013.

HERNÁNDEZ-PÉREZ, J.; YEBRA-BANGO, M.; JIMÉNEZ-MARTÍNEZ, E.; SANZ-MORENO, C.; CUERVAS-MONS, V.; PULPÓN, L. P. et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar) in solid organ transplantation: report of five cases and review. **Clin Infec Dis**; 29:918-21, 1999.

KAFETZIS, D. A. An overview of paediatric leishmaniasis. **J Postgrad Med.**; 49:31-38, 2003.

LIMA, B. M.; BATISTA, R. A. Epidemiologia da Leishmaniose Visceral Humana em Fortaleza-Ce. *Rev Bras Promoção Saúde* ;22(1):16-23, 2009. doi:10.5020/ 18061230.

LISBOA, A. R. et al. Análise epidemiológica de leishmaniose visceral em Municípios do Sertão Paraibano. **REBES**; 6(3):05-12, 2016.

LÓPEZ-PEÑA, M.; ALEMAÑ, N.; MUÑOZ, F.; FONDEVILA, D.; SUÁREZ, M. L.; GOICOA, A. et al. Visceral leishmaniasis with cardiac involvement in a dog: a case report. **Acta Vet Scand.**;51(20), 2009.

MACHADO, C. M. et al . Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients: review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.**; 51(6):309-24, 2009.

MESTRE, G. L.; FONTES, C. J. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005. **Rev Soc Bras Med Trop.**;40(1):42-8, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. (BR). **Doação de órgãos: transplantes, lista de espera e como ser doador [internet]**. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos>

MONGE-MAILLO, B.; NORMAN, F. F.; CRUZ, I.; ALVAR, J.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region. **PLoS Negl Trop Dis** 8: e3021, 2014.

NORÕES, I. J. A. et. al. Avaliação da Eficácia Terapêutica de Fluconazol. **Int Arch Med.**; 8(135):1-16, 2015.

OLIVEIRA, J. M.; FERNANDES, A. C.; DORVAL, M. E. C.; ALVES, T. P.; FERNANDES, T. D.; OSHIRO, E. T.; OLIVEIRA, A. L. L. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2010; 43: 188-193, 2010.

ORELLANO, P. W.; VAZQUEZ, N.; SALOMON, O. D. Coste-efectividad de estrategias de prevención contra la leishmaniasis tegumentaria americana en Argentina. **Cad. Saúde Pública**; 29(12): 2459-2472, 2013.

PAHO. Epidemiological Report of the Americas: Leishmaniasis. Leishmaniasis Report 2017. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34112>

PASTORINO, A. C.; JACOB, C. M. A.; OSELKA, G. W.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **J Pediatr**; 78:120-127, 2002.

PEDROSA, C. M. S.; ROCHA, E. M. M. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**; 37:300-304, 2004.

RESENDE, D. et al. Helicobacter pylori e a gastrite: um estudo retrospectivo **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, 14(2):696-706, 2016.

SILVA, A. R. S. **Avaliação radiográfica das articulações dos membros locomotores de cães naturalmente acometidos por Leishmaniose Visceral no município de Araçatuba-SP** [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2009.

SILVA FERREIRA, J. Aplicação da citologia no diagnóstico de doenças infecciosas nos animais domésticos: revisão de literatura. **Ciência Animal**; 25(1):18-24, 2015.

SILVA, R. B. S. et al . Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral canina na zona rural do semiárido paraibano e análise de técnicas de diagnóstico. **Pesq. Vet. Bras.**; 36(7): 625-9, 2016.

SOARES, L. S. S. et al . Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.29, n.1, e2018512, 2020. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000100310&lng=en&nrm=iso. Apr 03, 2020. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742020000100014>.

VAN GRIENSVEN, J.; ZIJLSTRA, E. E.; HAILU, A. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection: Time for Concerted Action. **PLoS Negl Trop Dis** 8: e3023, 2014.

WERNECK, G. L.; BATISTA, M. S.; GOMES, J. R.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in Teresina, Brazil. *Infection*; 31:174-177, 2003.

WHO. Global leishmaniasis update, 2006–2015: a turning point in leishmaniasis surveillance. **Weekly Epidemiol Rec** 2017. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258973/WER9238.pdf;jsessionid=8F596946C86DF4F94BEB609F3E8E3BB6?sequence=1>.

CAPÍTULO 10

LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES CIRRÓTICOS: ASPECTOS CLÍNICOS E MEDIDAS TERAPÊUTICAS

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 19/06/2020

Ana Caroline Carvalho Prado

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/4701887477405725>

Ana Isabel Dalberto Simões

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/6920917935689736>

Bárbara Santos Rodrigues

Universidade de Rio Verde – UniRV
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/4217821399278643>

Eduardo Venancio Vasconcelos

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/8078923597157018>

Isabela Ribeiro Mascarenhas

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/2171868260888674>

Isadora Rezende Mendonça

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/2273446328849040>

Luenny Xavier de Castro

Universidade de Rio Verde - Unirv
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/6743709791798607>

Mariana Carvalho Caleffi

Universidade de Rio Verde – UniRV
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/0046944431160242>

Martha Carvalho de Freitas

Universidade de Rio Verde - UNIRV
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/4351155203422018>

Natália Martins Santos

Universidade de Rio Verde - Unirv
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/7890569866452476>

Rodrigo Brito Monteiro

Universidade de Rio Verde – UnirRV
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/7279233061945554>

Stéffany Ferreira

Universidade de Rio Verde - UniRV
Rio Verde, Goiás
<http://lattes.cnpq.br/0275989489653384>

RESUMO: INTRODUÇÃO: A lesão renal aguda é caracterizada por redução da taxa de filtração glomerular e/ou do débito urinário e a cirrose é um processo difuso que representa o estágio final da fibrose hepática progressiva. Dentre as complicações, a síndrome hepatorenal é uma síndrome clínica potencialmente reversível, caracterizada por uma insuficiência renal em doentes com cirrose, ascite e insuficiência hepática ou hepatite alcoólica, associado a alterações da função cardíaca e hiperatividade do Sistema nervoso simpático e Sistema renina-

angiotensina-aldosterona. **OBJETIVO:** Identificar as principais características, os aspectos clínicos e as novas abordagens terapêuticas que possibilita, atualmente, o restabelecimento da função renal em pacientes com lesão hepática grave. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Consiste em uma revisão bibliográfica de caráter analítico descritivo e de abordagem indireta. Foi realizado um levantamento em artigos publicados em plataformas como SCIELO e manuais brasileiros das especialidades em questão. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os doentes com SHR têm uma clínica associada à doença hepática de base e por um quadro de IR. Portanto, são doentes habitualmente com icterícia, coagulopatia, taquicardia, leucopenia crônica, câimbras, oligúria, desnutrição e hipotensão arterial pela circulação hemodinâmica, com pulso rápido e filiforme. As principais estratégias terapêuticas disponíveis para são administração de vasoconstritores associados a albumina, shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) e diálise com albumina. **CONCLUSÃO:** Visto que as alterações morfológicas da LRA na cirrose são numerosas e de progressão rápida, conclui-se que as mudanças na anatomia e fisiologia renal ocorrem, principalmente, devido à doença hepática de base. Portanto, verifica-se que a intervenção direcionada ao fígado ameniza os achados causados pela lesão renal.

PALAVRAS-CHAVE: Lesão renal aguda; Cirrose; Síndrome hepatorenal; Aspectos clínicos; Terapêutica.

ACUTE KIDNEY INJURY IN CIRRHOTIC PATIENTS: CLINICAL ASPECTS AND THERAPEUTIC MEASURES

ABSTRACT: INTRODUCTION: Acute kidney injury is characterized by reduced glomerular filtration rate and / or urine output and cirrhosis is a diffuse process that represents the final stage of progressive liver fibrosis. Among the complications, hepatorenal syndrome is a potentially reversible clinical syndrome, characterized by renal failure in patients with cirrhosis, ascites and liver failure or alcoholic hepatitis, associated with changes in cardiac function and hyperactivity of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system. aldosterone. **OBJECTIVE:** To identify the main characteristics, clinical aspects and new therapeutic approaches that currently allow the restoration of renal function in patients with severe liver injury. **MATERIALS AND METHODS:** It consists of a bibliographic review of descriptive analytical character and indirect approach. A survey was carried out on articles published on platforms such as SCIELO and Brazilian manuals of the specialties in question. **RESULTS AND DISCUSSION:** Patients with SHR have a clinic associated with underlying liver disease and with a condition of RI. Therefore, they are usually ill with jaundice, coagulopathy, tachycardia, chronic leukopenia, cramps, oliguria, malnutrition and hypotension due to hemodynamic circulation, with a fast and filiform pulse. The main therapeutic strategies available for are administration of vasoconstrictors associated with albumin, transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and dialysis with albumin. **CONCLUSION:** Since the morphological changes of AKI in cirrhosis are numerous and rapidly progressing, it is concluded that changes in renal anatomy and physiology occur mainly due to the underlying liver disease. Therefore, it appears that the intervention directed at the liver mitigates the findings caused by kidney injury.

KEYWORDS: Acute kidney injury; Cirrhosis; Hepatorenal syndrome; Clinical aspects; Therapy.

1 | INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é definida como a perda de função renal dentro de horas a dias, caracterizada por redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou do débito urinário, ocasionando retenção de escórias nitrogenadas, distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos. (Miarelli, 2018)

Por outro lado, a cirrose é um processo difuso que representa o estágio final da fibrose hepática progressiva, caracterizada pela distorção da arquitetura do fígado e formação de nódulos regenerativos. (Coelho, 2010).

Os Pacientes com cirrose são suscetíveis a grande variedade de complicações, como: ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia hepática, icterícia, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar e carcinoma hepatocelular. (Coelho, 2010)

Dentre as complicações, a síndrome hepatorenal é uma síndrome clínica potencialmente reversível. Caracteriza-se por uma insuficiência renal em doentes com cirrose (complicação frequente que afeta cerca de 40% dos cirróticos), ascite e insuficiência hepática ou hepatite alcoólica, associado a alterações da função cardíaca e hiperatividade do Sistema nervoso simpático e Sistema renina-angiotensina-aldosterona, com consequente vasodilatação arterial sistêmica e vasoconstrição renal. (Aguiar, 2013)

A Síndrome Hepatorrenal (SHR), então, é essa condição clínica que associa o quadro hepático com o cenário renal, acometendo pacientes com doença hepática avançada e caracterizada por uma deterioração da função renal. (Rev. Ciênc., 2013)

Esta síndrome é didaticamente dividida em dois tipos: tipo 1 e tipo 2. A SHR tipo 1 é caracterizada por IRA rapidamente progressiva, com consequente pior prognóstico, sendo por muitos anos considerada o evento terminal da doença hepática. E o tipo 2 se caracteriza por um quadro de IRA de evolução mais estável, com menores complicações no quadro (Terra Filho, 2014).

2 | OBJETIVOS

O objetivo da revisão bibliográfica foi identificar, dentre os artigos analisados, as principais características, os aspectos clínicos gerais da disfunção renal e as novas abordagens terapêuticas que possibilita, atualmente, o restabelecimento da função renal em pacientes com lesão hepática grave.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

A realização desse trabalho consiste em uma revisão bibliográfica de caráter analíticodescritivo e de abordagem indireta. A intenção desse estudo foi de pesquisar na literatura atual o cenário clínico de pacientes hepatopatas em estágio avançado que cursam com lesão renal de grande relevância. Foi realizado um levantamento em artigos

publicados em plataformas como SCIELO e manuais brasileiros das especialidades em questão. Foi feita a leitura dos artigos e revistas selecionadas e depois de todas as informações colhidas e analisadas, os dados foram ponderados. Definiu-se 5 referências de relevância, levando em consideração a revista e o ano de publicação, o objetivo da pesquisa, o quadro clínico e achados laboratoriais, incluindo os impactos trazidos pela LRA ao paciente e as atualizações terapêuticas.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A identificação dos aspectos clínicos da LRA é imprescindível para o diagnóstico preciso e ágil em pacientes cirróticos, visto a quantidade de variações morfológicas da doença. Os doentes com SHR têm uma clínica associada à doença hepática de base e por um quadro de IR. Portanto, são doentes habitualmente com icterícia, coagulopatia, taquicardia, leucopenia crônica, podendo não desenvolver leucocitose ou febre durante infecções severas, câimbras por anormalidades do fluxo sanguíneo muscular, oligúria, desnutrição, e hipotensão arterial pela circulação hemodinâmica, com pulso rápido e filiforme. Consideram-se 2 tipos de SHR, com características clínicas diferentes. A SHR tipo 1 define-se por uma deterioração rapidamente progressiva da função renal, definida por uma duplicação da creatinina sérica inicial para um nível $> 2,5$ mg/dL (ou por uma redução de pelo menos 50% da clearance da creatinina inicial para um nível < 20 ml/min) em menos de duas semanas. Desenvolve-se frequentemente na presença de uma peritonite bacteriana espontânea ou de outras infecções bacterianas. Associa-se a uma deterioração rápida da função hepática e ao desenvolvimento de encefalopatia portossistêmica, e a falência multiorgânica.

As principais estratégias terapêuticas disponíveis para SHR-1 são: administração de vasoconstritores (terlipressina, noradrenalina, midodrina) associados à infusão endovenosa de albumina; shunt portossistêmico intra-hepático transjugular (TIPS) e diálise com albumina (Bittencourt, 2014).

Por sua vez, a SHR tipo 2 caracteriza-se por uma deterioração da função renal lentamente progressiva, que evolui em semanas a meses, podendo permanecer estável por longos períodos. Surge espontaneamente na maioria dos casos. Associa-se frequentemente com a presença de ascite refratária devido a uma ávida retenção de sódio e tem um melhor prognóstico (Gomes, 2010).

O tratamento específico almeja a reversão da SHR-2 visando ao aumento de sobrevida. O uso de terlipressina e albumina é capaz de reverter a IR em 60 a 70% dos casos da SHR-2, com recidiva elevada após interrupção do tratamento, e o TIPS pode ser uma boa estratégia como ponte para TH. O transplante hepático é a modalidade de escolha para o tratamento da SHR-2; uma discussão multidisciplinar.

51 CONCLUSÃO

Visto que as alterações morfológicas da LRA na cirrose são numerosas e progressivas, conclui-se que as mudanças na anatomia e fisiologia renal ocorrem, principalmente, devido à doença hepática de base, já que as causas da LRA se encaixam nas principais complicações trazidas pela hepatopatia. Portanto, observa-se que a intervenção terapêutica é realizada com objetivo de amenizar os achados causados pela lesão renal, podendo também ser uma medida auxiliar até a realização do transplante hepático. Assim, realiza-se um tratamento a fim de aumentar tanto a resistência vascular sistêmica, quanto o volume sanguíneo arterial efetivo para manter a perfusão renal.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, V. F. M. **C. da S. Síndrome Hepatorrenal**. 2013. 81 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013.

COELHO, A. P. C. P. **Abordagem da injúria renal aguda em paciente com cirrose hepática**. 2010. 3 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

GOMES, F.; ALMEIDA, S. **Abordagem da Síndrome Hepatorrenal no Paciente Cirrótico**. Revista Clínica do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, p.29-34, maio 2017.

SIMÃO, A. **Síndrome hepatorrenal, choque séptico e insuficiência renal como preditores de mortalidade em doentes com peritonite bacteriana espontânea - comentário**. Ge Jornal Português de Gastrenterologia, [s.l.], v. 19, n. 6, p.273-275, nov. 2012. Elsevier BV.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA E ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA. **Prevenção e abordagem da insuficiência renal aguda**. In: BITTENCOURT, P. L. Manual de cuidados intensivos em Hepatologia. Barueri: Manole Ltda., 2014. p. 72-87.

CAPÍTULO 11

LINFOMA NÃO HODGKIN, UMA APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE CÉLULAS IMATURAS EM AMOSTRA DO LÍQUIDO PLEURAL: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 25/07/2020

Julia Pastorello

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/3082020542289782>

Emanuela Lando

Faculdade Meridional- IMED.
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/1896783952371089>

Denise Ramos de Almeida

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/3935907902561166>

Marina Ractz Bueno

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/3499387131852304>

Cristiane Pagnussat Cechetti

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/2579027985263632>

Camila dos Santos do Amaral

Hospital de Clínicas de Passo Fundo- HCPF
Passo Fundo- Rio Grande do Sul.
<http://lattes.cnpq.br/4853508760033570>

RESUMO: INTRODUÇÃO: O Linfoma não Hodgkin (LNH) é uma entidade originada através da proliferação anormal de células

linfóides, composto por cerca de 40 subtipos, cujo diagnóstico é comprovado por biópsias linfonodais e imunofenotipagem. Todavia raramente são encontrados células imaturas em amostra de líquido pleural na vigência de LNH.

OBJETIVOS: Relatar um caso raro de LNH, cuja paciente apresentou células imaturas em amostra de líquido pleural. **CONCLUSÕES:** A presença de células atípicas no líquido pleural foi fundamental na investigação diagnóstica da neoplasia. Enfatizando a importância de equipe multidisciplinar na detecção da alteração celular, relatada precocemente, mudando a condução da investigação, e consequente diagnóstico e terapêutica precoce.

PALAVRAS-CHAVE: Linfoma. Neoplasia. Imunofenotipagem.

NON-HODGKIN LYMPHOMA, AN ATYPICAL PRESENTATION OF IMMATURE CELLS IN THE PLEURAL FLUID SAMPLE: CASE REPORT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is an entity originated by the abnormal proliferation of lymphoid cells, composed of about 40 subtypes, whose diagnosis is confirmed by lymph node biopsies and immunophenotyping. However rarely, immature cells are found in samples of pleural fluid in NHL surveillance. **OBJECTIVES:** To report a case of NHL, whose patient presented immature cells in samples of pleural fluid. **CONCLUSIONS:** The presence of atypical cells in the pleural fluid was essential in the diagnostic investigation of the neoplasia. Emphasizing the importance of the

multidisciplinary team in detecting cellular changes, reported early, changing the conduct of the investigation and consequent early diagnosis and therapy.

KEYWORDS: Lymphoma. Neoplasia. Immunophenotyping.

INTRODUÇÃO

O Linfoma não Hodgkin (LNH) é uma entidade originada através da proliferação anormal de células linfóides, composto por cerca de 40 subtipos, prevalência superior no sexo masculino, sintomatologia típica, cujo diagnóstico é comprovado por biópsias linfonodais e imunofenotipagem. Todavia raramente são encontrados células imaturas em amostra de líquido pleural na vigência de LNH.

OBJETIVOS

Relatar um caso raro de LNH, cuja paciente apresentou células imaturas em amostra de líquido pleural. Assim, pretende-se apresentar a evolução do caso e condutas adotadas.

RELATO DE CASO

Paciente, feminina, 59 anos, hipertensa, portadora de diabetes mellitus tipo 2 e atopia a metamazol, foi admitida no Hospital de Clínicas de Passo Fundo - HCPF, por lombalgia associada a epigastralgia, dispneia e emagrecimento significativo, perda de 16 quilos em 3 anos, destes 3 quilos no último mês. Relato de perda de apetite, histórico de câncer familiar materno por hepatocarcinoma. Exame físico evidenciou presença de dois linfonodos palpáveis em região cervical direita e esplenomegalia. Tomografia computadorizada evidenciou derrame pleural volumoso a direita, linfonodomegalia a direita, em região cervical, cadeia mamária interna, infra diafragmática, mesentéricas, retroperitoneais e inguinais. Avaliação do líquido pleural após toracocentese diagnóstica revelou presença de linfócitos atípicos, blastos, bem como as biópsias esplênica e de linfonodo inguinal. Imunofenotipagem de medula óssea complementar revelou presença de clone de doença linfoproliferativa de linhagem B. Diante de tais achados, o diagnóstico final foi de Linfoma não Hodgkin Difuso de Grandes Células B. Todavia a paciente veio a óbito por insuficiência renal e respiratória aguda devido agravamento do quadro.

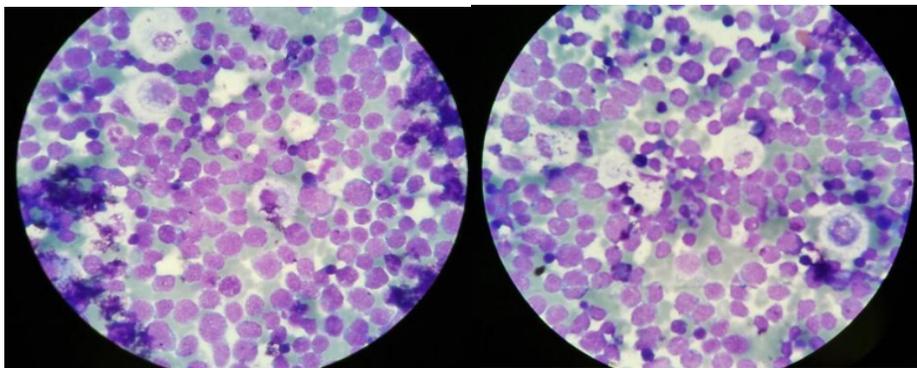


Figura 1: Imagem obtida através da análise da amostra de líquido pleural, onde pode ser observado a presença de células imaturas, blastos, células linfoides. Achado fundamental para o para o diagnóstico e instituição terapêutica do caso relatado.

CONCLUSÕES

A presença de células atípicas no líquido pleural foi fundamental na investigação e diagnóstico da neoplasia. Enfatizando a importância de equipe multidisciplinar na detecção da alteração celular que foi identificada e relatada precocemente pela equipe de suporte bioquímico do laboratório, mudando a condução da investigação, com consequente diagnóstico e terapêutica mais precoce.

REFERÊNCIAS

1. ARMITAGE, James O. et al. Non-Hodgkin lymphoma. **The Lancet**, v. 390, n. 10091, p. 298–310, 2017.
2. ROSSI, Maura et al. Molecular Profiling of Aggressive Lymphomas. **Advances in Hematology**, v. 2012, p. 1–9, 2012.
3. STAUDT, Louis M. Genetic Analysis and Treatment of Aggressive Lymphomas. **Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia**, v. 18, n. S1, p. S91–S92, 2018.

CAPÍTULO 12

MEDIDAS DE PREVENÇÃO A SEREM ADOTADAS POR GRUPOS DE RISCO E GESTANTES NA PANDEMIA DO SARS-COV-2: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 05/08/2020

Marcos Alberto Saldanha

Universidade do Estado de Minas Gerais
(UEMG), Divinópolis, MG
<https://orcid.org/0000-0001-7218-9883>

Mateus Saldanha Fróis

Centro Universitário Una, Bom Despacho, MG
<https://orcid.org/0000-0001-7835-6523>

Roberta Aparecida de Moraes

Centro Universitário Una, Bom Despacho, MG
<https://orcid.org/0000-0002-3355-8735>

Géssica Meuryen Ferreira Rodrigues

Centro Universitário Una, Bom Despacho, MG
<https://orcid.org/0000-0002-0449-0604>

José Luciano Soares

Centro Universitário Una, Bom Despacho, MG
<https://orcid.org/0000-0003-4791-6350>

Francielle Karen da Silva

Centro Universitário Una, Bom Despacho, MG
<https://orcid.org/0000-0002-1008-1540>

Letícia Aparecida Gontijo

Centro Universitário Una, Bom Despacho, MG
<https://orcid.org/0000-0001-8624-2593>

Ana Luisa Ferreira do Couto

Centro Universitário Una, Bom Despacho, MG
<https://orcid.org/0000-0002-8109-0698>

José Lucas Braga Veloso

Centro Universitário Una, Bom Despacho, MG
<https://orcid.org/0000-0002-6818-7962>

Marilda dos Santos Costa

Centro Universitário Una, Bom Despacho, MG

Aline Aparecida Saldanha

Centro Universitário Una, Bom Despacho, MG
<https://orcid.org/0000-0001-8246-6987>

RESUMO: O atual cenário pandêmico mundial da *coronavirus disease* 2019 (COVID-19), que tem como agente etiológico o *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-Cov-2), contabiliza inúmeros casos confirmados e óbitos, o que tornou necessária a criação de estratégias que visam minimizar a disseminação deste vírus. Nota-se que comorbidades e fatores de risco propiciam quadros mais severos da COVID-19 com maior probabilidade de evolução a óbitos. Além disso, levando em consideração as alterações fisiológicas que acontecem na gestação as grávidas possivelmente tornam-se mais propensas ao desenvolvimento de quadros respiratórios severos por infecção viral. Devido à indisponibilidade até o momento de tratamento medicamentoso e vacina contra COVID-19, a adoção de medidas de prevenção são indispensáveis. Neste contexto, o objetivo do presente estudo é sintetizar o impacto da COVID-19 em grupos de risco e gestantes, bem como, relatar as medidas preventivas a serem adotadas contribuindo com a educação em saúde. Trata-se de uma revisão da literatura, realizada a partir de periódicos anexados nas bases de dados SciELO, Google Acadêmico e

PubMed/MEDLINE. A revisão realizada mostrou que dentre os fatores de risco que favorecem complicações clínicas na COVID-19, têm-se as doenças respiratórias, cardiovasculares e oncológicas, tabagismo, diabetes, obesidade, imunossupressão e idade avançada. Existem cuidados domiciliares que devem ser seguidos por gestantes, que vão desde a higienização durante o preparo e consumo de alimentos, além de cuidados durante e após o parto, incluindo critérios recomendados na internação hospitalar e amamentação. A correta técnica de higienização somada ao uso de produtos adequados contribuirá para eliminação do novo coronavírus dos ambientes e superfícies. A necessidade de seguir as medidas de proteção mediante os tempos de pandemia é direcionada a toda população. Entretanto, os grupos de risco merecem atenção especial visto as complicações clínicas na COVID-19 que estão sujeitos.

PALAVRAS-CHAVE: Grupos de risco, gestantes, educação em saúde, SARS-CoV-2, novo coronavírus.

PREVENTION MEASURES TO BE ADOPTED BY RISK GROUPS AND PREGNANT WOMEN IN THE SARS-COV-2 PANDEMIC: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The current worldwide pandemic scenario for coronavirus disease 2019 (COVID-19), which has the Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) as its etiological agent, counts countless confirmed cases and deaths, which made it necessary to create strategies that aim to minimize the spread of this virus. It is noted that comorbidities and risk factors lead to more severe cases of COVID-19 with a higher probability of progressing to death. In addition, taking into account the physiological changes that occur during pregnancy, pregnant women possibly become more prone to the development of severe respiratory conditions due to viral infection. Due to the unavailability until the moment of drug treatment and vaccine against COVID-19, the adoption of preventive measures are indispensable. In this context, the objective of the present study is to synthesize the impact of COVID-19 on high-risk groups and pregnant women, as well as to report the preventive measures to be adopted contributing to health education. This is a literature review, carried out from journals attached to the SciELO, Google Scholar and PubMed/MEDLINE databases. The review carried out showed that among the risk factors that favor clinical complications in COVID-19, there are respiratory, cardiovascular and oncological diseases, smoking, diabetes, obesity, immunosuppression and advanced age. There are home care that must be followed by pregnant women, ranging from hygiene during the preparation and consumption of food, in addition to care during and after delivery, including criteria recommended in hospitalization and breastfeeding. The correct cleaning technique plus the use of suitable products will contribute to the elimination of the new coronavirus from environments and surfaces. The need to follow protective measures during pandemic times is directed at the entire population. However, risk groups deserve special attention given the clinical complications in COVID-19 that they are subject to.

KEYWORDS: Risk groups, pregnant women, health education, SARS-CoV-2, new coronavirus.

1 | INTRODUÇÃO

A *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) é uma doença emergente, com uma rápida disseminação, que foi identificada pela primeira vez na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019. A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a pandemia da COVID-19 no dia 11 de março de 2020 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020a). Essa doença é causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, o qual possui semelhança aos vírus da síndrome respiratória aguda grave por coronavírus (SARS-CoV), sendo, entretanto, de maior transmissibilidade que os demais vírus da mesma família (GANATRA et al., 2020). Coronavírus é uma grande família de vírus que é conhecida por causar doenças, desde o resfriado comum até doenças mais graves, como a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e a Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARS) (BRASIL, 2020a).

Segundo a OMS, o SARS-CoV-2 tem alta transmissibilidade e, além de provocar síndrome respiratória aguda, tem alta letalidade, principalmente, conforme a faixa etária e condições clínicas associadas. Esse novo vírus apresenta um quadro clínico muito variável de infecções que podem ser sintomáticas ou assintomáticas, levando o indivíduo a quadros respiratórios graves. De acordo com a OMS, a maioria dos pacientes com COVID-19 (cerca de 80%) podem ser assintomáticos e aproximadamente 20% dos casos podem requerer atendimento hospitalar por apresentarem alguma dificuldade respiratória, e desses casos cerca de 5% podem necessitar de suporte ventilatório para o tratamento de insuficiência respiratória (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020a). O quadro clínico da COVID-19 inclui sintomas que podem variar de um simples resfriado até uma pneumonia severa, sendo os mais frequentes: tosse, febre, coriza, dor de garganta e dificuldade respiratória (BRASIL, 2020a).

A transmissão da COVID-19 ocorre por meio de gotículas e outras secreções provenientes da boca e/ou nariz de indivíduos infectados com o novo coronavírus. Sabe-se que o SARS-CoV-2 pode sobreviver por horas e até dias dependendo da superfície, da temperatura e da umidade do ambiente em que esteja (BRASIL, 2020a). Há também o contágio indireto devido à contaminação pelo vírus presente em uma superfície, seguido pelo contato com a boca, olhos ou nariz (CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020). Dados na literatura demonstram a permanência viável do vírus durante períodos de tempo que variam entre horas a dias dependendo do inóculo. Sabe-se que a sobrevivência do vírus é inferior a 8 horas em luva de látex, enquanto que em outros materiais como aço (2 dias), vidro (4 dias), papel (4 a 5 dias), plástico (inferior a 5 dias) e tubos de silicone e em metal (5 dias) esse tempo é maior (KAMPF et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2020) reforçando a necessidade de higienizar rotineiramente e de forma correta essas superfícies.

No cenário da pandemia, o primeiro caso confirmado de coronavírus no Brasil foi identificado em 26 de fevereiro de 2020, o qual foi de um paciente do sexo masculino, idoso

(61 anos), residente em São Paulo, que retornou de viagem da Itália (BRASIL, 2020b). O primeiro óbito foi registrado em 17 de março de 2020, e trata-se de um brasileiro com 62 anos, com diagnóstico de hipertensão arterial e diabetes mellitus (BRASIL, 2020c). Até o presente momento, o boletim epidemiológico especial de 19 a 25/07, registrou no Brasil 2.394.513 casos de COVID-19, deste total, 86.449 resultaram em óbito (BRASIL, 2020d).

Esta situação mundial resultou na necessidade da criação de estratégias efetivas de prevenção que visam à minimização da disseminação do novo coronavírus, com objetivo de resguardar toda a população e especialmente os grupos de riscos, como portadores de doenças cardiovasculares e respiratórias, hipertensos, diabéticos e imunossuprimidos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020a). De acordo com a OMS, tabagistas, dependentes químicos que compartilham materiais e obesos também são mais vulneráveis a doença (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020b). As recomendações para prevenção da contaminação por SARS-Cov-2 nos grupos de risco seguem as destinadas à população em geral e incluem distanciamento social, uso de máscaras cirúrgicas em ambientes externos, higienização correta das mãos, limpeza das residências e de objetos de uso pessoal, bem como, adequação do calendário vacinal, em especial a vacina contra influenza (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, 2020a).

As evidências científicas não apontam até o presente momento para um maior risco de infecção por SARS-CoV-2 ou desenvolvimento de quadros severos da COVID-19 em grávidas se comparado à população em geral (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020b). Entretanto, acredita-se que as gestantes podem apresentar um pior prognóstico em infecções virais respiratórias devido a alterações fisiológicas maternas durante a gestação que comprometem o sistema imune (RODRIGUES et al., 2020). Em algumas grávidas infectadas com SARS-CoV e MERS-CoV verificou-se um número elevado de parto pré-termo, restrição de crescimento, aborto e morte fetal (WONG et al., 2004).

As medidas para prevenção da contaminação de grávidas com o SARS-CoV-2 são semelhantes às para a população em geral, e compreendem basicamente em se evitar o contato direto e indireto do vírus com as mucosas de indivíduos sadios. O desafio consiste em se educar em saúde, visto que essas medidas envolvem cuidados como o distanciamento social, uso de máscaras de proteção e higienização das mãos e superfícies tocadas frequentemente (CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020). Nesse contexto, o presente estudo visa fazer um levantamento bibliográfico sobre a fisiopatologia da COVID-19 em indivíduos do grupo de risco e gestantes, bem como, das medidas preventivas a serem adotadas pela população em geral e por estes indivíduos a fim de minimizar a disseminação do novo coronavírus.

2 | MÉTODO

Trata-se de um levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados SciELO,

Google acadêmico, PubMed/MEDLINE e ScienceDirect em agosto de 2020. Os termos de busca empregados foram os descritos a seguir, bem como o seu equivalente na língua inglesa: COVID-19, SARS-CoV-2, prevenção, gestantes, cuidados, gestação, novo coronavírus, transmissão, medidas de prevenção, diabetes, comorbidade, grupo de risco, obesidade, idosos, hipertensão, doenças cardiovasculares, tabagismo, limpeza e desinfecção de superfícies e produtos para desinfecção. Os artigos foram inicialmente pré-selecionados de acordo com a leitura do título, seguido pela seleção final após a leitura na íntegra dos arquivos. Foram incluídas publicações que possuíam no título os termos COVID-19 ou SARS-CoV-2 e que após a leitura na íntegra abordavam o tema do trabalho proposto. Os critérios de exclusão foram textos escritos em outros idiomas diferentes do português e inglês (ou que não apresentavam tradução nestes idiomas) e aqueles que relatavam infecções causadas por outros tipos de coronavírus diferentes do SARS-CoV-2.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Grupos de risco

3.1.1 *Doenças respiratórias e tabagismo*

A COVID-19 é uma patologia que acomete o trato respiratório, tendo como consequência lesões no parênquima dos pulmões. Dessa forma, pacientes que possuem histórico de alguma doença respiratória ou cardiorrespiratória estão mais propensos a complicações clínicas na infecção causada por SARS-CoV-2 (XU et al., 2020). Dentre as doenças respiratórias que podem comprometer o prognóstico da COVID-19 está a asma em grau moderado e grave. Até o presente momento, poucos estudos avaliaram a influência desta comorbidade no quadro da COVID-19 (PENNINGTON, 2020). Entretanto, acredita-se que os sintomas da asma exacerbada são semelhantes aos da infecção por SARS-CoV-2 e incluem tosse seca, desconforto respiratório e em alguns casos mais graves febre, dificultando o diagnóstico de COVID-19 (ABRAMS et al., 2020).

Outra doença que deve ser levada em consideração é a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Estudos recentes mostram que há um aumento da expressão da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) em pacientes com DPOC. Esta medeia a entrada do novo coronavírus na célula-alvo e a regulação positiva da sua expressão pode ser um fator que contribui para manifestação clínica severa nesses pacientes (LEUNG et al., 2020).

A expressão da ECA2 também se encontra aumentada em indivíduos tabagistas (LEUNG et al., 2020). O tabagismo é um fator de risco na COVID-19 e está constantemente relacionado com a ocorrência ou complicação clínica de várias doenças como bronquite crônica, enfisema pulmonar, DPOC e câncer. Desta forma, um paciente tabagista ao se contaminar com o vírus SARS-CoV-2 terá maior probabilidade de apresentar quadros severos da doença (SILVA et al., 2020).

3.1.2 Doenças cardiovasculares e hipertensão

Estudos tem demonstrado como o vírus SARS-CoV-2 afeta o sistema cardiovascular e notou-se que alguns pacientes infectados apresentam arritmia e lesão cardíaca aguda (WANG et al., 2020). Entre as pessoas infectadas e internadas, 40% possuem alguma doença cardiovascular e/ou cerebrovascular. Entretanto, ao analisar os óbitos os fatores de risco mais frequentes são hipertensão, idade avançada e tabagismo (CHEN et al., 2020a). Um dos principais fatores de risco à população durante a pandemia é a hipertensão, sendo juntamente com a diabetes, a comorbidade mais reportada em admissões hospitalares com uma taxa de 16,9% (GUAN et al., 2020). Essa patologia é um dos fatores de risco mais desfavoráveis ao quadro clínico quando relacionado a complicações e mortalidade (SCHIFFRIN et al., 2020). Alguns estudos têm demonstrado que bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA) contribuem com o aumento da expressão da ECA2. Entretanto, até o momento, não há dados que indiquem benefício ou malefício do uso desses fármacos para o tratamento de hipertensos infectados por SARS-CoV-2 (FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, 2020; WÖSTEN-VAN ASPEREN et al., 2011).

3.1.3 Diabéticos e obesos

A diabetes mellitus (DM), juntamente com a hipertensão, é uma das comorbidades que mais favorece o aumento dos riscos de complicações clínicas na COVID-19, e sabe-se que o DM tipo 2 é a que mais contribui para o aumento da taxa de mortalidade em pacientes infectados por SARS-CoV-2 (RASTAD et al., 2020). Em relação a obesidade, uma hipótese para maior susceptibilidade do indivíduo obeso a se infectar com SARS-CoV-2 estaria associada com a presença numerosa da ECA2 nestes indivíduos (ZHOU et al., 2020).

3.1.4 Imunossuprimidos e pacientes oncológicos

Pacientes oncológicos apresentam dados expressivos quanto a condições desfavoráveis, mostrando que o grupo representa cerca de 1,1% dos pacientes com COVID-19. Além disso, nota-se que os pacientes oncológicos internados em sua grande maioria eram idosos e/ou fumantes, mostrando assim que estes pacientes são mais propensos a quadros severos de COVID-19 quando possuem outros fatores de risco (LIANG et al., 2020). Um estudo realizado com 28 pacientes oncológicos hospitalizados devido à infecção por SARS-CoV-2 mostrou que a taxa de mortalidade foi de 28,6%, incluindo nos óbitos principalmente idosos e indivíduos com câncer de pulmão (ZHANG et al., 2020).

3.1.5 Idosos

Os idosos são mais vulneráveis ao SARS-CoV-2 e demonstram maior suscetibilidade a complicações clínicas e maior taxa de mortalidade (HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020). Sabe-se que devido ao envelhecimento o processo senescente e/ou senil no idoso

favorece ou acentua muitas doenças, síndromes e transtornos (BORIM et al., 2013). Os achados clínicos mais frequentes em idosos na COVID-19 englobam quadros de pneumonia mais severos em pacientes hospitalizados e acometimento de vários lobos no pulmão pela infecção. Ademais, indivíduos com idade avançada demonstraram ter maior probabilidade de adquirir síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Outras características observadas que podem contribuir para o comprometimento do prognóstico em idosos com infecção por SARS-CoV-2 é a linfocitopenia e aumento da proteína C reativa (LIU et al., 2020a).

3.1.6 Orientações ao grupo de risco

O coronavírus SARS-CoV-2 possui elevada transmissibilidade o que requer que toda a população siga as orientações recomendadas pela OMS e/ou autoridades governamentais locais (CASCELLA et al., 2020). Portanto, o distanciamento social, o uso de máscaras, a higiene das mãos e outros cuidados cotidianos são indispensáveis para diminuição da disseminação do novo coronavírus. É importante ressaltar que pacientes que apresentem uma ou mais comorbidades devem seguir, além das orientações cabíveis a população em geral, orientações adicionais quanto a alguns cuidados específicos (LOTFI et al., 2020) (Tabela 1).

Comorbidade ou fator de risco	Orientações	Restrições ou considerações	Referências
Asma	Prevenção e cuidado padrão* Continuidade no uso de medicamentos para asma Evitar aeroalérgenos e gatilhos para crises asmáticas	Uso de nebulizadores pode gerar aerossóis e aumentar contaminação para outras pessoas da casa	ABRAMS et al., 2020; CASCELLA et al., 2020
DPOC	Prevenção e cuidado padrão* Continuidade do tratamento para a comorbidade	Sem restrições documentadas	SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2004; CASCELLA et al., 2020
Tabagismo	Prevenção e cuidado padrão* Preferir a higiene com água e sabão a soluções alcoólicas antes de acender o cigarro	Compartilhar cigarros e similares com outras pessoas Fumar cigarros ou similares em público aumenta o risco de contágio Uso de bloqueadores do receptor de angiotensina II podem aumentar os riscos de complicações clínicas em quadros de COVID-19	CASCELLA et al., 2020; SILVA et al., 2020
Hipertensão	Prevenção e cuidado padrão*	Sem restrições documentadas	CASCELLA et al., 2020; FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, 2020
Doenças cardiovasculares	Prevenção e cuidado padrão*	Sem restrições documentadas	CASCELLA et al., 2020

Diabetes	Prevenção e cuidado padrão* Atenção quanto a alterações de glicemia Juntamente com o médico ajustar as doses dos hipoglicemiantes orais ou insulina para evitar aumento da glicemia em pacientes infectados por SARS-CoV-2	Sem restrições documentadas	CASCELLA et al., 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD), 2020
Obesidade	Prevenção e cuidado padrão*	Sem restrições documentadas	CASCELLA et al., 2020
Imunossupressão	Prevenção e cuidado padrão* Continuidade no uso dos medicamentos imunossupressores ou conforme decisão médica	Sem restrições documentadas	CASCELLA et al., 2020; D'ANTIGA, 2020
Câncer	Prevenção e cuidado padrão*	Quimioterapia e radioterapia feitas próximas à data do diagnóstico de COVID-19 mostram determinado risco	CASCELLA et al., 2020, ZHANG et al., 2020
Idade avançada	Prevenção e cuidado padrão* Evitar realizar visitas e as pessoas que têm contato com o idoso devem seguir as medidas preventivas Não isolar inteiramente o idoso da comunidade e não privá-lo completamente de informações a fim de evitar solidão e outros problemas decorrentes	Sem restrições documentadas	CASCELLA et al., 2020; PLAGG et al., 2020

Tabela 1. Orientações específicas para pacientes com alguma comorbidade frente à pandemia do SARS-CoV-2.

Prevenção e cuidado padrão englobando distanciamento social, manutenção da distância apropriada entre indivíduos em locais públicos (mínimo de 2 m), uso de máscaras em locais públicos, higiene das mãos, higiene e cuidado com as vestimentas ao chegar de ambientes externos/públicos e busca por ajuda médica em caso de sintomas característicos da COVID-19. Fonte: Elaborado pelos autores (2020) a partir dos estudos publicados por SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (2004); ABRAMS et al. (2020); CASCELLA et al. (2020); D'ANTIGA (2020); FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ (2020); SILVA et al. (2020); SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD) (2020); PLAGG et al. (2020); ZHANG et al. (2020).

3.2 Gestantes

3.2.1 Orientações nutricionais

O consenso científico geral recomenda uma alimentação equilibrada e variável que contemplem todos os grupos alimentares, sendo assim, devem fazer parte da alimentação da gestante, vegetais (folhosos e legumes), leguminosas (feijão, grão de bico, lentilha, ervilha), frutas, carnes em geral (sempre assadas, grelhadas, ensopadas ou cozidas), ovos e peixes, cereais, azeites, leite e derivados do leite, que devem ser distribuídos entre 5 ou 6 refeições diárias com o intervalo médio de 2 a 3 horas entre as refeições (PARIZZI, M. R; FONSECA, 2010). As práticas de higienização dos alimentos são essenciais e devem seguir um protocolo eficiente que garanta a limpeza adequada e evite a contaminação dessa natureza (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020c). As superfícies dos alimentos, embalagens e sacolas utilizadas no transporte da compra e superfícies do local de comércio, como carrinho de supermercado, bancadas e balcões, podem ser fonte de contaminação para o ambiente residencial. Portanto, os protocolos de higienização dos mesmos devem ser realizados a cada compra visando minimizar a propagação do vírus, bem como, os cuidados no armazenamento e manuseio dos alimentos, conforme as orientações presentes na Tabela 2 (SÃO JOSÉ et al., 2020).

Higienização de embalagens	Higienização de frutas de hortaliças	Armazenamento de alimentos	Preparo dos alimentos
Vidros, latas e plásticos rígidos devem ser higienizados utilizando água e sabão.	Retirar e descartar folhas e partes dos alimentos que estejam danificados antes de iniciar a higienização.	Deve-se reservar um local para o armazenamento das sacolas reutilizáveis, em caso de sacolas de plástico, devem ser descartadas.	Realize a higienização do local antes do início do manuseio dos alimentos com água e sabão/detergente neutro.
Embalagens flexíveis devem ser limpas usando álcool 70%.	Lavar em água corrente todas as unidades separadamente (em caso de vegetais folhosos, o processo deve ser feito folha a folha).	Ao retirar os alimentos da sacola, higienize as embalagens e alimentos e coloque em superfície limpa.	Realize a higienização da superfície e utensílios após manipular alimentos crus.
Caso o alimento possua duas embalagens, a embalagem superficial deve ser descartada antes do armazenamento.	Imergir os vegetais em solução clorada de uma colher de água sanitária para 1 litro de água por 15 minutos. Em seguida, lavar novamente os vegetais em água corrente e armazenar adequadamente.	Ao finalizar a higienização das embalagens e alimentos, higienize a superfície utilizada com água e sabão e aplique álcool 70% ou solução clorada.	Em casos de mulheres grávidas, não é recomendado o consumo de alimentos crus.

Evite que os alimentos cozidos tenham contato com alimentos crus.

Alimentos prontos armazenados sob refrigeração devem ser aquecidos antes do consumo.

Tabela 2. Recomendações para minimizar a contaminação com SARS-CoV-2 por meio de alimentos e embalagens, e orientações sobre armazenamento de produtos e preparo das refeições.

Fonte: Elaborada por autores (2020) baseado nas informações de SÃO JOSÉ et al. (2020).

3.2.2 Cuidados no pré e pós-parto para segurança da gestante e do bebê

Durante as consultas de pré-natal, é recomendado que as gestantes permaneçam o mínimo de tempo possível em recepções e salas de espera, afim de se evitar aglomerações. Além disso, é importante que gestantes com suspeita clínica ou confirmada por exame laboratorial para SARS-CoV-2 utilizem corretamente das medidas preventivas no momento da consulta e o profissional de saúde use equipamentos de proteção individual (EPI's) que incluem máscara cirúrgica, óculos de proteção, luvas e avental (BRASIL, 2020e).

É recomendado à puérperas suspeitas ou diagnosticadas com SARS-CoV-2 que mantenham uma distância mínima de um metro entre o leito materno e o berço do recém-nascido, usem máscara que cubra corretamente nariz e boca durante a amamentação e outros cuidados, que incluem a higienização adequada das mãos com água e sabão ou álcool 70% antes e após contato com o recém-nascido. Além disso, é aconselhado que o acompanhante seja um indivíduo assintomático e que não tenha tido contato domiciliar com pessoas com síndrome gripal ou diagnóstico comprovado por SARS-CoV-2. Ademais, sugere-se a suspensão de visitas e acompanhante em locais de alojamento conjunto compartilhado, como forma de evitar aglomerações e proteger a mãe e o bebê internados. Este tipo de alojamento é permitido se a mãe estiver clinicamente estável e o recém-nascido assintomático, desde que no quarto haja distanciamento entre os internados (BRASIL, 2020f).

Em casos de mãe com suspeita clínica ou confirmada de COVID-19, sugere-se a acomodação privativa com o recém-nascido, uso de máscara e práticas essenciais de higienização de mãos e ambiente, bem como a distância mínima de um metro entre o berço do recém-nascido e o leito materno. Em casos onde haja a necessidade de internação em unidade neonatal, recomenda-se a suspensão de visitas e acompanhante (mesmo que este seja assintomático) e que pais e mães sintomáticos, ou que tenham tido contato domiciliar

com pessoa com síndrome gripal, não entrem na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN)/Unidade de Cuidados Intermediários Convencional (UCINCo) até que o período de transmissibilidade da SARS-CoV-2 (14 dias) tenha se encerrado (BRASIL, 2020f).

No momento do parto, considerando-se a ausência da presença de SARS-CoV-2 em sangue do cordão umbilical, alguns pesquisadores recomendam tanto para partos vaginais quanto em cesárias aguardar de um a três minutos para o clapeamento do cordão, tendo em vista que não haveriam maiores riscos de transmissão vertical, de acordo com os dados atuais (FAN et al., 2020; LIU et al., 2020b).

3.2.3 Orientações sobre o aleitamento materno

Morand et al. (2020) salientam a importância do aleitamento materno, visto que é a melhor fonte de nutrição para o lactente, além de contribuir com o fortalecimento do sistema imunológico ao fornecer anticorpos. Segundo a OMS não existem evidências científicas que comprovem a transmissão do novo coronavírus da mãe com diagnóstico positivo para COVID-19 para o filho a partir do leite materno (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020a). Portanto, recomenda-se que o aleitamento materno seja mantido mesmo em caso de infecção por SARS-CoV-2 caso a mãe tenha condições clínicas e queira realizá-lo. Entretanto, protocolos de cuidados que visam minimizar a contaminação do lactente por meio de gotículas respiratórias provenientes da mãe devem ser rigorosamente mantidos durante a amamentação (Liga Acadêmica de Nutrição Materno Infantil, 2020) (Tabela 3).

Higiene	Máscara facial	Regras de etiqueta
Realizar a higienização das mãos por pelo menos 20 segundos com álcool 70% antes de tocar o bebê ou previamente à retirada do leite materno.	Usar máscara facial durante o aleitamento. A máscara deve ser imediatamente trocada em caso de tosse ou espirro e a cada amamentação.	Evitar falar ou tossir durante a amamentação. Evitar tocar a boca e nariz da criança durante o aleitamento.

Tabela 3. Cuidados para minimizar a disseminação do SARS-CoV-2 da mãe para o lactente.

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos dados de Liga Acadêmica de Nutrição Materno Infantil (LANMI) (2020).

3.2.4 Dados sobre a COVID-19 em gestantes e recém-nascidos

Segundo dados na literatura ainda é incerta a possibilidade de transmissão vertical na COVID-19. Alguns dados indicaram que nenhum RNA viral do SARS-CoV-2 foi encontrado no líquido amniótico, sangue do cordão umbilical ou no leite materno (LU et al., 2020; MORAND et al., 2020). De acordo com Chen et al. (2020b) as características clínicas da

pneumonia em gestantes e pacientes adultas não grávidas, ambos grupos infectados por SARS-CoV-2, foram semelhantes. A presença de SARS-CoV-2 foi investigada no líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, amostras coletadas com swab na garganta neonatal e leite materno e todas amostras testaram negativo para o novo coronavírus (Chen et al., 2020b).

Entretanto, um estudo recente relatou um caso de transmissão intrauterina de SARS-COV-2. Trata-se de um recém-nascido pré-termo que apresentou febre e doença respiratória leve no segundo dia de vida. O quadro evoluiu para a síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Após 24-48 h, o teste da nasofaringe do recém-nascido foi positivo para o novo coronavírus. Por meio da microscopia eletrônica e imuno-histoquímica, a histopatologia da placenta revelou infecção por SARS-CoV-2 (SISMAN et al., 2020). Portanto, se faz necessário uma maior compreensão dos fatores de risco que levam à transmissão intrauterina da infecção por este vírus.

3.2.5 Recomendações sobre limpeza de superfícies domiciliares

É recomendado que uma área na entrada da residência seja reservada para a recepção e higienização dos indivíduos que se localizavam no ambiente exterior à moradia. Essa área pode ser sinalizada por meio de fitas adesivas e conter uma mesa ou superfície para que os produtos com antissépticos e desinfetantes sejam dispostos. Também é recomendada a disposição de uma cadeira ou banco, para auxiliar o indivíduo recém-chegado a retirar os calçados, e de um balde, bacia ou pano umedecido com desinfetante para assepsia dos mesmos. Em relação às roupas desse indivíduo, depois de retiradas, estas podem ser imersas em um balde ou recipiente com solução desinfetante para mais tarde serem lavadas. Em seguida deve-se realizar a higienização do ambiente reservado na recepção. Após o tempo necessário para assepsia dos objetos utilizados pelo recém-chegado, os mesmos podem ser manuseados na área limpa da residência (CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE MINAS GERAIS, 2020).

Em relação à limpeza da residência, essa não deve ser feita utilizando-se vassouras, uma vez que as mesmas suspendem partículas durante o atrito ao chão. Essas partículas podem estar contaminadas com o vírus causador da COVID-19 e ficarem depositas em superfícies como maçanetas, interruptores, mesas, copos, dentre outras (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO MERCADO DE LIMPEZA PROFISSIONAL, 2020).

Como o preparo dos alimentos ocorre na cozinha, a limpeza de suas superfícies (bancadas e pias), bem como de utensílios e eletrodomésticos, é fundamental e deve ser feita com uso de saneantes preconizados pela ANVISA, conforme o rótulo dos produtos (VIANA et al., 2020). Outro local que a limpeza merece atenção é o banheiro, principalmente as superfícies com maior potencial de contaminação que incluem válvula de descarga, torneiras, maçanetas, dispenser de sabonete e de papel higiênico, lixeira e papelreira.

Após a limpeza do banheiro, luvas e panos empregados devem ser descartados de forma apropriada (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO MERCADO DE LIMPEZA PROFISSIONAL, 2020). Dados na literatura indicam que as fezes de indivíduos infectados são fontes de disseminação do novo coronavírus, visto que permanecem positivas em tempo superior a 27 dias após o início sintomático da COVID-19 e podem gerar aerossóis após a descarga. Com objetivo de inativar o vírus presente nas amostras fecais devem ser empregados 10 mL de água sanitária no vaso sanitário e somente após um minuto deste procedimento deve-se dar descarga (WU et al., 2020), de preferência com a tampa do vaso sanitário fechada (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020d).

A limpeza das vestimentas também requer cuidados e deve ser realizada preferencialmente em máquina com uso de sabão (BRASIL, 2020f; FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA, 2020) e água com temperatura de 60 a 90°C, ou seja, ideal para inativação do vírus. Caso essa recomendação não possa ser seguida, a alternativa recomendada é o uso de tambor com água morna e sabão neutro. Neste caso é necessário posteriormente realizar a imersão da vestimenta em solução colorada a 0,05% durante 30 min (BRASIL, 2020g). Além disso, após a secagem, passar as roupas usando ferro é o mais indicado. É importante ressaltar, que o cesto onde as roupas sujas foram acondicionadas deve ser limpo de forma adequada (FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA, 2020).

4 | CONCLUSÃO

Em momentos como esse de pandemia, destaca-se a necessidade do autocuidado. Nesse cenário as medidas que visam à proteção e conseqüentemente a diminuição de novos casos de COVID-19 são essenciais. Medidas essas que se intensificam na população considerada de risco, onde devido ao elevado grau de susceptibilidade apresentam as formas graves da doença. Dessa forma, acredita-se que o presente estudo possa contribuir para educação em saúde, especialmente em indivíduos dos grupos de risco frente à infecção por SARS-CoV-2, com o objetivo de diminuir a disseminação da COVID-19.

REFERÊNCIAS

ABRAMS, E. M.; JONG, G. W.; YANG, C. L. **Asthma and COVID-19**. Canadian Medical Association Journal, v. 192, n. 20, 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO MERCADO DE LIMPEZA PROFISSIONAL. **Manual de procedimentos de limpeza durante a pandemia**. Disponível em: <[https://www.abralimp.org.br/arquivo/Manual-de-Procedimentos-de-Limpeza-durante-a-pandemia-COVID-19-\(Coronav%C3%ADrus\).pdf](https://www.abralimp.org.br/arquivo/Manual-de-Procedimentos-de-Limpeza-durante-a-pandemia-COVID-19-(Coronav%C3%ADrus).pdf)>. Acesso em: 2 ago. 2020.

BORIM, F. S. A.; BARROS, M. B. A.; BOTEGA, N. J. **Transtorno mental comum na população idosa: pesquisa de base populacional no município de Campinas, São Paulo, Brasil.** Cadernos de Saúde Pública, v. 29, p. 1415-1426, 2013.

BRASIL. Governo do Estado de Mato Grosso do Sul. **Manual de condutas para enfrentamento do Covid-19.** Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/Manual-de-Conduas-vers%C3%A3o-2_-25.03.2020.pdf>. Acesso em: 3 ago. 2020f.

BRASIL. Ministério da Saúde. **O que é Covid-19.** Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br>>. Acesso em: 24 ago. 2020a.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação epidemiológica da febre amarela no monitoramento 2019/2020.** Boletim Epidemiológico, v. 51, n. 1, jan. 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico. Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV).** Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/04/Boletim-epidemiologico-SVS-04fev20.pdf>>. Acesso em: 31 ago. 2020c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico especial: Doença pelo Coronavírus COVID-19.** Disponível em: <<http://saude.gov.br/images/pdf/2020/June/25/Boletim-epidemiologico-COVID-19-2.pdf>>. Acesso em: 31 ago. 2020d.

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. **Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV).** Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>>. Acesso em: 3 ago. 2020e.

BRASIL. Ministério da Saúde. **NOTA TÉCNICA Nº 6/2020-COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS.** Disponível em: <<http://www.crn2.org.br/crn2/conteudo/nt%206.pdf>>. Acesso em: 2 ago. 2020f.

BRASIL. Conselho Federal de Química. **Perguntas e Respostas - Água Sanitária.** Disponível em: <<http://cfq.org.br/noticia/perguntas-e-respostas-agua-sanitaria-2/>>. Acesso em: 4 ago. 2020g.

CASCELLA, M. et al. **Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19).** StatPearls, 2020.

CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **How COVID-19 Spreads.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/transmission.html>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

CHEN, N. et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet, v. 395, p. 507-513, 2020a.

CHEN, H. et al. **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** The Lancet, v. 395, p. 809-815, 2020b.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DE MINAS GERAIS. **PADM - Protocolo de Antissepsia e Desinfecção Massiva frente ao n-CoV-2: Medidas para a estruturação de barreiras químicas efetivas para proteção contra o n-Coronavírus.** Disponível em: <[https://www.crfmg.org.br/site/uploads/areaTecnica/20200427\[164659\]coronaviruscartilhaPADM27042020.pdf](https://www.crfmg.org.br/site/uploads/areaTecnica/20200427[164659]coronaviruscartilhaPADM27042020.pdf)>. Acesso em: 2 ago. 2020.

D'ANTIGA, L. **Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic**. Liver Transplantation, v. 26, n. 6, p. 832-834, 2020.

FAN, C. et al. **Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry?**. Clinical Infectious Diseases, 2020.

FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, F. J. **COVID-19, hypertension and angiotensin receptor-blocking drugs**. Journal of Hypertension, v. 38, n. 6, p. 1191, 2020.

FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA. **Dicas de limpeza e higiene para manter ajudar a manter o vírus da Covid-19 fora de sua casa: De lavar a roupa a preparar refeições – medidas diárias para ajudar a proteger sua família**. Disponível em: <<https://www.unicef.org/brazil/dicas-de-limpeza-e-higiene-para-ajudar-manter-o-virus-da-covid-19-fora-de-sua-casa>>. Acesso em: 3 ago. 2020.

GANATRA, S.; HAMMOND, S. P.; NOHRIA, A. **The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for Patients with Cardiovascular Disease and Cancer**. JACC CardioOncology, v. 2, n. 2, p. 350–355, 2020.

GUAN, W. J. et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis**. European Respiratory Journal, v. 55, n. 5, 2020.

HAMMERSCHMIDT, K. S, A.; SANTANA, R. F. **Health of the older adults in times of the covid-19 pandemic**. Cogitare Enfermagem, v. 25, 2020.

KAMPF, G. et al. **Persistence of Coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents**. Journal of Hospital Infection, v. 104, p. 246-251, 2020.

LEUNG, J. M. et al. **ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19**. The European Respiratory Journal, v. 55, n. 5, 2020.

LIANG, W. et al. **Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China**. The Lancet Oncology, v. 21, n. 3, p. 335-337, 2020.

LIGA ACADÊMICA DE NUTRIÇÃO MATERNO INFANTIL. **Cartilha sobre amamentação e COVID-19**. Disponível em: <<http://www.crn1.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Cartilha-sobre-amamenta%C3%A7%C3%A3o-e-covid-19.pdf>>. Acesso em: 4 ago. 2020.

LIU, K. et al. **Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients**. The Journal of infection, v. 80, n. 6, p. 14-18, 2020a.

LIU, W. et al. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a case series**. Disponível em: <<https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1>>. Acesso em: 3 ago. 2020b.

LOTFI, M.; HAMBLIN, M. R.; REZAEI, N. **COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities**. Clinica Chimica Acta, v. 508, p. 254-266, 2020.

LU, Q.; SHI, Y. **Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know**. Journal of Medical Virology, v. 92, p. 564-567, 2020.

MORAND, A. et al. **COVID-19 virus and children: What do we know?**. Archives de Pediatrie, v. 27, p. 117-118, 2020.

OLIVEIRA, A. C.; LUCAS, T. C.; IQUIAPAZA, R. A. **WHAT HAS THE COVID-19 PANDEMIC TAUGHT US ABOUT ADOPTING PREVENTIVE MEASURES?**. Texto & Contexto - Enfermagem, v. 29, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19)**. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>>. Acesso em: 14 ago. 2020a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance**. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 1 ago. 2020b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **COVID-19 and food safety: guidance for food businesses: interim guidance**. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail-redirect/covid-19-and-food-safety-guidance-for-food-businesses>>. Acesso em: 2 ago. 2020c.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Water, sanitation, hygiene, and waste management for the COVID-19 virus: interim guidance**. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331846/WHO-2019-nCoV-IPC_WASH-2020.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 3 ago. 2020d.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Prevenção e controle de infecção durante os cuidados de saúde quando houver suspeita de infecção pelo novo Coronavírus (nCoV)**. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51910>>. Acesso em: 31 ago. 2020a.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Folha informativa □ COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus)**. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875>. Acesso em: 31 ago. 2020b.

PARIZZI, M. R.; FONSECA, J. G. M. **Nutrição na gravidez e na lactação**. Revista Médica de Minas Gerais, v. 20, p. 341-353, 2010.

PENNINGTON, E. **Asthma increases risk of severity of COVID-19**. Cleveland Clinic Journal of Medicine, maio 2020.

PLAGG, B. et al. **Prolonged social isolation of the elderly during COVID-19: Between benefit and damage**. Archives of Gerontology and Geriatrics, v. 89, 2020.

RASTAD, H. et al. **Risk and predictors of in-hospital mortality from COVID-19 in patients with diabetes and cardiovascular disease**. Diabetology Metabolic Syndrome, v. 12, 2020.

RODRIGUES, C.; BARROS, H.; BAÍA, I. **Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença- Doença por Coronavírus 2019(COVID19). Covid-19: Gravidez e Aleitamento Materno**. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Carina_Rodrigues13/publication/340006477_COVID19_Gravidez_e_aleitamento_materno/links/5e72989e4585152cdbcdf566f/COVID-19-Gravidez-ealeitamento-materno.pdf>. Acesso em: 3 ago. 2020.

SÃO JOSÉ, J. F. B. et al. **Higiene de alimentos em tempos de COVID-19: O que é preciso saber?**. Disponível em: <http://ufes.br/sites/default/files/anexo/cartilha_higiene_de_alimentos2020.pdf>. Acesso em: 2 ago. 2020.

SCHIFFRIN, E. L. et al. Hypertension and COVID-19. **American Journal of Hypertension**, v. 33, n. 5, p. 373-374, 2020.

SILVA, A. L. O; MOREIRA, J. C.; MARTINS, S. R. **COVID-19 e tabagismo: uma relação de risco**. Cadernos de Saúde Pública, v. 36, n. 5, 2020.

SISMAN, J. et al. **INTRAUTERINE TRANSMISSION OF SARS-COV-2 INFECTION IN A PRETERM INFANT**. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Notas de esclarecimentos da Sociedade Brasileira de Diabetes sobre o coronavírus (COVID-19)**. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/notas-de-esclarecimentos-da-sociedade-brasileira-de-diabetes-sobre-o-coronavirus-covid-19/2068-regras-para-os-dias-de-doenca-em-pessoas-com-diabetes>>. Acesso em: 31 ago. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC □ 2004**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, v. 30, n. 1, p. 1-41, 2004.

VIANA, E. C. R. M. et al. **Higiene de alimentos em tempo de COVID-19: O que é preciso saber?**. Disponível em: <http://nutricao.ufes.br/sites/nutricao.ufes.br/files/field/anexo/cartilha_higiene_de_alimentos2020.pdf>. Acesso em: 2 ago. 2020.

WANG, D. et al. **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China**. JAMA, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WONG, S. F. et al. **Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome**. American journal of obstetrics and gynecology, v. 91, p. 292-297, 2004.

WÖSTEN-VAN ASPEREN, R. M. et al. **Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist**. The Journal of pathology, v. 225, n. 4, p. 618-627, 2011.

WU, Y. et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples**. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, v. 5, p. 434-435, 2020.

XU, Z. et al. **Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome**. The Lancet, v. 8, n. 4, p. 420-422, 2020.

ZHANG, L. et al. **Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China**. Annals of oncology, v. 31, n. 7, p. 894-901, 2020.

ZHOU, P. et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin**. Nature, v. 579, p. 270-273, 2020.

PAPEL DOS FLAVONOIDES NA DOENÇA DE PARKINSON

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 02/06/2020

Jackson da Silva Pereira

Universidade Católica de Brasília- DF
Águas Claras- Brasília/DF

Fabiani Lage Beal

Universidade Católica de Brasília- DF
Águas Claras- Brasília/DF
<http://lattes.cnpq.br/5405461529047932>

RESUMO: A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva, que acomete em geral pessoas idosas pela produção de neuroinflamação e ela ocorre pela perda de neurônios do sistema nervoso central. A estimativa em 2005, do número de indivíduos com idade acima de 50 anos apresentando a doença de Parkinson foi de 4,1, espera-se que esse número dobre entre 8,7 e 9,3 milhões em 2030. O uso de flavonoides na dieta com indivíduos com DP, conseguem minimizar ou retardar a progressão da doença e seus sintomas. Esses compostos estudados têm incidência na melhora da função cognitiva e previnem distúrbios neurodegenerativos em humanos. Compostos naturais, como flavonoides, parecem possuir potencial neuroprotetor provavelmente relacionado à sua capacidade de modular as respostas inflamatórias envolvidas em doenças neurodegenerativas, inibindo a sinalização do Fator Transcrição Nuclear κ B. A hipótese é que os flavonoides protegem contra a

neurodegeneração que ocorre na enfermidade da DP, com base nos relatos da literatura sobre efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios dos flavonoides e o envolvimento da resposta neuroinflamatória e estresse oxidativo da doença. Entre os estudos observados nesta revisão compreende-se que a subclasse de flavonoides, os polifenóis possuem efeitos protetores. Os últimos estudos apontam para a importância de se entender a biodisponibilidade dos flavonoides, colocando em questão a quantidade de fruta que precisaria ser consumida diariamente para fornecer efeitos benéficos contra o envelhecimento cerebral ou doenças neurodegenerativas, por quanto tempo uma dieta rica em frutos silvestres seria necessária para prevenção, tratamento ou manutenção das cognições cerebrais e motoras.

PALAVRAS - CHAVE: flavonoides, neurodegenerativas, polifenóis, doença de Parkinson.

ROLE OF FLAVONOIDS IN PARKINSON'S DISEASE

ABSTRACT: Parkinson's disease (PD) is a chronic, progressive neurodegenerative disease that usually affects older people due to the production of neuroinflammation. It occurs due to the loss of neurons of the central nervous system. The estimate in 2005 of the number of individuals over 50 years old with Parkinson's disease was 4.1. It is expected that this number doubles between 8.7 and 9.3 million in 2030. The use of flavonoids in the diet of individuals with PD can minimize or delay the progression of the disease and its symptoms. These compounds have an

effect on the improvement of cognitive function and prevent neurodegenerative disorders in humans. Natural compounds, such as flavonoids, appear to possess neuroprotective potential likely related to their ability to modulate the inflammatory responses involved in neurodegenerative diseases by inhibiting Nuclear Transcription Factor κ B signaling. The hypothesis is that flavonoids protect against neurodegeneration that occurs in PD, based on the literature reports on antioxidant and anti-inflammatory effects of flavonoids and the involvement of the neuroinflammatory response and oxidative stress of the disease. Among the studies observed in this review it is understood that the subclass of flavonoids, polyphenols, have protective effects. Recent studies point to the importance of understanding the bioavailability of flavonoids, calling into question the amount of fruit that would need to be consumed daily to provide beneficial effects against brain aging or neurodegenerative diseases and for how long a diet rich in wild fruits would be needed for prevention, treatment or maintenance of cerebral and motor cognitions.

KEYWORDS: flavonoids, neurodegenerative, polyphenols, Parkinson's disease.

1 | INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo fisiológico que pode ser desencadeado de diversas formas em função da genética do indivíduo e estilo de vida ao qual a pessoa se expõe durante a vida ². Segundo Dorsey et al. (2007), a estimativa, em 2005, do número de indivíduos com idade acima de 50 anos apresentando a doença de Parkinson foi de 4,1 e 4,6 milhões e espera-se que esse número dobre entre 8,7 e 9,3 milhões em 2030, e que a maioria dos casos seja fora do mundo ocidental ². O estresse oxidativo aumenta no envelhecimento levando a um aumento nos níveis de espécies de oxigênio e causando o desequilíbrio dos sistemas antioxidantes mitocondrial, onde a expressão de resposta metabólica ao estresse aumentam, e os genes de reparo diminuem ³. A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva, que acomete em geral pessoas idosas pela produção de neuroinflamação e ela ocorre pela perda de neurônios do sistema nervoso central (SNC) em uma região conhecida como substância negra (ou nigra). A ativação da microglia é a principal característica da neuroinflamação, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e resultando na morte celular neuronal progressiva ⁴.

Na DP os principais sintomas motores se manifestam por tremor, rigidez muscular, diminuição da velocidade dos movimentos e distúrbios do equilíbrio e da marcha. Os principais tratamentos da Doença de Parkinson podem ser realizados através do uso de fármacos e cirurgia. As intervenções farmacológicas levam em conta as alterações bioquímicas que ocorrem no cérebro dos pacientes, e o seu mecanismo de ação atua facilitando a transmissão de dopamina, para controlar as manifestações clínicas e preservar os neurônios nigrais ⁵. Existem também captadores terapêuticos utilizados para o tratamento da DP, como 3,4-di-hidroxi-fenilalanina (L-DOPA) usado como removedor de radicais livres e 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (Edaravona) que atua como um desintoxicante radical e são frequentemente usados em acidentes vasculares cerebrais isquêmicos agudos ⁶.

Estudos têm mostrado que o uso de flavonoides na dieta com indivíduos com DP, conseguem minimizar ou retardar a progressão da doença e seus sintomas. Esses compostos estudados têm incidência na melhora da função cognitiva e previnem distúrbios neurodegenerativos em humanos. Têm sido relatados que beber chá verde e preto, ricos em flavonoides, pode proteger o envelhecimento das células do cérebro; que espinafre, ou morango retarda o sinal de transdução neuronal e melhora o déficit comportamental e que ajuda na manutenção dos sistemas cognitivos e motor ^{7,8,9}. Compostos naturais, como flavonóides, parecem possuir potencial neuroprotetor provavelmente relacionado à sua capacidade de modular as respostas inflamatórias envolvidas em doenças neurodegenerativas, inibindo a sinalização do Fator Transcrição Nuclear kB (NF-kB) e proteína quinase ativada por mitogénos (MAPKs). De fato, flavonóides puros (por exemplo, quercetina, genisteína, hesperetina, epigallocatequina-3-galato) ou extratos enriquecidos, parecem reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-1b e COX-2), regulando os marcadores inflamatórios e evitando danos neurais ⁴. Assim, essa revisão de literatura tem como o qual o objetivo de verificar a relação entre os flavonóides e a melhora na DP.

O sistema antioxidante pode ser dividido em dois grupos, o dos antioxidantes enzimáticos que envolvem a CAT (Catalase), GPX (Glutathione Peroxidase) e SOD (superóxido dismutase), e os não enzimáticos que são compostos dentro da mitocôndria e cadeia respiratória de elétrons ^{10,11}.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo utilizou como técnica a revisão bibliográfica narrativa. Para a busca dos artigos foi empregada à combinação dos descritores indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Flavonoides, polifenóis, doença de Parkinson, doenças neurodegenerativas. A busca realizada teve 42 resultados dentro do interesse do tema, e 19 estudos foram utilizados para esta revisão científica.

Os descritores foram utilizados nas bases de dados Google Acadêmico, SciELO, PubMed, em português e inglês. Apesar da busca não ter seguido uma sistematização, priorizou-se os artigos cuja relevância temática era mais evidente.

3 | MECANISMOS E FISIOLOGIA DA DP

A doença de Parkinson afeta principalmente o sistema nervoso central e as funções do sistema motor que são caracterizadas pela morte progressiva dos neurônios dopaminérgicos dentro da substância nigra e a acumulação e agregação da proteína α -sinucleína ¹². As mudanças principais que caracterizam DP é a degeneração progressiva neurônios dopaminérgicos, levando à depleção de dopamina (DA) estriatal e a formação de corpos de Lewy na Substância Nigra (SN). A figura 1 mostra a comparação dos níveis de

dopamina em indivíduos normais e com DP.

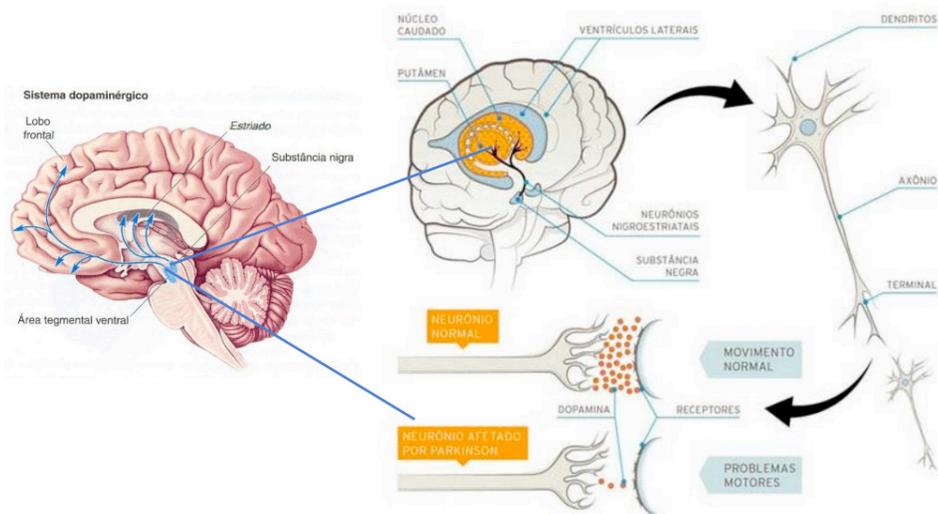


Figura 1- Mecanismos do sistema dopaminérgico.

Fonte: Adaptado de Carvalho, Aguiar e de Mello, 2018.

Os principais sintomas clínicos da DP incluem tremor de repouso, rigidez, bradicinesia, dificuldade de marcha, instabilidade postural. Vários sintomas não motores, incluindo depressão, ansiedade, alterações emocionais, alterações neurológicas, insônia e hiposmia, podem também ocorrer. Embora o mecanismo patogênico preciso da DP ainda não seja claro, a doença é relacionada ao estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, neuroinflamação controlada pela microglia e insuficiência do fator neurotrófico. Microglia são células gliais que agem como a primeira e principal forma de imunidade ativa de defesa no sistema nervoso central. O estresse oxidativo ocorre como resultado de um desequilíbrio entre a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a atividade antioxidante celular. Na DP, o cérebro possui excesso de EROs que são gerados durante o metabolismo da dopamina e exacerbado por baixos níveis de glutatona e altos níveis de ferro e cálcio no SNC. Os neurônios dopaminérgicos são particularmente propensos ao estresse oxidativo devido à presença de enzimas geradoras de ROS, como a tirosina hidroxilase (TH) e a monoamina oxidase (MAO) ¹³.

Os medicamentos usados rotineiramente são o 3,4-di-hidroxifenilalanina (L-DOPA) e a 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (Edaravona) que atua como um desintoxicante de radicais livres ¹⁴. A L-DOPA pode ativar diferentes mecanismos em neurônios centrais, a maioria dos quais são desencadeados por transformar L-DOPA em dopamina (DA) e noradrenalina

(NA). Todos os receptores de dopamina D1 e D2 são ativados por DA produzido a partir de L-DOPA através de receptores não convencionais. NA, derivado de L-DOPA, também ajuda na ativação de adrenoreceptores - e é mediada pela noradrenalina. Em condições fisiológicas normais, a DA é transportada para os terminais sinápticos e armazenada até ser utilizada como neurotransmissor ¹⁵.

A edaravone (3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona) é um sequestrador de radicais livres utilizado contra danos neurais atua sobre neurônios dopaminérgicos SHSY5Y ¹⁷, combina propriedades de vitamina C e vitamina D para inibição de radicais de hidroxila e peroxidação lipídica ¹⁶. Edaravone elimina o H₂O₂ (peróxido de hidrogênio) e protege as células contra o estresse oxidativo por indução direta Peroxirredoxina-2 e inibição da apoptose, proteção de células neuronais ¹⁷.

Tanto a L-DOPA como o Edaravone estão envolvidos em diferentes vias mitocondriais para proteger as células contra o estresse oxidativo. Uma das proteínas comuns através desses fármacos se envolvem é o resgate celular de GAPDH (Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase), que desempenha um papel importante na via da glicólise. Esta alteração potencialmente resulta numa alteração do fluxo metabólico da glicólise para a via das pentoses fosfato (PPP) permitindo células para produzir mais NADPH para evitar danos causados pelo estresse oxidativo. Durante o estresse oxidativo, a maquinaria celular prontamente muda de acordo, de modo que a glicose o metabolismo muda da glicólise para a via das pentoses fosfato para aumentar a geração NADPH e moderar os efeitos oxidativos ^{18,19}. A expressão de níveis proteína GAPDH (Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase) são significativamente regulados para baixo no estresse oxidativo, no tratamento com esses medicamentos levando à compensação dos níveis de GAPDH ^{17,20}. Embora existam medicamentos disponíveis para tratar sintomas da DP, estes frequentemente levam às complicações e não pode curar a doença ou impedir a progressão da doença. Portanto, a busca de novos agentes terapêuticos com menos efeitos colaterais é essencial. Recentemente, tem havido um crescente interesse no uso terapêutico de produtos naturais para DP, pois causam menos efeitos colaterais do que drogas sintéticas ¹³.

4 | EROS E DP

Espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), conhecidas como RONS, são produzidos por enzimas celulares como mieloperoxidase, NADPH-oxidase (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidase) e NOS óxido nítrico sintase ²¹. Os radicais livres são moléculas com um elétron não pareado, altamente reativo ²², que tendem a combinar-se e reduzir elétrons de outras moléculas, que se tornam instáveis e tendem a combinar-se com outras, formando uma reação em cadeia ²³. Os radicais livres são formados principalmente durante a respiração celular, processo pelo qual a célula humana produz energia. Nesse processo, que ocorre no interior da mitocôndria, há consumo de

uma molécula de O_2 (oxigênio) e a produção de duas moléculas de H_2O (água). Quando há erros nesse processo, ao invés da produção de moléculas de água podem ser formados radicais livres ²⁴, como o ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) ou o radical hidroxila (OH), que promoverão danos oxidativos às estruturas celulares. Dentre os principais processos oxidativos, estão a peroxidação lipídica, os danos ao DNA e às mitocôndrias e as alterações enzimáticas. Durante o processo de peroxidação lipídica, fatores quimiotáticos são liberados no local, atraindo leucócitos, que, por sua vez, liberam mais fatores quimiotáticos, estimulando a perpetuação do processo ²². Os radicais livres, de uma forma geral, são diretamente relacionados à morte celular e aos consequentes transtornos relativos ao envelhecimento, como a doença de Alzheimer, de Parkinson, as osteoartrites, a catarata, as cardiopatias, a arteriosclerose, os problemas pulmonares e o câncer ^{24,25,26}.

Espécies reativas de nitrogênio (RNS) atuam com espécies reativas de oxigênio (EROs) para induzir nitrosação condição de estresse. Em células animais, a produção de RNS começa com a reação de superóxido (O_2^-) com óxido nítrico ($NO\bullet$) para formar peroxinitrito ($ONOO^-$), que é uma espécie altamente reativa com a habilidade danificar lipídios, bases de DNA, proteínas, tióis, entre outras substâncias. Como a geração de RNS está ligada a ROS, não é surpreendente que captadores e antioxidantes pudessem reduzir a formação e a atividade de RNS e assim condição de estresse nitrosativo ²¹. A microglia ativada pode produzir radicais, levando ao estresse oxidativo. Esse estresse é agravado por sinais inflamatórios gerados pelas moléculas liberadas de neurônios de dopamina danificados, como α -sinucleína e metaloproteinase de matriz. Estas moléculas podem contribuir à indução da microgliose reativa. Além disso, ativada microglia produz proteases de cisteína lisossomais tais como catepsina B (protease cisteína lisossomal), que está envolvida na produção de citocinas pró-inflamatórias microglial e induz morte neuronal sob várias condições patológicas ¹³. A identificação de mutações em alguns genes específicos envolvidos na DP indica a relevância de ambos na disfunção mitocondrial e estresse oxidativo nas formas esporádica e familiar da doença. Todas as proteínas associadas a formas familiares de DP estão envolvidas nas vias do estresse oxidativo e danos causados pelos radicais livres. Estas proteínas, incluindo PINK1 (quinase putativa 1 induzida por PTEN), DJ-1 (Proteína da doença de Parkinson 7, também conhecida como proteína de grau DJ-1), LRRK-2 (repetição rica em leucina quinase 2), parkina e β -sinucleína (SNCA), estão associadas às mitocôndrias ou são proteínas mitocondriais ²⁷.

Os sistemas são categorizados em grupos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. O grupo enzimático inclui um número de enzimas, tais como catalase, as enzimas do sistema de tiorredoxina glutationa e superóxido dismutase (SOD) ^{28,29}. A SOD é uma classe de metaloenzimas que catalisa a dismutação do superóxido em peroxidina e organismos anaeróbicos e anaeróbios, e é considerada como a primeira linha de defesa contra ROS, já que o radical superóxido é o primeiro produto redutor de oxigênio ³⁰. As

catalases existem em peroxissomas eucarióticos e são responsáveis por catalisar a conversão de H_2O_2 em água e oxigênio com a presença de cofatores como o ferro ou manganês. O sistema de glutathione é composto por três enzimas, glutathione redutase, glutathione peroxidases e glutathione S-transferases, que contribuem na quebra de H_2O_2 e hidroperóxidos usando selênio como cofator. O grupo não enzimático contém vários antioxidantes que atuam diretamente na oxidação e são adquiridos a partir de fontes alimentares. Este grupo inclui vitamina C, vitamina E, carotenoides, flavonoides, polifenóis. A vitamina C desempenha um papel importante na desintoxicação de radicais peróxila e hidroxila, superóxido, oxigênio singlete (dois elétrons emparelhados, podendo ser muito reativo) e peroxinitrito em muitos órgãos particularmente no cérebro. Tocoferol pode interagir com a vitamina C e proteger as células do cérebro durante condições de estresse ^{10, 11}.

5 I FLAVONOIDES E PARKINSON

Apesar de sua baixa biodisponibilidade, extensos estudos têm relatado que os flavonoides podem fornecer inúmeros benefícios, incluindo uma redução no risco de DP. Isto pode ocorrer devido aos seus efeitos biológicos desses compostos que incluem antioxidantes, anti-inflamatório, propriedades antiapoptóticas e hipolipemiantes ³¹. Sua estrutura química, definida como fenilbenzopirano C6-C3-C6 consiste de um esqueleto de dois anéis fenílicos (Anéis A e B) ligados por uma cadeia de três átomos de carbono formando anel heterocíclico (anel C) fechado com o anel benzeno A. A figura 2 mostra a estrutura geral dos flavonoides.

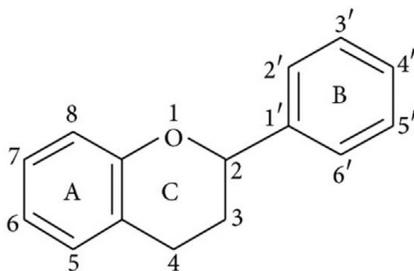


Fig. 2- Estrutura geral de flavonoides.

Fonte: Adaptado SPAGNUOLO,2018

Com base em suas características químicas, os flavonoides são divididos em subclasses: flavonóis, flavonas, flavanonas, antocianinas, isoflavonas, chalconas e dihydrochalconas ^{32,33}.

A biodisponibilidade dos flavonoides tem sido contestada por muitos autores.

Geralmente, a maioria dos flavonoides sofrem sulfatação, metilação e glucuronidação no intestino delgado e fígado e seus metabólitos conjugados podem ser encontrados no plasma após a ingestão ^{34,35,36}. Quanto mais complexa a estrutura dos flavonoides e maiores os pesos moleculares, a biodisponibilidade pode ser menor ^{37,38}. A conjugação de flavonóides ocorre primeiro no intestino delgado, seguida pelo fígado, onde são metabolizados e os glicuronídeos e derivados de sulfato produzidos facilitam sua excreção via urina e bile ³⁷. Os compostos que não são absorvidos no intestino atingirão o cólon e serão submetidos a modificações estruturais pela microflora do cólon ³⁹. Os flavonoides conjugados a glicuronídeos que reentram na circulação êntero-hepática através da excreção biliar são hidrolisados pela microbiota em agliconas ^{37,38}. Agliconas podem ainda ser catabolizadas para compostos de baixo peso molecular que podem ser facilmente absorvidos ³⁶. As principais formas monoméricas bioativas dos flavonoides, são as procianidinas que provavelmente são metabolizados em conjugados de epicatequina ⁴⁰.

6 | RESULTADOS

A Quercetina é um flavonol amplamente distribuído em frutas, vegetais e grãos, chá e vinho tinto. É a forma aglicona de outros glicosídeos flavonoides, como a rutina e a quercitrina. Um estudo em ratos avaliou a distribuição da quercetina nos tecidos e seus metabólitos, e concluiu que essa substância se torna amplamente distribuída nos tecidos periféricos, incluindo o cérebro, favorecendo proteção neuronal ^{41,42}. No modelo de ratos com DP induzido por 6-OHDA, a aplicação de quercetina levou ao aumento da dopamina no músculo estriado, a sobrevivência neuronal, e níveis de enzimas antioxidantes, sugerindo que esse composto pode transmitir efeitos neuroprotetores ⁴³. A quercetina tem se mostrado protetora contra o estresse oxidativo e depleção de dopamina, melhorando o equilíbrio e coordenação motora, e mantendo o potencial de membrana em repouso em neurônios de camundongos tratados com MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) ⁴⁴. Além disso, em modelo de DP, essa substância demonstrou atenuar sobre a perda de atividade do complexo mitocondrial-I e dopamina estriatal e ao aumento de antioxidante endógeno nas atividades enzimáticas ^{43,45}.

Em um estudo que investigou o efeito da quercetina em ratos e induziu disfunção comportamental, aumento do estresse oxidativo e neuroinflamação no hipocampo de camundongos, os autores mostraram que 30 mg / kg de quercetina administrada por via oral, diminuiu a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-1b e COX 2-CICLO OXIGENASE 2) e previne danos neurais, desenvolvimento da ansiedade, depressão e disfunção cognitiva ⁴.

Luteolina e apigenina são flavonas que são semelhantes em estrutura, com apenas um hidroxila diferente. A luteolina existe em muitas plantas comestíveis, incluindo aipo, brócolis, salsa, tomilho e azeite de oliva. A apigenina é também presente em muitas

frutas, verduras e ervas. Em um estudo *in vitro*, luteolina e apigenina mostraram modular ativação microglial inibindo mediadores inflamatórios, sugerindo que eles podem ter efeitos neuroprotetores ⁴⁷.

Em outro estudo *in vitro*, a luteolina protegeu os neurônios DA contra a neurotoxicidade induzida pela inflamação, inibindo ativação da microglia. A luteolina também reduziu a produção de EROs e citotoxicidade induzida por 6-OHDA em células neuronais Células PC12, através da modulação da expressão de ROS dependente genes de resposta ao estresse. No tratamento de camundongos MPTP, luteolina e apigenina melhoraram a atividade muscular. Eles também protegiam os neurônios dopamina, reduzindo dano oxidativo, neuroinflamação e microglial ativação e aumento dos efeitos neurotróficos. Em modelo de rato induzido por rotenona de PD, apigenina melhorou as deficiências comportamentais, bem como perda neuronal de dopamina. Estes efeitos foram associados com a supressão de neuroinflamação e apoptose mediada por estresse oxidativo. A apigenina também diminuiu a agregação de α -sinucleína e modulação da neurotransmissão DA, aumentando a biossíntese da dopamina e expressão do receptor de dopamina ^{47,48}.

Em estudo com o composto de isolado do chá-verde da epigallocatequina-3-galato (EGCG), os autores verificaram que esse composto possui propriedades anti-inflamatórias que impediu inibição da geração de células A β (β amiloide) e morte celular neuronal por apoptose causada por uma inflamação sistêmica induzida por injeção intraperitoneal de LPS em ratos ⁴⁹.

Lee et. al em 2012, em estudos sugeriram que o uso de EGCG influenciou na redução da inflamação por inibição das expressões iNOS (óxido nítrico sintase) e COX-2 e a produção de citocinas inflamatórias em astrócitos no cérebro desses animais ⁴⁹. Em outro estudo com EGCG, em ratos com isquemia cerebral, verificou-se que houve melhoram nos déficits de aprendizado e memória, reduzindo o estresse e neuroinflamação, inibição da TNF- α , IL1, IL6, NFK-B ⁵⁰.

Em estudo feito com ratos usando a naringenina, composto derivados da toranja, este composto de flavanona, observou-se que possui um mecanismo de ação diferente associado à neuroinflamação, e inibiu significativamente a ativação de neutrófilos e que pode atuar como regulador da inflamação e produção de granulócitos ⁵¹.

Em um modelo animal tratado com esperedina, uma flavanona isolada das cascas de alguns espécies cítricas, inibiu a morte celular neuronal, reduzindo a super expressão de citocinas inflamatórias, como o NF-kB, iNOS, COX-2 e GFAP. Além disso, na depressão induzida por LPS em ratos, o pré-tratamento com este composto preveniu as anormalidades induzidas pela injeção de LPS e diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias no córtex pré-frontal de camundongos ⁵².

Estudos *in vitro* mostraram que a genisteína preveniu a diminuição da viabilidade celular na microglia e reduziu a resposta inflamatória induzida por Ab. Este efeito foi

mediado pela inibição da expressão de TLR-4 e a atividade do NF- κ B⁵³.

Um teste realizado na Universidade de Colorado, usou suplementos à base de extrato de espinafre (EXES) e extrato de morango (EXM) em roedores de idade adulta (6 meses) à meia idade (15 meses) com objetivo para avaliar os efeitos de frutas e vegetais na prevenção de parâmetros comportamentais e neurológicos. Os resultados mostraram que os ratos alimentados com extrato de morango tiveram maior efeito sobre a progressão do envelhecimento e dos sintomas pesquisados, incluindo a inibição da enzima GTPase, comparado ao extrato de espinafre. Morango e vitamina E mostraram significativo poder de proteção, relacionando ao início dos déficits induzidos por idade nos ratos de meia idade⁹.

Outro estudo de longitudinal demonstra que a suplementação com extratos de Morango, Extrato de Espinafre e extrato de Mirtilo em ratos idosos mostrou-se eficaz na reversão de certos déficits relacionados à idade nos parâmetros relacionados à memória e aprendizagem. Evidenciou-se que o extrato de mirtilo pareceu ser mais eficaz nestas intervenções em todos os parâmetros avaliados em fatias isoladas do estriado. Os autores concluíram que potenciais antioxidantes desses extratos foram diferentes e não foi semelhante em suas habilidades de proteção contra declínios motores e de aprendizagem. Descobertas de um estudo recente mostraram que duas espécies diferentes de mirtilos, suplementadas na mesma concentração, proporcionaram diferentes graus de proteção contra a memória e quedas de aprendizagem em ratos envelhecidos. No geral, as observações feitas no estudo sustentaram que os polifenóis da dieta melhoram os decréscimos relacionados a funções neurológicas⁵⁴.

Um estudo feito na Universidade da Bahia, publicado em 2015, Santos e colaboradores demonstram que após caracterização do dano induzido por aminocromo em co-cultura mesencefálica em ratos, foi investigada a ação neuroprotetora da rutina (10 μ M) após 48 h de tratamento de culturas submetidas ao dano com 10 μ M da toxina. Para tanto, foram investigados os níveis de expressão das proteínas β -III-Tubulina e Tirosina Hidroxilase por western blot e imunodeteção. Os resultados mostraram que as células submetidas ao dano com aminocromo tiveram uma diminuição da expressão desta proteína estrutural e da enzima de neurônios dopaminérgicos, o que é demonstrativo de neurodegeneração. Quando essas células foram submetidas ao tratamento somente com o flavonoide rutina ou concomitante com o aminocromo, verificou-se um aumento de 32,96 unidades densitométricas arbitrárias da expressão da β -III-Tubulina mostrando que o flavonoide protegeu os neurônios da degeneração. Este resultado também evidenciou a neuroproteção da rutina contra morte celular induzida por MPTP, uma vez que cultura tratadas concomitantemente com rutina e a pré-toxina apresentaram a mesma quantidade de células viáveis em comparação com a condição controle, enquanto que as que foram tratadas apenas com o MPTP tiveram a quantidade de células viáveis reduzida⁵⁵.

Ainda, em experimentos *in vivo*, a rutina é capaz de proteger neurônios dopaminérgicos contra danos oxidativos em ratos que receberam 6-OHDA por estereotaxia no músculo

estriato; protegem neurônios piramidais contra morte induzida por trimetiltina; inibem a neuropatia periférica dolorosa em camundongos induzida por injeção de oxaliplatina, através de efeitos anti-oxidativos; e protege os neurônios hipocâmpais e corticais da morte induzida por isquemia cerebral em ratos ^{56,57,28,58,59}.

7 | DISCUSSÃO

Os fitoquímicos têm sido reconhecidos por possuírem muitas propriedades, incluindo antioxidantes, antialérgicos, anti-inflamatórios, antivirais, antiproliferativos e anticarcinogênicos. Enquanto pesquisas estão sendo realizadas para entender melhor as ações biológicas desses extratos, os efeitos benéficos subjacentes dos fitoquímicos e das fontes alimentares, como frutas e vegetais, em relação ao desempenho cerebral, estão recebendo uma maior atenção ⁶⁰. O uso de flavonoides pode ser considerado uma estratégia interessante no desenvolvimento de efeitos neuroprotetores na DP. Embora, ainda não existam dados concretos de estudos em humanos que comprovem que flavonoides podem interagir de uma maneira significativa na região do SNC e com a microglia ⁶⁰. Outro fato é a biodisponibilidade de flavonoides naturais que se torna um fator limitante para seu uso contra doenças neurodegenerativas. As novas tecnologias visam melhorar a biodisponibilidade flavonoide, a estabilidade e a capacidade de atravessar barreira hematoencefálica (BHE) em humanos ⁶¹.

Apesar da bioatividade expressa em diferentes sistemas *in vitro*, a biodisponibilidade de flavonoides seria um fator determinante de sua bioatividade *in vivo*. Numerosos estudos têm sido feitos para melhorar a biodisponibilidade desses nutrientes com enfoque de: - melhorar a absorção intestinal através da utilização de intensificadores de absorção, - criar novos sistemas de administração; -melhorar da estabilidade metabólica ^{62, 63, 64, 65, 66}.

A hipótese é que os flavonoides protegem contra a neurodegeneração que ocorre na enfermidade da DP, com base nos relatos da literatura sobre efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios dos flavonoides, e o envolvimento da resposta neuroinflamatória e estresse oxidativo da doença ⁵⁵.

Em estudos, Kalt (2014), relatou que o uso de polifenóis derivados das frutas principalmente do mirtilo, trouxe benefício para as neurodegenerações e o cérebro como um todo. No entanto, últimos estudos discutidos *in vivo* apontam para a importância de se entender a biodisponibilidade do flavanoides, colocando em questão a quantidade de fruta que precisaria ser consumida diariamente para fornecer efeitos benéficos contra o envelhecimento cerebral ou doenças neurodegenerativas, por quanto tempo uma dieta rica em frutos silvestres seria necessária para prevenção, tratamento ou manutenção das cognições cerebrais e motoras ^{67,68}.

Entre os estudos observados nesta revisão compreende-se que a subclasse de flavanoides, os polifenóis possuem efeitos protetores para as deficiências neurológicas,

entre esses compostos estão: o extrato de morango, espinafre, mirtilo, chás verde e preto, extrato de alho envelhecido e ginseng ⁴. Em geral, os achados até o momento parecem indicar fortemente associações potenciais com a neurotransmissão e/ou função do receptor com possíveis efeitos imunomoduladores e alterações no estado antioxidante do cérebro. O fato de que vários fitoquímicos discutidos acima melhoraram de alguma forma as funções cognitivas e/ou motoras, destaca claramente um possível efeito na saúde, porque a incapacidade de realizar tarefas cotidianas que exigem desempenho eficiente cognitivo e motor resulta inevitavelmente em perda de independência e muitas vezes institucionalização dentro de uma instalação de cuidados ³⁰. Estudos futuros podem ser feitos para investigar especificamente o papel da suplementação dietética polifenólica e das deficiências cognitivas relacionadas à idade, e os resultados podem se mostrar mais perspicazes e certativos, e tornando o custo da suplementação desses compostos mais acessíveis, já que as principais fontes estudadas têm um custo alto, tornando às vezes inacessível para o público idoso que é a faixa etária que é acometida na DP ¹³.

8 | CONCLUSÃO

Com essa revisão conclui-se que os flavonoides podem ser uma alternativa na prevenção e tratamento da DP. Embora os mecanismos de ação ainda não estejam claros, os flavonoides parecem regular várias respostas fisiológicas de perda neuronal importantes na DP. Esses compostos químicos parecem alterar a progressão da doença, a depleção de dopamina, a redução da neuroinflamação, e a melhora da ação antioxidante na disfunção mitocondrial, pela indução de fatores neurotróficos e pela inibição de citocinas inflamatórias.

Assim torna-se necessária a criação de mais estudos, especialmente em humanos, para determinar dose-resposta dos flavonoides como agentes protetores na DP.

REFERÊNCIAS

1. SALGADO, Joicelem Mastrodi. Nutrição na terceira idade. **Brunetti, RF, Montenegro FLB. Odontogeriatría: noções e conceitos de interesse clínico. São Paulo: Artes Médicas, p. 62-70, 2002.**
2. DORSEY, ERI et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. **Neurology**, v. 68, n. 5, p. 384-386, 2007.
3. LYNCH-DAY, Melinda A. et al. The role of autophagy in Parkinson's disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, p. a009357, 2012.
4. SPAGNUOLO, Carmela; MOCCIA, Stefania; RUSSO, Gian Luigi. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. **European journal of medicinal chemistry**, v. 153, p. 105-115, 2018.
5. CUNHA, Alexis Nicolau Santos et al. Doença de Parkinson. **Seminários de Biomedicina do**

Univag, v. 1, 2017.

6. NORDBERG, Jonas; ARNER, Elias SJ. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system1. **Free radical biology and medicine**, v. 31, n. 11, p. 1287-1312, 2001.

7. MACREADY, Anna L. et al. Flavonoids and cognitive function: a review of human randomized controlled trial studies and recommendations for future studies. **Genes & nutrition**, v. 4, n. 4, p. 227, 2009.

8. GILLETTE-GUYONNET, Sophie; SECHER, Marion; VELLAS, Bruno. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. **British journal of clinical pharmacology**, v. 75, n. 3, p. 738-755, 2013.

9. JOSEPH, James A. et al. Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberry, spinach, or strawberry dietary supplementation. **Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 18, p. 8114-8121, 1999.

10. HALLIWELL, B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases. **Drug. Aging** 2001, 18, 685–716.

11. MCCAY, Paul B. Vitamin E: interactions with free radicals and ascorbate. **Annual review of nutrition**, v. 5, n. 1, p. 323-340, 1985.

12. DALFÓ, Esther et al. Evidence of oxidative stress in the neocortex in incidental Lewy body disease. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 64, n. 9, p. 816-830, 2005.

13. JUNG, Un Ju; KIM, Sang Ryong. Beneficial Effects of Flavonoids Against Parkinson's Disease. **Journal of medicinal food**, v. 21, n. 5, p. 421-432, 2018.

14. YAMAMOTO, Toshihiro et al. Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia. **Brain research**, v. 762, n. 1-2, p. 240-242, 1997.

15. MERCURI, Nicola Biagio; BERNARDI, Giorgio. The 'magic' of L-dopa: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy?. **Trends in pharmacological sciences**, v. 26, n. 7, p. 341-344, 2005.

16. YAMAMOTO, Y. et al. Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one. **Redox Report**, v. 2, n. 5, p. 333-338, 1996.

17. JAMI, Mohammad-Saeid et al. Edaravone leads to proteome changes indicative of neuronal cell protection in response to oxidative stress. **Neurochemistry international**, v. 90, p. 134-141, 2015.

18. AGARWAL, Amit R. et al. Short-term cigarette smoke exposure induces reversible changes in energy metabolism and cellular redox status independent of inflammatory responses in mouse lungs. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 303, n. 10, p. L889-L898, 2012.

19. RALSER, Markus et al. Dynamic rerouting of the carbohydrate flux is key to counteracting oxidative stress. **Journal of biology**, v. 6, n. 4, p. 10, 2007.

20. JAMI, Mohammad-Saeid et al. Proteome analysis reveals roles of L-DOPA in response to oxidative stress in neurons. **BMC neuroscience**, v. 15, n. 1, p. 93, 2014.

21. AHMADINEJAD, Fereshteh et al. Molecular mechanisms behind free radical scavengers function against oxidative stress. **Antioxidants**, v. 6, n. 3, p. 51, 2017.
22. ALMADA-Filho CM. Antioxidantes e radicais livres. In: Freitas, Py, Neri, Cançado, Gorzoni, Rocha. Tratado de geriatria e gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 744-748.
23. GUIMARÃES RM. Terapias antienvhecimento. In: Freitas, Py, Neri, Cançado, Gorzoni, Rocha. Tratado de geriatria e gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 749-753.
24. BIANCHI MLP, Antunes LMG. Free radicals and the main dietary antioxidants. *Rev Nutr.* 1999; 12(2):123- 130.
25. BIESALSKI HK. Free radical theory of aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002; 5(1):5-10.
26. VANITALLIE TB. Parkinson disease: primacy of age as a risk factor for mitochondrial dysfunction. *Metabolism.* 2008; 57(Suppl 2): S50-5.
27. SCHAPIRA, Anthony HV. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 1, p. 97-109, 2008.
28. MEISTER, Alton; ANDERSON, Mary E. Glutathione. **Annual review of biochemistry**, v. 52, n. 1, p. 711-760, 1983.
29. BRIGELIUS-FLOHÉ, R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Rad. Biol. Med.* 1999, 27, 951–965.
30. KELLY, Erin; VYAS, Poorva; WEBER, John T. Biochemical properties and neuroprotective effects of compounds in various species of berries. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 26, 2017.
31. KUMAR, Shashank; PANDEY, Abhay K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. **The Scientific World Journal**, v. 2013, 2013.
32. AHERNE, S. Aisling; O'BRIEN, Nora M. Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. **Nutrition**, v. 18, n. 1, p. 75-81, 2002.
33. TSAO, Rong. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. **Nutrients**, v. 2, n. 12, p. 1231-1246, 2010.
34. MANACH, C.; Williamson, G.; Morand, C.; Scalbert, A.; Rémésy, C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 81, 230S–242S.
35. MULLEN, William; EDWARDS, Christine A.; CROZIER, Alan. Absorption, excretion and metabolite profiling of methyl-, glucuronyl-, glucosyl- and sulpho-conjugates of quercetin in human plasma and urine after ingestion of onions. **British Journal of Nutrition**, v. 96, n. 1, p. 107-116, 2006.
36. THILAKARATHNA, Surangi; RUPASINGHE, H. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement. **Nutrients**, v. 5, n. 9, p. 3367-3387, 2013.

37. LANDETE, J. M. Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 52, n. 10, p. 936-948, 2012.
38. SCALBERT, A.; Morand, C.; Manach, C.; Remesy, C. Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. **Biomed. Pharmacother.** **2002**, *56*, 276–282.
39. DEL RIO, Daniele et al. Bioavailability of catechins from ready-to-drink tea. **Nutrition**, v. 26, n. 5, p. 528-533, 2010.
40. SPENCER, Jeremy PE et al. Bioavailability of flavan-3-ols and procyanidins: gastrointestinal tract influences and their relevance to bioactive forms in vivo. **Antioxidants and redox signaling**, v. 3, n. 6, p. 1023-1039, 2001.
41. PAULKE, A. et al. St. John's wort flavonoids and their metabolites show antidepressant activity and accumulate in brain after multiple oral doses. **Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 63, n. 4, p. 296-302, 2008. *Pharmacol.* 75 (3) (2013) 738e755.
42. SELVAKUMAR, K. et al. Polychlorinated biphenyls impair blood–brain barrier integrity via disruption of tight junction proteins in cerebrum, cerebellum and hippocampus of female Wistar rats: neuropotential role of quercetin. **Human & experimental toxicology**, v. 32, n. 7, p. 706-720, 2013.
43. AY, Muhammet et al. Molecular mechanisms underlying protective effects of quercetin against mitochondrial dysfunction and progressive dopaminergic neurodegeneration in cell culture and MitoPark transgenic mouse models of Parkinson's Disease. **Journal of neurochemistry**, v. 141, n. 5, p. 766-782, 2017.
44. LV, Chuanfeng et al. Effect of quercetin in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 2012.
45. KARUPPAGOUNDER, S. S. et al. Quercetin up-regulates mitochondrial complex-I activity to protect against programmed cell death in rotenone model of Parkinson's disease in rats. **Neuroscience**, v. 236, p. 136-148, 2013.
46. SHIMOI, Kayoko et al. Intestinal absorption of luteolin and luteolin 7-O- β -glucoside in rats and humans. **FEBS letters**, v. 438, n. 3, p. 220-224, 1998.
47. PATIL, Sachin P. et al. Neuroprotective and neurotrophic effects of Apigenin and Luteolin in MPTP induced parkinsonism in mice. **Neuropharmacology**, v. 86, p. 192-202, 2014.
48. ANUSHA, Chandran; SUMATHI, Thangarajan; JOSEPH, Leena Dennis. Protective role of apigenin on rotenone induced rat model of Parkinson's disease: Suppression of neuroinflammation and oxidative stress mediated apoptosis. **Chemico-biological interactions**, v. 269, p. 67-79, 2017.
49. LEE, Young-Jung et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents systemic inflammation-induced memory deficiency and amyloidogenesis via its anti-neuroinflammatory properties. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 24, n. 1, p. 298-310, 2013.
50. HERGES, Katja et al. Neuroprotective effect of combination therapy of glatiramer acetate and epigallocatechin-3-gallate in neuroinflammation. **PLoS one**, v. 6, n. 10, p. e25456, 2011.

51. SHI, Long-Bao et al. Naringenin inhibits spinal cord injury-induced activation of neutrophils through miR-223. **Gene**, v. 592, n. 1, p. 128-133, 2016.
52. LI, Min et al. Hesperidin alleviates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in mice by promoting the miRNA-132 pathway. **Inflammation**, v. 39, n. 5, p. 1681-1689, 2016.
53. JANTARATNOTAI, Nattinee et al. Phytoestrogens mediated anti-inflammatory effect through suppression of IRF-1 and pSTAT1 expressions in lipopolysaccharide-activated microglia. **International immunopharmacology**, v. 17, n. 2, p. 483-488, 2013.
54. BICKFORD, Paula C. et al. Antioxidant-rich diets improve cerebellar physiology and motor learning in aged rats. **Brain research**, v. 866, n. 1-2, p. 211-217, 2000.
55. SANTOS, Cleonice Creusa do. Estudo do efeito neuroprotetor e imunomodulador de flavonoides em modelos in vitro da doença de Parkinson. 2017.
56. KHAN, Mohd Moshahid et al. Rutin protects dopaminergic neurons from oxidative stress in an animal model of Parkinson's disease. **Neurotoxicity research**, v. 22, n. 1, p. 1-15, 2012.
57. KODA, Tomoko; KURODA, Yoshiki; IMAI, Hideki. A suplementação de rutina na dieta tem efeitos protetores contra a lesão do hipocampo induzida por substâncias tóxicas, pela supressão da ativação microglial e de citocinas pró-inflamatórias. **Neurobiologia celular e molecular**, v. 29, n. 4, p. 523-531, 2009.
58. PU, Fengling et al. Efeitos neuroprotetores da quercetina e da rutina no comprometimento da memória espacial em uma tarefa de labirinto radial de oito braços e morte neuronal induzida por isquemia cerebral repetida em ratos. **Jornal de ciências farmacológicas**, v. 104, n. 4, p. 329-334, 2007.
59. CHINTA, Shankar J. et al. Anti-inflammatory role of the isoflavone diadzein in lipopolysaccharide-stimulated microglia: implications for Parkinson's disease. **Neurotoxicity research**, v. 23, n. 2, p. 145-153, 2013.
60. HOLLMAN, P_C H.; KATAN, Martijn B. Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. **Food and chemical toxicology**, v. 37, n. 9-10, p. 937-942, 1999.
61. YABUKI, Y. et al. Nobiletin treatment improves motor and cognitive deficits seen in MPTP-induced Parkinson model mice. **Neuroscience**, v. 259, p. 126-141, 2014.
62. SHEN, Qi et al. Enhanced intestinal absorption of daidzein by borneol/menthol eutectic mixture and microemulsion. **Aaps Pharmscitech**, v. 12, n. 4, p. 1044-1049, 2011.
63. ZHANG, Zhiwen et al. A self-assembled nanodelivery system enhances the oral bioavailability of daidzein: in vitro characteristics and in vivo performance. **Nanomedicine**, v. 6, n. 8, p. 1365-1379, 2011.
64. WALLE, Thomas. Methylation of dietary flavones greatly improves their hepatic metabolic stability and intestinal absorption. **Molecular pharmaceutics**, v. 4, n. 6, p. 826-832, 2007.

65. CAO, Hui et al. Methylation of genistein and kaempferol improves their affinities for proteins. **International journal of food sciences and nutrition**, v. 64, n. 4, p. 437-443, 2013.
66. NIELSEN, Inge Lise F. et al. Bioavailability is improved by enzymatic modification of the citrus flavonoid hesperidin in humans: a randomized, double-blind, crossover trial. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 2, p. 404-408, 2006.
67. KALT, Wilhelmina et al. Anthocyanin metabolites are abundant and persistent in human urine. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 18, p. 3926-3934, 2014.
68. KALT, Wilhelmina et al. Flavonoid metabolites in human urine during blueberry anthocyanin intake. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 65, n. 8, p. 1582-1591, 2017.

CAPÍTULO 14

TECNOLOGIA DA REAÇÃO EM CADEIA DA TRANSCRIPTASE REVERSA (RT-PCR) PARA DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE FEBRE AMARELA

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 04/06/2020

Camila Cassia Silva

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Departamento de biotecnologia.
Recife-PE.
<http://lattes.cnpq.br/2278387392313875>

Maria Elizabeth de Oliveira

Centro universitário Vale do Ipojuca (UNIFAVIP-
WYDEN).
Caruaru-PE.
<http://lattes.cnpq.br/4465520881862746>

RESUMO: A febre amarela é uma doença infecciosa grave, de origem viral com transmissão através de picadas de mosquitos vetores tal como o *Aedes aegypti*. Considerando os avanços nos diagnósticos laboratoriais da febre amarela o método de reação em cadeia da transcriptase reversa (RT-PCR) fornece respostas rápidas e é mais confiável que o exame de sorologia, mais comum para detecção da doença os testes moleculares são indicados quando o paciente começa apresentar a sintomatologia clínica. Este trabalho tem como objetivo descrever a tecnologia e seus benefícios para o diagnóstico de febre amarela. Realizado por meio da coleta de sangue, caso o resultado do teste molecular seja positivo o paciente não precisa se submeter a outros exames para confirmar o resultado, em caso de resultado negativo é indicado um novo exame de sangue para confirmar o diagnóstico já que o RT-PCR é feito na fase inicial da

doença “não existem contraindicações para que um paciente com suspeitas de arboviroses e doenças tropicais tais como: Dengue, zika vírus ou febre chikungunya faça o exame de molecular para confirmação do quadro clínico. Seu principal diferencial esta na reação que não parte de um molde de DNA diretamente extraído da amostra; a amostra fornece o RNA, que é convertido em cDNA (DNA complementar). Ferramenta útil em estudos de expressão gênica, pois avaliando o mRNA, podemos detectar quais proteínas estão sendo efetivamente expressas. Concluindo assim que a aplicação desta metodologia se torna mais eficaz para diagnóstico médico.

PALAVRAS-CHAVE: Biologia molecular; Diagnóstico; Febre amarela; RT-PCR.

REVERSE TRANSCRIPTASE JAIL REACTION TECHNOLOGY (RT-PCR) FOR MOLECULAR DIAGNOSIS OF YELLOW FEVER

ABSTRACT: Yellow fever is a serious infectious disease, of viral origin, transmitted through the bites of mosquito vectors such as *Aedes aegypti*. Advances in laboratory diagnoses of yellow fever or the reverse transcriptase chain reaction method (RT-PCR), quick responses and more reliable for serology examination, most common for disease detection of molecular tests are tested when patients start presentation of clinical symptoms. This work aims to describe the technology and its benefits for the diagnosis of yellow fever. Performed through blood collection, whether or not a molecular test result is positive or not need to undergo other tests to confirm the

result, in case of negative result a new blood test is indicated to confirm the diagnosis since the RT-PCR is done in the initial phase of the disease “there are no contraindications for a patient with suspicion of arboviroses and tropical diseases such as: Dengue, zika virus or chikungunya fever, do the molecular exam to confirm the clinical picture. Its main differential is in the reaction that does not start from a DNA template directly extracted from the sample; the sample provides the RNA, which is converted to cDNA (complementary DNA). Useful tool in gene expression studies, because by evaluating the mRNA, we can detect which proteins are being effectively expressed. Thus concluding that the application of this method becomes more effective for medical diagnosis.

KEYWORDS: Molecular biology; Diagnosis; Yellow fever; RT-PCR.

INTRODUÇÃO

A febre amarela (FA) é uma doença infecciosa aguda, febril, não contagiosa, de curta duração (no máximo de 12 dias) e de gravidade variável. É produzida por um arbovírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. A doença mantém-se endêmica e enzoótica em diversas regiões tropicais das Américas e da África, e é responsável por surtos periódicos, de magnitude variável (CAVALCANTE, 2017).

O Brasil vive, desde dezembro de 2016, um dos maiores surtos de FA de transmissão silvestre da sua história, com ocorrência em estados da região Sudeste, principalmente Minas Gerais e Espírito Santo, mas também no Rio de Janeiro e em São Paulo. (TAUIL P.L, 2010).

Ensaio moleculares são considerados rápidos e sensitivos para o diagnóstico de infecções por doenças como Febre Amarela, Dengue, Zika e Chikungunya. O método de detecção molecular mais utilizado atualmente é o RT-PCR (reação em cadeia dapolimerase com transcrição reversa), pois identifica o sorotipo viral de forma rápida e detecta pequenas quantidades do vírus quando há algum problema com a amostra, e o PCR em tempo real por ser rápido, de medição quantitativa, com baixo grau de contaminação e de possibilidade de padronização. Com o aumento do número de casos das doenças tem sido importante o rápido diagnóstico através de métodos moleculares de forma a disponibilizar o melhor tratamento para o paciente evitando assim sua morte. (GROCHOCKI2016).

Dentro dessa perspectiva objetiva-se descrever a tecnologia da reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa e sua aplicação ´para o diagnostico clínico.

METODOLOGIA

A pesquisa para seleção de artigos como base para o levantamento bibliográfico foi realizada através de busca em bases de dados científicas. A busca foi realizada na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), indexadas nas bases de dados LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*) e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) PERIODICOS, CAPES, com os seguintes descritores em

língua portuguesa: “febre amarela” “PCR-RT” “Diagnóstico” O operador booleano utilizado foi o AND. Os limites de busca adotados basearam-se em publicações disponíveis em texto completo, com livre acesso ou restrito. Foram considerados como critérios de inclusão: periódicos indexados publicados em revistas nacionais e internacionais, escritos em língua portuguesa inglesa e espanhola, acessados em texto completo delimitação de ano de publicação 2005-2018, visando ampliar os resultados da busca. Já os critérios de exclusão levaram em consideração os artigos que após a identificação por meio de títulos e resumos, não se enquadravam ao objetivo da pesquisa e aqueles que estavam indisponíveis para download. As revisões de literatura foram utilizadas para análise e contextualização do assunto. Todos os resumos foram lidos e analisados pelos autores deste estudo.

A quantificação viral tradicionalmente tem sido feita pelo ensaio de placa de lise, mas o RT-PCR quantitativo (RT-qPCR) tem tido preferência pela sua simplicidade, rapidez e sensibilidade (MACKAY, ARDEN E NITSCHKE, 2002; DASH E COLS, 2012).

A reação em cadeia da polimerase quantitativa por transcrição reversa em tempo real (RT-qPCR) é baseada no revolucionário método de PCR, desenvolvido por Kary Mullis na década de 80, que permite amplificar partes específicas de DNA e RNA. Estratégias baseadas na PCR impulsionaram o avanço da biologia molecular permitindo aos pesquisadores a manipulação do DNA, assim facilitando 23 procedimentos comuns como a clonagem, e grandes empreendimentos, como o Projeto Genoma Humano. A PCR em tempo real representa ainda outro salto tecnológico, que abriu novas e potentes aplicações para pesquisadores em todo o mundo, em parte devido à enorme sensibilidade da PCR associada à precisão proporcionada pelo monitoramento em tempo real dos produtos gerados na reação (VALASEK E REPA, 2005).

O método consiste na utilização de um par de oligonucleotídeos sintéticos, chamados de iniciadores (primers), que hibridiza com cada fita do DNA alvo fita dupla (dsDNA), delimitando assim a região que vai ser amplificada. O primer hibridizado serve como substrato para a DNA polimerase (enzima normalmente derivada da bactéria termofílica *Thermus aquaticus*, chamada de Taq), que sintetiza uma fita complementar através da adição sequencial de desoxinucleotídeos. A rapidez da RT-qPCR é devida principalmente à remoção de procedimentos posteriores como, por exemplo, a necessidade de gel de agarose, para a detecção dos produtos amplificados e comparado ao PCR convencional, esse processo apresenta várias vantagens: resultados mais rápidos, com menos etapas, logo, menor chance de contaminação e a capacidade de monitorar o produto da PCR dentro do próprio tubo da reação (sistema fechado); (MACKAY , ARDEN E NITSCHKE , 2002).

É importante ressaltar que os anticorpos neutralizantes obtidos durante a vacinação podem ser detectados por anos. Sendo assim, a interpretação dos resultados sorológicos em indivíduos vacinados é complexa, particularmente naqueles que foram recentemente vacinados. Para garantir a detecção viral em ensaio molecular com precisão, o exame

deve ser feito até o quinto dia após o início dos sintomas. O diagnóstico molecular da Febre Amarela se mostra mais eficaz e preciso para identificar e monitorar os casos da doença, além de auxiliar o médico em um tratamento mais eficaz. Concluindo assim que por possuírem melhor desempenho e elevada possibilidade de acertos, os procedimentos que incluem os testes moleculares têm sido objeto de empenho pela comunidade científica, motivando, portanto, uma adoção imediata dos mesmos para o diagnóstico inicial de febre amarela. Faz-se necessários maiores estudos acerca do assunto.

REFERÊNCIAS

CAVALCANTE, K.R.L.J.; TAUIL, P.L.; “risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil” Rev. SCIELO, Epidemiol. Serv. Saúde V. 26 (3), 2017.

GROCHOCKI, T.M. “Principais métodos de detecção de viroses transmitidas por Aedes no Brasil. 2016.” 2016.

MACKAY M, ARDEN E E NITSCHKE “A Real-time PCR in Virology. Nucleic Acids Research” V. 30 N° 6: p. 1292 – 1305. 2002.

TAUIL P, L.; “Aspectos críticos do controle da febre amarela no Brasil.” Rev SAÚDE PÚBLICA. V.44(3), 2010.

VALASEK M,A; E REPA J.J. “The power of real-time PCR. Adv Physiol Educ “ V.29, p.151–159. 2005.

Yellow Fever|Cdc – Centers For Disease Control And Prevention. Disponível Em: <https://www.cdc.gov/yellowfever/index.html>. Consultado Em Janeiro 2010.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Adenocarcinoma 1, 2
Antimicrobiano 4, 5, 6, 10
Aspectos Clínicos 73, 75, 77, 78, 79, 80

B

Bacilo 16, 17, 25, 26
Biologia Molecular 7, 119, 121, 123
Busca Ativa 16, 17, 19, 20, 22, 23

C

Câncer de Mama 47, 48, 54, 57
Cirrose 77, 78, 79, 80, 81
Clínica 25, 31, 61, 62, 63, 66, 68, 72, 74, 77, 78, 79, 80, 81, 89, 93, 94, 119
Clostridium Tetani 25, 26, 27
Coronavírus 86, 87, 88, 89, 90, 94, 95, 96, 97, 99, 100

D

Diabetes Mellitus 29, 30, 34, 39, 83, 87, 90
Diagnóstico 16, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 36, 37, 39, 42, 43, 44, 45, 68, 71, 72, 73, 75, 80, 82, 83, 84, 87, 89, 91, 94, 119, 120, 121
Divertículo de Zenker 42, 43, 44, 45
Doença de Parkinson 102, 103, 113

E

Educação em Saúde 16, 18, 19, 20, 22, 23, 85, 86, 97
Endósporo 26

F

Febre Amarela 97, 119, 120, 121, 122
Fitoterápico 5
Flavonoides 102, 103, 104, 108, 109, 112, 113, 116

G

Gastroenterologia 43, 46
Gastrointestinal 25, 26, 29, 30, 33, 43, 66, 67, 71, 115

Gestantes 85, 86, 88, 92, 93, 95
Glioblastoma 61, 62, 63, 64, 65
Glioma 61, 62, 64
Grupos de Risco 85, 86, 88, 89, 97

H

Hanseníase 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24
Hipertensão 29, 30, 34, 35, 37, 40, 87, 88, 89, 90, 91

I

Imunofenotipagem 82, 83
Imunoterapia 1, 2
Infecções 10, 29, 31, 32, 33, 37, 38, 68, 80, 87, 88, 120
Insuficiência Renal Crônica 29, 30, 40

L

Leishmaniose Visceral 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75
Lesão Renal Aguda 77, 78, 79
Linfoma 82

N

Neoplasia 2, 62, 82, 83, 84
Neurodegenerativas 102, 104, 112

P

Polifenóis 102, 104, 108, 111, 112
Produtos Naturais 5, 7, 106

R

RT-PCR 59, 119, 120, 121
RT-qPCR 47, 48, 49, 51, 52, 53, 57, 121

S

SARS-CoV-2 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 97, 98, 99, 101
Síndrome Hepatorrenal 77, 78, 79, 81

T

Terapêutica 2, 18, 20, 66, 68, 73, 78, 81, 82, 84

Tetania 26

Transplante 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 66, 68, 69, 72, 73, 80, 81

Transplante de Rim 29, 39

Tratamento 1, 2, 10, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 30, 36, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 61, 63, 66, 69, 80, 81, 85, 87, 89, 91, 102, 103, 106, 109, 110, 111, 112, 113, 120, 121

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Comunicação Científica e Técnica em Medicina

3

 www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br
 @atenaeditora
 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Comunicação Científica e Técnica em Medicina

3