

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

Claudiane Ayres
(Organizadora)



Atena
Editora
Ano 2020

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

Claudiane Ayres
(Organizadora)



Atena
Editora
Ano 2020

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

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-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 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. 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
Prof^ª Dr^ª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^ª Dr^ª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^ª Dr^ª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^ª Dr^ª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof^ª Dr^ª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^ª Dr^ª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^ª Dr^ª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^ª Dr^ª 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. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^ª Dr^ª 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^ª Dr^ª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Dr^ª Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^ª Dr^ª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
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. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
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. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
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 Alborno – 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
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Vanessa Mottin de Oliveira Batista
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Claudiane Ayres

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

N945 Novos paradigmas de abordagem na biomedicina contemporânea 2 / Organizadora Claudiane Ayres. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-536-5

DOI 10.22533/at.ed.365202810

1. Biomedicina. I. Ayres, Claudiane (Organizadora). II. Título.

CDD 610.1

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Considerando os diversos campos de atuação do profissional de Biomedicina e sua incessante busca por novas descobertas tecnológicas, laboratoriais, diagnósticas, além de seu comprometimento com a saúde da população e com o meio ambiente, a editora Atena lança o e-book “NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2”, que traz 07 artigos que ajudam a esclarecer, fundamentar e evidenciar a atuação do profissional biomédico nas suas diversas áreas de trabalho.

Através desta leitura, você poderá descobrir e ampliar seus conhecimentos sobre diversas possibilidades e atualizações que envolvem a abordagem da Biomedicina.

Aproveite a leitura!

Claudiane Ayres

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

A ASCENSÃO E A APLICAÇÃO DO NOVO BENZODIAZEPÍNICO: UMA REVISÃO SOBRE O CLOBAZAM

Greice Carolina Santos da Silva

Andressa Moreira Lima

Hannah Macêdo Nikiel

Juliana Bezerra Dória Lima

Lucas Mota Silva

Thassila Nogueira Pitanga

DOI 10.22533/at.ed.3652028101

CAPÍTULO 2..... 13

ASSOCIAÇÃO DA *HELICOBACTER PYLORI* COM O ANTÍGENO LEWIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ítalo Almeida Prestes

Isabella Poletti Bier

Thiago Silva Messias

Kaique Cesar de Paula Silva

DOI 10.22533/at.ed.3652028102

CAPÍTULO 3..... 23

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE *BLASTOCYSTIS* SP.: REVISÃO SISTEMÁTICA

Iohana Mendonça Pinheiro

Otilio Machado Pereira Bastos

Alynne da Silva Barbosa

Claudia Maria Antunes Uchôa Souto Maior

DOI 10.22533/at.ed.3652028103

CAPÍTULO 4..... 43

EXTENSÃO E ENSINO: A IMPORTÂNCIA DA LUDICIDADE NO CONHECIMENTO CIENTÍFICO PARA OS TRABALHOS ACADÊMICOS E EM COMUNIDADES

Emanuelle Rocha Nunes

Kaique Santos Reis

Fernanda Andrade Vieira

Raquel dos Santos Damasceno

Valéria Sacramento Santana

Pedro Costa Campos Filho

Ana Paula Melo Marinho

Silvia Maria Santos Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.3652028104

CAPÍTULO 5..... 51

MICRORNA-122 COMO BIOMARCADOR PARA RESPOSTA TERAPÊUTICA E PROGRESSÃO DE DOENÇA HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITE C

CRÔNICA

Gabriela dos Santos Rodrigues
Bianca Catarina Azeredo Cabral
Cristiane Alves Villela-Nogueira
Rosane Silva
Luísa Hoffmann

DOI 10.22533/at.ed.3652028105

CAPÍTULO 6..... 63

**TOLVAPTAN VERSUS FUROSEMIDA PARA TRATAMENTO DE PACIENTES
COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Ively Paixão Santos
João Pedro Cardoso de Oliveira
Lee Senhorinha de Almeida Andrade
Rana Pereira dos Santos Bastos
Thassila Nogueira Pitanga

DOI 10.22533/at.ed.3652028106

CAPÍTULO 7..... 73

**VULNERABILIDADES EM SAÚDE E AMBIENTE DE CATADORES DE
MATERIAIS RECICLÁVEIS EM TEMPOS DE COVID-19**

Josieli Agostini
Maria Assunta Busato

DOI 10.22533/at.ed.3652028107

SOBRE A ORGANIZADORA..... 83

ÍNDICE REMISSIVO..... 84

CAPÍTULO 1

A ASCENSÃO E A APLICAÇÃO DO NOVO BENZODIAZEPÍNICO: UMA REVISÃO SOBRE O CLOBAZAM

Data de aceite: 27/10/2020

Data de submissão: 27/08/2020

Greice Carolina Santos da Silva

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/2788869785815903>

Andressa Moreira Lima

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/0203030640993924>

Hannah Macêdo Nikiel

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/2281040702163655>

Juliana Bezerra Dória Lima

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/0658758804424478>

Lucas Mota Silva

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/2713120259632393>

Thassila Nogueira Pitanga

Universidade Católica do Salvador (UCSAL)
Salvador – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/4203467925704186>

RESUMO: O conhecimento substancial acerca dos Benzodiazepínicos (BZDs) declara a eminente aplicabilidade e uso desses fármacos

como hipnóticos e sedativos. Dentre esses, o Clobazam confere a melhor competência ansiolítica e anticonvulsivante, dada a atuação direta sob os receptores GABA-A do Sistema Nervoso Central (SNC) e original conformação química (1,5-benzodiazepina). Visto o diferencial do Clobazam, o seu marco foi concretizado na indústria farmacêutica. O objetivo deste trabalho foi realizar uma pesquisa bibliográfica sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e potencial terapêutico do Clobazam, mediante uma análise comparativa entre este e alguns fármacos tradicionais dessa classe, no tratamento de síndromes associadas a epilepsia. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura disponibilizada na plataforma *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) ou PubMed, a partir da pesquisa de artigos originais envolvendo benzodiazepínicos novos e tradicionais, da classe hipnóticos e sedativos. É possível considerar o clobazam como a melhor escolha para tratamento atualmente, visto o decaimento nos efeitos colaterais com base nos outros fármacos da classe.

PALAVRAS-CHAVE: Benzodiazepínicos. Clobazam. Síndrome de Lennox-Gastaut. Hipnóticos. Sedativos.

THE ASCENDANCE AND APPLICATION OF THE LATEST BENZODIAZEPINE: A REVIEW ON CLOBAZAM

ABSTRACT: The substantial knowledge concerning Benzodiazepines (BZDs) declares an eminent applicability and use of these drugs as hypnotics and sedatives. Among these,

Clobazam disposes a major anxiolytic-antiepileptic competence, given its affiliation with Central Nervous System's (CNS) GABA-A receptors and its original chemical conformation (1,5-benzodiazepine). Given Clobazam's differential, its mark was firmed on the Pharmaceutical Industry. This paper objective was to execute a bibliographic research on Clobazam's pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutic potential upon a comparative analysis between the present and some others drugs in this class in treatment of epilepsy related syndromes. A narrative review was completed using literature available on *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Mediline) or PubMed platform based on a research of original papers that referred to new and traditional benzodiazepines within hypnotics and sedatives class. Nowadays it is attainable to consider clobazam as the best choice in treatment, being observed a decay on collateral effects in comparison with some other drugs in this class.

KEYWORDS: Benzodiazepines. Clobazam. Lennox-Gastaut Syndrome. Hypnotics. Sedatives.

1 | INTRODUÇÃO

No período dos anos 50, inovações químicas puderam ser aprimoradas a fim de restabelecer uma terapêutica mais eficaz no tratamento de doenças convulsivas. Embora os efeitos tranquilizantes da época atingissem os objetivos da terapia, a farmacoterapia acompanhava, também, uma série de efeitos adversos que poderiam ser minimizados. Nesse sentido, a base do projeto, que deu origem aos benzodiazepínicos (BZDs), foi a síntese química de um novo fármaco, ou a modificação de um já existente, de acordo com o idealizador, o químico, Leon H. Sternbach (STERNBACH, 1979), a fim de alcançar melhores efeitos, com redução das respostas adversas.

A inserção dessa classe de fármacos no mercado foi marcada com o lançamento do primeiro fármaco do grupo, o clordiazepóxido, em 1960, com ação no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica, ansiedade e ansiedade pós-operatória. Este permitiu a continuidade dos BZDs, visto que a enorme referência promoveu a ocupação de uma droga 3 a 10 vezes mais potente, o Diazepam, lançado em 1963. Além dos usos clínicos semelhantes ao clordiazepóxido, o Diazepam foi utilizado na sedação, pré-medicação antes da cirurgia, procedimentos endoscópicos e cardioversão, e o status epiléptico. Após a sua consolidação, uma série de mais de 12 fármacos foram disponibilizados logo em seguida, num período de 5 décadas, considerando-se os fármacos mais prescritos no mundo entre as décadas de 60 e 70 (WICK, 2013).

Em 1973, o Clobazam teve sua comprovação descrita, sugerindo que esse fármaco poderia ser utilizado no tratamento da ansiedade, e via alternativa para redução dos efeitos sedativos dos BZDs. Sendo assim, foi aprovado na Europa e no Canadá em 1988 (MONTENEGRO *et al.*, 2008). A comprovação foi mediada

pelos testes científicos realizados em humanos, destacando este novo fármaco no mercado mundial, principalmente no tratamento farmacológico adjunto à síndrome de *Lennox-Gastaut* (TOLBERT *et al.*, 2004). Vale ressaltar, ainda, a efetividade do fármaco em tratar pacientes infantis com quadros longos de epilepsia, por mais de dois anos (MILLS *et al.*, 2011).

Este artigo trata-se de uma revisão narrativa da literatura a partir da bibliografia disponibilizada na plataforma *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) ou PubMed. O levantamento se deu a partir da revisão dos artigos originais que apresentavam a abordagem dos novos fármacos da classe hipnóticos e sedativos, visando os benzodiazepínicos. Para esta finalidade, foram apurados artigos do ano 2001 a 2015 com a temática “fármacos benzodiazepínicos”, de acordo as palavras chaves: *benzodiazepines, hypnotics and sedative, history of benzodiazepines*. Em contrapartida, para o Clobazam, foram atribuídos artigos do ano 1996 a 2018, com as palavras chaves: *clobazam, treatment of epilepsy*. Por fim, para a Síndrome de *Lennox-Gastaut*, utilizaram-se artigos de 1998, 2017 e 2018, com as palavras chaves: *lennox-gastaut syndrome, epilepsy disease*. Dentre os pesquisados, foram excluídos os artigos de revisão de literatura.

Portanto, esse estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e potencial terapêutico do Clobazam, mediante uma análise comparativa entre este e os fármacos mais usados dessa classe.

2 | DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

2.1 Os Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos (BZDs), uma classe de fármacos psicotrópicos de caráter hipnóticos/sedativos, ansiolíticos e anticonvulsivantes, assumiram maior notoriedade no mercado a partir 1960, com a distribuição dos 14 fármacos capazes de promover efeito satisfatório e resultados positivos em grande parcela dos pacientes, devido sua alta eficácia terapêutica (CASCADE; KALALI, 2008). Estes fármacos viabilizam a redução da excitabilidade dos neurônios, amplificando o efeito inibitório e calmante no cérebro. Por conta disso, desde os primórdios da sua ascensão no mercado, foram prescritos para alívio da ansiedade, da tensão e da insônia. Ademais, os BZDs são também utilizados como antiepilépticos e, comparado a outras drogas de efeito sobre o SNC, são os fármacos de escolha para essas condições, pois são considerados uma classe de psicotrópicos mais seguros (PIETERS; SNELDERS, 2009).

É coerente a existência de características primordiais na farmacocinética que

podem facilitar a biodisponibilidade dos BZDs, como a sua configuração e peso molecular, ionização e o caráter lipídico relativo - aspecto facilitador que garante rápida travessia da barreira hematoencefálica (BHE) e chegada ao sítio de ação cerebral. Outrossim, esse fator permite o aumento da meia-vida devido ao acúmulo no tecido adiposo (KAYE *et al.*, 2012).

Os BZDs podem ser administrados pelas vias oral, intramuscular, intravenosa, sublingual e intranasal (KAYE *et al.*, 2012), sendo que cada fármaco possui velocidade de absorção desigual de acordo a via utilizada. O Lorazepam, por exemplo, é bem absorvido na via sublingual, enquanto o Clobazam, no trato gastrointestinal (TGI) (FOX *et al.*, 2011). Os BZDs, quando administrado em via oral, tem elevado grau de biodisponibilidade, compreendido entre 80-100%, devido a presença da enzima 3A5 do citocromo P450 no intestino delgado. Logo, passam pelo metabolismo de primeira passagem hepática, sofrendo reações de oxidação pelas enzimas CYP 3A4, 3A5, 2B6, 2C9, 2C19E 1A2 (KAUR, 2008).

Os BZDs dispõem de uma estrutura semelhante ao GABA, o neurotransmissor de síntese endógena mais abundante do sistema nervoso central. Desta forma, a relação dos BZDs no SNC humano é baseada na combinação entre atuação do fármaco como ligante no receptor neuronal GABA-A, atuando de maneira alostérica positiva. Os efeitos eletrofisiológicos do receptor são induzidos após o pareamento, que irá gerar uma hiperpolarização devido a alteração conformacional no canal de cloreto, provocando o seu influxo, e acúmulo de carga negativa no ambiente intracelular. Assim, é configurado um potencial de membrana que permite o mecanismo inibitório do neurotransmissor GABA via receptor GABA-A (FOX *et al.*, 2011).

Na estrutura do GABA-A são encontradas subunidades estratégicas, verdadeiros sítios de ação para ocorrência desse pareamento: as subunidades alfa (α), beta (β) e gama (γ). O local de ligação dos BZDs é específico para o alfa e o gama, que também sofrem uma alteração conformacional para permitir o estímulo, garantindo seu efeito modulador. O alfa é distribuído em aproximadamente 6 isoformas, onde 1, 2, 3 e 5 detêm maior afinidade com os BZDs, em virtude dos resíduos de histidina H101, H101, H126 e H105 (respectivamente). Já às isoformas 4 e 6, são opostas, não possuem nenhuma afinidade, explicado just a presença de arginina em sua composição. Em contrapartida, a subunidade beta não revela relação de interação (KELLY *et al.*, 2002).

OS BZDs possuem receptores particulares que contém subunidades alfa e beta. O BZD1 é majoritariamente encontrado no córtex, cerebelo, hipocampo, sistema límbico e tálamo (SIEGHART, 1994; RUDOLPH *et al.*, 2000). Regiões que controlam, respectivamente, atividades como controle de concentração e atenção; coordenação do movimento motor; equilíbrio; tônus muscular; aquisição

da memória. Em razão da extensa área de atuação, fortemente ligada aos efeitos sedativos, e a sua grande lipossolubilidade, os BZDs podem ser perigosos (FOX *et al.*, 2001). A amnésia é uma conseqüente patologia que pode ser observada quando se entende que há inibição de atividades relacionadas a memória, sendo comprovado através da noção de que em 60% dos receptores, há presença da subunidade alfa (MATILLA-EVENDEN *et al.*, 2001).

Já os BZDs contêm mais isoformas alfa do tipo dois, encontradas no sistema límbico, corno dorsal da medula espinhal e até nos neurônios motores. Localidades que são relacionadas à efeitos ansiolíticos e relaxamento muscular. Porém, nem todos os BZDs interagem com o mesmo tipo de receptor BZ ou com afinidade igual a um receptor específico. Estas diferenças nas isoformas das subunidades, na afinidade do tipo de receptor BZ e na localização no sistema nervoso central são responsáveis pelos diferentes efeitos dos vários BZDs (CRESTANI *et al.*, 2001).

Os BZDs demonstram também atividades como agentes antiarrítmicos, antagonistas dos receptores de colecistocinina, agonistas parciais do receptor α 1-adrenérgico e antagonistas dos receptores α 2-adrenérgicos, compostos com atividade de receptores opióides e muscarínicos, inibidores da absorção do colesterol, agentes antibacterianos e antifúngicos, antimaláricos, anticancerígenos, anti-inflamatórios, entre outros (SOBANSKA, 2014).

2.2 Efeitos colaterais dos benzodiazepínicos

Está bem documentado que existem problemas relacionados ao uso contínuo de BZDs relacionados a efeitos colaterais graves, e quadros de dependência, desvio, abuso, dificuldades de condução e mobilidade, e mortalidade relacionadas com a superdosagem e a abstinência (BRETT; MURNION, 2015). O uso prolongado dessa classe de fármacos (média de 10 anos) é associado com comprometimento cognitivo significativo, visto uma piora em usuários idosos, o que permitiu o desenvolvimento de estudos epidemiológicos nesta área. Contudo, a cessação cautelosa da terapia e com acompanhamento profissional promove uma melhora desta disfunção cognitiva (AHFS, 2009).

Sugere-se que a tolerância à BZDs ocorre em diferentes graus após um tratamento crônico, devido ao caráter adaptativo do mecanismo sob o organismo. A tolerância sedativa e hipnótica se desenvolve gradativamente com o passar dos dias, seguida pela tolerância ao anticonvulsivante em meses, e ainda há pouca evidência para apoiar a tolerância ansiolítica (VINKERS; OLIVIER, 2012).

Efeitos adversos como sedação, tontura, fadiga, dificuldade de concentração, amnésia, mudanças de comportamento ou humor e ataxia são característicos de pacientes usuários do fármaco (AHFS, 2009). Estudos comprovam que a descontinuidade repentina de benzodiazepínicos pode levar a convulsões e

episódios de ansiedade e insônia. Por outro lado, diminuir gradualmente as doses podem aliviar os sintomas de abstinência, como relatado em alguns pacientes (AHFS, 2009). Devido essas condições agravantes, benzodiazepínicos devem ser prescritos com cautela para pacientes propensos a drogas ou a álcool e para pacientes com pensamentos ou tendências suicidas (CHOURINARD, 2004).

2.3 Clobazam

Clobazam é um benzodiazepínico que possui características ansiolíticas e sedativas, sendo disponível para o tratamento da Síndrome de *Lennox-Gastaut*, para transtornos de ansiedade e como terapia adjuvante para a epilepsia (ANVISA, 2015; TOLBERT; LARSEN, 2018). Detém a nomenclatura química 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5 benzodiazepina e é um único da sua classe (1,5 benzodiazepina) a ser utilizado na clínica atualmente (KUCH, 1979), pois se distingue dos demais BZDs de característica clássica 1,4-benzodiazepina, como os ansiolíticos Diazepam e Lorazepam (MOHLER *et al.*, 2002; RISS *et al.*, 2008).

Ele é comercializado como substância ativa dos fármacos Frisium® e Urbanil®, e é apresentado na forma de comprimidos de 10mg ou 20mg, sendo administrado por via oral (BRASIL, 2015). Sua farmacocinética lhe permite uma alta absorção, apresentando grande biodisponibilidade, alcançando seu pico de concentração em 1-4 horas após a administração da dose (RUPP *et al.*, 1979). O Clobazam se insere entre os BZDs de longa ação metabólica, dado que sua eliminação de meia-vida é medida em >24h e tem em média uma meia-vida de 18 horas, enquanto o seu metabólito tem cerca de 50 horas (GIRAUD *et al.*, 2004). O processo de catalização do fármaco é caracterizado a partir de hidroxilação, desmetilação e redução (VOLZ *et al.*, 1979).

Possui metabolismo de primeira passagem hepática através da via do citocromo (CYP) P450 (GIRAUD *et al.*, 2004) e seus alvos são os receptores GABA-A do SNC. O CYP3A4 em conjunto com o CYP2C19 agem na desmetilação hepática do Clobazam originando o metabólito N-desmetilclobazam (N-CLB), sendo essa reação mediada com mais intensidade por CYP3A4 que por CYP2C19. A biotransformação posterior ocorre de forma que o N-CLB desencadeie em sua substância ativa, por meio de CYP2C19, resultando a 4-hidroxi-desmetil-clobazam. (GIRAUD *et al.*, 2004). No geral, sua metabolização inclui as isoenzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 e CYP2C19 (MOHLER *et al.*, 2002; WALZER *et al.*, 2012). Logo, o N-CLB é o metabólito ativo de maior abundância na circulação sanguínea e sua excreção foi observada em 82% na urina e 11% nas fezes (FDA, 2011). O maior contribuidor para a maior metabolização do Clobazam é o CYP2C19, seja dito que em indivíduos de pobre presença desta enzima a concentração plasmática de N-desmetilclobazam era cerca de 5 vezes maior e a concentração na urina cerca de 2-3 vezes maior –

quando comparados aos pacientes sem distúrbios enzimáticos (FDA, 2011).

A farmacodinâmica desse fármaco possui foco no SNC e envolvimento com o neurotransmissor GABA (ácido gama aminobutírico) que é conhecido por ser um dos mais importantes neurotransmissores inibitórios presentes no sistema nervoso e tem atividade em inúmeros processos fisiológicos do organismo.

O neurotransmissor GABA tem como mecanismo a ligação com o receptor GABA, que pode ser do tipo GABA-A (receptor ionotrópico), GABA-B (receptor metabotrópico) e GABA-C (receptor inotrópico) (WATANABE *et al.*, 2002). A ligação do GABA com o seu receptor GABA-A provoca a abertura de canais iônicos ao desencadear o influxo do íon Cl⁻ (cloreto), e levar a hiperpolarização da membrana celular, resultando em um efeito inibitório à transmissão de impulso entre os neurônios cerebrais, diminuindo o potencial de ação destas células (LI; XU, 2008). Naturalmente, os receptores GABA-A são estimulados pelo desequilíbrio na maior concentração do neurotransmissor em sua fenda sináptica. Isso provoca o constante crescimento de afinidade entre ambos, aumentando a possibilidade de interação, para a entrega do estímulo (RISS *et al.*, 2008).

Os primeiros estudos experimentais demonstraram a interação dos BZDs como agonistas do receptor GABA-A (RUDOLPH *et al.*, 1999; HÁJOS *et al.*, 2000). O Clobazam, quando interage na interface da subunidade α e $\gamma 2$ do receptor GABA-A, como um modulador alostérico (LEON *et al.*, 2013), ocasiona aumento na afinidade do mesmo com o neurotransmissor GABA. É comprovado que essa característica possui efeitos que regulam os sintomas da ansiedade, a tensão muscular, a atividade epileptogênica e outros, ratificado pelo estudo de Nakamura e colaboradores (1996) através de estudos em neurônios de ratos em cultura. Outros relatos científicos mostraram que a ação do Clobazam como anticonvulsivante e ansiolítico é decorrente da modulação alostérica exercida pelo mesmo na resposta inibitória do neurotransmissor GABA (TORTORA; DERRICKSON, 2006). Desta forma, o mecanismo de ação do Clobazam tem como base, o aumento da exposição a sinapse de GABA-A a GABA, gerando ainda maior função inibitória sob a neurotransmissão no SNC (MOHLER *et al.*, 2002).

2.4 Síndrome de *Lennox-Gastaut*

A síndrome de *Lennox-Gastaut* (SLG) caracteriza um grave tipo de epilepsia que se manifesta no início da infância em crianças de até 8 anos de idade, detendo 1-10% de todas as epilepsias infantis. É uma debilidade na condição física, cognitiva, social e comportamental, ao afetar o desenvolvimento neurológico e psicomotor. A síndrome traz consigo quadros de deficiência intelectual, anormalidades eletrencefalográficas específicas e convulsões generalizadas (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

É essencial considerar que 90% dos pacientes acabam intelectualmente incapacitados, e o comprometimento cognitivo instala-se em 75-95% após cinco da doença diagnosticada. Com isso, a probabilidade de acidentes mecânicos provenientes das crises de epilepsia pode ser consideradas um agravante da doença. Cabe ressaltar, ainda, que a síndrome detém uma taxa de mortalidade entre 4% e 7% dos pacientes com menos de 11 anos de idade. Logo, a SLG afeta diretamente o bem-estar e a qualidade de vida do paciente e de toda a família (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

Apesar dos avanços na tecnologia e na medicina, o controle das convulsões em pacientes que sofrem essa síndrome ainda é um grande obstáculo, dado que mais de 90% das crianças com SLG têm epilepsia resistente aos medicamentos, e os efeitos colaterais podem ser agravantes para os quadros epiléticos (OSTENDORF; NG, 2017).

Visto que é uma condição físico-psicossocial arrasadora, os benzodiazepínicos ganharam destaque no tratamento desta síndrome, como o Clobazam e o Clonazepam. Outras drogas como o Felbamato, Lamotrigina, Topiramato, e Rufinamida também são prescritos. Essas seis drogas foram aprovadas até hoje pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos. Porém, o Clobazam tornou-se o fármaco de maior ênfase em virtude a sua eficácia para a terapia de convulsões, tanto a curto como a longo prazo, em crianças, adolescentes e adultos e é bem tolerado em todas as idades, comparado a outros fármacos da categoria (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

O Valproato, Topiramato e Lamotrigina são fármacos considerados de primeira linha, porém esta classificação não os isenta dos efeitos colaterais gravíssimos de piora do quadro do paciente: o Valproato acarreta risco de hepatotoxicidade e trombocitopenia, que pode se agravar com a politerapia (OSTENDORF; NG, 2017). Ao analisar outros fármacos, a Carbamazepina pode exacerbar convulsões de ausência e convulsões mioclônicas (OSTENDORF; NG, 2017), o Clonazepam pode ser eficaz para convulsões mioclônicas ou tônicas, mas está associada a efeitos colaterais mais comuns e tem mais taquifilaxia (OSTENDORF; NG, 2017), e a troca da terapia do Clonazepam para o Clobazam há melhor controle das convulsões e menos sedação, porém é aumentando a espasticidade em pacientes com paralisia cerebral (OSTENDORF; NG, 2017).

O tratamento com Clobazam se mostra vantajoso no estudo realizado por François e colaboradores (2017), que afirmou a diminuição na utilização dos serviços de saúde relacionados com as convulsões e os custos médicos, quando comparado com um período equivalente a 12 meses antes do início do tratamento; houve até mesmo uma redução dos quadros de crise epilética com o contínuo da terapia; ao analisar o Clobazam com outros fármacos, a doença é agravante quando

utilizado outros fármacos antiepilépticos, o que sugere a preferência da prescrição do Clobazam em pacientes com SLG que têm epilepsia mais grave; os resultados indicaram que os pacientes tratados com Clobazam não descontinuaram ou trocaram de tratamento com frequência, e permaneceram mais tempo em tratamento em relação aos pacientes que iniciaram o tratamento com drogas antiepilépticas alternativas (FRANÇOIS *et al.*, 2017).

No estudo de Ostendorf e Ng (2017), de classe II, 238 indivíduos com SLG foram tratados com diferentes posologias do Clobazam (0,25, 0,5 ou 1 mg/kg/dia) e com placebo, mostraram resultados de 43% a 78% de redução das crises epilépticas, enquanto pacientes que utilizaram placebo tiveram redução de 32% (OSTENDORF; NG, 2017). Como comparativo, no estudo feito por Guerrini *et al.* (1998), a lamotrigina teve um potencial de aumento da síndrome epiléptica em 80% dos estudados, aumento de 50% na frequência das convulsões em 40% de 20 pacientes e, ainda, uma piora nas crises mioclônicas em 33% de 18 pacientes, após a administração do fármaco (GUERRINI *et al.*, 1998). O desempenho do clobazam, em posologia de 1mg/kg/dia, foi de redução das quedas em 68% nos usuários em comparação com 12% no grupo de placebo. Os eventos adversos comuns relacionados ao Clobazam incluíram sonolência, piroxia, letargia, sialorréia e constipação, e eventos adversos graves ocorreram em 7% dos pacientes (OSTENDORF; NG, 2017).

Ainda sobre posologia, no estudo de Isojarvi *et al.* (2018), desejava-se analisar a eficácia da posologia do fármaco, aumentando até 20% da dose do Clobazam, tendo uma otimização e um resultado bem-sucedido na redução da epilepsia, conferindo a 80% dos pacientes que receberam a dose. Porém, ao aumentar a taxa de dosagem para 88%, os pacientes desta categoria tiveram um declínio no sucesso do tratamento (ISOJARVI *et al.*, 2018).

3 I CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com esta revisão de literatura, os estudos que elucidam a eficácia do Clobazam em relação a outros BZDs referente a Síndrome de *Lennox-Gastaut*, ratificaram o impacto clínico positivo em relação aos fármacos de primeira linha — Valproato, Topiramato e Lamotrigina. Ainda que tenham tamanha popularidade, promovem muitos efeitos colaterais e por vezes não são considerados o primeiro esquema terapêutico. Nessa coletânea de estudos, o quesito posologia do clobazam, mesmo em pequenas dosagens, conseguiu atingir o propósito do tratamento: redução das crises epilépticas e redução das quedas, conferindo-lhe vantagem terapêutica.

Ao considerar os estudos que comprovam o caráter sedativo e hipnótico do Clobazam, é notório a sua capacidade de minimizar os aspectos sintomatológicos

e o potencial lesivo das múltiplas patologias psíquicas envolvidas no SNC, características oriundas da sua estrutura química 1,5 benzodiazepina, que confere menos reações adversas nos pacientes.

O Clobazam configura-se a melhor intervenção terapêutica farmacológica dentro dos distúrbios de ansiedade e das síndromes epiléticas. Logo, constata-se a absoluta vigência do fármaco e a preferência na medicina.

REFERÊNCIAS

AMERICAN. **Hospital Formulary Service (AHFS)**. AHFS drug information, 2009. Bethesda: American Society of Health-system Pharmacists, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica N° 290/2013 (atualizada em 24/11/2015)**. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/07/Clobazam.pdf>
Acesso em: 19 nov. 2018.

BRETT, Jonathan; MURNION, Bridin. **Management of benzodiazepine misuse and dependence**. Australian prescriber, v. 38, n. 5, p. 152, 2015.

CASCADE, Elisa; KALALI, Amir H. **Use of benzodiazepines in the treatment of anxiety**. Psychiatry (Edgmont), v. 5, n. 9, p. 21, 2008.

CHOUINARD, Guy. **Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound**. The journal of clinical psychiatry, v. 65, p. 7-12, 2004.

CRESTANI, Florence et al. **Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam**. Molecular Pharmacology, v. 59, n. 3, p. 442-445, 2001.

FDA. **ONFI safely and effectively (clobazam)**. Food and Drug Administration. Deerfield: Lundbeck, 2016. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202067s004lbl.pdf. Acesso em: 07 nov. 2018.

FRANÇOIS, Clément et al. **Use and cost comparison of clobazam to other antiepileptic drugs for treatment of Lennox-Gastaut syndrome**. Journal of market access & health policy, v. 5, n. 1, p. 1318691, 2017.

FRISIUM® (clobazam). São Paulo. Safoni-Aventis Farmacêutica Ltda, 2015. Bula de remédio.

GIRAUD, Carole et al. **In vitro characterization of clobazam metabolism by recombinant cytochrome P450 enzymes: importance of CYP2C19**. Drug metabolism and disposition, v. 32, n. 11, p. 1279-1286, 2004.

GUERRINI, Renzo et al. **Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy**. Epilepsia, v. 39, n. 5, p. 508-512, 1998.

HÁJOS, Norbert et al. **Cell type-and synapse-specific variability in synaptic GABAA receptor occupancy**. European Journal of Neuroscience, v. 12, n. 3, p. 810-818, 2000.

ISOJARVI, Jouko et al. **Optimizing clobazam treatment in patients with Lennox–Gastaut syndrome.** *Epilepsy & Behavior*, v. 78, p. 149-154, 2018.

KAUR, Paramjeet; KIM, Kwonho. **Pharmacokinetics and brain uptake of diazepam after intravenous and intranasal administration in rats and rabbits.** *International journal of pharmaceutics*, v. 364, n. 1, p. 27-35, 2008.

KAYE, A. D.; GAYLE, K.; KAYE, A. M. **Pharmacological agents in moderate and deep sedation.** 2012.

KELLY, M. D. et al. **Role of the histidine residue at position 105 in the human $\alpha 5$ containing GABAA receptor on the affinity and efficacy of benzodiazepine site ligands.** *British journal of pharmacology*, v. 135, n. 1, p. 248-256, 2002.

KUCH, H. **Clobazam: chemical aspects of the 1,4 and 1,5-benzodiazepines.** *British journal of clinical pharmacology*, v. 7, n. S1, p. 17S-21S, 1979.

DE LEON, Jose; SPINA, Edoardo; DIAZ, Francisco J. **Clobazam therapeutic drug monitoring: a comprehensive review of the literature with proposals to improve future studies.** *Therapeutic drug monitoring*, v. 35, n. 1, p. 30, 2013.

LI, Ke; XU, En. **The role and the mechanism of γ -aminobutyric acid during central nervous system development.** *Neuroscience bulletin*, v. 24, n. 3, p. 195, 2008.

MATTILA-EVENDEN, JOHAN FRANCK, ULF BERGMAN, Marja. **A study of benzodiazepine users claiming drug-induced psychiatric morbidity.** *Nordic journal of psychiatry*, v. 55, n. 4, p. 271-278, 2001.

MILLS, J. K. A. et al. **Retention rate of clobazam, topiramate and lamotrigine in children with intractable epilepsies at 1 year.** *Seizure*, v. 20, n. 5, p. 402-405, 2011.

MÖHLER, H.; FRITSCHY, J. M.; RUDOLPH, U. **A new benzodiazepine pharmacology.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 300, n. 1, p. 2-8, 2002.

MONTENEGRO, Maria A. et al. **Efficacy of clobazam as add-on therapy for refractory epilepsy: experience at a US epilepsy center.** *Clinical neuropharmacology*, v. 31, n. 6, p. 333-338, 2008.

NAKAMURA, Fumihiko et al. **Effects of clobazam and its active metabolite on GABA-activated currents in rat cerebral neurons in culture.** *Epilepsia*, v. 37, n. 8, p. 728-735, 1996.

OSTENDORF, Adam P.; NG, Yu-Tze. **Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions.** *Neuropsychiatric disease and treatment*, v. 13, p. 1131, 2017.

PIETERS, Toine; SNELDERS, Stephen. **Psychotropic drug use: Between healing and enhancing the mind.** *Neuroethics*, v. 2, n. 2, p. 63-73, 2009.

RISS, J1 et al. **Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics.** *Acta neurologica scandinavica*, v. 118, n. 2, p. 69-86, 2008.

RUDOLF, U. et al. **Benzodiazepine actions mediated by specific m-aminobutyric acidA receptor subtypes.** Nature, v. 401, p. 796-800, 1999.

RUPP, W. et al. **Pharmacokinetics of single and multiple doses of clobazam in humans.** British journal of clinical pharmacology, v. 7, n. S1, p. 51S-57S, 1979.

SIEGHART, Werner. **Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update.** Journal of Psychiatry and Neuroscience, v. 19, n. 1, p. 24, 1994.

STERNBACH, Leo H. **The benzodiazepine story.** Journal of medicinal chemistry, v. 22, n. 1, p. 1-7, 1979.

TOLBERT, Dwain et al. **An integrative population pharmacokinetics approach to the characterization of the effect of hepatic impairment on clobazam pharmacokinetics.** The Journal of Clinical Pharmacology, v. 56, n. 2, p. 213-222, 2016.

TOLBERT, Dwain et al. **Withdrawal-related adverse events from clinical trials of clobazam in Lennox–Gastaut syndrome.** Epilepsy & Behavior, v. 37, p. 11-15, 2014.

TOLBERT, Dwain; LARSEN, Frank. **A comprehensive overview of the clinical pharmacokinetics of clobazam.** The Journal of Clinical Pharmacology, v. 59, n. 1, p. 7-19, 2019.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan H. **Principles of anatomy and physiology.** John Wiley & Sons, 2018.

VINKERS, Christiaan H.; OLIVIER, Berend. **Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABAA receptor modulators?.** Advances in pharmacological sciences, v. 2012, 2012.

VOLZ, M. et al. **Kinetics and metabolism of clobazam in animals and man.** British journal of clinical pharmacology, v. 7, n. Suppl 1, p. 41S, 1979.

WALZER, Mark et al. **Pharmacokinetic drug interactions between clobazam and drugs metabolized by cytochrome P450 isoenzymes.** Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, v. 32, n. 4, p. 340-353, 2012.

WATANABE, Masahito et al. **GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs.** In: International review of cytology. Academic Press, v. 213, p. 1-47, 2002.

WICK, Jeannette. **The history of benzodiazepines.** The Consultant Pharmacist®, v. 28, n. 9, p. 538-548, 2013.

ASSOCIAÇÃO DA *HELICOBACTER PYLORI* COM O ANTÍGENO LEWIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 27/10/2020

Data de submissão: 04/08/2020

Ítalo Almeida Prestes

Universidade Nove de Julho (UNINOVE)
Campus Bauru
Bauru - SP
<http://lattes.cnpq.br/427977764752983>

Isabella Poletti Bier

Universidade Nove de Julho (UNINOVE)
Campus Bauru
Bauru - SP
<http://lattes.cnpq.br/2875839046120348>

Thiago Silva Messias

Universidade de São Paulo (HRAC - USP)
Bauru - SP
<http://lattes.cnpq.br/1035504259247139>

Kaique Cesar de Paula Silva

Universidade de São Paulo (HRAC - USP)
Universidade Nove de Julho (UNINOVE)
Campus Bauru
Bauru - SP
<http://lattes.cnpq.br/5135251114792750>
<https://orcid.org/0000-0002-2871-7826>

RESUMO: A partir da década de 90, diversas pesquisas vêm apresentando a provável relação entre antígenos do sistema *ABO-Lewis* com a susceptibilidade de infecções, pois acabam servindo como receptores ou co-receptores para esses microrganismos. Este estudo de revisão literária teve por objetivo demonstrar a correlação

entre a patogênese da infecção por *Helicobacter pylori* e o sistema sanguíneo *Lewis*, a fim de difundir o conhecimento da importância dos fenótipos sanguíneos aos profissionais da saúde. O levantamento de dados foi realizado através das bases referenciais PubMed e SciELO em um intervalo de 10 anos (2009 - 2019) com os termos “*Blood type*”, “*Lewis system*”, “*ABO system*”, “*H.pylori*”, “*Helicobacter pylori*”. O *Helicobacter pylori* se liga ao antígeno *Lewis b* (Le b), rico em fucose e expresso na superfície das células epiteliais gástricas. Além disso, Le b tem alta afinidade pelas adesinas BabA, um dos fatores de virulência deste gênero de bactérias que infectam o ser humano e promovem inflamação crônica e/ou outras doenças gástricas. Uma vez que a infecção por este microrganismo se caracteriza pela cronicidade, o conhecimento de sua patogênese e da correlação com todos os tipos de fatores de risco é um importante mecanismo de prevenção.

PALAVRAS-CHAVE: Grupo Sanguíneo, *Helicobacter pylori*, Antígeno *Lewis*

ASSOCIATION BETWEEN ANTIGEN LEWIS AND *HELICOBACTER PYLORI*: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Since the 1990s, several studies have shown the probable relationship between *ABO-Lewis* antigens and the susceptibility of infections as they end up serving as receptors or co-receptors for these microorganisms. This literary review aims to demonstrate the correlation between the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection and the *Lewis* blood system in order to disseminate knowledge of the importance of

blood phenotypes to health professionals. The data collection was carried out through the Pubmed and Scielo reference databases in an interval of 10 years (2009 - 2019) with the terms “Blood type”, “Lewis system”, “ABO system”, “H.pylori”, “Helicobacter pylori”. The *Helicobacter pylori* bind to fucose-rich in the gastric epithelial cells’ surface-expressed Lewis b(Le b) antigen. Moreover, Le B has high affinity for BabA adhesin, one of the virulence factors of this bacteria’s gender that infect human being and cause chronic inflammation and gastric diseases. Once the infection by *Helicobacter pylori* is characterized by chronicity, the knowledge about its pathogenesis and its relation with all risk factors can be an important preventive mechanism.

KEYWORDS: Blood group antigens, *Helicobacter pylori*, Lewis antigens.

1 | INTRODUÇÃO

Desde o século XIX, os antígenos eritrocitários começaram a ser identificados e estudados através de reações de incompatibilidade, qual se observava a aglutinação dos glóbulos vermelhos quando misturado o soro de mais de um indivíduo (GIRELLO, 2002). O pesquisador Karl Landsteiner em 1900 comparou reações antigênicas em soros extraídos de conhecidos e identificou os grupos A, B e O (do alemão *Ohne* = sem). Em 1902 Alfredo Castello e Adriano Sturli relataram a descoberta do grupo AB, esta nomenclatura, porém só passou a ser utilizada oficialmente após 1927, essa descoberta rendeu a Landsteiner o prêmio Nobel em 1930 (BATISSOCO, 2003). O fenótipo Rh ou fator Rhesus por sua vez foi descoberto em 1939, por meio de um relato de caso de eritroblastose fetal apresentado por Philip Levine e Rufus Stetson, que relataram um caso de reação antígeno-anticorpo em um casal compatível no sistema ABO. Posteriormente Levine e Eugenet Katzin descreveram o mesmo anticorpo que Karl Landsteiner e Alexander Wiener produziram realizando testes com hemácias de *Macacus rhesus* aplicadas em coelhos, concluindo que não havia intervenção do sistema ABO. Surgiu então o Fator *Rhesus* (Rh) e em 1942 foi diferenciado para antígeno humano por Fisk mantendo o nome Rh (NARDOZZA, 2010).

Em 1946, Mourant constatou a presença de um anticorpo no soro de uma mulher, a Sra. Lewis cujo o nome batizou o antígeno, estudos posteriores demonstraram que sua expressão depende da interação de mais de um alelo, essas interações deram ao antígeno *Lewis* a característica de um fenótipo “associado” e deram origem a uma integração complexa entre os sistemas sanguíneos ABO/Rh/Lewis (STORRY & OLSSON, 2004). Esta integração entre os fenótipos sanguíneos está ligada à sua importância em estudos específicos da hemoterapia e na pesquisa de correlação com doenças complexas como câncer (AIRD, 1953; XIE et al., 2010; GREER et al., 2010), desencadeamento de processos alérgicos (FALSARELLA et al., 2011) e infecciosos, como os por: *Ascaris lumbricoides* (LÉON, 2003), *Plasmodium falciparum* (VIGAN-WOMAS et al., 2012), *Escherichia coli* (MUSCHEL,

1959) e *Helicobacter pylori* (MATTOS et al., 2002).

2 | RELEVÂNCIA DO ESTUDO E OBJETIVO

Considerando a importância de avanço em pesquisas sobre os grupos sanguíneos na medicina transfusional e suas relações com doenças, a falta de entendimento entre os profissionais da saúde e somado a pouca quantidade de estudos aplicados à correlação de infecções bacterianas com o grupo sanguíneo Lewis, justifica-se a realização deste trabalho que tem por objetivo demonstrar a correlação entre o antígeno Lewis e a infecção por *Helicobacter pylori*.

3 | MÉTODOS

Para a revisão de literatura foram utilizadas as bases referenciais PubMed e SciELO com os seguintes descritores “Blood type”, “Lewis system”, “ABO system”, “H.pylori”, “*Helicobacter pylori*”, com os filtros de texto completo disponível, humanos em um período de 10 anos (2009 - 2019).

4 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Antígenos sanguíneos

A membrana eritrocitária possui diversas proteínas de superfície ancoradas e proteínas que atravessam a bicamada lipídica. Muitas dessas são polimórficas e carregam antígenos que definem os diferentes grupos de sistemas sanguíneos (GIRELLO, 2002). Estes antígenos são glicoproteínas com especificidade determinada por oligossacarídeos (por exemplo, ABO) ou pelas sequências de aminoácidos (por exemplo, MN, *Kell*, *Duffy*, *Kidd*, *Diego*) (ISBT, 2020). Cada sistema sanguíneo existente consiste em um ou mais antígenos, cuja expressão é possível através de um único gene ou um agrupamento de genes homólogos interligados com pouca ou nenhuma recombinação observável entre eles (ISBT, 2020). Atualmente, existem 38 sistemas de grupos sanguíneos formalmente registrados no ISBT - *International Society of Blood Transfusion* (ISBT, 2020). As informações dos Sistemas Sanguíneos citados ao longo do texto, conforme as normas da ISBT podem ser observadas no Quadro 1.

Nº	Nome do Sistema	Símbolo do Sistema	Genes	Quantidade de Antígenos	Localização cromossômica
001	ABO	ABO	ABO	4	9q34.2
004	Rh	RH	RHD RHCE	55	1p36.11
007	Lewis	LE	FUT3	6	19p13.3
018	H	H	FUT1	1	19q13.33

Quadro 1: Nomenclatura oficial dos antígenos ABO, Rh, *Lewis* e H.

Fonte: ISBT, 2020.

O sistema sanguíneo ABO é definido por proteínas antigênicas sintetizadas por transferases específicas presentes no locus ABO do cromossomo 9, possuindo quatro fenótipos representados pelas letras A, B, AB e O (BANDYOPADHYAY, 2011). Estes antígenos não estão restritos apenas à membrana dos eritrócitos, podendo também ser encontrados em uma grande variedade de células, como linfócitos, células endoteliais, células sinusoidais do baço, medula óssea e mucosa gástrica (BATISSOCO & NOVARETT, 2003; NARDOZZA, 2010). O sistema Rh após o ABO é o mais complexo dos grupos sanguíneos, e também de grande importância clínica, este sistema possui 55 antígenos, mas é representado principalmente pelos antígenos D, E, e, C, c, cujo gene está localizado no cromossomo 1 (BATISSOCO & NOVARETT, 2003; SELTSAMA, 2009).

Os antígenos ABH e *Lewis* são oligossacarídeos que possuem uma grande relação bioquímica, pois são produzidos a partir das mesmas substâncias precursoras com a participação de várias glicosiltransferases, produtos dos genes de outros sistemas como ABO e H (LE PENDU, 1989). No caso do sistema *Lewis* existe uma interação entre o locus *Lewis* e Secretor (quais codificam as duas enzimas glicosiltransferases: *FUT2*/Secretor e *Lewis*/*FUT3*) na expressão dos antígenos Le^a e Le^b, responsáveis por quatro fenótipos de *Lewis*, embora apenas três tipos sejam considerados comuns Le (a + b-), Le (a- b +), Le (a- b-) o fenótipo Le (a + b +) é observado apenas em crianças e em algumas populações do continente asiático (COOLING, 2015).

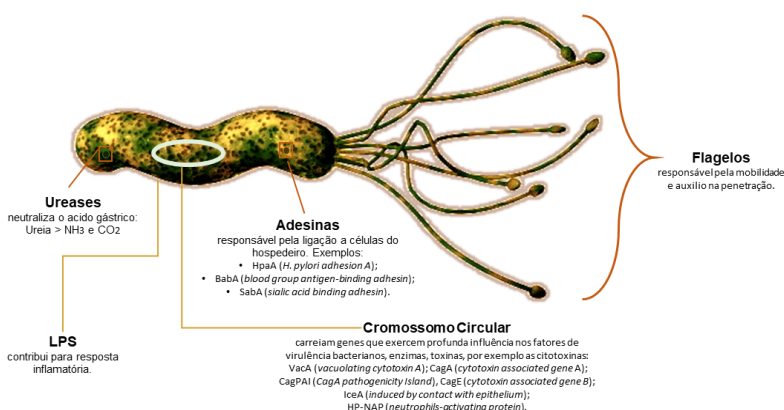
O *FUT2* é responsável pela síntese dos antígenos ABH e Le b, este gene é altamente expresso na traqueia, glândulas parótidas e salivares, mucosa gástrica e intestinal, urotélio (bexiga e rim) e trato reprodutivo feminino (vagina, colo uterino e ovário), além de ser um gene considerado secretor (*Se +*) de substâncias ABH na saliva, sangue e outros fluidos corporais. O gene *Lewis* (*Le* ou *FUT3*) é capaz de utilizar substratos para formar Le^a, Le^b, sialil- Le^a, Le^x e Le^y. Esse gene se encontra no cromossomo 19. O *FUT3* é restrito ao tecido e se correlaciona razoavelmente bem

com a expressão do *FUT2*. A expressão mais forte de RNAm (Ácido Ribonucleico mensageiro) de *FUT3* é observada na traqueia, intestino, bexiga e trato reprodutivo feminino inferior (COOLING, 2015).

As pesquisas de associações de doenças infecciosas com grupos sanguíneos se dão pelo fato de expressarem moléculas antigênicas que podem apresentar ligações específicas para agentes microbianos como por exemplo a correlação de crianças do fenótipo A do sistema ABO, com maior propensão a gastroenterite por Rotavírus (ELNADY et al., 2017), indivíduos do fenótipo B do sistema ABO apresentarem um número mais expressivo de *Clostridium leptum* no lúmen intestinal (MÄKIVUOKKO, 2012), ou infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e sua associação com os derivados Le x (SCHARFMAN, 2001). Outros estudos desde a década de 90 vêm apresentando a provável relação entre antígenos do sistema ABO-Lewis com a susceptibilidade de infecções causadas pela bactéria *Helicobacter pylori* (BOREN et al., 1993; MATTOS et al., 2002).

4.2 *Helicobacter pylori*

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria bacilar Gram-negativa microaerófilo, móvel, não esporulado, contendo 5 a 7 flagelos unipolares embainhados (Imagem 1) (LIMA, 2009; HALEY et al., 2014). O *H. pylori* foi isolado pela primeira vez na Austrália em 1983, a partir de fragmentos de biópsia gástrica de pacientes com gastrite crônica e úlcera péptica, e garantiu a Warren e Marshall o Prêmio Nobel de Medicina de 2005, sua transmissão ocorre pelas vias oral-oral e oral-fecal (MARTINS et al., 2006; LIMA, 2009).

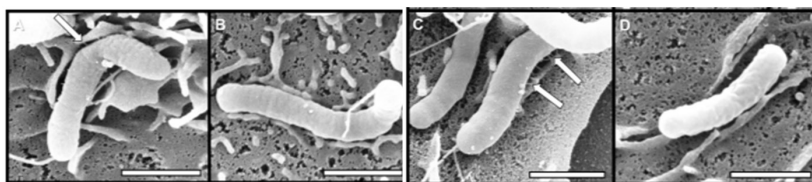


Legenda: NH₃ - Amônia, CO₂ - Dióxido de Carbono, LPS - Lipopolissacarídeo.

Imagem 1: Morfologia da bactéria *Helicobacter pylori*.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Um dos principais mecanismos de agressão desta bactéria está na capacidade de produzir enzimas tóxicas, especialmente lipase, urease e proteases, desregulando os fatores defensivos do epitélio, além de apresentar genes *babA* (*blood group antigen adhesin gene*), *cagA* (*cytotoxin associated gene A*), *SabA* (*sialic acid binding adhesin A*) e *vacA* (*vacuolating cytotoxin A*), ligados ao aumento do processo inflamatório e a expressão de proteínas com uma maior capacidade de aderência ao epitélio gastrointestinal, estas adesinas (complexos protéicos que reconhecem e se ligam a receptores também protéicos na superfície da célula do hospedeiro) dos quais destaca-se o *babA* (LIMA, 2009; PAIVA, 2017). Estima-se que o *H. pylori* transporta 500 cópias de *babA* por bactéria, gene este responsável por possibilitar uma maior capacidade de aderência ao epitélio gastrointestinal (Imagem 2) e auxilia na transferência de outros genes (COOLING, 2015; PAIVA, 2017).



Legenda: Micrografia eletrônica apresentando setas brancas que demonstram a ligação entre as adesinas ao epitélio gástrico.

Imagem 2: Interação do *Helicobacter pylori* com a mucosa gástrica.

Fonte: Haley et al., 2014.

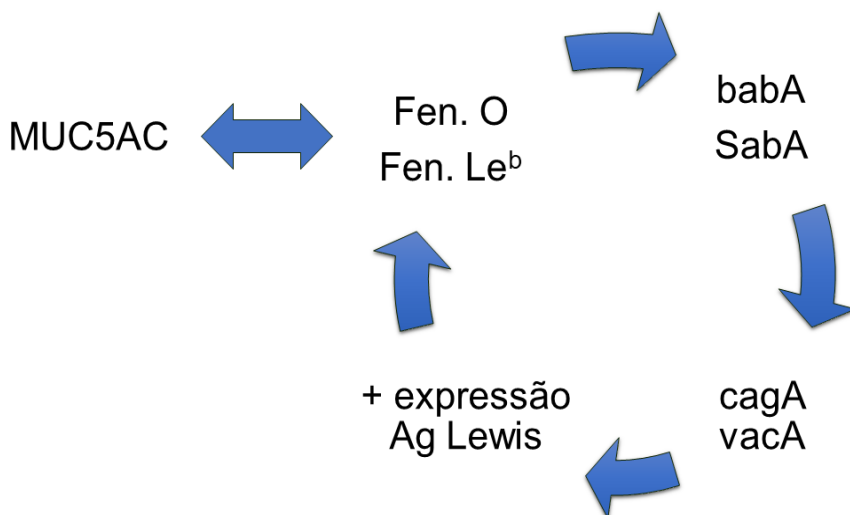
A Infecção e inflamação crônica causada pelo *H. pylori* pode desencadear em alguns indivíduos metaplasia intestinal, adenocarcinoma gástrico e linfoma gástrico, indicando que fatores como a predisposição genética do hospedeiro, o meio ambiente e o tipo de cepa da bactéria podem estar relacionados à patologia (LIMA, 2009; COOLING, 2015).

4.3 Associação entre *H.pylori* e antígenos do sistema Lewis

Embora a maioria dos estudos epidemiológicos não conseguiram relatar dados sobre cepas específicas de *H. pylori* em relação ao sistema ABO, sua relação com os antígenos Lewis vem sendo elucidada ao longo dos anos, principalmente devido a grande expressão deste sistema na mucosa gastrointestinal.

Em uma mucosa gástrica saudável temos uma grande expressão de mucinas (glicoproteínas, agentes protetores de mucosas e potenciais moléculas de adesão para microrganismos), as mucinas produzidas incluem MUC1 expressa em maior quantidade em células foveolares e em menor grau em glândulas mucosas, MUC5AC

que é restrita ao epitélio foveolar e é um dos constituintes principais da camada de gel mucoso superficial e MUC6 secretado é limitada às glândulas (MAGALHÃES, 2010; CHAKRANI, 2018). A glicoproteína MUC5AC é acompanhada por uma distribuição dos antígenos do grupo 1 do tipo *Lewis a* (Le^a) e *Lewis b* (Le^b) e *H* do tipo 1 (fenótipo O) (Imagem 3), enquanto a expressão do MUC6 está associada aos antígenos *Lewis* tipo 2 (Le^x) e *Lewis y* (Le^y) (MOORE, 2011). Estes antígenos distribuídos juntamente as mucinas são os receptores ideais para a infecção por *H. pylori*, quais se ligam ao antígeno *Lewis b* rico em fucose e expresso na superfície das células epiteliais da mucosa gástrica (BOREN et al., 1993). Para que ocorra esta ligação a bactéria utiliza das adesinas *babA* que se liga ao antígeno *Lewis b* (Le^b) e *SabA*, que se liga a *sialil-Lewis x* (sLe^x) (MAGALHÃES, 2010; MOORE, 2011). Outros estudos demonstram a possibilidade de adesão do *babA* nas glicofomas da MUC5AC, o que pode contribuir com a variabilidade interindividual nas interações hospedeiro-micróbio (CHAKRANI, 2018).



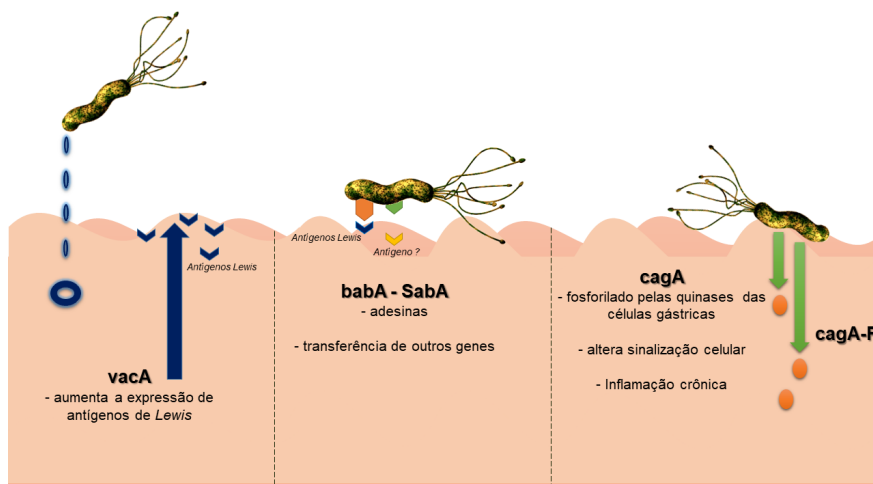
Legenda: Ag = Antígeno, *babA* (*blood group antigen adhesin gene*), *cagA* (*cytotoxin associated gene A*), Fen. O= fenótipo O, Fen. Le^b = fenótipo *Lewis b*, MUC5AC= mucina específica, *SabA* (*sialic acid binding adhesin A*), *vacA* (*vacuolating cytotoxin A*). A imagem demonstra a relação cíclica que os genes possuem na infecção da *H. pylori*, os *babA* e *SabA* (adesinas) são responsáveis pela adesão à célula hospedeira, o *cagA* contribui para um processo inflamatório crônico enquanto o *vacA* aumenta a expressão dos antígenos *Lewis* para ação das adesinas.

Imagem 3: Relação cíclica dos genes de *Helicobacter pylori*.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Além disso o *H. pylori* através do *vacA* pode induzir células epiteliais a

expressar $\beta 3\text{GnT5}$, uma transferase essencial para a biossíntese de antígenos de Lewis, aumentando assim sua expressão e colaborando para a manutenção da infecção (PAIVA, 2017; CHAKRANI, 2018). A relação cíclica dos genes (*babA*, *SabA*, *cagA*, *vacA*) do *H. pylori* com a mucosa gástrica de indivíduos com fenótipo Lewis está demonstrada na imagem 3, onde podemos observar que a expressão destes contribui para a manutenção da infecção de forma prolongada nos indivíduos do fenótipo O e Lewis b. A ação específica de cada gene é demonstrada na Imagem 4.



Legenda: *babA* (*blood group antigen adhesin gene*) e *SabA* (*sialic acid binding adhesin A*), representados pelas formas laranja e verde respectivamente; *cagA* (*cytotoxin associated gene A*) representado pelo círculo laranja, setas verdes representam modificações químicas (fosforilação); Círculo azul simboliza o *vacA* (*vacuolating cytotoxin A*) e a seta azul demonstra o aumento da expressão de antígenos Lewis.

Imagem 4: Interação do *Helicobacter pylori* com a mucosa gástrica.

Fonte: Elaborado pelos autores.

5 | CONCLUSÃO

A correlação entre o fenótipo Lewis e a infecção por *Helicobacter pylori* já é consolidada na literatura. Porém, trata-se de um assunto recente e pouco abordado no meio acadêmico, o que dificulta esta associação e disseminação por profissionais da saúde. Entretanto, com novos estudos nesta área, abre-se espaço para um melhor entendimento a respeito da área de imunohematologia e doenças associadas, possibilitando futuramente que se crie uma estratégia que aborda educação para prevenção das doenças específicas de cada tipo sanguíneo.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, D.C.F.; CORVELO, T.C.O.; ARAÚJO, M. et al., **Expressão dos antígenos ABH e Lewis na gastrite crônica e alterações pré-neoplásica da mucosa gástrica.** Arq. Gastroenterol. vol.39 no.4 São Paulo, 2002.
- AIRD, I.; BENTALL, H.H.; ROBERTS, J.A.F. **A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups.** Br Med J. Apr 11;1(4814): p.799–801, 1953.
- BATISSOCO, A.C.; NOVARETT, M.C.Z. **Aspectos moleculares do Sistema Sangüíneo ABO.** Rev. bras. hematol. hemoter, 25(1): p.47-58, 2003.
- BANDYOPADHYAY, A.R. et al. **Maternal Fetal Interaction in the ABO system: A Comparative Analysis of Healthy Mother and Couples with Spontaneous Abortion in Bengalee Population.** AMERICAN JOURNAL OF HUMAN BIOLOGY V.23: p.76–79, 2011.
- COOLING, L. **Blood Groups in Infection and Host Susceptibility.** Clin Microbiol Rev. V.28(3): p.801-870, 2015.
- CHAKRANI, Z.; ROBINSON, K. & TAYE, B. **Association Between ABO Blood Groups and Helicobacter pylori Infection: A Meta-Analysis.** Sci Rep. V.8: p. 17604, 2018.
- ELNADY, H.G.; ABDEL SAMIE, O.M.; SALEH, M.T. et al. **Agrupamento de sangue ABO em crianças egípcias com gastroenterite por rotavírus.** Prz Gastroenterol. V.12 (3): p.175-180, 2017.
- FALSARELLA, N. et al. **Evidence of an association between the O blood group and allergic rhinitis.** Rev Bras Hematol Hemoter. V.33(6): p.444-8, 2011.
- GREER, J.B.; et al; **Significant association between ABO blood group and pancreatic cancer.** World J Gastroenterol. November 28; 16(44): 5588-5591, 2010.
- GIRELLO, A.L.; KUHN, T.I.B.B. **Fundamentos da Imuno-hematologia eritrocitária.** 3ª Ed. SENAC, São Paulo, 2002.
- HALEY, K.P.; BLANZ, E.J.; GADDY, J.A. **High resolution electron microscopy of the Helicobacter pylori Cag type IV secretion system pili produced in varying conditions of iron availability.** J Vis Exp. (93): e52122, 2014.
- INTERNATIONAL SOCIETY OF BLOOD TRANSFUSION - ISBT. **Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology.** Disponível em: <https://www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/>. Acesso em 15 de julho de 2020.
- LEÓN, P.P.; VALVERDE, J. **ABO SYSTEM: MOLECULAR MIMICRY OF Ascaris lumbricoides.** Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. V.45(2): p.107-108, March-April, 2003.
- LE PENDU, J. **A hypothesis on the dual significance of ABH, Lewis and related antigens.** Journal of Immunogenetics. V.16: p.53-61, 1989.
- LIMA, V.P.; RABENHORST, S.H.B. **Genes Associados À Virulência do Helicobacter Pylori.** Rev. Bras. Cancerologia. V.55 (4): p.389-396, 2009.

MATTOS, L.C. et al. **ABO, Lewis, secretor and non-secretor phenotypes in patients infected or uninfected by the *Helicobacter pylori* bacillus.** Sao Paulo Med J/Rev Paul Med. 120(2):55-8, 2002.

MAGALHÃES, A.; REIS, C.A. **Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells is mediated by glycan receptors.** Braz J Med Biol Res, Ribeirão Preto. V. 43, n. 7, p.611-618, 2010.

MARTINS, L.C.; CORVELO, T.C.O.; OTI, H.T. et al., **ABH and Lewis antigen distributions in blood, saliva and gastric mucosa and H pylori infection in gastric ulcer patients.** World J Gastroenterol. V.12(7): p.1120–1124, 2006.

MÄKIVUOKKO, H., LAHTINEN, SJ, WACKLIN, P. et al. **Associação entre o grupo sanguíneo ABO e a composição da microbiota intestinal humana.** BMC Microbiol. V.12: p.94, 2012.

MOORE, M.E.; BORÉN, T.; SOLNICK, J.V. **Life at the margins: modulation of attachment proteins in *Helicobacter pylori*.** Gut Microbes. V.2(1): p.42-46, 2011.

MUSCHEL, L.H., OSAWA, E. **Human blood group substance B and *Escherichia coli*.** Proc Soc Exp Biol Med. V.101: p.614–617, 1959.

NARDOZZA, L.M.M. et al. **Bases moleculares do sistema rh e suas aplicações em obstetria e medicina transfusional.** Rev Assoc Med Bras. V.56(6): p.724-8, 2010.

STORRY, J.R.; OLSSON, M.L. **Genetic basis of blood group diversity.** Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, V.126: p.759–771, 2004.

SELTAMA, A.; DOESCHERB, A. **Sequence-Based Typing of Human Blood Groups.** Transfus Med Hemother. V.36: p.204–212, 2009.

SCHARFMAN, A.; ARORA, S. K.; DELMOTTE, P.; EDWIGE, VAN BRUSSEL et al., **Reconhecimento de Lewis x derivados presentes em mucinas por componentes flagelares de *Pseudomonas aeruginosa*.** Infection and Immunity. V.69 (9); p. 5243-5248, 2001.

SILVA, J.G. **Estudo soroepidemiológico da bactéria *Helicobacter pylori* soroepidemiológico da bactéria em populações ribeirinhas amazônicas e a validação de um ensaio copromolecular para determinação da infecção.** Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas, 2012.

PAIVA, P.F; **Influência do grupo sanguíneo Lewis no prognóstico e agravos causados pela infecção por *Helicobacter pylori*.** 17º Congresso Nacional de Iniciação Científica, 2017.

VIGAN-WOMAS, I.; Guillotte, M.; Juillerat, A.; Hessel, A.; Raynal, B. et al. **Structural Basis for the ABO Blood-Group Dependence of *Plasmodium falciparum* Rosetting.** PLoS Pathog. V.8(7), 2012.

XIE, J. et al. **ABO Blood Group and Incidence of Skin Cancer.** PLoS ONE www.plosone.org. V. 5; 8, 2010.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE *BLASTOCYSTIS* SP.: REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 27/10/2020

Data de submissão: 03/09/2020

Iohana Mendonça Pinheiro

Universidade Federal Fluminense
Niterói- Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/9168022285380086>

Otilio Machado Pereira Bastos

Universidade Federal Fluminense
Niterói- Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/4446359578874664>

Alyne da Silva Barbosa

Universidade Federal Fluminense
Niterói- Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/5840756311006006>

Claudia Maria Antunes Uchôa Souto Maior

Universidade Federal Fluminense
Niterói- Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/6497429037051108>

RESUMO: As técnicas microscópicas parasitológicas em amostras fecais são geralmente utilizadas na rotina parasitológica de laboratórios de análises clínicas para o diagnóstico de parasitoses intestinais, devido ao seu baixo custo, rápido processamento e resultados em curto prazo. No entanto, na infecção por *Blastocystis* sp., a técnica a ser utilizada deve ser escolhida com cautela, pois técnicas inespecíficas de identificação desse parasito podem levar à subestimação das amostras positivas ou à atribuição incorreta

de negatividade. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática identificando as técnicas mais utilizadas para o diagnóstico da infecção por *Blastocystis* sp.. Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados eletrônicos SciELO, LILACS e PubMed para artigos em inglês, português e espanhol, com amostras humanas, combinando os descritores “diagnóstico”, “técnicas”, “blastocystis” ou dois a dois. Dentre os 352 estudos identificados na busca eletrônica, 52 artigos foram elegíveis para inclusão na sistemática, sendo as técnicas mais utilizadas para o diagnóstico de blastocistose o exame direto com ou sem lugol (50%), Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (42,8%), centrifugação com acetato de etila / éter (34,6%), esfregaços fecais corados (30,8%) e cultura (30,8%). O padrão ouro para o diagnóstico de blastocistose foi a cultura ou PCR. O exame direto foi o procedimento mais utilizado. O uso de esfregaços corados por tricrômio/hematoxilina férrica tornam-se alternativas no diagnóstico dessa parasitose pela manutenção da integridade das formas evolutivas. As técnicas de cultura e PCR apresentaram as melhores taxas de sensibilidade-especificidade, sendo indicados como padrão-ouro.

PALAVRAS-CHAVE: Técnicas, especificidade, sensibilidade, padrão-ouro.

LABORATORY DIAGNOSIS OF *BLASTOCYSTIS* SP. : A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Microscopic parasitological techniques in fecal samples are generally used

in parasitological routine of clinical analysis laboratories for the diagnosis of intestinal parasitoses, based on its low cost, fast processing and short term results. However, in *Blastocystis* sp. infection, the technique to be used needs to be chosen with caution, since non-specific techniques to identify this parasite may lead to underestimation of positive samples or an incorrect assignment of negativity. The aim of this study was to carry out a systematic review identifying the most used techniques for diagnosis of *Blastocystis* sp. infection. A systematic review was conducted on electronic databases including SciELO, LILACS and PubMed for articles in english, portuguese and spanish, with human samples by combining the descriptors “diagnosis”, “techniques”, “blastocystis “ together or two by two. Among the 352 studies identified in the electronic search, 52 articles were eligible for inclusion in the systematic, being the most used techniques for the diagnosis of blastocystosis the direct wet mount with or without lugol (50%), Polymerase Chain Reaction (PCR) (42.8%), in ethyl acetate / ether centrifugation (34.6%), stained fecal smear (30,8%) and culture (30.8%). The gold standard for diagnosis of blastocystosis was culture or PCR. Direct wet mount was the most used procedure. The use of smears stained by trichrome / iron hematoxylin become alternatives in the diagnosis of this parasitosis by maintaining the integrity of the evolutionary forms. The culture and PCR techniques showed the best sensitivity-specificity rates, being indicated as the gold standard.

KEYWORDS: Techniques, specificity, sensitivity, gold standard.

1 | INTRODUÇÃO

Blastocystis sp. é um protista do habitat intestinal, que foi descrito no início dos anos 1900, sendo melhor compreendido apenas nas últimas décadas. O parasito tem uma distribuição mundial com prevalência crescente (Tan, 2008), sendo maior em países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos e industrializados (Wawrzyniak et al., 2013).

O diagnóstico de *Blastocystis* sp. é realizado, na maioria dos estudos, pela busca de formas evolutivas do parasito em amostras fecais. Tan et al. (2010) recomendaram o esfregaço corado com tricrômio juntamente com coprocultura para seu diagnóstico, sendo o uso da reação em cadeia da polimerase (PCR) a partir de material fecal, mais comumente utilizado para determinar o subtipo de *Blastocystis* sp. Os métodos sorológicos também podem ser usados para o diagnóstico, mas a diversidade genética e, portanto, a resposta antigênica ao parasita deve ser levada em consideração (Tan et al., 2010).

O uso de técnicas microscópicas parasitológicas não específicas para identificar o parasito resulta em taxa subestimada de positividade para *Blastocystis* sp. ou naincorreta atribuição de indivíduos a grupos negativos, portanto, a escolha correta da técnica a ser utilizada para identificar *Blastocystis* sp. desempenha um papel fundamental no resultado de um estudo (Tan et al., 2010).

Com base neste contexto, este trabalho teve como objetivo revisar a literatura,

identificando as técnicas que têm sido utilizadas no diagnóstico laboratorial desta parasitose, buscando por uma técnica padrão-ouro.

2 | METODOLOGIA

A revisão sistemática foi realizada para identificar as técnicas que têm sido utilizadas para o diagnóstico de blastocistose combinando os descritores “diagnóstico”, “técnicas” e “blastocystis” nas bases de dados eletrônicas SciELO, LILACS e PubMed.

A estratégia inicial de busca do artigo baseou-se na inserção dos três descritores em conjunto, associados a vírgulas. Nas bases de dados SciELO e LILACS, esta associação recuperou um pequeno número de artigos, portanto, foi utilizada a combinação de dois descritores: *Blastocystis*, diagnóstico e *Blastocystis*, técnicas.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em periódicos nacionais ou internacionais de 2007 a 2019, escritos em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos artigos com textos redigidos em outras línguas, estudos com amostras de animais não humanos, estudos com pequeno número de amostras (menos de cinco), sem resultados da técnica individual e não recuperados na íntegra.

Após a leitura dos resumos, os artigos recuperados na íntegra foram lidos e analisados, utilizando os critérios de inclusão / exclusão. Os artigos encontrados em mais de uma base de dados, quando inseridos no estudo, foram considerados como pertencentes à base de dados em que foram encontrados inicialmente, considerando a ordem de busca: SciELO, LILACS e PubMed.

Os dados foram extraídos usando caracteres detalhados de cada estudo para formar subtítulos pré-concebidos em um formulário Excel de coleta de dados. As informações registradas foram as características do estudo (nome do primeiro autor, ano de publicação, ano de estudo); técnicas laboratoriais utilizadas, número de amostras processadas, origem das amostras, local de estudo, resultados obtidos para *Blastocystis* sp. por técnica, principais pontos de discussão, conclusões dos autores.

3 | RESULTADOS

Foram recuperadas 352 referências consideradas para leitura de resumos das quais 18 foram do SciELO, 152 do LILACS e 182 do PubMed. Destas foram incluídos no estudo quatro artigos do SciELO, 12 do LILACS e 36 do PubMed, totalizando 52 artigos.

Obteve-se maior número de artigos nos anos de 2013, 2015, 2017 e 2018,

todos com 6 artigos (11,5%) (Tabela 1). Considerando o continente de origem da publicação, dos 52 artigos, 18 (34,6%) foram realizados nas Américas, sendo 8 (15,4%) no Brasil; 15 (28,9%) na Europa, 13 (25%) na Ásia; 4 (7,7%) na África e 2 (3,9%) na Oceania.

Ano	SciELO	LILACS	PubMed	Total
2007	1	1	1	3
2008	1	1	1	3
2009	0	1	2	3
2010	1	0	2	3
2011	0	0	4	4
2012	0	3	1	4
2013	1	1	4	6
2014	0	0	4	4
2015	0	1	5	6
2016	0	0	4	4
2017	0	2	4	6
2018	0	2	4	6
2019	0	0	0	0
Total de Artigos	4	12	36	52

Tabela 1- Número de artigos recuperados nas bases de dados SciELO, LILACS e PubMed, sobre diagnóstico de blastocistose, por ano de publicação, no período de 2007 a 2019

Os quadros 1, 2 e 3 apresentam os 52 artigos inseridos no estudo sobre diagnóstico de blastocistose recuperados das bases de dados SciELO, LILACS e PubMed, respectivamente.

Referência	Local	Nº de amostras/ indivíduos	Técnica	Resultado por técnica
Alarcón et al., 2007	São Paulo, Brasil	272 A	Sedimentação espontânea Exame direto Coloração Hematoxilina ferrica Faust e cols	4 22 54 0
Miné; Rosa, 2008	São Paulo, Brasil	503 A	Sedimentação espontânea Exame direto Coloração Hematoxilina ferrica Coloração com tricômio Faust e cols	3 23 23 23 3
Eymael; Shuh; Tavares, 2010	Rio Grande do Sul, Brasil	100 A	Sedimentação espontânea Ritchie Coloração MGG Coloração de Gram	20 32 40 40
Gil et al., 2013	Minas Gerais, Brasil	196 I	Ritchie	63

* A, amostra; I, Indivíduo; MGG, May-Grunwald-Giemsa

Quadro 1 - Seleção de artigos sobre diagnóstico de blastocistose recuperados da base de dados SciELO no período de 2007 a 2019

Referência	Local	Nº de amostras/ indivíduos	Técnica	Resultado por técnica
Aguiar et al, 2007	Matogrosso do Sul, Brasil	313 A	Sedimentação espontânea	128
Lavin Oramas et al, 2008	Havana, Cuba	312 A	Exame direto	60
Dogruman – Al et al, 2009	Ankara, Turquia	201 I	Exame direto Cultura	19 35
Cazorla et al., 2012	Venezuela	157 A	Exame direto	89
Hernández et al, 2012 (a)	Falcón, Venezuela	36 A	Exame direto	26
Hernández et al, 2012 (b)	Carabobo, Venezuela	119 A	Exame direto com lugol	92
Devera et al, 2013	Bolivar, Venezuela	100 A	Exame direto com lugol Sedimentação espontânea Cultura	60 57 83
Cazorla-Perfetti et al., 2015	Venezuela	238 A	Exame direto	122
Astudillo e Bava, 2017	Buenos Aires, Argentina	1207 I	Método de concentração de Telemann	194
Dos Santos et al, 2017	São Paulo, Brasil	737 A	Centrífugo- sedimentação	238

Cazorla Perfetti, Quintero e Moreno, 2018	Falcón, Venezuela	188 I	Exame direto	75
Traviezo Valles, Moraleda Rivero e Ribas Pinto, 2018	Delta Amacuro, Venezuela	51 I	Exame direto com lugol	29

* A, amostra; I, Indivíduo;

Quadro 2 - Seleção de artigos sobre diagnóstico de blastocistose recuperados da base de dados LILACS no período de 2007 a 2019

Referência	Local	Nº de amostras/ indivíduos	Técnica	Resultado por técnica
Stensvold et al., 2007	Dinamarca	107 A	Concentração com acetato de etila Coloração Tricrômio Cultura PCR	14 23 25 28
Wong et al., 2008	Singapura	276 A	Cultura PCR (cultura)	9 9
Dogruman-Al et al., 2009	Ankara, Turquia	203 I	Coloração com Lugol Coloração com tricrômio Cultura PCR (cultura)	12 20 66 66
Nuchprayoon et al., 2009	Mianmar, Tailândia	284 A	Exame direto Concentração formol-éter Cultura	25 89 49
Dogruman- Al et al., 2010	Ancara, Turquia	105 A	Cultura Coloração Lugol Coloração IFA Coloração Tricômio	30 11/30+C 26/30+C 15/30+C
Hsieh et al., 2010	Taiwan	7360 A	Concentração formol- éter	187
Becker et al., 2011	Costa do Marfim	108 A	Concentração formalina-éter FLOTAC -400 dual	14 22
Gualdieri et al., 2011	Nápoles, Itália	514 A	Concentração com acetato de etila FLOTAC	211 253
González-Moreno et al, 2011	Catalunha, Espanha	13.913 A	Exame direto	585
Roberts et al., 2011	Austrália	513 A	Coloração hematoxilina férrica Cultura MBD Cultura TYGM-9 PCR 1 PCR 2	47 81 80 65 92

Quadro 3 - Seleção de artigos sobre diagnóstico de blastocistose recuperados da base de dados PubMed no período de 2007 a 2019

Referência	Local	Nº de amostras/ indivíduos	Técnica	Resultado por técnica
------------	-------	----------------------------	---------	-----------------------

Zhang et al., 2012	China	398 A	Exame direto Exame direto com Lugol Coloração hematoxilina férica Coloração tricrômio Cultura	27 36 46 49 54
Bart et al., 2013	Holanda	442 I	Coloração com Lugol PCR	106 103
Karadag; Tamer; Dervisoglu, 2013	Kocaeli, Turquia	292 I	Concentração com acetato de etila Coloração com Lugol Coloração com tricrômio Coloração com tricrômio mod.	50 38 50 0
Santos; Rivera, 2013	Filipinas	110 A	Coloração com Lugol Cultura PCR (fezes) PCR (cultura)	9 36 10 26
Speich et al., 2013	Ilha de Pemba, Tanzânia	550 A	Concentração com formol- éter	154
Gonçalves et al., 2014	Manaus, Brasil	143 A	Sedimentação espontânea Paratest®	27(1)/33(3) 34(1)/ 56(3)
Koltas et al., 2014	Adana, Turquia	918 I	Exame direto Concentração com acetato de etila Feconomics	31 32 38
Maas et al., 2014	Holanda	163 A	Multiplex PCR	49
Stark et al., 2014	Sydney, Austrália	358 A	Coloração hematoxilina férica PCR em tempo real Multiplex PCR	34 51 51
Abu-Madi et al., 2015	Qatar	608 A	Concentração formol-éter PCR	42 432
David et al., 2015	São Paulo, Brasil	126 I	PCR	43
Dogruman- Al et al., 2015	Ancara, Turquia	179 A	ELISA	81
Elghareeb et al., 2015	Qualyobia, Egito	1200 A	Concentração formol-éter Exame direto Coloração com Lugol Cultura Coloração com tricrômio	120 42 72 274 148
Ragavan et al., 2015	Malásia	109 I	Concentração formol - éter Exame direto Cultura PCR	0 0 0 10
El Safadi et al., 2016	França	788 A	qPCR	143

Quadro 3 - Seleção de artigos sobre diagnóstico de blastocistose recuperados da base de dados PubMed no período de 2007 a 2019 (continuação)

Referência	Local	Nº de amostras/ indivíduos	Técnica	Resultado por técnica
Poulsen et al., 2016	Nigéria	199 A	Real time PCR	167
Won et al., 2016	Coréia	123 A	Concentração formalina-éter Multiplex PCR	0 8
Yersal et al., 2016	Aydin, Turquia	232 A	Exame direto Ritche Cultura PCR (cultura)	15 15 25 22
Abu-Madi et al., 2017	Qatar	735 I	Concentração formalina- acetato de etila PCR	56 479
Mohamed et al., 2017	Makkah, Arábia Saudita	218 A	Cultura PCR (cultura)	50 50
Sari et al., 2017	Jacarta, Indonésia	141 A	Coloração com lugol Cultura PCR	58 18/36* 20/36*
Seyer et al., 2017	Chipre do Norte	230 A	Coloração com Lugol Coloração com tricrômio PCR (FS) PCR(DSSFP)	24 24 49 58
Cociancic et al., 2018	Puerto Madryn, Argentina	174 I	Concentração formalina- acetato de etila FLOTAC Pellet (FS2) FLOTAC Pellet (FS3)	31 29 21
Friesen et al., 2018	Alemanha	909 A	Concentração formol- acetato de etila PCR (LMAGP)	16 179
Padukone et al., 2018	Índia	279 A	Microscopia (exame direto + tricrômio) Cultura PCR	39 71 105
Weerakoon et al., 2018	Filipinas	412 I	Multiplex qPCR	242

A, amostra; I, indivíduo; * 36= 18 amostras consideradas positivas pelo exame direto e 18 amostras consideradas negativas pelo exame direto. FS (fezes congeladas) e DSSFP (gota fezes em papel de filtro) são técnicas de preservação do material.

Quadro 3 - Seleção de artigos sobre diagnóstico de blastocistose recuperados da base de dados PubMed no período de 2007 a 2019 (continuação)

Quanto ao tipo de conservação da amostra fecal utilizada para processamento laboratorial, em 29 (55,8%) artigos houve a utilização somente de amostras sem conservante. Em 6 (11,5%) artigos houve o uso de amostras com e sem conservantes, em 14 (26,9%) estudos, amostras somente com conservante, sendo que em 3 (5,8%) não foi informado o tipo de conservação utilizado (Tabela 2).

Conservante	SciELO	LILACS	PubMed	Total
Sem conservante	2	9	18	29
Com e sem conservante	0	0	6	6
Com conservante	2	3	9	14
Não informa	0	0	3	3

Tabela 2 - Resultado da análise dos 52 artigos recuperados nas bases de dados SciELO, LILACS e PubMed, sobre diagnóstico de blastocistose, considerando o tipo de conservação da amostra fecal

Quanto aos procedimentos técnicos utilizados, nos 52 artigos, as técnicas mais utilizadas foram exame direto com ou sem lugol (50%), seguida pelas técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (42,8%), centrífugo-sedimentação (34,6%), esfregaços corados (30,8%) e cultura (30,8%) (Tabela 3). Todos os artigos que utilizaram mais de uma técnica compararam os resultados obtidos, em sua totalidade ou parcialmente.

Técnica/Fundamento	SciELO	LILACS	PubMed	Total
Centrífugo- sedimentação	2	2	16	18
Coloração de Gram	1	0	0	1
Coloração Hematoxilina férrica	2	0	3	5
Coloração fluorescência	0	0	1	1
Coloração May-Grunwald-Giemsa	1	0	0	1
Coloração Tricrômio	1	0	8	9
Cultura	0	2	14	16
ELISA	0	0	1	1
Exame direto*	2	9	15	26
Faust e cols	2	0	0	2
Feconomics®	0	0	1	1
FLOTAC	0	0	3	3
Paratest®	0	0	1	1
PCR	0	0	22	22
Sedimentação espontânea	3	2	1	6

* com ou sem lugol

Tabela 3- Análise dos 52 artigos recuperados nas bases de dados SciELO, LILACS e PubMed, sobre diagnóstico de blastocistose, considerando a técnica de processamento da amostra fecal

Dentre os 22/52 artigos que utilizaram PCR, sete utilizaram essa técnica objetivando somente a identificação de subtipo (WONG et al., 2008, DOGRUMAN-

AL et al., 2009; DAVID et al., 2015; ABU-MADI et al., 2015, POULSEN et al., 2016; YERSAL et al., 2016; MOHAMED et al., 2017) e seis somente para diagnóstico (STENSVOLD et al., 2007; ROBERTS et al., 2011; SANTOS, RIVERA, 2013; RAGAVAN et al., 2015; ABU-MADI et al., 2017; PADUKONE et al., 2018). Em quatro artigos a PCR foi utilizada tanto como ferramenta de diagnóstico como para identificação de subtipo (BART et al., 2013; EL SAFADI et al., 2016; SARI et al., 2017; SEYER et al., 2017). Em cinco artigos foi utilizado PCR multiplex como ferramenta de diagnóstico (MAAS et al., 2013; STARK et al., 2014; WON et al., 2016; FRIESEN et al., 2018; WEERAKOON et al., 2018) sendo que em dois foi avaliado o uso de kit comercial: Easyscreen™ PCR (STARK et al., 2014) e Roche LightMix Modular Assay Gastro Parasites (LMAGP) (FRIESEN et al., 2018).

A definição de padrão-ouro para diagnóstico de blastocistose foi relatada em poucos estudos. Bart et al. (2013) consideraram a associação entre técnicas parasitológicas microscópicas e PCR. Já Devera et al. (2013) e Santos e Rivera (2013) consideraram a cultura como padrão-ouro. Abu-Madi et al. (2015) indicaram que no futuro o método de escolha para diagnóstico será a PCR. Padukone et al. (2018) relataram que a PCR é uma excelente ferramenta de detecção de *Blastocystis* sp. quando comparada a microscopia e a cultura. Diversos estudos utilizam a associação do resultado de diversas técnicas como resultado padrão-ouro na comparação de técnicas (Tabela 4).

Em 16 artigos houve apresentação de resultados de sensibilidade e especificidade de diferentes técnicas para o diagnóstico da blastocistose. Foi evidenciada variações de sensibilidade de 67,6 – 100% para cultura, 36,2 – 99,1% para técnicas parasitológicas microscópicas e 19,4 -100% para molecular considerando os diferentes estudos, amostras e técnicas. Já a especificidade apresentou variações de 58,8-100% para cultura, 94,7 - 100% para técnicas parasitológicas microscópicas e 78 - 100 para molecular (Tabela 4).

Artigo	Técnica	Sensibilidade	Especificidade	Padrão-Ouro
Stensvold et al., 2007	Cultivo FECT Coloração tricrômio	89% 50% 82%	100% 100% 100%	Resultados PCR + sequenciamento
Dogruman et al., 2010	Coloração Lugol Coloração tricrômio IFA	36,7% 50% 86,7%	91% 100% 97,3%	Cultura
Becker et al., 2011	FEC FLOTAC	42,4% 66,7%	—	Resultados FEC + FLOTAC
Zhang et al., 2012	Cultura RPMI 1640 Exame direto Coloração Lugol Coloração tricrômio Coloração hematoxilina férrica	96,4% 48,2% 64,3% 87,5% 82,1%	100% 97,7% 99,1% 99,7% 99,4%	Resultados de todas as técnicas do estudo
Bart et al, 2013	Microscopia PCR	99,1% 96,3%	100% 100%	Resultados PCR + microscopia
Devera et al., 2013	Sedimentação espontânea Cultura Exame direto Cultura	67,5% 98,2% 63,8% 88,3%	94,1% 37,2% 25% 58,8%	Resultados Cultura + Sedimentação espontânea Cultura + Exame direto
Santos; Rivera, 2013	Exame direto PCR (fezes) PCR (cultura)	19,4% 19,4% 66,7%	97,3% 95,9% 97,3%	Cultura
Gonçalves et al., 2014	SST Paratest	46,4% 53,8%	96,1% 94,7%	Resultados Paratest® + IFA
Koltas et al., 2014	Feconomics©	96%	97%	FEAC
Stark et al., 2014	Microscopia RT PCR EasyScreen	64% 96% 96%	100% 100% 95-100%	Resultados PCR + microscopia
Dogruman- Al et al., 2015	ELISA	92%	87%	Resultados Cultura + IFA ou microscopia
Elghareeb et al., 2015	Cultura	100%	88%	Coloração tricrômio
Won et al., 2016	qPCR multiplex Microscopia (FEC + coloração)	100% 29,4%	100% 100%	Resultados de todas as técnicas do estudo
Sari et al., 2017	PCR	89%	78%	Cultura
Cociancic et al., 2018	FEC FS2 FS3	93,9% 63,6% 78,8%	—	Resultados de todas as técnicas do estudo
Padukone et al., 2018	Microscopia Cultura	36,2% 67,6%	99,4% 100%	PCR

* FEC: Concentração formol-éter; FEAC: Concentração com formol e acetato de etila;
IFA: Coloração com antígeno imunofluorescente; SST: Técnica de sedimentação
espontânea

FS2= FLOTAC com solução saturada de cloreto de sódio

FS3= FLOTAC com sulfato de zinco

Tabela 4 – Resultados de sensibilidade e especificidade de técnicas para o diagnóstico de blastocistose em artigos recuperados das bases de dados SciELO, LILACS e MEDLINE no período de 2007 a 2019

4 | DISCUSSÃO

O uso de diversos descritores, bem como a associação entre esses determinou diferentes resultados nas três bases de dados. Sampaio e Mancini (2007) afirmaram que a busca sistemática tem início com a definição de termos, palavras-chave ou descritores. É importante que a escolha desses termos tenha relação direta com o tema escolhido, permitindo limitar e tornar objetivo o universo pesquisado, de forma a responder adequadamente a pergunta motivadora do estudo. Nesse estudo o uso concomitante de três descritores juntos limitou os resultados. Frente a isso, optou-se por reduzir o número de descritores estudados, ampliando o universo a ser analisado. Essa estratégia, embora tenha gerado vários estudos que acabaram sendo excluídos, permitiu o acesso a um número maior de referências e ampliou o arcabouço de informações que contribuíram de forma efetiva ao estudo.

A necessidade de obtenção de resultados por técnica no diagnóstico da blastocistose, utilizada como critério de inclusão nesse estudo, determinou uma redução acentuada no número de artigos elegíveis. Tal fato, pode estar relacionado ao uso da associação de técnicas no diagnóstico de parasitoses intestinais, como fator para aumento de sensibilidade e eficácia no diagnóstico microscópico. A distribuição das publicações considerando o ano foi regular.

Pode-se evidenciar que na maioria dos artigos houve a coleta de amostras sem conservante. Esse fato é válido, principalmente naqueles onde foi utilizado cultura e/ou PCR como técnica de diagnóstico. Porém, tal procedimento pode comprometer o resultado quando são utilizadas técnicas parasitológicas microscópicas, pois segundo alguns autores a exposição a água no processamento técnico laboratorial promove o rompimento de formas evolutivas do parasito determinando resultados falso-negativos (AMATO-NETO et al., 2003; STENSVOLD et al., 2009). Apesar deste fato, Martins et al. (2007) relataram não ter observado diferença nos resultados para a pesquisa de *Blastocystis* sp ao compararem uso de água destilada e solução fisiológica a 0,85% no processamento de amostras fecais.

A não utilização de conservantes pode ter interferido nos resultados obtidos em diversos estudos e justificado a maior eficácia da cultura frente a técnicas parasitológicas utilizadas na rotina como sedimentação espontânea. Sabe-se que além dessa questão, outros parâmetros tornam as técnicas parasitológicas microscópicas menos sensíveis, como o treinamento do profissional para a leitura e a intermitência de liberação das formas evolutivas pelos protozoários.

O exame direto foi o procedimento laboratorial mais utilizado no diagnóstico da blastocistose nos estudos analisados. Alarcon et al. (2007) evidenciaram que o exame direto superou os resultados obtidos pelas técnicas de Faust e cols e sedimentação espontânea em água e associaram isso a possibilidade de deterioração

de formas evolutivas pela manutenção da amostra em geladeira, sem conservante químico. Em alíquota de amostra conservada com formol e corada por hematoxilina férrica houve aumento de positividade, fato associado à preservação química. Resultados similares foram obtidos por Miné e Rosa (2008) que relataram que o exame direto foi a melhor técnica para diagnóstico de *Blastocystis* sp., associado a ineficiência de flutuação em sulfato de zinco e sedimentação espontânea por terem sido realizadas em amostras não preservadas. Esses mesmos autores evidenciaram que as técnicas de esfregaço de fezes coradas pelo tricrômio e pela hematoxilina férrica apresentaram resultados similares ao exame direto.

Santos e Rivera (2013) relataram que o exame direto é a técnica mais utilizada no diagnóstico de *Blastocystis* sp. por ser de rápida execução e necessitar de poucos recursos em comparação com outras técnicas, porém apresenta limitações relacionadas a diversidade de morfologia do parasito e quantidade de formas evolutivas na amostra. Eymael, Schuh e Tavares (2010) compararam técnicas de esfregaço de fezes corado por May-Grunwald-Giemsa e Gram com técnicas de concentração por sedimentação utilizadas na rotina laboratorial. Os autores verificaram que as técnicas de coloração facilitaram a identificação do parasito, resultando em maior eficácia frente às técnicas de concentração. De forma contrária ao apresentado nos estudos anteriores, Elghareeb et al. (2015) relataram que o exame direto apresentou menor eficácia frente a esfregaços de fezes corados associado a dificuldade de identificar a morfologia parasitária devido à grande variação de forma e tamanho e possibilidade de confusão com outros contaminantes encontrados em fezes. Sugere-se que o uso de esfregaços corados resulte em maior eficácia por possibilitarem a fixação e manutenção da morfologia parasitária, permitindo ao microscopista utilização de maior aumento e maior tempo de leitura. Esses fatores tornam os esfregaços fecais corados como uma alternativa no diagnóstico laboratorial de rotina de *Blastocystis* sp..

A PCR foi a segunda técnica mais utilizada, sendo considerada a técnica de maior sensibilidade por diversos estudos. Por outro lado, Santos e Rivera (2013) obtiveram menor eficácia de diagnóstico com a PCR, a qual foi associada ao primer utilizado. Roberts et al. (2011) apontaram que apesar da PCR apresentar maior sensibilidade, apresenta limitações relacionadas a extração do DNA, ao preço elevado, necessidade de mão de obra treinada e infraestrutura laboratorial, fato também relatado por Santos e Rivera (2013). Apesar das desvantagens apontadas anteriormente, Santos e Rivera (2013) relataram que a PCR apresenta vantagem sobre a microscopia, pois não depende da viabilidade morfológica das formas evolutivas e nem precisa do preparo de vários reagentes para a cultura, permitindo a identificação do subtipo quando associada ao sequenciamento.

A terceira técnica mais utilizada no diagnóstico da blastocistose foi a que tem

como fundamento a centrifugo sedimentação utilizando formol-éter/acetato de etila em processamento *in house* ou em produtos comerciais. Karadag, Tamer, Dervisoglu (2013) relataram que as técnicas de microscopia de luz como exame direto e formol-éter associadas são as técnicas mais utilizadas no diagnóstico da blastocistose e ressaltaram que esfregaços corados por tricrômio resultaram em maior eficácia.

Segundo Elghareeb et al. (2015) a técnica de concentração por formol-éter foi a técnica microscópica que apresentou melhores resultados para o diagnóstico de *Blastocystis* sp. frente a esfregaços corados, embora seja uma técnica de baixa sensibilidade. A maior eficácia foi associada à purificação do sedimento, que facilita a leitura e remove gotículas de gordura que podem gerar problemas na leitura microscópica. Apesar de sua ampla utilização, Stensvold et al. (2007) apontaram que essa técnica pode ser inadequada para o diagnóstico da parasitose, pois o parasito pode ser facilmente alterado, comprometendo sua identificação gerando resultados falso-negativos, embora não tenham explicado a causa. Esses mesmos autores relataram que o uso da técnica de formol-éter em material não fixado pode determinar prevalências significativamente subestimadas.

A cultura, nos artigos analisados, apresentou melhor eficácia diagnóstica quando comparada com técnicas parasitológicas microscópicas, associada à detecção de menor carga parasitária e maior facilidade na identificação das formas evolutivas parasitárias (ZHANG et al., 2012; ELGHAREEB et al., 2015). Apesar de ser uma técnica que demanda mais tempo para obtenção de resultados, uma vez que se preconiza o acompanhamento da cultura por sete dias, Zhang et al. (2012) propuseram o procedimento de cultura rápida com resultado em três dias. A cultura, embora com maior sensibilidade e especificidade que técnicas parasitológicas microscópicas e até que a PCR, depende de um laboratório com maior infraestrutura e mão de obra treinada do que o de técnicas parasitológicas microscópicas, o que pode dificultar seu uso na rotina em laboratórios de análises clínicas. Nesse contexto, a PCR como já vem sendo implantada e utilizada para diagnóstico de outros infecções/doenças na rotina laboratorial, acaba tendo maior viabilidade.

Poucos estudos propõem técnica padrão-ouro para o diagnóstico de *Blastocystis* sp. (BART et al., 2013; SANTOS, RIVERA, 2013). Abu-Madi et al. (2015) afirmaram que no futuro o método de escolha para diagnóstico dessa parasitose será a PCR. Complementando essa proposta, Roberts et al. (2011) relataram que quando não for possível a utilização de PCR, que deverão ser utilizadas pelo menos duas técnicas de diagnóstico diferentes. A definição de uma técnica padrão-ouro para parasitos intestinais torna-se de grande complexidade, principalmente para protozoários intestinais devido à intermitência de liberação de formas evolutivas, bem como pela dispersão heterogênea das formas evolutivas na amostra fecal (KOONTZ; WEINSTOCK, 1996). A definição da PCR como padrão-ouro é referencial

discutível, uma vez que por detectar material genético do parasito em questão e não garante a presença de formas evolutivas viáveis e com capacidade infectiva.

Pode-se evidenciar que a maioria das técnicas utilizadas para o diagnóstico de blastocistose apresentou especificidade excelente, variando entre 90 a 100%, o que garante segundo Dogruman-AI et al. (2010) a capacidade de diagnosticar as amostras realmente negativas, evitando falso positivos. Quanto à sensibilidade, observou-se grandes variações, fato que pode ser associado ao padrão-ouro utilizado. As menores taxas de sensibilidade foram relacionadas às técnicas parasitológicas por microscopia. Esses parâmetros podem nortear a escolha de padrão-ouro e fortalecem as propostas de Santos e Rivera (2013) da cultura e de Abu-Madi et al. (2015) da PCR, pois ambas foram as que apresentaram melhores taxas de sensibilidade e especificidade, dentre os diversos estudos (STENSVOLD et al., 2007; ZhANG et al., 2012; BART et al., 2013; ELGHAREEB et al., 2015, WON et al., 2016).

O diagnóstico de uma parasitose utilizando uma única técnica seria o ideal, porém a partir dos estudos analisados pode-se evidenciar a ausência de um consenso e que a associação de técnicas resulta em aumento de eficácia. Dogruman-AI et al. (2010) relataram que nenhum método de diagnóstico utilizado em seu estudo permitiu a identificação de todos os pacientes realmente infectados. Concordando com esta proposta, Bart et al. (2013) consideraram a associação entre técnicas parasitológicas microscópicas e PCR, como padrão-ouro de diagnóstico para a blastocistose.

5 | CONCLUSÃO

A técnica utilizada com maior frequência no diagnóstico da blastocistose foi o exame direto com ou sem lugol. Recomenda-se como alternativa para o diagnóstico da rotina parasitológica de *Blastocystis* sp. a utilização de esfregaços fecais corados, os quais possibilitam a manutenção da morfologia parasitária associado a leitura com observação criteriosa de caracteres. As técnicas com melhor relação entre sensibilidade e especificidade foram a cultura e a PCR, devendo ser consideradas como padrão ouro no diagnóstico dessa parasitose..

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

ABU-MADI, M. et al. The distribution of *Blastocystis* subtypes in isolates from Qatar. *Parasites & vectors*, v. 8, n. 1, p. 465, 2015.

ABU-MADI, Marawan et al. Coproscopy and molecular screening for detection of intestinal protozoa. **Parasites & vectors**, v. 10, n. 1, p. 414, 2017.

AGUIAR, J. I. A. et al. Intestinal protozoa and helminths among Terena Indians in the State of Mato Grosso do Sul: high prevalence of *Blastocystis hominis*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 6, p. 631-634, 2007.

ALARCÓN, R. S. R. et al. Observações sobre *Blastocystis hominis* e *Cyclospora cayetanensis* em exames parasitológicos efetuados rotineiramente. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 40, n. 2, p. 253-5, 2007.

AMATO NETO, V. et al. Blastocistose: controvérsias e indefinições. **Rev Soc Bras Med Trop**, p. 515-517, 2003.

ASTUDILLO, O. G.; BAVA, A. J. Prevalencia de las parasitosis intestinales en el Hospital de Enfermedades Infecciosas "Dr. Francisco Javier Muñiz". **Acta bioquímica clínica latinoamericana**, v. 51, n. 4, p. 681-686, 2017.

BART, A. et al. Diagnosis and subtype analysis of *Blastocystis* sp. in 442 patients in a hospital setting in the Netherlands. **BMC infectious diseases**, v. 13, n. 1, p. 389, 2013.

BECKER, S. L. et al. Comparison of the Flotac-400 dual technique and the formalin-ether concentration technique for diagnosis of human intestinal protozoon infection. **Journal of clinical microbiology**, v. 49, n. 6, p. 2183-2190, 2011.

CAZORLA, D. et al. Estudio clínico-epidemiológico de coccidiosis intestinales en una población rural de región semiárida del estado Falcón, Venezuela. **Investigación Clínica**, v. 53, n. 3, 2012.

CAZORLA-PERFETTI, D. et al. Perfiles clínicos y epidemiológicos de la infección por coccidios intestinales en Mirimire, Estado Falcón, Venezuela. **SABER. Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente**, v. 27, n. 1, p. 46-60, 2015.

CAZORLA- PERFETTI, D. J. Cazorla; QUINTERO, M. E. A.; MORENO, P. M.. Aspectos epidemiológicos de coccidiosis intestinales en comunidad rural de la Península de Paraguaná, estado Falcón, Venezuela. **Revista Salud UIS**, v. 50, n. 1, p. 67-78, 2018.

COCIANCIC, P. et al. Formalin-ethyl acetate concentration, FLOTAC Pellet and anal swab techniques for the diagnosis of intestinal parasites. **Parasitology research**, v. 117, n. 11, p. 3567-3573, 2018.

DAVID, E.B. et al. Molecular characterization of intestinal protozoa in two poor communities in the State of São Paulo, Brazil. **Parasites & vectors**, v. 8, n. 1, p. 103, 2015.

DEVERA, R. et al. Uso del cultivo en el diagnóstico de *Blastocystis* sp. **Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología**, v. 33, n. 1, 2013.

DOGRUMAN-AL, Funda et al. *Blastocystis* subtypes in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in Ankara, Turkey. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 5, p. 724-727, 2009.

DOGRUMAN-AL, F. et al. PCR-based subtyping of *Blastocystis* isolates from symptomatic and asymptomatic individuals in a major hospital in Ankara, Turkey. **Parasitology research**, v. 106, n. 1, p. 263-268, 2009.

DOGRUMAN-AL, F. et al. Comparison of methods for detection of *Blastocystis* infection in routinely submitted stool samples, and also in IBS/IBD Patients in Ankara, Turkey. **PloS one**, v. 5, n. 11, p. e15484, 2010.

DOGRUMAN-AL, F. et al. A novel ELISA test for laboratory diagnosis of *Blastocystis* spp. in human stool specimens. **Parasitology research**, v. 114, n. 2, p. 495-500, 2015.

DOS SANTOS, B. M. et al. A STUDY OF INTESTINAL PARASITES IN CHILDREN OF AN URBAN REGION WITH EXCELLENT SANITARY CONDITION REVEALS HIGH OCCURRENCE OF *Blastocystis* SPP. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 46, n. 4, p. 321-330, 2017.

EL SAFADI, D. et al. Prevalence, risk factors for infection and subtype distribution of the intestinal parasite *Blastocystis* sp. from a large-scale multi-center study in France. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 451, 2016.

ELGHAREEB, A.S. et al. Laboratory diagnosis of *Blastocystis* spp. in diarrheic patients. **Tropical parasitology**, v. 5, n. 1, p. 36, 2015.

EYMAEL, D.; SCHUH, G. M.; TAVARES, Rejane G.. Padronização do diagnóstico de *Blastocystis hominis* por diferentes técnicas de coloração. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 3, p. 309-312, 2010.

FRIESEN, J. et al. Evaluation of the Roche LightMix Gastro parasites multiplex PCR assay detecting *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, cryptosporidia, *Dientamoeba fragilis*, and *Blastocystis hominis*. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 12, p. 1333-1337, 2018.

GIL, F.F. et al. Prevalence of intestinal parasitism and associated symptomatology among hemodialysis patients. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, n. 2, p. 69-74, 2013.

GONÇALVES, A.Q. et al. Comparison of the performance of two spontaneous sedimentation techniques for the diagnosis of human intestinal parasites in the absence of a gold standard. **Acta tropica**, v. 131, p. 63-70, 2014.

GONZÁLEZ-MORENO, O. et al. Prevalence and associated factors of intestinal parasitisation: a cross-sectional study among outpatients with gastrointestinal symptoms in Catalonia, Spain. **Parasitology research**, v. 108, n. 1, p. 87-93, 2011.

GUALDIERI, L. et al. Intestinal parasites in immigrants in the city of Naples (southern Italy). **Acta tropica**, v. 117, n. 3, p. 196-201, 2011.

HERNÁNDEZ, M. et al. VARIABLES SOCIO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS ENTEROPARASITOSIS EN ESCOLARES DE LA ESCUELA BOLIVARIANA" MANUEL MOLINA HERNÁNDEZ", BOCA DE TOCUYO. ESTADO FALCÓN, VENEZUELA. **Comunidad y Salud**, v. 10, n. 1, 2012(a).

- HERNÁNDEZ, A. K. et al. Tipos morfológicos, número de parásitos por campo y carga parasitaria de *Blastocystis* sp proveniente de pacientes sintomáticos y asintomáticos. **Salus**, v. 16, n. 3, 2012(b).
- HSIEH, M. H. et al. Intestinal parasitic infection detected by stool examination in foreign laborers in Kaohsiung. **The Kaohsiung journal of medical sciences**, v. 26, n. 3, p. 136-143, 2010.
- KARADAG, G.; TAMER, G. S.; DERVISOGLU, E. Investigation of intestinal parasites in dialysis patients. **Saudi medical journal**, v. 34, n. 7, p. 714-718, 2013.
- KOLTAS, I. S. et al. Feconomics®; a new and more convenient method, the routine diagnosis of intestinal parasitic infections. **Parasitology research**, v. 113, n. 7, p. 2503-2508, 2014.
- KOONTZ, F.; WEINSTOCK, J.V. The approach to stool examination for parasites. **Gastroenterology Clinics of North America**, v.25, n.3, p.435-449, Sep., 1996.
- LAVIN ORAMAS, Judith et al. Parasitismo intestinal en una cohorte de escolares en 2 municipios de Ciudad de La Habana. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v. 60, n. 3, p. 0-0, 2008.
- MAAS, L. et al. Detection of intestinal protozoa in paediatric patients with gastrointestinal symptoms by multiplex real-time PCR. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 6, p. 545-550, 2014.
- MARTINS, L.P.A. et al. Frequência de *Blastocystis hominis* e outras enteroparasitoses em amostras fecais analisadas no Laboratório de Parasitologia da Faculdade de Medicina de Marília-SP. **Revista de Patologia Tropical**, v. 36, n. 1, 2007.
- MINÉ, J. C.; ROSA, J. A.. Frequency of *Blastocystis hominis* and other intestinal parasites in stool samples examined at the Parasitology Laboratory of the School of Pharmaceutical Sciences at the São Paulo State University, Araraquara. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 6, p. 565-569, 2008.
- MOHAMED, A. M. et al. Predominance and association risk of *Blastocystis hominis* subtype I in colorectal cancer: a case control study. **Infectious agents and cancer**, v. 12, n. 1, p. 21, 2017.
- NUCHPRAYOON, S. et al. Screening for intestinal parasitic infections among Myanmar migrant workers in Thai food industry: a high-risk transmission. **Journal of immigrant and minority health**, v. 11, n. 2, p. 115, 2009.
- PADUKONE, S. et al. Detection of *Blastocystis* in clinical stool specimens using three different methods and morphological examination in Jones' medium. **Tropical parasitology**, v. 8, n. 1, p. 33, 2018.
- POULSEN, C. S. et al. Epidemiological Aspects of *Blastocystis* Colonization in Children in Ilero, Nigeria. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 95, n. 1, p. 175-179, 2016.
- RAGAVAN, N. D. et al. *Blastocystis* sp. in Irritable Bowel Syndrome (IBS)-Detection in Stool Aspirates during Colonoscopy. **PloS one**, v. 10, n. 9, p. e0121173, 2015.

- ROBERTS, T. et al. Comparison of microscopy, culture, and conventional polymerase chain reaction for detection of *Blastocystis* sp. in clinical stool samples. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 84, n. 2, p. 308-312, 2011.
- SAMPAIO, R.F.; MANCINI, M.C. Systematic review studies: a guide for careful synthesis of the scientific evidence. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.
- SANTOS, H.J.; RIVERA, W.L. Comparison of direct fecal smear microscopy, culture, and polymerase chain reaction for the detection of *Blastocystis* spp. in human stool samples. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 6, n. 10, p. 780-784, 2013.
- SARI, I. P. et al. Diagnosis and Identification of *Blastocystis* Subtypes in Primary School Children in Jakarta. **Journal of Tropical Pediatrics**, 2017.
- SEYER, A. et al. Epidemiology and prevalence of *Blastocystis* spp. in North Cyprus. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 5, p. 1164-1170, 2017.
- SPEICH, B. et al. Prevalence of intestinal protozoa infection among school-aged children on Pemba Island, Tanzania, and effect of single-dose albendazole, nitazoxanide and albendazole-nitazoxanide. **Parasites & vectors**, v. 6, n. 1, p. 3, 2013.
- STARK, D. et al. Evaluation of the EasyScreen™ Enteric Parasite Detection Kit for the detection of *Blastocystis* spp., *Cryptosporidium* spp., *Dientamoeba fragilis*, *Entamoeba complex*, and *Giardia intestinalis* from clinical stool samples. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 78, n. 2, p. 149-152, 2014.
- STENSVOLD, C. R. et al. Detecting *Blastocystis* using parasitologic and DNA-based methods: a comparative study. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 59, n. 3, p. 303-307, 2007.
- STENSVOLD, C. R. et al. Pursuing the clinical significance of *Blastocystis*—diagnostic limitations. **Trends in parasitology**, v. 25, n. 1, p. 23-29, 2009.
- TAN, K.S. New Insights on Classification, Identification, and Clinical Relevance of *Blastocystis* spp. **Clinical Microbiology Reviews**, vol.21, n.4, p 639-665, Out. 2008.
- TAN, K.S. et al. Current Views on the Clinical Relevance of *Blastocystis* spp. **Current Infections Disease Reports**, vol. 12, p. 28-35, 2010.
- TRAVIEZO VALLES, Luis; MORALEDA RIVERO, Flor; RIVAS PINTO, Noelis. Parasitosis intestinal con predominio de flagelados comensales, en indígenas Waraos, estado Delta Amacuro, Venezuela. **Gaceta Médica Boliviana**, v. 41, n. 1, p. 10-13, 2018.
- WAWRZYNIAK, I. et al. *Blastocystis*, an unrecognized parasite: an overview of pathogenesis and diagnosis. **Therapeutic Advances Infections Disease**, vol.1, n.5, p. 167-178, 2013.
- WEERAKOON, K. G. et al. Co-parasitism of intestinal protozoa and *Schistosoma japonicum* in a rural community in the Philippines. **Infectious diseases of poverty**, v. 7, n. 1, p. 121, 2018.

WON, E.J. et al. Multiplex Real-Time PCR Assay Targeting Eight Parasites Customized to the Korean Population: Potential Use for Detection in Diarrheal Stool Samples from Gastroenteritis Patients. **PLoS one**, v. 11, n. 11, p. e0166957, 2016.

WONG, K.H.S et al. Predominance of subtype 3 among *Blastocystis* isolates from a major hospital in Singapore. **Parasitology research**, v. 102, n. 4, p. 663-670, 2008.

YERSAL, O. et al. *Blastocystis* subtypes in cancer patients: Analysis of possible risk factors and clinical characteristics. **Parasitology international**, v. 65, n. 6, p. 792-796, 2016.

ZHANG, X. et al. In vitro culture of *Blastocystis hominis* in three liquid media and its usefulness in the diagnosis of blastocystosis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 16, n. 1, p. e23-e28, 2012.

CAPÍTULO 4

EXTENSÃO E ENSINO: A IMPORTÂNCIA DA LUDICIDADE NO CONHECIMENTO CIENTÍFICO PARA OS TRABALHOS ACADÊMICOS E EM COMUNIDADES

Data de aceite: 27/10/2020

Data de submissão: 16/10/2020

Silvia Maria Santos Carvalho

Universidade Estadual de Santa Cruz

Ilhéus – BA

<http://lattes.cnpq.br/7006892833914189>

Emanuelle Rocha Nunes

Universidade Estadual de Santa Cruz

Ilhéus –BA

<http://lattes.cnpq.br/1883745345337962>

Kaique Santos Reis

Universidade Estadual de Santa Cruz

Ilhéus – BA

<http://lattes.cnpq.br/7420822337921297>

Fernanda Andrade Vieira

Universidade Estadual de Santa Cruz

Ilhéus –BA

<http://lattes.cnpq.br/5805796899958851>

Raquel dos Santos Damasceno

Universidade Estadual de Santa Cruz

Ilhéus – BA

<http://lattes.cnpq.br/8937086770924969>

Valéria Sacramento Santana

Universidade Estadual de Santa Cruz

Ilhéus – BA

<http://lattes.cnpq.br/9216154909377908>

Pedro Costa Campos Filho

Universidade Estadual de Santa Cruz

Ilhéus – BA

<http://lattes.cnpq.br/6358108975016067>

Ana Paula Melo Marinho

Universidade Estadual de Santa Cruz

Ilhéus – BA

<http://lattes.cnpq.br/0024327504516685>

RESUMO: Muito do que se pensa como estratégia de trabalho para Educação em Saúde nas comunidades, tem início no ambiente acadêmico; e a oportunidade de troca de conhecimentos com esse público externo vem através das propostas de extensão. Nessa perspectiva, esse plano de ação objetivou inserir discentes dos cursos de saúde na confecção de material instrucional, com a criação de histórias infantis e para demais públicos, e confecção de modelos analógicos em biscuit (réplicas de parasitas e insetos vetores), para aplicação tanto na Universidade quanto na comunidade, alinhando Ensino e Extensão. Os trabalhos foram realizados entre 2018 e 2019, tendo como metodologia a apresentação da proposta de trabalho para os discentes de graduação, havendo, em conjunto, o estímulo à criação dos modelos analógicos em biscuit; a produção de histórias para diferentes públicos; a discussão da importância de trabalhar essas temáticas; apresentação do material produzido para as comunidades, e sua utilização na Universidade, como ferramenta de aprendizado. Como resultado acadêmico, ficou perceptível a consolidação do conteúdo teórico-prático, no exercício das competências e habilidades em saúde, a partir da elaboração de material lúdico e apresentação em ambientes extramuros. Para o público externo, os trabalhos voltados para a Educação em Saúde, na perspectiva da

ludicidade, tiveram uma aceitação muito boa, a julgar pelo conteúdo; para além disso, a receptividade e interação com a equipe de trabalho, na discussão dos assuntos abordados. À análise observacional, foi possível notar a satisfação e curiosidade especialmente em relação aos modelos analógicos em biscuit. O alinhamento entre atividades de ensino e extensão permitiram a compreensão da importância do papel da academia na promoção da saúde individual e coletiva. Ficou evidenciado que a abordagem lúdica permitiu melhor entendimento dos problemas de saúde e necessidade da adoção das medidas de controle, sem que se perdesse o caráter científico da proposta.

PALAVRAS-CHAVE: Educação; Popular; Parasitologia; Ludicidade; Extensão; Comunidade.

EXTENSION AND TEACHING: THE IMPORTANCE OF LUDICITY IN SCIENTIFIC KNOWLEDGE FOR ACADEMIC AND COMMUNITY WORK

ABSTRACT: Much of what is thought as a work strategy for Health Education in communities, begins in the academic environment; and the opportunity to exchange knowledge with this external audience comes through the extension proposals. In this perspective, this action plan aimed to insert students of health courses in the preparation of instructional material, with the creation of children's stories and for other audiences, and the making of analog biscuit models (replicas of parasites and insect vectors), for application in both University and the community, aligning Teaching and Extension. The works were carried out between 2018 and 2019, using as methodology the presentation of the work proposal for undergraduate students, with, together, stimulating the creation of analog biscuit models; the production of stories for different audiences; the discussion of the importance of working on these themes; presentation of the material produced for the communities, and its use at the University, as a learning tool. As a result, in the academic environment, it was noticeable the consolidation of theoretical and practical content, in the exercise of health competences and skills, based on the elaboration of playful material and presentation in extramural environments. For the external public, the works focused on Health Education, from the perspective of playfulness, had a very good acceptance, judging by the content; in addition, the receptivity and interaction with the work team, in the discussion of the subjects covered. Observational analysis revealed satisfaction and curiosity, especially in relation to analog biscuit models. The alignment between teaching and extension activities allowed the understanding of the importance of the academy's role in promoting individual and collective health. It became evident that the playful approach allowed a better understanding of health problems and the need to adopt control measures, without losing the scientific character of the proposal.

KEYWORDS: Popular education; Parasitology; Playfulness; Extension; Community.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo dados da World Health Organization (*WHO*; sigla em inglês para Organização Mundial da Saúde), aproximadamente 4 milhões de pessoas não

possuem acesso a serviços básicos de saúde, tanto pela distribuição desigual quanto pela escassez de profissionais qualificados. Desta forma, a OMS ainda afirma que a ampliação de programas formadores de pessoal não é o suficiente. Para além disso, a formação pautada somente nas habilidades práticas e clínicas nem sempre são adequadas à necessidade do atendimento a essas populações (WHO, 2019).

Um dos fundamentos criados por Paulo Freire, educador e filósofo brasileiro, diz respeito à importância da conscientização das parcelas desfavorecidas da sociedade, no intuito de levá-las a entender a sua situação e, assim, promover ações em prol da própria libertação (SANTANA, 2015). Certamente essa percepção da necessidade de libertação é o despertar consciente dos seus direitos e condição essencial para equidade social.

Nesse contexto, a Educação Popular em Saúde surge como principal ferramenta para essa mudança. Como dito por Eymard Vasconcelos (2004), em seu trabalho intitulado: “Educação Popular: de uma Prática Alternativa a uma Estratégia de Gestão Participativa das Políticas de Saúde”, a palavra “popular” não diz respeito ao público-alvo do movimento, mas à intenção de que esse público passe a ser sujeito ativo na definição de suas diretrizes perante a sociedade, sejam elas de cunho político, social ou cultural. O autor ainda afirma a importância das iniciativas educacionais no âmbito acadêmico, principalmente em relação aos projetos extensionistas para a formação profissional e a continuidade da Educação Popular em Saúde (VASCONCELOS, 2004).

A utilização da ludicidade como ferramenta na construção do saber tem demonstrado resultados positivos, uma vez que consegue associar habilidades cognitivas e afetivas à motricidade dos indivíduos envolvidos. Auxiliam, também, na construção dos saberes e na compreensão da realidade de forma mais dinâmica (ALMEIDA, 2011).

Dessa forma, esse trabalho objetivou inserir discentes dos cursos da área de saúde, na confecção de material instrucional em Parasitologia e Entomologia, para aplicação de forma lúdica, tanto na Universidade quanto na comunidade, com vistas ao alinhamento do Ensino com a Extensão, no Projeto de “Parasitologia nas comunidades”, da Universidade Estadual de Santa Cruz -UESC.

2 I ENSINO E EXTENSÃO NA UNIVERSIDADE, ATRAVÉS DO PROJETO QUE LEVA A PARASITOLOGIA PARA AS COMUNIDADES

O Projeto de extensão “Laboratório de Parasitologia Aberto à Comunidade e com Atividades em Campo” é de ação continuada e teve início no ano de 2002, desde então registrado na Pró-Reitoria de Extensão, vinculado ao Departamento de Ciência Biológicas (DCB), da Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC). As

atividades vem sendo desenvolvidas no Laboratório de Parasitologia (LAPAR), e tem como meta o suporte ao ensino, pesquisa e extensão, prestando atendimento a comunidades negligenciadas na área da Educação em Saúde, além da realização de exames parasitológicos de fezes. Em adicional, através do projeto, o LAPAR promove, além do diagnóstico, a prevenção das doenças parasitárias, com a distribuição de panfletos informativos e/ou orientações verbais por ocasião da entrega dos resultados, e tem como objetivos:

Favorecer a comunidade carente através da realização de exames coproparasitológicos; traçar o perfil epidemiológico regional de doenças parasitárias; consolidar a metodologia de ensino universitário, respaldada na tríade: ensino, pesquisa e extensão; gerar dados que servirão de subsídios para o desenvolvimento de trabalhos científicos; viabilizar aulas práticas da disciplina através da conservação das amostras recebidas no Laboratório; capacitar estagiários com treinamento intensivo em metodologias e técnicas aplicadas ao diagnóstico das parasitoses intestinais; conduzir o estagiário à socialização do saber através da construção do conhecimento junto à comunidade, a partir de atividades educativas e preventivas; Iniciar a pesquisa científica, visando integração da classe universitária com a comunidade e permitindo visão realista dos fatores determinantes das doenças parasitárias; levar o aluno a desenvolver atividades sócio educativas, promovendo interação professor, aluno e comunidade, como estratégia da disciplina de parasitologia; diagnosticar a realidade higiênico-sanitária e de enteroparasitoses, visando criar ações básicas para minimizar a incidência de parasitoses nas comunidades; fazer um diagnóstico social através de técnicas específicas para conhecer e ter uma percepção da realidade da comunidade e promover atividades educativas e preventivas (MARIANO; SILVA; FILHO; CARVALHO, 2002).

A fim de consolidar tais objetivos, o projeto permite a articulação, para aplicação em campo, de conteúdos teóricos com conteúdos práticos, o que é de fundamental importância como ferramenta facilitadora de aprendizagem, pois estabelece analogia entre a realidade social e o ensino. Mais do que isso, trata da oportunidade de realizar atividades diversas num âmbito interdisciplinar, dada a característica da equipe, formada por docentes e graduandos de Enfermagem, Biomedicina e Medicina.

Para este manuscrito, optou-se pelo recorte temporal das atividades realizadas entre os anos 2018 e 2019, onde os discentes tiveram a oportunidade de vivenciar a relação com o público/pacientes, reconhecendo temáticas relacionadas ao processo saúde/doença e realizando intervenções em concomitante. Também conheceram a realidade de comunidades que vivem no entorno da Universidade, contribuindo com o fortalecimento da relação ensino e extensão, além da realização de exames coproparasitológicos e da efetivação do exercício da atenção básica em

saúde.

Neste sentido, as ações desse trabalho corroboram com a Política Nacional da Saúde, nas linhas que fundamentam as ações da V Diretriz que incentiva “[...] à difusão de experiências, a autonomia, o empoderamento coletivo e a construção compartilhada de ações de promoção da saúde” (BRASIL, 2015).

Tendo em vista o papel social da Universidade, este projeto vem desenvolvendo a educação na perspectiva da “Educação Popular” com caráter extensionista, mas sem perder de vista não só a relação do ensino com a extensão, mas destes com a pesquisa.

3 | MATERIAL E MÉTODOS

Todo o planejamento para realização das atividades ocorreu entre os anos de 2018 e 2019, com o diálogo entre coordenadores e discentes nas aulas de Parasitologia e Entomologia, onde foram discutidas as temáticas; as faixas etárias que seriam trabalhadas; palestras dirigidas a cada grupo, bem como peças teatrais – fruto das histórias criadas; e escolha de jogos interativos com o uso dos modelos instrucionais.

Após debate sobre as melhores formas de intervenção, houve a criação de oficinas promovidas pelo Laboratório de Parasitologia Humana, para a elaboração, por parte dos discentes, do material instrucional a ser utilizado, tanto em ambiente acadêmico quanto nas comunidades. Foram confeccionados modelos em biscuit de estruturas parasitárias e histórias que abordassem, de forma lúdica, temas como higiene pessoal, contaminação e sintomatologia, sendo o público-alvo de natureza diversa, especialmente crianças.

O trabalho foi sempre o mesmo, em cada um dos quatro semestres dos anos 2018 e 2019. No início de cada semestre, com todo o grupo de trabalho, discutia-se sobre a escolha da comunidade a ser trabalhada, e por quê. A partir de então, havia o reconhecimento da área pela equipe; interação com lideranças comunitárias; planejamento estratégico; sensibilização do público alvo; realização de exames parasitológicos de fezes; entrega dos laudos; e preparação para o dia da ação de Educação em Saúde.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O dia da ação sempre foi marcado pelo caráter aparentemente “festivo”, onde foi evidenciada pelas comunidades, e equipe, a humanização do cuidado.

Desde a sua criação, este projeto de Extensão que articula as ações do LAPAR com as comunidades, mantém uma linha de trabalho que é praxe, mas

que sofre adaptações a depender do perfil das turmas de graduação envolvidas como parte da equipe executora da ação. Mas é entendimento, por exemplo, que propostas pedagógicas como a criação de histórias e modelagem de material em biscuit, devem ser mantidas a cada semestre.

Esses alunos envolvidos nas atividades tiveram a oportunidade de aplicar os conhecimentos teórico-práticos adquiridos na construção dessas atividades lúdicas. Houve situações em que a releitura de clássicos da história infantil serviu como estratégia para trabalhar educação em saúde para públicos de todas as idades, em diferentes comunidades. Entre 2018 e 2019, foram trabalhadas, tanto histórias inéditas quanto releituras, onde foi observado que essa estratégia tão bem entreteve ao público, aproximando-o do propósito do projeto, que sempre primou pela informação de forma leve e dinâmica, falando de ciência para uma diversidade de pessoas.

Especialmente nesse período, duas histórias inéditas foram bem aceitas. Sugere-se que essa aceitação tenha sido pelo conteúdo, linguagem e a transformação em peça teatral: 1. Uma abordava a veiculação de notícias por uma dupla de jornalistas na bancada de um jornal, onde a matéria era exibida por personagens, ao vivo, interpretando pacientes com parasitoses. Ao final, eram apresentadas as soluções, mostrando a atenção que os cuidadores deveriam ter com as crianças, prestando atenção aos sintomas, levando-as ao médico e tratando-as. 2. A outra abordava os maus hábitos de higiene de algumas crianças e adultos, que se contaminavam a partir de alimentos e água ingeridos. Nessa história, situações engraçadas, propositalmente colocadas no texto, tiveram o papel de chamar a atenção para o risco da falta de cuidado. Ao final, a lição dada ao público passava pela atenção e cuidado aos sinais e sintomas e importância de ir ao médico, além da adoção de medidas efetivas de controle individual e coletivo.

Em concomitante, foi observado que os graduandos tiveram a oportunidade de exercitar uma abordagem ao paciente numa linguagem clara e compreensível, ao tempo em que exercitaram e puseram em prática as competências e habilidades inerentes às suas respectivas áreas de conhecimento. Ao docente ficou a certeza de que a experimentação do aprendizado é a melhor ferramenta, pois trata do exercício do conhecimento. Também a confecção do material instrucional, utilizando como modelos as peças biológicas visualizadas ao microscópio, ou a olho nu, foram um diferencial na apreensão do conhecimento acadêmico, e importante ferramenta que aguçou a curiosidade do público externo.

Sem dúvida, essa proposta impactou positivamente tanto à comunidade acadêmica quanto às comunidades que interagiram com o grupo. Isso foi possível porque o LAPAR sempre fez o discente experimentar a indissociabilidade na academia, a partir da interação entre ensinoXpesquisaXextensão. Graças ao projeto

de Extensão é possível desenvolver trabalhos de pesquisa e ensino em paralelo, em áreas negligenciadas do olhar do poder público, pois o projeto promove atividades extramuros, no exercício da atenção em saúde.

Neste trabalho, o sentimento em relação à participação nas atividades pode ser assim definido:

“Participar do projeto foi de extrema importância para minha formação acadêmica e cidadã. Consegui vivenciar, na prática, coisas que aprendi na teoria. Desde as preparações da estratégia de trabalho, em laboratório, até a execução da ação, tudo foi muito enriquecedor. A execução das ações experimentadas nesse período foi de alta relevância, sendo uma experiência inovadora para mim. O projeto permitiu fazer um link com outras disciplinas, o que proporcionou uma visão mais holística do conceito de saúde e do processo saúde-doença”. (Relato de discente do curso de Enfermagem, 2020, co-autor deste manuscrito)

Durante as ações do projeto nas comunidades percebemos a importância da Educação Popular em Saúde para a formação discente – esse é o verdadeiro sentido da educação em mão dupla, onde o aprendizado é transferido, também, para quem está indo levar o conhecimento. A metodologia empregada pela Educação Popular utiliza como base uma elaboração diferente, partindo do pressuposto de que não há saberes hierárquicos. Como exemplo, pode ser aqui mencionado o trabalho escrito por Vasconcelos *et al* (2015), onde mencionaram a desconstrução do autoritarismo dos doutores e a valorização dos saberes dos usuários, dos moradores e dos movimentos sociais envolvidos”.

Por fim, a cada ação realizada em comunidade, foi consenso a percepção de que a interdisciplinaridade esteve presente na relação entre os conteúdos dialogados. Não só isso, mas a importância da aplicação do conhecimento acadêmico em campo, mostrando o encaixe perfeito e necessário entre o ensino e a extensão – uma articulação que deve ser sempre estimulada e fortalecida.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O alcance desse tipo de atividade é de extrema importância para construção do conhecimento científico, permitindo entender os problemas de saúde e a necessidade na adoção de medidas de controle, sem que se perca o caráter científico proposto.

Os futuros profissionais da área têm a possibilidade de exercitar suas competências ainda no ambiente acadêmico, sendo as metodologias utilizadas de tal forma a se somarem aos saberes tradicionais. Isso permite que os discentes passem de meros expectadores a atores ativos no exercício de suas competências

e habilidades, tão reforçadas pelas diretrizes curriculares dos cursos da área de saúde.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T.J.; SALVADOR, P.T.C.O.; ALVES, K.Y.A.; SOUSA, I.A. **A utilização da corporeidade e ludicidade como ferramentas nas práticas educativas de saúde: um relato de experiência.** CARPE DIEM: Revista Cultural e Científica da FACEX, Natal. v. 9, n. 9, 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Política Nacional de Promoção da Saúde:** PNPS: revisão da Portaria MS/GM nº 687, de 30 de março de 2006/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

EDUCATION and training. **World Health Organization**, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/hrh/education/en/>. Acesso em: 28 out. 2019.

MARIANO, A.P.M; SILVA, M.F.; CAMPOS FILHO, P.C.; CARVALHO, S.M.S. **LABORATÓRIO DE PARASITOLOGIA ABERTO À COMUNIDADE E COM ATIVIDADES EM CAMPO – LAPAR**, 2002. Disponível em: <<http://www.uesc.br/proex/acao/acoes.php>> Acesso em: 30 set 2020.

SANTANA, L.N.; DA COSTA, R.C.M. **Educação, Cultura e Sociedade: dimensões do contexto sócio-antropológico.** Revista Rede de Cuidados em Saúde, v. 9, n. 3, p. 1-8, 2015.

VASCONCELOS, E. M. **Educação popular: de uma prática alternativa a uma estratégia de gestão participativa das políticas de saúde.** Physis, Rio de Janeiro. v. 14, n. 1, p. 67-83, jun. 2004.

VASCONCELOS, E.M.; VASCONCELOS, M.O.D.; DA SILVA, M.O. **A contribuição da Educação Popular Para Reorientação das Práticas E da Política de saúdeno Brasil.** Revista da FAEEBA-Educação e Contemporaneidade, v. 24, n. 43, 2015.

MICRORNA-122 COMO BIOMARCADOR PARA RESPOSTA TERAPÊUTICA E PROGRESSÃO DE DOENÇA HEPÁTICA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA

Data de aceite: 27/10/2020

Data de submissão: 06/10/2020

Gabriela dos Santos Rodrigues

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/9533515672450283>

Bianca Catarina Azeredo Cabral

Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/8384447069040205>

Cristiane Alves Villela-Nogueira

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/1784407630243302>

Rosane Silva

Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/3930398620219166>

Luísa Hoffmann

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Rio de Janeiro
Rio de Janeiro - RJ
<http://lattes.cnpq.br/2379740311109634>

fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. O papel dos microRNAs (miRs) como biomarcadores da hepatite C tem sido amplamente estudado como preditores de doença hepática avançada e de resposta à terapia, permitindo melhor direcionamento clínico-terapêutico. Objetivou-se investigar o papel do miR-122, o mais abundante no tecido hepático, como biomarcador na resposta a terapia tripla e progressão de doença, incluindo o desenvolvimento de câncer, em pacientes brasileiros com hepatite C crônica. Estão sendo estudados 100 pacientes com hepatite C crônica acompanhados em torno de 6 anos pela Hepatologia do Hospital da UFRJ e previamente tratados com terapia tripla. A severidade da fibrose hepática foi estratificada conforme Metavir (F0-F4). Os dados clínico-laboratoriais e demográficos foram coletados em prontuários médicos. Foi realizada extração dos miRs acrescentando o miR-39 de *Caenorhabditis elegans* como controle exógeno. Foi realizada transcrição reversa e PCR em tempo real com sondas específicas. Os valores de *cycle threshold* encontrados foram comparados entre o miR-39 e o miR-122. A fim de verificar a viabilidade dos soros congelados a -80°C foi feito teste de detecção dos miRs em soro fresco, congelado há 1 mês e há 10 anos. Os pacientes foram estratificados de acordo com evolução de doença hepática e em respondedores/não-respondedores a terapia. Foi possível detectar miR-122 de amostras congeladas há 10 anos com a mesma eficiência quando comparado a amostras frescas, mostrando sua viabilidade. Comparando com o miR-39 exógeno, observase grande quantidade de miR-122 no soro dos

RESUMO: A hepatite C representa grave problema de saúde pública mundial. A taxa de cronificação é elevada, podendo evoluir para

pacientes. Até o momento não observamos associação significativa por análise estatística entre a expressão de miR-122 e as características clínicas e laboratoriais dos pacientes. A caracterização de biomarcadores como miRs permitirá melhor conduta terapêutica, com benefícios clínicos e econômicos.

PALAVRAS-CHAVE: microRNA-122; progressão; tratamento; cronicidade.

ABSTRACT: Hepatitis C represents a serious public health problem worldwide. The rate of chronification is high, and may progress to fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The role of microRNAs (miRs) as biomarkers of hepatitis C has been widely studied as predictors of advanced liver disease and response to therapy, allowing better clinical and therapeutic targeting. The aim was to investigate the role of miR-122, the most abundant in liver tissue, as a biomarker in the response to triple therapy and disease progression, including the development of cancer, in Brazilian patients with chronic hepatitis C. 100 patients with chronic hepatitis C are being followed up for around 6 years by the Hepatology Department at the UFRJ Hospital and previously treated with triple therapy. The severity of hepatic fibrosis was stratified according to Metavir (F0-F4). Clinical, laboratory and demographic data were collected from medical records. MiRs were extracted by adding miR-39 of *Caenorhabditis elegans* as an exogenous control. Reverse transcription and real-time PCR were performed with specific probes. The cycle threshold values found were compared between miR-39 and miR-122. To check the viability of the sera frozen at -80°C, a miR detection test was performed in fresh serum, frozen 1 month ago and 10 years ago. Patients were stratified according to the evolution of liver disease and in responders/non-responders to therapy. It was possible to detect miR-122 from samples frozen 10 years ago with the same efficiency when compared to fresh samples, showing its viability. Compared with exogenous miR-39, a large amount of miR-122 is observed in the patients' serum. To date, we have not observed a significant association by statistical analysis between the expression of miR-122 and the clinical and laboratory characteristics of the patients. The characterization of biomarkers as miRs will allow better therapeutic conduct, with clinical and economic benefits.

KEYWORDS: microRNA-122; progression; treatment; chronicity.

1 | INTRODUÇÃO

A hepatite C representa grave problema de saúde pública mundial. Estima-se 71 milhões de indivíduos cronicamente infectadas com o vírus da hepatite C (HCV) no mundo (OMS, 2019). O HCV pertence à família Flaviviridae, gênero *Hepacivirus*. Possui genoma de RNA simples fita, polaridade positiva e uma fase de leitura aberta que codifica poliproteína para produzir proteínas estruturais e não-estruturais. É classificado em 8 genótipos, diversos subtipos e apresenta quasespecies (Borgia et al. 2018).

Cerca de 30% dos infectados podem ter eliminação total do HCV e cerca de 70% cronifica a doença. Ao longo do tempo, lesões hepáticas vão ocorrendo,

levando à fibrose. A cirrose ocorre em cerca de 5-25% dos casos entre 10-20 anos (CDC, 2020) e é uma doença sistêmica, na qual sua progressão pode acarretar complicações clínicas, sob risco de morte. Além disso, o indivíduo pode desenvolver câncer hepático (1 a 4%), sendo mais comum o carcinoma hepatocelular (CHC) (OMS, 2019; CDC, 2020).

MicroRNAs (MiRs) compreendem um grupo de pequenos RNAs não codificantes (aproximadamente 18 a 24 nucleotídeos) que participam de vários processos biológicos, afetando a estabilidade e tradução do RNA mensageiro (mRNA) (Ambros & Chen 2007). O papel dos miRs como biomarcadores desde o prognóstico da hepatite C tem sido amplamente estudado em todo o mundo, com relatos muitas vezes controversos. Especificamente o miR-122 se liga na região 5' não traduzida do HCV, protegendo o genoma de exonucleases endógenas e promovendo a replicação viral (Shimakami et al. 2012). Por ser o miR mais encontrado no fígado, o miR-122 tem sido amplamente estudado como preditor de doença hepática avançada (El-Garem et al. 2014) e até mesmo como preditor de resposta à terapia com antivirais de ação direta (DAAs) (Waring et al. 2016). O inibidor de miRNA-122 está em fase II de estudo clínico como agente terapêutico (Van der Ree et al. 2016).

2 | OBJETIVOS

Investigar o papel do miR-122 circulante como biomarcador para a evolução da doença causada pelo HCV para, assim, facilitar o direcionamento terapêutico e prognóstico dos pacientes. E como objetivos específicos: (1) Avaliar a viabilidade de soros congelados há -80° C por vários anos para detecção de miR-122 circulante; (2) Verificar se há diferença de expressão de miR-122 circulante em relação a parâmetros demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes.

3 | MÉTODOS

Os pacientes incluídos neste estudo são acompanhados pelo Serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ, diagnosticados com hepatite C crônica (infectados com HCV genótipos 1a ou 1b) e foram selecionados por critérios de inclusão/exclusão estabelecidos. Este projeto foi aprovado em 01/02/2016 no Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/ UFRJ, sob parecer número 1.396.987. Os pacientes foram estratificados de acordo com evolução de doença hepática e em respondedores e não-respondedores a terapia tripla composta por boceprevir ou telaprevir (inibidor de protease), interferon peguilado e ribavirina. Três indivíduos controles, sem doença hepática, e com dados

demográficos semelhantes aos dos pacientes, foram incluídos no estudo.

Foi realizado o processo de extração dos miRs usando o kit miRNeasy Serum/Plasma (Qiagen), acrescentando o miR-39 de *C. elegans* como controle exógeno. Foi realizada reação de transcrição reversa (RT), utilizando o kit TaqMan Advanced miRNA cDNA Synthesis (ThermoFisher). Foi feita amplificação dos cDNAs e o PCR em tempo real com o kit TaqMan Advanced miRNA Assays (ThermoFisher) em equipamento ViiA7 (ThermoFisher). Os valores de *cycle threshold* (*Ct*) encontrados foram comparados entre o miR-39 e o miR-122. A expressão de miR-122 em relação aos diversos parâmetros foi obtida através de quantificação relativa, utilizando a fórmula $2^{-\Delta\Delta Ct}$. A fim de verificar a viabilidade dos soros congelados a -80° C foi feito um teste de detecção dos miRs em soro fresco, congelado há 1 mês e há 10 anos.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho foi feita a detecção do perfil de expressão gênica do miR-122 circulante de pacientes com hepatite C crônica e controles, visando verificar se o miR-122 é um bom candidato à biomarcador na hepatite C crônica.

Sabendo da instabilidade dos RNAs em relação a possibilidade de degradação em amostras armazenadas, foi verificada a viabilidade de detecção de miR-122 circulante em amostras de soros congeladas. Observamos que os 3 soros estudados apresentaram níveis de miRs bem próximos, mesmo utilizando soro de dois pacientes diferentes, com *Ct* médio da triplicata em torno de 23 (Tabela 1). Ou seja, em todos os soros o miR-122 foi eficientemente detectado, mostrando a viabilidade de detecção em soros congelados.

miR	P1		P2
	Soro Fresco	Soro congelado 1 mês	Soro congelado 10 anos
miR-122	23.879	23.813	23.243
	23.875	23.971	23.303
	23.912	23.950	23.395
Ct Médio:	23.889	23.911	23.311

P1: Paciente 1 – soro fresco e soro congelado há 1 mês; P2: Paciente 2 – soro congelado há 10 anos; Ct: *Cycle threshold*.

Tabela 1 - Teste de viabilidade de detecção de miRNA-122 em soros congelados a -80° C.

Inicialmente foram selecionados 30 pacientes com infecção crônica pelo

HCV tratados a partir de 2013 com terapia tripla (Tabela 2).

Nº DE PACIENTES	RESPOSTA AO TRATAMENTO		CARGA VIRAL			GRAU DA DOENÇA		
	RVS	REC/NR	BAIXA	ALTA	SEM DADOS	FIBROSE AVANÇADA	CIRROSE	SEM DADOS
	15	15	11	18	1	10	17	3
PORCENTAGEM (%)	50%	50%	36,7%	60%	3,3%	33,3%	56,7%	10%

GENÓTIPO			SEXO		IDADE		IMC	
1A	1B	SEM DADOS	FEMININO	MASCULINO	MÉDIA	MÍN-MÁX	MÉDIA	MÍN-MÁX
13	16	1	15	15	53	29 - 69	27,2	20,6 - 42,7
43,3%	53,3%	3,3%	50%	50%		---		---

RVS – respondedor viral sustentado; REC – recidivante; NR – não respondedor; IMC – índice de massa corpórea.

Tabela 2 - Características dos 30 pacientes incluídos inicialmente no estudo.

O controle exógeno (miR-39 de *C. elegans*) foi utilizado (15 µl à 1,6 x 10⁸ cp/µl) visando normalizar os dados obtidos. Vigneron *et al.* (2016) demonstrou que o uso de miRs exógenos apresenta menor variabilidade, uma vez que RNAs endógenos estão suscetíveis a variações multifatoriais entre os pacientes e até mesmo nas etapas experimentais, como descongelamento. Mesmo em diferentes concentrações testadas, o miR-39 apresentou variação entre algumas amostras e em algumas estava indetectado. Algumas hipóteses foram levantadas, como integridade dos *kits*. Optamos por selecionar apenas amostras de pacientes onde o miR-39 foi detectado e com menor variação possível. Sendo assim, prosseguimos o estudo com 14 pacientes (Tabela 3): 3 respondedores ao tratamento (RVS) e 11 não-respondedores/recidivantes (NR/REC); 10 possuíam carga viral alta e 3 baixa; 4 apresentavam fibrose avançada e 9 cirrose; 6 com HCV-1a e 8 com HCV-1b; 8 do sexo feminino e 6 do masculino; média de 52 anos, e dentre eles, 3 jovens, 6 de meia idade e 5 idosos; e com média do IMC de 26,4, e dentre eles, 7 com IMC normal (até 24,9), 5 com sobrepeso (25,0-29,9) e 2 obesos (>29,9). Em relação aos controles, sem doença hepática: 2 do sexo masculino e 1 do feminino; 2 com IMC normal e 1 com sobrepeso; média de 56 anos (mín. 53–máx. 61), e dentre eles, 2 de meia idade e 1 idoso.

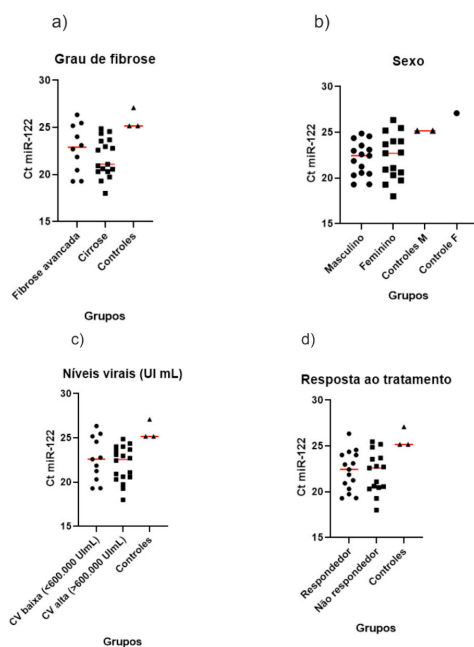
Nº DE PACIENTES	RESPOSTA AO TRATAMENTO		CARGA VIRAL			GRAU DA DOENÇA			GENÓTIPO	
	RVS	REC/NR	ALTA	BAIXA	SEM DADOS	FIBROSE AVANÇADA	CIRROSE	SEM DADOS	1A	1B
	3	11	10	3	1	4	9	1	6	8

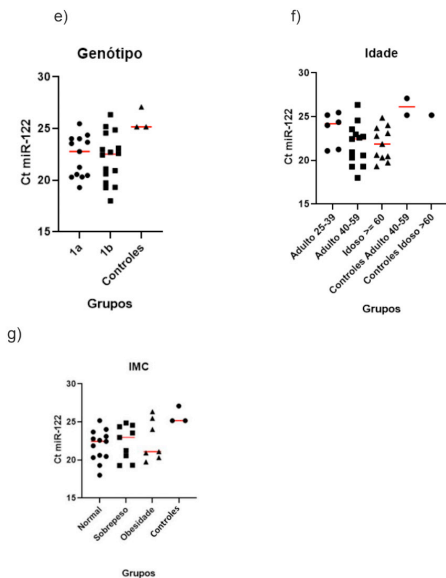
SEXO		IDADE 52 (mín/máx - 33/69)			IMC 26,4 (mín/máx - 20,6/42,7)		
FEMININO	MASCULINO	JOVEM	MEIA IDADE	IDOSO	NORMAL	SOBREPESO	OBESO
8	6	3	6	5	7	5	2

RVS – respondedor viral sustentado; REC – recidivante; NR – não respondedor; IMC – índice de massa corpórea.

Tabela 3 - Características dos pacientes cujo miR-39 exógeno adicionado foi detectado e com menor variação possível.

Foram testados os níveis de miR-122 circulantes nos grupos: RVS e NR, em relação ao grupo controle, testando diferentes parâmetros clínicos e laboratoriais: resposta ao tratamento (RVS e NR/REC); níveis virais no pré-tratamento (carga viral alta (>600.000 UI/mL) e baixa (<600.000 UI/mL); genótipo viral (1a/1b); grau de doença hepática: fibrose avançada (F3) e cirrose (F4); sexo (feminino e masculino); idade (jovem, meia idade e idoso); IMC (normal, sobrepeso e obeso). Em análise inicial, visando abranger todos os pacientes inicialmente introduzidos no estudo, verificamos apenas os valores de Ct do miR-122 dos 30 pacientes e dos 3 controles (Figura 1a-g). Este dado foi gerado sem normalização com o Ct do miR-39. Observamos que, de forma geral, os pacientes possuem Ct do miR-122 menor do que os controles, o que pode indicar maior quantidade deste miR. Este resultado é melhor representado pelas barras que representam as médias. Da mesma forma, Aydin *et al.* (2019) identificou maior quantidade de miR-122 em pacientes infectados com HCV do que em saudáveis ($p < 0.01$). Nosso resultado está em acordo com a maior parte da literatura. Por outro lado, Fan *et al.* (2017) verificou tanto no soro quanto nos exossomos maior quantidade de miR-122 nos indivíduos controles saudáveis do que nos infectados com HCV, utilizando metodologia similar a nossa com miR-39 de *C. elegans* como controle exógeno e RT-qPCR. Porém, utilizou pacientes infectados com diferentes genótipos de HCV (6a, 3a, 2a e 1b) e que haviam sido tratados com interferon e ribavirina. Tendo em vista alguns estudos controversos, ressalta-se a importância de mais estudos acerca dos níveis de miR-122, incluindo pacientes com diferenças virais, clínicas, laboratoriais e demográficas.

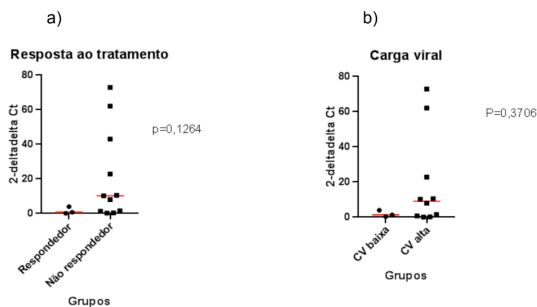


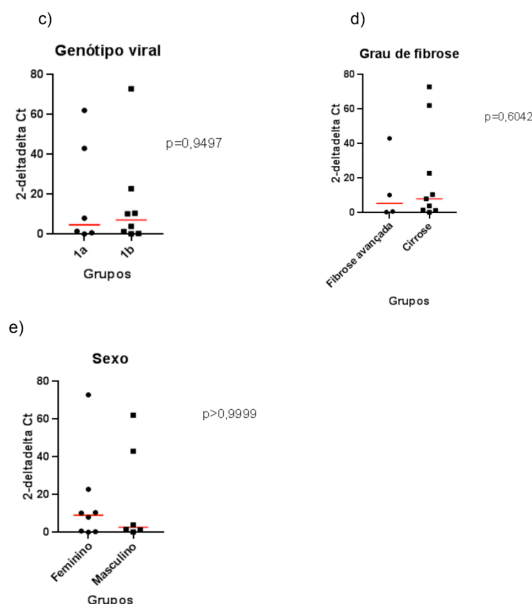


As barras vermelhas representam as médias. Não foi aplicado teste estatístico. *Ct* – *cycle threshold*. IMC – índice de massa corpórea.

Figura 1: Comparação dos valores do Ct do miR-122 entre pacientes com diferentes características e controles.

A seguir, apenas os 14 indivíduos com miR-39 detectado foram utilizados, comparando com o grupo de 3 controles, através da fórmula $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (quantificação relativa). Foram aplicados os testes estatísticos Mann-Whitney não paramétrico e One-way ANOVA. A figura 2a-e mostra os resultados das análises comparativas para resposta ao tratamento, carga viral pré-tratamento, genótipo viral, grau de fibrose e sexo.





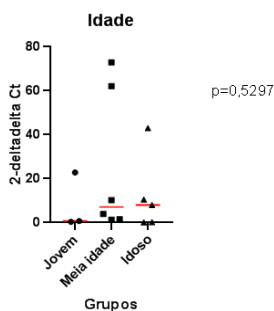
Gráficos de comparação entre o nível de expressão de miR-122 gerados através do GraphPad PRISM v. 7.0 com teste estatístico Mann-Whitney não paramétrico. (a) Respondedores e não-respondedores. (b) Níveis virais circulantes em UI/mL (carga viral) baixa (< 600.000 UI/mL) e alta (> 600.000 UI/mL). (c) Infectados com HCV-1a e 1b. (d) Fibrose avançada (F3-Metavir) e cirrose (F4-Metavir). (e) Sexo feminino e masculino. As barras vermelhas representam as medianas.

Figura 2: Análise comparativa dos níveis de expressão do miR-122 circulante, calculada pelo método $2^{-\Delta\Delta Ct}$, para os diferentes parâmetros testados.

Nesta análise, pode-se observar que, em geral, o grupo de pacientes não-respondedores (NR) apresentou maior expressão de miR-122 em relação aos respondedores (RVS), já que apresenta $2^{-\Delta\Delta Ct}$ maior, o que condiz com a literatura. Porém, os dados não apresentaram diferença estatística ($p=0.1264$). São necessários testes futuros com maior número de pacientes, especialmente com RVS, para melhor avaliação desta distribuição. Zhang et al. (2010) verificaram que os níveis de miR-122 circulantes eram significativamente altos em pacientes com hepatite por vírus. Era esperado que indivíduos controles ou pacientes com RVS apresentassem menor expressão de miR-122 do que pacientes NR. Da mesma forma, quando avaliamos a carga viral, verificamos que apenas 3 dos 14 pacientes possuíam níveis considerados baixos. Por estes dados, a mediana da expressão de miR-122 nos pacientes com carga viral alta é maior do que aqueles com carga viral baixa, sem diferença estatística ($p=0.3706$). Da mesma forma, é necessário aumentar o número de pacientes com carga viral baixa para melhor compreensão da diferença. Já o grupo de pacientes com genótipo 1b apresentou mediana levemente maior de expressão de miR-122 em relação ao grupo de pacientes com genótipo 1a.

A diferença entre os genótipos e subtipos virais já foi vista em alguns trabalhos da literatura (Fan *et al.*, 2017), supondo interações distintas entre miR-122 e diferentes genótipos/subtipos do HCV. Também de forma sutil, o grupo com cirrose apresentou maior expressão de miR-122 em relação ao grupo com fibrose avançada. Nos estudos de Zhang *et al.* (2010), os níveis de miR-122 circulantes eram maiores em pacientes com hepatite viral, com expressão reduzida no tecido hepático. Logo, quanto mais danificado o tecido hepático, mais miR-122 seria liberado na circulação e, por isso, esperava-se que pacientes com cirrose apresentassem maior expressão de miR-122 em relação aqueles com fibrose avançada, como nossas análises demonstraram. Já em relação a sexo, o feminino apresentou maior expressão de miR-122 em relação ao masculino quando avaliamos a mediana. Porém, nenhum dos resultados apresentou um $p < 0.05$. Portanto, não se pode afirmar que sejam resultados significativos.

Para o parâmetro de idade, foi utilizado o teste estatístico One-way ANOVA, comparando três colunas de parâmetros, conforme foram divididos os grupos da idade. Observa-se que o grupo de jovens apresentou menor expressão de miR-122 em relação aos de meia idade e idosos quando avaliamos a mediana (Figura 3). Porém, apresentou $p = 0.5297$ ($p > 0.05$), mostrando não ter diferença significativa.

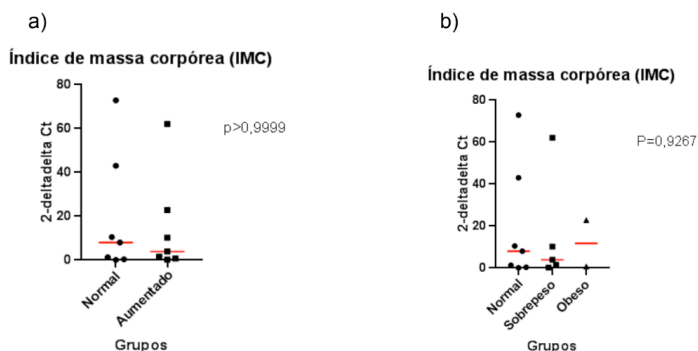


Calculada pelo método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ e realizada através do GraphPad PRISM v. 7.0 com teste estatístico One-way ANOVA para o parâmetro idade, comparando jovens, meia idade e idosos. As barras vermelhas indicam as medianas.

Figura 3: Análise comparativa dos níveis de expressão do miR-122 circulante em relação a idade dos pacientes.

Para o parâmetro de IMC realizamos duas análises. Dividindo os pacientes em dois grupos (IMC normal e aumentado), o grupo de pacientes com IMC normal apresentou maior expressão de miR-122 em relação ao grupo de IMC aumentado quando avaliamos a mediana (Figura 4a). Já quando dividimos os pacientes em três grupos (normal, sobrepeso e obeso), o grupo de sobrepeso foi o que apresentou

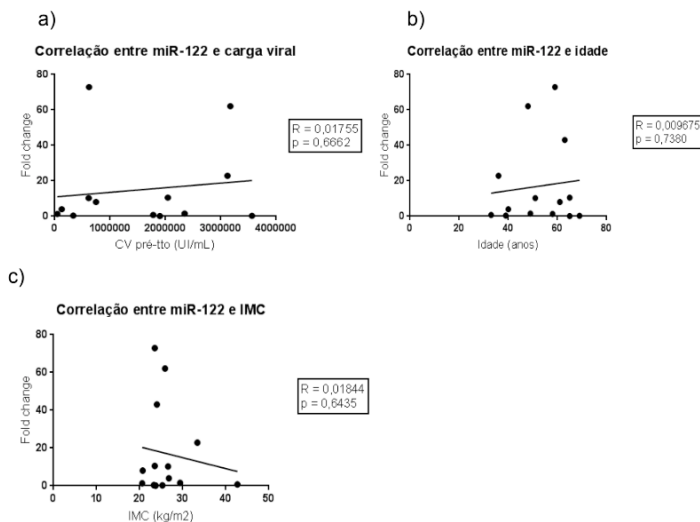
menor expressão de miR-122 em relação aos outros dois grupos (Figura 4b). Estudos anteriores demonstraram que o miR-122 está associado ao metabolismo de lipídios e colesterol durante a infecção (ZHANG *et al.*, 2015). Sendo assim, esperava-se que as análises apresentassem diferenças significativas entre os diferentes grupos de IMC e uma concordância nas análises entre os diferentes testes estatísticos. Porém, este parâmetro, assim como os outros, não apresentou $p < 0.05$, não demonstrando ser significativo.



Calculada pelo método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ e realizada através do GraphPad PRISM v. 7.0 com testes estatísticos Mann-Whitney não paramétrico e One-way ANOVA para o parâmetro IMC, comparando respectivamente: (a) IMC normal com IMC aumentado. (b) IMC normal, sobrepeso e obeso. As barras vermelhas indicam as medianas.

Figura 4: Análise comparativa dos níveis de expressão do miR-122 circulante em relação ao IMC.

Além das análises comparativas entre diferentes parâmetros, foram realizados testes de correlação entre os níveis de expressão do miR-122 e os parâmetros que apresentam valores quantitativos: carga viral, idade e IMC (Figuras 5a-c). O resultado desta análise mostra que não houve correlação entre o nível de expressão de miR-122 e as características estudadas, o que é representado pelo baixo valor de regressão linear (R), mostrando uma distribuição heterogênea. Da mesma forma, o valor de p estava > 0.05 , não sendo, portanto, estatisticamente significativo.



Realizada através do GraphPad PRISM v. 7.0. (a) Nível de expressão de miR-122 e a carga viral dos pacientes. (b) Nível de expressão de miR-122 e idade dos pacientes. (c) Nível de expressão de miR-122 e IMC dos pacientes.

Figura 5: Análise de correlação entre os valores de expressão do miR-122 com diferentes parâmetros.

5 | CONCLUSÕES

Foi possível detectar eficientemente miR-122 de amostras congeladas há 10 anos, há 1 mês e amostra fresca, mostrando a viabilidade de utilização dos soros congelados para detecção do miR-122 circulante. Em análise não normalizada observamos menor *Ct* em pacientes com hepatite C crônica em relação aqueles indivíduos controles sem doença hepática, o que supõe que pacientes tenham maiores quantidades de miR-122 do que controles. Não observamos associação significativa por análise estatística entre a expressão (*fold change*) de miR-122 e as características clínicas e laboratoriais dos pacientes, não tendo sido verificado a quantidade de miR-122 circulante como um bom biomarcador nestes pacientes com hepatite C crônica. Tem sido ainda testado pelo nosso grupo métodos mais complexos, como sequenciamento paralelo massivo, para avaliação conjunta de miRs circulantes em amostras de soro de pacientes com hepatite C crônica (miRnoma) (CABRAL et al., 2020).

REFERÊNCIAS

AYDIN, Y. et al. **Hepatic Stress Response in HCV Infection Promotes STAT3-Mediated Inhibition of HNF4A-miR-122 Feedback Loop in Liver Fibrosis and Cancer Progression.** *Cancers*, 11, 1407, 2019.

AMBROS, V.; CHEN, X. **The regulation of genes and genomes by small RNAs.** Development, 134(9), 2007.

BORGIA, S.M. et al. **Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes.** The J. of Infectious Dis., 218, 2018.

CABRAL, B.C.A. et al. **Circulating microRNAs associated with liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.** BB Reports, vol. 24, 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Hepatitis C Questions and Answers for Health Professionals.** Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm>> Acesso em: 28 jun. 2020.

EL-GAREM, H. et al. **Circulating microRNA, miR-122 and miR-221 signature in Egyptian patients with chronic hepatitis C related hepatocellular carcinoma.** World J. Hepatol., v.6, nr.11, 2014.

FAN Z., et al. **Circulating microRNAs as a biomarker to predict therapy efficacy in hepatitis C patients with different genotypes.** Microb. Pathog., 112:320-6, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Hepatitis C.** Jul. 2019. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

SHIMAKAMI, T. et al. **Stabilization of hepatitis C virus RNA by an Ago2-miR-122 complex.** PNAS, v.109. n.3, 2012.

VAN DER REE, M.H. et al. **Miravirsin dosing in chronic hepatitis C patients results in decreased microRNA-122 levels without affecting other microRNAs in plasma.** Aliment. Pharmacol. Ther., v.43, nr.1, 2016.

VIGNERON, N. et al. **Towards a new standardized method for circulating miRNAs profiling in clinical studies: Interest of the exogenous normalization to improve miRNA signature accuracy.** Mol. Oncol., 10:981-92, 2016.

WARING, J.F. et al. **Serum miR-122 may serve as a biomarker for response to direct acting antivirals: effect of paritaprevir/R with dasabuvir or ombitasvir on miR-122 in HCV-infected subjects.** J. Viral Hepatitis, v.23, 2016.

ZHANG, Y. et al. **Plasma MicroRNA-122 as a Biomarker for Viral-, Alcohol-, and Chemical-Related Hepatic Diseases.** Clin. Chem., 56(12):1830-8, 2010.

ZHANG, S. et al. **Dysregulated Serum MicroRNA Expression Profile and Potential Biomarkers in Hepatitis C Virus-Infected Patients.** Int. J. Med. Sciences, 12(7):590-8, 2015.

CAPÍTULO 6

TOLVAPTAN VERSUS FUROSEMIDA PARA TRATAMENTO DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Data de aceite: 27/10/2020

Data de submissão: 03/09/2020

Ively Paixão Santos

Universidade Católica do Salvador
Salvador - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/4444003807702267>

João Pedro Cardoso de Oliveira

Universidade Católica do Salvador
Salvador - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/9619918610434816>

Lee Senhorinha de Almeida Andrade

Universidade Católica do Salvador
Salvador - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/5667493582846151>

Rana Pereira dos Santos Bastos

Universidade Católica do Salvador
Salvador - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/8170496190757277>

Thassila Nogueira Pitanga

Universidade Católica do Salvador
Salvador - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/4203467925704186>
<https://orcid.org/0000-0001-6831-571X>

RESUMO: A Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) se resume no fraco bombeamento do sangue para manter a homeostasia da circulação sistêmica. O seu tratamento consiste em diuréticos, betabloqueadores, digitálico, dentre diversas outras opções terapêuticas. Não há um tratamento específico para a ICC, no entanto,

há terapias medicamentosas que ajudam a regular e manter a homeostasia do corpo. Com isso, o presente estudo visa descrever sobre o Tolvaptan e furosemida, identificando se há eficácia ou não em formato de uma revisão. Trata-se de uma revisão sistemática referente a eficácia de fármacos diuréticos no tratamento da ICC, utilizando a estratégia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A base de dados utilizada foi a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED), utilizando as seguintes palavras-chave: Tolvaptan, Furosemida, Insuficiência Cardíaca Congestiva e Diuréticos. Foram incluídos apenas estudos com foco específico em ICC e os fármacos Tolvaptan (TLV) e Furosemida, utilizando a estratégia PRISMA, com o total de 6 artigos que compuseram o corpus de análise da revisão. Há publicações que relacionam o tratamento do TLV com a hiponatremia, uma doença secundária da ICC, e outros, apenas para a manutenção do sódio. Ambos os fármacos são eficazes para o tratamento da ICC, mesmo que estes ainda não tenham a precisão necessária em seus resultados, no entanto, o Furosemida apresenta melhores resultados devido à sua alta potência.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência Cardíaca Congestiva. Diurético. Tolvaptan. Furosemida.

TOLVAPTAN VERSUS FUROSEMIDE FOR TREATING PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Congestive Heart Failure (CHF) is

summed up in the poor pumping of blood to maintain homeostasis of the systemic circulation. Its treatment consists of diuretics, beta-blockers, digitalis, among several other therapeutic options. There is no specific treatment for CHF, however, there are drug therapies that help regulate and maintain the body's homeostasis. With this, the present study aims to describe about Tolvaptan and furosemide, identifying whether there is effectiveness or not in a review format. This is a systematic review regarding the efficacy of diuretic drugs in the treatment of CHF, using a strategy of *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). The database used was the *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED), using the following keywords: Tolvaptan, Furosemide, Congestive Heart Failure and Diuretics. Only studies with specific focus on ICC and the drugs Tolvaptan (TLV) and Furosemide were included, using the PRISMA strategy, with a total of 6 articles that composed the review corpus of analysis. There are publications that relate the treatment of TLV with hyponatremia, a secondary disease of CHF, and others, only for the maintenance of sodium. Both drugs are effective for the treatment of CHF, even if they do not yet have the necessary precision in their results, however, Furosemide presents better results due to its high potency.

KEYWORDS: Congestive heart failure. Diuretic. Tolvaptan. Furosemide.

1 | INTRODUÇÃO

O coração é o órgão responsável pela homeostasia por conta da circulação sistêmica. Este é dividido em quatro cavidades, dois átrios e dois ventrículos. O átrio esquerdo recebe o sangue oxigenado dos pulmões através das veias pulmonares e o direito capta o sangue rico em dióxido de carbono (CO_2) proveniente da circulação sistêmica. O ventrículo direito leva o sangue rico em CO_2 para os pulmões e o esquerdo bombeia o sangue oxigenado para a circulação sistêmica (GRAAFF, 2013; MORHMAN, HELLER, 2007).

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) consiste no fraco bombeamento do sangue para o corpo, não satisfazendo as suas necessidades metabólicas necessárias para manter a homeostasia. São diversas as causas que podem levar à ICC, como a função contrátil do ventrículo esquerdo ou até mesmo sua pressão de preenchimento, afetando direta ou indiretamente o coração. De acordo com a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018), essa patologia afeta 23 milhões de pessoas ao redor do mundo, sendo o Brasil uma das mais elevadas taxas no mundo ocidental de mortalidade intra-hospitalar, com controle inadequado de hipertensão arterial e diabetes (doenças negligenciadas). Por ser uma condição crônica e possuir tratamento de controle, o prognóstico da ICC é considerado reservado, sendo necessário o uso dos seguintes fármacos: betabloqueadores, diuréticos, inibidores de enzima conversora de Angiotensina (IECAS), digitálicos, bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) e outros

vasodilatadores (GUSSO; LOPES, 2012).

Diversas doenças podem levar à ICC ou serem causadas por conta dela e é de extrema importância a infusão de solução salina utilizando diuréticos em casos de descontrole de sódio, seja no seu aumento ou na sua redução (GUSSO; LOPES, 2012). Os diuréticos vão diferenciar em seu mecanismo de ação por conta de seu local de atuação no néfron. São eles os tiazídicos, os diuréticos de alça, os poupadores de potássio (BRUNTON; DANDAN; KNOLLMANN, 2019). No entanto, outros fármacos podem ser usados bloqueando os hormônios responsáveis pelo efeito anti-diurético como por exemplo, o Tolvaptan (TLV), considerado um novo fármaco e auxilia a melhora do quadro de pacientes com ICC e, a Furosemida, um diurético de alça e já comumente utilizado.

Diante desse cenário e devido a ocorrência da doença, o tema tem sido pouco explorado, apesar de o seu controle ser considerado de extrema importância, pois é causadora de outras patologias secundárias, podendo afetar órgãos como os rins. Nesse sentido, no presente artigo objetivou-se a efetividade dos fármacos diuréticos utilizados no tratamento da ICC.

Trata-se de uma revisão sistemática, utilizando estratégia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). O levantamento dos artigos foi realizado na base de pesquisa *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PubMed), com os filtros de 5 anos mínimos para a publicação, texto completo grátis e espécie humana. Procedendo o cruzamento das palavras chaves: *Congestive heart failure; Congestive heart failure AND treatment; Congestive heart failure[ti] AND furosemide[ti] NOT case report; Congestive heart failure[ti] AND tolvaptan[ti] NOT case report*. Somente foram utilizados termos em inglês.

Os trabalhos incluídos tem como foco principal o tratamento com fármacos diuréticos relacionado à ICC. Foram incluídos apenas artigos com os temas de Insuficiência Cardíaca Congestiva, Tolvaptan e Furosemida em seus títulos. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos de relatos de caso, cartas e comentários, além de artigos que não responderam a pergunta norteadora: “Em relação aos fármacos “diuréticos”, qual deles é considerado de maior eficácia para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva associado ao controle de sódio?”.

2 | RESULTADOS

O levantamento bibliográfico localizou 89 resultados com o termo “Congestive Heart Failure AND furosemide”, selecionados apenas 4 de acordo com os critérios de exclusão e inclusão, e após a leitura foram selecionados 2 trabalhos. Com a palavra-chave Congestive Heart Failure AND tolvaptan localizou-se 74 resultados, selecionados apenas 7 de acordo com os critérios, restando 4 após a leitura e

eliminação de artigos repetidos. Total de 6 artigos que compuseram o *corpus* de análise de revisão, conforme apresentado na Figura 1. De acordo com a pesquisa, alguns estudos selecionaram pacientes idosos, já que a grande ocorrência da doença é em pessoas de idade avançada.

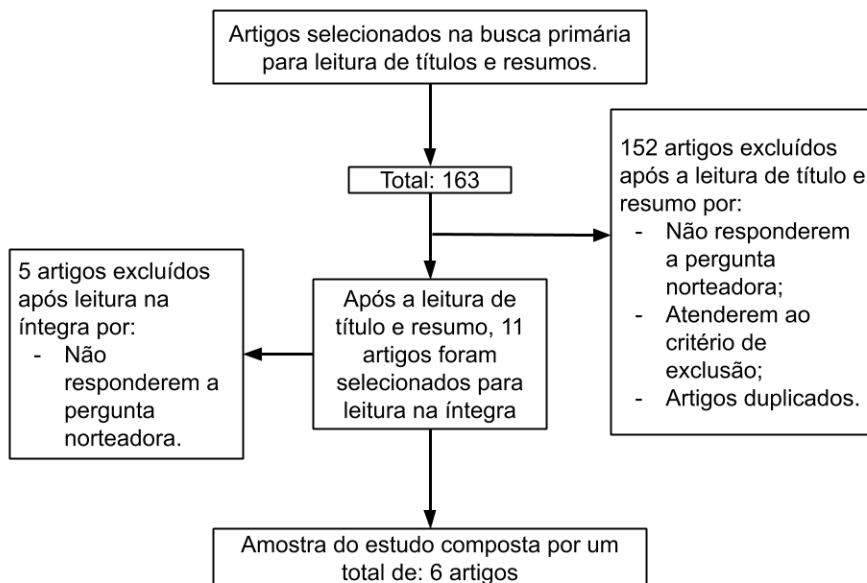


Figura 1 - PRISMA fluxograma da seleção dos artigos revisados

Conforme apresentado na Tabela 1, o estudo de Takasu *et al* (2017) obteve como foco pacientes de idade avançada, superior a 80 anos utilizando o TLV. Foi selecionado 14 pacientes consecutivos onde 7 foram tratados com TLV e 7 sem o TLV, que é o grupo controle, examinando a eficácia do tratamento com uma dose baixa de TLV, ou seja, $4,8 \pm 1,8$ mg diários, não havendo aumento na dose durante o estudo. No estudo, houve uma comparação do TLV a diversos fármacos diuréticos, obtendo como resultado dos outros fármacos uma indução rápida na progressão da hipovolemia, diferente do TLV que não afetou a pressão arterial. Como resultado obtido, o TLV em dose baixa melhorou os sintomas e os níveis de BNP, reduziu peso corporal de maneira benéfica e segura, além de induzir aquaresis sem diminuir o fluxo sanguíneo renal ou aumentar a atividade da renina plasmática e, apenas um paciente com uso de TLV apresentou piora na função renal na alta hospitalar.

O estudo de Park *et al* (2017) realizou uma comparação do Tolvaptan entre pacientes com Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético (SIADH) e ICC, além de associar a hiponatremia, que é um distúrbio hidroeletrólítico

que necessita da infusão de solução salina hipertônica com diuréticos. Os resultados demonstraram que o uso do TLV obteve melhor resposta em pacientes com SIADH do que os com Insuficiência Cardíaca Congestiva, pois a alteração média no nível sérico do sódio durante as 24 horas foi significativamente maior em pacientes com SIADH do que os com ICC, onde o volume de urina aumentou imediatamente e a osmolaridade diminuiu, apesar de a duração total do uso do TLV ter sido menor em pacientes com SIADH do que os com ICC.

O estudo de Imamura e Kinugawa (2016) realizou uma análise com duração de 2 anos em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida e com um total de 91 pacientes dividindo em 46 que receberam terapia com TLV, enquanto 45 não receberam. Nos pacientes com fração de ejeção preservada, separou-se 29 pacientes, dentre eles, 14 receberam a terapia com TLV enquanto 15 não receberam. Os resultados obtidos depois do período de estudo de 2 anos foi uma melhora significativa na taxa de readmissão dos pacientes que receberam a terapia, não havendo efeitos adversos durante o estudo, incluindo a hipernatremia, que é uma alta concentração de sódio no sangue.

A aquaporina é um canal de água regulado pela vasopressina e um marcador promissor da capacidade de concentração e diluição do rim, e o TLV é considerado o único antagonista da vasopressina tipo 2 disponível (IMAMURA; KINUGAWA, 2016). O estudo de Imamura e Kinugawa (2016) utiliza a aquaporina-2 guiando o Tolvaptan para sua validação.

Título	Ano/Autor	Metodologia
Estudo 1: Successful treatment of congestive heart failure due to severe aortic valve stenosis with low dose of Tolvaptan in elderly patients.	2017 - TAKASU, Kiyoshi et al.	Investigação de 14 pacientes com idade superior a 80 anos internados por insuficiência cardíaca congestiva descompensada com EA grave.
Estudo 2: Comparison of tolvaptan treatment among patients with SIADH and congestive heart failure: a single center trial.	2017 - PARK, Gun Ha et al.	Revisão dos registros médicos de 50 pacientes, sendo 30 de SIADH e 20 de Insuficiência cardíaca congestiva, que foram prescritos tolvaptan entre Julho de 2013 e Outubro de 2015.
Estudo 3: Tolvaptan Improves the Long-Term Prognosis in Patients With Congestive Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Well as in Those With Reduced Ejection Fraction.	2016 - IMAMURA, Teruhiko; KINUGAWA, Koichiro.	Estudo em 60 pacientes hospitalizados em estágio D HF que receberam tolvaptan para tratar congestão sintomática.

Estudo 4: Urine Aquaporin-2: A Promising Marker of Response to the Arginine Vasopressin Type-2 Antagonist, Tolvaptan in Patients with Congestive Heart Failure.	2016 - IMAMURA, Teruhiko; KINUGAWA, Koichiro.	Validação do tolvaptan guiado por aquaporina-2 em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada.
Estudo 5: Hypertonic Saline in Conjunction with High-Dose Furosemide Improves Dose–Response Curves in Worsening Refractory Congestive Heart Failure.	2015 - PATERNA, Salvatore et al.	Avaliação da furosemida em diferentes doses com a adição de solução salina hipertônica em um estudo randomizado com 42 pacientes, sendo que todos receberam a droga.
Estudo 6: Intravenous Furosemide for Acute Decompensated Congestive Heart Failure: What Is the Evidence?	2015 - OWEN, Drj; MACALLISTER, R; SOFAT, R	Apresentação de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos comparando a administração oral com a intravenosa da Furosemida.

EA: estenose aórtica; HF: Heart Failure. SIADH: Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

Tabela 1 - Relação dos estudos encontrados de Tolvaptan e Furosemida.

O estudo de Paterna *et al* (2015) teve como objetivo a avaliação da furosemida em diferentes doses e a sua interação com a solução salina hipertônica (HSS). Foi feito um estudo randomizado com 42 pacientes, sendo que todos receberam a droga (1:1:1) com as seguintes doses: 125 mg, 250 mg e 500 mg (tabela 2). Foram administradas as doses a cada 20 minutos durante 24 horas, tendo sua primeira dose a adição de solução salina e sua última dose a soma com HSS.

Classificação	Pacientes (quantidade)	Dosagem
Grupo 1	14	125mg
Grupo 2	13	250mg
Grupo 3	13	500mg

Tabela 2 - Dosagem 1:1:1 do estudo e quantidade de pacientes utilizados. 2 pacientes, um do grupo 2 e um do grupo 3, não suportaram a recorrente cateterização e desistiram.

Por conta da reação fisiológica do HSS em reter a água e da ação diurética da furosemida, o estudo demonstrou que houve uma melhora na diurese total, a ação da furosemida, a osmolaridade da urina e a excreção de sódio em todos os grupos. Também mostrou um aumento na excreção de furosemida e na produção de urina em 24 horas.

No estudo de Owen, Macallister e Sofat (2015), evidenciou-se que a ingestão oral mostrou resultados significativos em 2 testes feitos. No primeiro, foi realizado

um estudo com 11 pacientes que usaram a furosemida em dois momentos: durante uma internação aguda (aumento volêmico), e quando seu volume sanguíneo se mostrava normal (euvolemia). Os resultados demonstraram que durante a euvolemia a absorção do fármaco se mostrou maior e mais rápida do que o intervalo de internação, porém não foi significativa. O segundo teste teve uma amostragem maior, tendo 37 pacientes, porém obteve-se o mesmo resultado.

3 | DISCUSSÃO

A pesquisa realizada para esta revisão sistemática de literatura evidenciou que o uso de TLV resultou numa melhora do prognóstico, além de ser um diurético de nova geração, apresentando melhora na taxa de sobrevivência. Em relação ao uso da Furosemida, os estudos analisaram a sua associação com HSS e também em relação à administração intravenosa, no entanto, ambos são considerados incertos, mas, o uso da furosemida individualmente é muito utilizado por ser um fármaco potente da classe de diuréticos de alça, mas o seu uso pode levar a efeitos adversos.

O TLV é um antagonista da arginina vasopressina tipo 2 produzida pelo hipotálamo, bloqueando o receptor V2 para inibir a reabsorção de água livre e, a liberação desse hormônio depende da osmolaridade dos líquidos corpóreos, associado ao tratamento da ICC e utilizado para tratar os níveis baixos de sódio. Quando a vasopressina se liga ao receptor há um aumento do AMP cíclico, ativação de Proteína quinase C e de uma cascata de fosforilação translocando aquaporina-2 para a membrana luminal da célula, aumentando a permeabilidade à água (TAKASU, 2017; IMAMURA; KINUGAWA, 2016).

Em diversas pesquisas, o TLV foi considerado um fármaco novo e promissor para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, desempenhando um papel na melhora da congestão sintomática, porém, ainda é necessário mais estudo para sua melhoria a longo prazo, onde há uma necessidade de estudos randomizados para avaliação. A maioria dos estudos selecionados obtiveram resposta positiva no seu prognóstico, porém o estudo de Park *et al* (2017) não obteve efeitos adversos assim como também não adquiriu resultado positivo quanto à ICC, pois a dose utilizada não foi considerada suficiente em comparação ao SIADH. A associação do TLV a aquaporina-2 demonstrou grande efetividade, pois o TLV é o único fármaco antagonista da vasopressina disponível no mercado atualmente.

Os estudos relacionados ao TLV associaram a doenças secundárias como a SIADH e a estenose (TAKASU *et al*, 2017; PARK, *et al*, 2017). Enquanto os relacionados ao Furosemida, houve uma associação com HSS e uma comparação de administração oral e intravenosa. A escolha terapêutica depende do estado do paciente, principalmente quando relacionado a sua dose. O TLV a depender da

dose consegue atingir um índice de sucesso no controle da ICC, pois melhora a congestão sintomática, normaliza a hiponatremia para manter a hemodinâmica e melhora a função renal, reduzindo a dose de diuréticos (IMAMURA; KINUGAWA, 2016).

A Furosemida é um fármaco diurético da classe dos diuréticos de alça. Ele age na alça de Henle em sua porção ascendente, bloqueando o cotransportador $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ e impedindo a reabsorção de Sódio. É considerado um diurético potente, pois, na alça, há uma reabsorção de 20 a 25% do Sódio. Na ICC, através dos mecanismos compensatórios para uma baixa PA, haverá um aumento da pré-carga (hipervolemia). Essa mudança na volemia em primeira instância se dá de forma a manter uma homeostasia, porém esse mecanismo fará com que a necessidade da força de contração seja maior para a expulsão desse sangue (BRUNTON; DANDAN; KNOLLMANN, 2019). Como o coração encontra-se em estado de insuficiência, o aumento da PA não será favorável, entrando o uso do fármaco diurético.

Por conta de uma menor disponibilidade na pesquisa da Furosemida, ainda há dúvidas quanto a uma melhor efetividade quanto à sua disposição no corpo. O que se sabe é que sua aplicação, geralmente intravenosa, é a mais usada, aceita e recomendada. A sua utilização em conjunto com HSS se torna uma possibilidade dado aos seus efeitos na melhora da ação da furosemida, já que ele apresenta efeitos diuréticos favoráveis que modificam a farmacocinética e a farmacodinâmica do fármaco, contudo o estudo não deixa bem definido a forma como agem a furosemida em conjunto com a HSS (OWEN; MACALLISTER; SOFAT, 2015).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão sistemática apresentou em seus resultados uma variação, sendo a maioria com resultados positivos, considerando que, o TLV é um fármaco promissor e recente no comércio com uma longa necessidade de mais estudos, diferente da Furosemida, um fármaco já utilizado na classe de diuréticos e considerado potente na sua ação, mesmo com poucos estudos encontrados. Ambos os fármacos na pesquisa deixaram a duvidar na sua eficácia e melhor efetividade quanto à sua disposição no corpo e a concentração necessária das doses para um melhor prognóstico. Assim, evidencia que são necessários outros estudos para melhora em relação ao TLV.

O TLV apresentou resultados positivos em sua associação à ICC, juntamente com a Furosemida, fármaco já utilizado com frequência, mas, os estudos obtidos não foram suficientes para definir a sua precisão. Ademais, a Furosemida continua sendo um fármaco mais eficaz por conta de sua ação e potência, já que o TLV não possui estudos necessários para comprovar sua eficácia. Com isso, a furosemida

é o fármaco mais potente e promissor devido ao seu uso regular na sociedade, além de ser aprovado, sendo então o fármaco de maior recomendação entre os pesquisadores. Contudo, de acordo com todos os estudos, há uma necessidade de estudos futuros para melhor comprovação de ambos os fármacos.

REFERÊNCIAS

BARNAWI, R. et al. Is the light at the end of the tunnel nigh? A review of ADPKD focusing on the burden of disease and tolvaptan as a new treatment. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, [s.l.], v. 11, p.53-67, fev. 2018.

BRUNTON, L. L.; DANDAN, R. H.C.; KNOLLMANN, B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: Artmed. p. 1760, 2019.

FIGUEIREDO, S. R. **Opções terapêuticas para retardar a progressão da doença renal policística autossômica dominante**. 2013. 58 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

GRAAFF, van de. **Anatomia Humana**. 6. ed. Brasil: Manole, 2003. 900 p.

GUSSO, G.; LOPES, J. M. C. **Tratado de Medicina de Família e Comunidade: Princípios, Formação e Prática**. Brasil: Artmed, p. 2222, 2012.

IMAMURA, T. **Aquaporin-2-Guided Tolvaptan Therapy in Patients with Congestive Heart Failure Accompanied by Chronic Kidney Disease**. *International Heart Journal*, [s.l.], v. 55, n. 6, p.482-483, 2014.

IMAMURA, T.; KINUGAWA, K. **Tolvaptan Improves the Long-Term Prognosis in Patients with Congestive Heart Failure with Preserved Ejection Fraction as Well as in Those With Reduced Ejection Fraction**. *International Heart Journal*, [s.l.], v. 57, n. 5, p.600-606, 2016.

IMAMURA, T.; KINUGAWA, K. **Urine Aquaporin-2: A Promising Marker of Response to the Arginine Vasopressin Type-2 Antagonist, Tolvaptan in Patients with Congestive Heart Failure**. *International Journal of Molecular Sciences*, [s.1], v.17, n.1, p.105-345, 2016.

LULLMANN, H.; MOHR, K.; HEIN, L. **Farmacologia: Texto e Atlas**. 7. ed. Brasil: Artmed, p. 2416, 2016.

MOHRMAN, David E.; HELLER, Lois Jane. **Fisiologia Cardiovascular**. 6. ed. Brasil: Mcgraw Hill, 2007. 258 p.

OWEN, D.; MACALLISTER, R; SOFAT, R. **Intravenous Furosemide for Acute Decompensated Congestive Heart Failure: What is the Evidence?** *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, [s.l.], v. 98, n. 2, p.119-121, 30 jun. 2015.

PARK, G. H. et al. **Comparison of tolvaptan treatment between patients with the SIADH and congestive heart failure: a single-center experience**. *The Korean Journal of Internal Medicine*, [s.l.], v. 33, n. 3, p.561-567, 1 maio 2018.

PATERNA, S. et al. **Hypertonic Saline in Conjunction with High-Dose Furosemide Improves Dose–Response Curves in Worsening Refractory Congestive Heart Failure.** *Advances in Therapy*, [s.l.], v. 32, n. 10, p.971-982, out. 2015.

ROHDE, Luis Eduardo Paim et al. **Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], v. 111, n. 3, p.436-539, 2018.

TAKASU, K. et al. **Successful Treatment of Congestive Heart Failure Due to Severe Aortic Valve Stenosis With Low Dose Tolvaptan in Elderly Patients.** *International Heart Journal*, [s.l.], v. 58, n. 3, p.378-384, 2017.

CAPÍTULO 7

VULNERABILIDADES EM SAÚDE E AMBIENTE DE CATADORES DE MATERIAIS REICLÁVEIS EM TEMPOS DE COVID-19

Data de aceite: 27/10/2020

Josieli Agostini

Universidade Comunitária da Região de
Chapecó – UNOCHAPECÓ
<http://lattes.cnpq.br/3743144174787646>

Maria Assunta Busato

Universidade Comunitária da Região de
Chapecó – UNOCHAPECÓ
<http://lattes.cnpq.br/4412948541823612>

RESUMO: Introdução: A identificação de vulnerabilidades e riscos permitem entender as carências que apresentam uma comunidade ou grupo de indivíduos, cuja abordagem pode ser observada sob diferentes aspectos de suscetibilidade aos riscos. São fatores sociais, econômicos, culturais, estruturais, ambientais e políticos que potencializam as vulnerabilidades de populações, a exemplo dos catadores de materiais recicláveis. **Objetivo:** compreender as vulnerabilidades de catadores de materiais recicláveis, considerando a pandemia COVID-19, na perspectiva de perceber as condições de saúde e do ambiente de trabalho dessa população. **Considerações:** O trabalho na coleta e na triagem com materiais recicláveis manuseados por diversas pessoas, nos quais o vírus pode permanecer por vários dias, torna os catadores ainda mais suscetíveis à contaminação. Em que pese o fundamental trabalho realizado, são altamente suscetíveis à contaminação do COVID-19 pelas vulnerabilidades associadas à atividade laboral de coleta e separação de

materiais recicláveis.

PALAVRAS-CHAVE: Pandemia, reciclagem, meio ambiente.

VULNERABILITIES IN HEALTH AND ENVIRONMENT FOR COLLECTORS OF RECYCLABLE MATERIALS IN COVID-19 TIMES

ABSTRACT: Introduction: The identification of vulnerabilities and risks makes it possible to understand the needs of a community or group of individuals, whose approach can be observed under different aspects of risk susceptibility. These are social, economic, cultural, structural, environmental and political factors that enhance the vulnerabilities of populations, such as the recyclable materials collectors. **Objective:** to understand the vulnerabilities of recyclable material collectors, considering the COVID-19 pandemic, in the perspective of perceiving the health conditions and the working environment of this population. **Considerations:** The work in collecting and sorting with recyclable materials handled by several people, in which the virus can remain for several days, makes the collectors even more susceptible to contamination. Despite the fundamental work carried out, they are highly susceptible to COVID-19 contamination due to the vulnerabilities associated with the work activity of collecting and separating recyclable materials.

KEYWORDS: Pandemic, recycling, environment.

1 | INTRODUÇÃO

Entende-se a vulnerabilidade como a suscetibilidade, por parte do ser humano, a um perigo ou dano (BRAGA; OLIVEIRA; GIVISIEZ, 2006). A identificação de vulnerabilidades permite entender as carências que apresenta uma comunidade ou grupo de indivíduos, pois a abordagem da vulnerabilidade pode acontecer em diferentes escalas (individual x social/coletiva) e/ou a partir de diferentes temas (DAGNINO; CARPI JÚNIOR, 2007). Em vista disso, a suscetibilidade aos riscos dentro de um lixão, juntamente com diversos fatores sociais, econômicos, culturais e políticos colaboram para o aumento da vulnerabilidade que atingem e ameaçam os catadores de materiais recicláveis.

Para Ayres, Paiva e França Jr (2012), as análises de vulnerabilidade envolvem a avaliação articulada de três eixos interligados, sendo eles: **a vulnerabilidade individual** que é relacionada ao grau e a qualidade da informação que o indivíduo possui de certo problema e possibilidades de enfrentá-lo. Consideram-se fatores pessoais, como nível de conhecimento, escolaridade e acesso à informação; subjetivos, incluindo valores e crenças; biológicos, comportamentais e afetivos, que implicam em exposição e suscetibilidade ao agravo. **A vulnerabilidade social** que é conformada a partir do acesso às informações, saúde, educação, cultura e emprego, além da prática de mudança, ao receber uma informação nova, condições estas interligadas ao acesso a recursos materiais e equipamentos sociais. Sequencialmente, segundo a indicação de Ayres, Paiva e França Jr. (2012), a **vulnerabilidade programática** caracteriza-se pela identificação e análise do cenário de programas governamentais, incluindo políticas, programas, serviços, estratégias e ações de proteção e promoção à saúde.

Complementando a compreensão, Ferraz, Gomes e Busato (2013) explicitam que a dimensão individual se refere às informações sobre o problema, enquanto que na dimensão social focalizam nas ações coletivas com potencialização dos grupos para o enfrentamento. Já a dimensão programática necessita de políticas, estratégias e ações institucionais, com recursos sociais amplos nos diferentes níveis de atenção à saúde. Isso evidencia que os indivíduos não podem ser responsabilizados pela sua condição de saúde, pois as vulnerabilidades estabelecem relações com fatores biológicos, psicológicos, sociais e culturais, ainda considerando a total relação com o ambiente no qual ele está inserido.

No contexto da pandemia do COVID-19, percebe-se que se intensificam as desigualdades sociais gerando um contexto de aumento da vulnerabilidade social, das iniquidades e violações de direitos que historicamente afetam diretamente o catador de material reciclável que tem em sua atividade diária a possibilidade de comprar alimentos, pagar aluguel, água, energia, etc. Assim, como o Brasil que

apresenta uma realidade mais complexa, com imensas desigualdades, embora imprescindível, as diversas formas de quarentena têm limites estruturais para sua adoção mais generalizada. É necessária a adoção de outras medidas concomitantes, imprescindíveis para tornar possível que o trabalho dos catadores de materiais recicláveis seja realizado com segurança durante a pandemia da COVID-19. Isso não quer dizer continuar a trabalhar nas mesmas condições, mas sim reorganizar as atividades de coleta, transporte, triagem, compactação, armazenagem e despacho para controlar os riscos de contaminação (ABES, 2020a).

Neste capítulo são discutidas as vulnerabilidades de catadores de materiais recicláveis, considerando a pandemia COVID-19, na perspectiva de compreender as condições de saúde e do ambiente de trabalho dessa população.

2 | DESENVOLVIMENTO

No Brasil, a gestão de resíduos sólidos está pautada na integralidade e atribuição da responsabilidade compartilhada dos resíduos gerados. O lixo é qualquer resíduo oriundo das atividades humanas ou geradas pela natureza em aglomerações urbanas (KOMATSU; SANTOS; SOUZA, 2019). Já os resíduos sólidos são definidos como a soma dos produtos não aproveitados pelas atividades humanas, a exemplo das domésticas, comerciais, industriais, de serviços de saúde ou aqueles gerados pela natureza, como folhas, galhos, terra, areia, que são recolhidos das ruas e logradouros pela operação de varrição e destinados para os locais de destinação ou tratamento (SOUZA; MARTINS, 2018).

Os problemas relacionados aos resíduos sólidos acarretam dificuldades de ordem social, econômica, ambiental e de saúde, especialmente pelas deficiências no planejamento urbano e na sensibilização da população, e dos demais segmentos da sociedade. A exposição aos resíduos sólidos pode ser de forma direta ou indireta (RIBEIRO *et al.*, 2014), podendo ser o trabalhador catador de materiais recicláveis considerado um exposto permanente, visto que está vulnerável pelo trabalho de catação que realiza e por morar, na maioria das vezes, muito próximo ao seu local de trabalho (SOUZA; MATINS, 2018). Os catadores de materiais recicláveis são caracterizados como um grupo populacional vulnerável que necessita atenção, especialmente por parte dos profissionais de saúde, expostos a situações de risco, a preconceitos sociais e à falta de regulamentação dos direitos trabalhistas, e também pela própria condição de vida extra laboral. Para, além disso, que possa servir de subsídio para sustentação de processos de reflexão e formação entre os catadores, bem como na elaboração de políticas públicas que contribuam para a e profissionalização da atividade dos catadores de materiais recicláveis.

As associações de catadores de materiais recicláveis desempenham papel

social junto a comunidades de baixa renda, por oferecerem alternativas de emprego e renda, e papel ambiental, por contribuírem para a redução da pressão sobre aterros sanitários e incineração de resíduos sólidos urbanos (ALMEIDA *et al.*, 2013). Por outro lado, muitas vezes o ambiente das associações e a manipulação dos resíduos geram riscos para o trabalhador a exemplo de diversas patologias: verminoses, infecção intestinal, gripe, leptospirose, dengue, meningite, cefaleia, dor de dente, febre, alergia e náusea, sendo que a possibilidade de cura determina a importância da doença (DALL'AGNOL; FERNANDES, 2007). E, nesse período, os problemas decorrentes da pandemia do COVID-19, com as possibilidades de contaminação, são ainda maiores os problemas de saúde que esses trabalhadores estão expostos.

Para Ferreira e Anjos (2001), o odor emanado dos resíduos pode causar mal estar, cefaleias e náuseas em trabalhadores que estejam próximos de equipamentos de coleta ou de sistemas de manuseio, transporte e destinação final. Além do mais, os objetos perfuro-cortantes são responsáveis por graves acidentes na coleta de lixo e estão incluídos entre os materiais que causam repulsas e medo entre os trabalhadores, pelo risco de contaminação (FERREIRA; ANJOS, 2001). A necessidade de catar materiais serve para dar sustento à família exige muito desses profissionais, que buscam uma produtividade cada vez maior, tendo em vista que quanto mais recolhem resíduos recicláveis mais ganham com sua venda. Os catadores trabalham diretamente com a coleta seletiva, que é um procedimento de singular relevância para o gerenciamento eficiente e eficaz de resíduos sólidos.

O ambiente onde desenvolvem suas atividades contribuem, ou não, para um meio vulnerável. Para D'Agostini (2002):

Meio é condição à emergência de ambiente; o ambiente investe de significação um lugar. Meio é sede de relações interessantes, mas também de relações que nem sempre produzem ambientes, mesmo que sejam relações fundamentais à sustentação do meio propício à emergência de ambiente. Perceber ambiente como o entorno físico do vivente é não perceber que a supressão de que impossibilitariam perceber o mundo físico todos os sentidos não suprimiria o duro ambiente vivido pela mente consciente de estar impossibilitada de sentir fisicamente. Se o substantivo ambiente fosse meio, como sugerem dicionários, o verbo ambientar significaria só passar a fazer parte do meio, diferentemente do que consta nos dicionários (D'AGOSTINI, 2002).

Dizendo de forma mais ampla, perceber até que ponto e como na medida em que um grupo de pessoas integra ações comuns em busca do seu sustento experimenta profundas mudanças nas suas relações consigo e com a sociedade e que mudanças ocorrem nas suas formas objetivas de expressão no contexto social a que estão expostos. Tendo em vista a vulnerabilidade social e econômica dos catadores de materiais recicláveis, um fator a ser considerado de forma indissociável

nesse contexto, é a pandemia da COVID-19, que deixa essa população ainda mais vulnerável pois é a atividade que garante acesso à renda mínima de sua sobrevivência.

A doença infecciosa COVID-19, causada pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), tornou-se um grande problema de saúde pública ao redor do mundo. O primeiro surto da doença foi comunicado pela China, com identificação de pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida, na cidade de Wuhan, em dezembro de 2019 (HUANG *et al.*, 2020; LU; STRATTON; TANG, 2020).

Em um mês, durante o Ano Novo Lunar, o vírus se espalhou rapidamente na China, apresentando um aumento de número de casos quase exponencial (ADHIKARI *et al.*, 2020; KANG *et al.*, 2020). Posteriormente, a doença atingiu diversos países da Ásia, Europa, América e África, sendo declarada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no dia 11 de março, quando os casos da doença já haviam sido notificados em 114 países (HUANG *et al.*, 2020).

Comparado com os vírus SARS-CoV e MERS-CoV que causaram os surtos de 2002/2003 e de 2012/2014, respectivamente, o espalhamento da COVID-19 foi muito mais rápido. Em apenas 48 dias havia 1.000 pessoas infectadas por COVID-19, enquanto o mesmo número de infecções causadas pelo SARS-CoV foi registrado cerca de quatro meses após o início da epidemia (KAMEL BOULOS; GERAGHTY, 2020). A COVID-19 é uma doença predominantemente respiratória, podendo acometer outros sistemas, como cutâneo, neurológico e hematológico. As mais prováveis vias de transmissão são por gotículas, contato físico e aerossóis (HUANG *et al.*, 2020). Seu período médio de incubação tem sido estimado em sete dias, variando de 2 a 14 (ADHIKARI *et al.*, 2020).

As populações de maior risco envolvem idosos, pessoas com função imune comprometida, aquelas com comorbidades crônicas, as que usam imunossuppressores por longo tempo e as com histórico cirúrgico antes da internação. São, porém, também suscetíveis, indivíduos sem fatores de risco. A maioria dos infectados são assintomáticos ou desenvolvem formas leves da doença. Até o presente momento não há tratamento antiviral específico e tampouco vacina, de modo que a mais efetiva forma de prevenção consiste em evitar a exposição ao vírus (ADHIKARI *et al.*, 2020). As principais medidas de saúde pública para a contenção ou desaceleração da epidemia incluem distanciamento social, isolamento dos casos confirmados, identificação e acompanhamento dos contatos, desinfecção ambiental e uso de equipamentos protetivos individuais (HAMID; MIR; ROHELA, 2020). A COVID-19 é uma doença predominantemente respiratória, podendo acometer outros sistemas, como tegumentar, neurológico e hematológico.

O primeiro caso de COVID-19 registrado no Brasil foi em 26 de fevereiro

de 2020 e três cepas do SARS-CoV-2 foram identificadas no país entre 22 e 27 de fevereiro. Esta introdução influenciou o quadro precoce e mais grave de capitais como São Paulo, Rio de Janeiro, Ceará e Manaus (BRASIL, 2020). Portanto, já estavam bem estabelecidas antes da implementação das medidas não farmacêuticas de distanciamento físico, higienização dos ambientes, das mãos e das proibições de viagens.

A transmissão chamada comunitária somente foi oficialmente reconhecida em 20 de março. A pandemia da COVID-19 no Brasil atingiu uma das mais inclinadas curvas de aumento de casos do mundo. Em 14 dias, o país atingiu 50 casos, dez dias depois chegou a 1.000 casos, em 4 de abril já havia 10 mil casos, um mês depois ultrapassou 100 mil casos. As semanas seguintes mostraram crescimento significativo da disseminação do vírus entre a população brasileira. Em 2 de junho eram notificados meio milhão de casos oficiais, ultrapassando em 19 de junho a casa de 1 milhão de casos novos acumulados e mais de 1.000 casos novos por dia. No início do mês de julho, o Brasil já registra mais de 1,5 milhão de casos oficiais notificados, tornando-se no final do mês de junho o país com mais alta incidência diária de COVID-19 em todo o mundo (BRASIL, 2020).

No Brasil, os desafios para o enfrentamento da COVID-19 se apresentam ainda mais complexos, pois a transmissão do vírus e o impacto da pandemia tendem a ser mais graves num contexto de grande desigualdade econômica e social, com populações vivendo em condições precárias de habitação e saneamento, sem acesso constante à água, em situação de aglomeração e com atividades consideradas essenciais (CASTILHO, 2020). A coleta de resíduos é considerado um serviço essencial e, em tempos de COVID-19, os trabalhadores da coleta seletiva, que continuam suas atividades normais, estão expostos à contaminação e nem sempre em condições de atender aos cuidados preventivos de uso de EPI, álcool gel ou lavagem das mãos, deixando-os ainda mais vulneráveis.

O fato de trabalharem na coleta e na triagem com materiais recicláveis manuseados por diversas pessoas, nos quais o vírus pode permanecer por até nove dias (DOREMALEN; BUSHMAKER; MORRIS, 2020), torna os catadores ainda mais suscetíveis à contaminação. As “curvas de exposição ao risco” específicas dos catadores são, portanto, defasadas das curvas epidemiológicas de evolução da doença para a população em geral. Mesmo quando as instituições de saúde autorizarem a flexibilização do isolamento, à medida que diminua o risco de exposição da população em geral, devido à natureza do seu objeto de trabalho, este grupo profissional específico ainda estará sujeito a riscos inerentes a sua atividade. Por isso a necessidade de adotar medidas de prevenção específicas para essa população (ORIS, 2020).

A retomada e continuidade das atividades com condições de segurança

para os catadores implica repensar todos os processos operacionais, orientando os moradores sobre como fazer a higienização, a separação e a armazenagem nos domicílios e criando novos procedimentos de coleta e de triagem, que servirão para evitar riscos atuais, mas também para diminuir outros riscos comumente observados no dia a dia do trabalho dos catadores (ABES, 2020b). O planejamento da retomada da coleta seletiva e da triagem nos galpões inclui a mudança dos processos de trabalho dos catadores organizados, mas também dos catadores autônomos que não podem continuar trabalhando como antes (CRUVIEL *et al.*, 2020).

Para a Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental (ABES, 2020b), é necessário reorganizar os serviços de coleta seletiva e os processos de trabalho nos galpões adotando medidas preventivas para evitar a infecção pelo novo coronavírus. Garantir a segurança dos catadores, seus familiares e vizinhos, como também da população em geral, durante a coleta ou no uso de transporte público, é condição indispensável para retomar as atividades. Não se trata de continuar a coleta seletiva como antes, nem de interromper o trabalho seguindo uma lógica unicamente epidemiológica, mas de retomar as atividades dos catadores com procedimentos e processos de trabalho que priorizem a segurança sanitária (ABES, 2020b). Isso implica reduzir um pouco a eficiência do sistema produtivo e sofrer alguma perda econômica para investir em sistemas de prevenção. Além dos conhecimentos técnicos que ajudam a criar essas condições de segurança, o sistema de prevenção incorpora os saberes e estratégias individuais e coletivas dos catadores para reorganizar o trabalho e lidar com os riscos (ORIS, 2020).

As medidas epidemiológicas de prevenção estão focadas no distanciamento espacial, no uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) e na adoção de práticas de higiene pessoal. Isso é o necessário a se fazer nos amplos espaços sociais. O objetivo, nesse caso, é diminuir a possibilidade de contágio atuando em cada indivíduo. O risco de presença do vírus é maior na separação inicial, pois os materiais são manipulados por muita gente. A cadeia da reciclagem começa envolvendo a população distribuída em um território amplo e vai se delimitando a partir da coleta seletiva e da triagem. Esse fluxo organizado e canalizado dos resíduos oferece condições mais favoráveis para implementar procedimentos de prevenção e técnicas de controle que vão além dos EPI, distanciamento espacial e higiene pessoal. Assim, no caso dos catadores e da coleta seletiva, o foco central deve ser em Equipamentos de Proteção Coletiva (EPC) e na reorganização dos processos de produção e das práticas de trabalho, combinados com Equipamentos de Proteção Individual (EPI) e medidas de higiene pessoal (SÃO PAULO, 2020).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O catador de materiais recicláveis é um ator fundamental na gestão dos resíduos sólidos, seja na coleta seletiva, na cadeia de reciclagem ou, até mesmo, como educador ambiental. Os catadores que atuam na coleta dão suas contribuições, proporcionando revalorização desses materiais que entrarão em novos ciclos produtivos e, assim, reduzir a quantidade de resíduos e os impactos no meio ambiente. Entretanto, não se pode perder de vista que a catação é uma atividade intrinsecamente perigosa e insalubre, pois trabalha diretamente com materiais que trazem riscos físicos e biológicos, tanto para a saúde ocupacional do trabalhador como para a saúde ambiental. E, embora se destaque por ser uma atividade intensa e exigente de esforço, os seus rendimentos financeiros são consideravelmente baixos. Salienta-se a importância de ações voltadas à Educação em Saúde para esta população, visando acesso à informação sobre saúde e os fatores que a envolvem, direta e indiretamente, adquirindo maior conhecimento da dimensão dos problemas que lhes acometem.

A pandemia gerou a classificação de categorias profissionais de acordo com suas importâncias para atender atividades essenciais como as de subsistência alimentar, saúde, segurança, limpeza, transportes, jurídicas e financeiras que passaram a ter um papel fundamental, colocando em risco, muitas vezes, a própria vida do trabalhador e de seus familiares. Grande parte dessas categorias profissionais, a exemplo dos catadores de materiais recicláveis, estão expostos à contaminação da COVID-19, considerando as condições de trabalho nem sempre adequadas à proteção necessária para si, para o coletivo de catadores bem como seus familiares. Catadores estão mais suscetíveis à contaminação por COVID-19 devido à natureza de seu trabalho e, em particular, pela deficiência de protocolos de higiene e proteção individual e coletiva, locais de trabalho insalubres e/ou galpões de triagem com infraestrutura deficiente. Tais fatores potencializam as vulnerabilidades desses trabalhadores expostos a riscos que podem comprometer a sua saúde e o ambiente de trabalho.

REFERÊNCIAS

ADHIKARI, S.P.; MENG, S.; WU, Y-J; MAO, Y-P. *et al.* **Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review.** *Infectious Diseases of Poverty*, v. 9, n. 29, p. 1-12, 2020.

ABES (2020a). Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental. **Recomendações para gestão de resíduos em situação de pandemia por coronavírus COVID-19.** 2020. Acesso em: 04 ago.2020. Disponível em:<http://abesdn.org.br/ctabes/ctresiduossolidos/2020/03/30/recomendacoes-para-gestao-deresiduos-em-situacao-de-pandemia-por-coronavirus-covid-19/>.

ABES (2020b). Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental. **Medidas de controle dos riscos para retomada do serviço de triagem de materiais recicláveis por catadores em tempos de COVID-19**, abr. 2020.

ALMEIDA, F. A. *et al.* Cooperativas de Catadores de Resíduos e Cadeias Logísticas Reversas: Estudo De Dois Casos, **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental – REGET**. v. 17, n. 17, p. 3376 – 87, 2013.

AYRES, J.R.; PAIVA, V.; JUNIOR, I.F. **Conceitos e práticas de prevenção: da história natural da doença ao quadro da vulnerabilidade e direitos humanos**. In: Paiva V, Ayres JR, Buchalla CM. Vulnerabilidade e direitos humanos. Curitiba: Editora Juruá. p. 71-94, 2012.

BRAGA, T. M.; OLIVEIRA, E. L.; GIVISIEZ, G. H. N. Avaliação de metodologias de mensuração de risco e vulnerabilidade social a desastres naturais associados à mudança climática. **Revista São Paulo em Perspectiva**, v. 20, n.1, p.81-95, jan/mar. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico n.º08. **Doença pelo Coronavírus 2019**. Brasília, 2020.

CASTILHO, D. Um vírus com DNA da globalização: o espectro da perversidade, **Revista Espaço e Economia**, v. 17, n.6, abr. 2020.

CRUVIEL, V. *et al.* **Recomendações para prevenção do Coronavírus entre os trabalhadores da coleta e triagem de resíduos sólidos**. UnB, WIEGO, FUNED. Belo Horizonte, mar. 2020.

D'AGOSTINI, L. R.A insuficiência do conceito de ambiente em meios onde o meio é ambiente. **Revista Geosul**, Florianópolis, v.17, n.34, p 147-154, jul./dez. 2002.

DAGNINO, R. S.; CARPI JUNIOR, S. Risco ambiental: conceitos e aplicações. **Revista Climatologia e Estudos da Paisagem**, v. 2, n. 2, 2007

DALL'AGNOL, C. M.; FERNANDES, F., S. Saúde e auto cuidado entre catadores de lixo: experiências de trabalho em uma cooperativa de lixo reciclável. **Revista Latino Americano de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. spe, p. 729 735, out. 2007.

DOREMALEN, N.; BUSHMAKER, T. MORRIS, D. H., *et al.* **Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1**. 2020

FERRAZ, L.; GOMES, M. H. A.; BUSATO, M. A. Vulnerabilidade no contexto da saúde e ambiente. In: DE SÁ, C.; FERRETI, F.; BUSATO, M. A. **Ensaio contemporâneo em saúde: uma perspectiva interdisciplinar**. Chapecó: Argos, 2013.

FERREIRA, J. A.; ANJOS L. A. Aspectos de saúde coletiva e ocupacional associados à gestão de resíduos sólidos municipais. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, n. 3, p. 689-696, 2001.

HAMID, S.; MIR, M. Y.; ROHELA, G. K. **Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics)**. *New Microbes and New Infections*, v. 35, p. 1-10, 2020.

LU, H.; STRATTON, C. W.; TANG, Y.W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. **Journal of Medical Virology**, v. 92, p. 401–402, 2020.

KAMEL BOULOS, M. N.; GERAGHTY, E. M. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS Technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. **International Journal of Health Geographics**, v. 19, n. 8, p. 1–12, 2020.

KANG, D; CHOI, H.; KIM, J-H; CHOI, J. Spatial epidemic dynamics of the COVID-19 outbreak in China. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 94, p. 96–102, 2020.

KOMATSU, R.K.; SANTOS, C. H. P.; SOUZA, J. C. Gestão de Resíduos: Hábitos de descarte de Resíduos derivados da Produção Agrícola das propriedades em Assentamentos Rurais. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**. v. 13, n. 44, p. 700-722, 2019.

ORIS – OBSERVATÓRIO DA RECICLAGEM INCLUSIVA E SOLIDÁRIA. **As atividades dos catadores e a coleta seletiva durante e após a pandemia da COVID-19**. Manual Operacional. Belo Horizonte, maio. 2020.

RIBEIRO, L. C. de S. *et al.* Aspectos econômicos e ambientais da reciclagem: um estudo exploratório nas cooperativas de catadores de material reciclável do Estado do Rio de Janeiro. **Revista Nova Economia**, v. 24, n. 1, p. 191-214, 2014.

SOUZA, J. S.; MARTINS, M. F. Mapa de riscos em cooperativas de catadores de materiais recicláveis no Município de Campina Grande-PB. **Revista Sistemas & Gestão**, v. 13, n. 2, p. 232-245, 3 jun. 2018.

SÃO PAULO. (2020). **Recomendações para catadores e trabalhadores de materiais recicláveis e à população diante da pandemia do coronavírus (COVID-19)**. Nota Técnica 03/DVISAT/2020. São Paulo: abr, 2020. Disponível em: https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/nota_tecnica_03_dvsat_maias_reciclaveis_23042020.pdf. Acesso em: 04 ago. 2020.

SOBRE A ORGANIZADORA

CLAUDIANE AYRES - Possui graduação em Fisioterapia pelo Centro de Ensino Superior de Campos Gerais (2012). Recebeu diploma de mérito acadêmico, conquistando o primeiro lugar geral da turma de formandos 2012, do curso de Fisioterapia do Centro Superior do Campos Gerais- CESCAGE. Mestre em Ciências Biomédicas - UEPG (2016-2018) Pós-graduada em Fisioterapia Dermatofuncional- CESCAGE (2012-2013). Pós- graduada em Gerontologia- UEPG (2017-2018); Pós- graduada em Fisioterapia Cardiovascular (2017-2018); Tem experiência nas áreas de fisioterapia em de Fisioterapia em UTI (Geral, coronariana e neonatal); Fisioterapia Hospitalar, Fisioterapia em DTM e orofacial; Fisioterapia em Saúde do Idoso; Atuou como docente do curso técnico em estética do CESCAGE-2013; Atuou na área de fisioterapia hospitalar e intensivismo (UTI Geral e coronariana)- 2016-2018; Atualmente, atua como docente em cursos profissionalizantes de estética facial, corporal e massoterapia na Ideale Cursos; Atua também como docente do curso de Fisioterapia do Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais- CESCAGE. Atua ainda como docente do curso Tecnólogo em Estética e Cosmetologia -UNICESUMAR PG.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Antígeno *Lewis* 13

B

Benzodiazepínicos 1, 2, 3, 5, 6, 8

C

Clobazam 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12

Comunidade 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 71, 73, 74

Cronicidade 13, 52

D

Diurético 63, 65, 69, 70

E

Educação 20, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 74, 80, 81

Especificidade 15, 23, 32, 33, 36, 37

Extensão 43, 44, 45, 46, 47, 49

F

Furosemida 63, 65, 68, 69, 70

G

Grupo sanguíneo 13, 15, 22

H

Helicobacter pylori 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22

Hipnóticos 1, 3

I

Insuficiência cardíaca congestiva 63, 64, 65, 67, 69

L

Ludicidade 43, 44, 45, 50

M

Meio ambiente 18, 73, 80

MicroRNA-122 51, 62

P

Padrão-ouro 23, 25, 32, 33, 36, 37

Pandemia 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 82

Parasitologia 40, 44, 45, 46, 47, 50

Popular 44, 45, 47, 49, 50

Progressão 51, 52, 53, 66, 71

R

Reciclagem 73, 79, 80, 82

S

Sedativos 1, 2, 3, 5

Sensibilidade 23, 32, 33, 34, 35, 36, 37

Síndrome de Lennox-Gastaut 1, 3, 6, 7, 9

T

Técnicas 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 46, 79

Tolvaptan 63, 64, 65, 66, 67, 68, 71, 72

Tratamento 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 52, 55, 56, 57, 63, 64, 65, 66, 69, 75, 77

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

 **Atena**
Editora

Ano 2020

NOVOS PARADIGMAS DE ABORDAGEM NA BIOMEDICINA CONTEMPORÂNEA 2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 

Atena
Editora

Ano 2020