

Condições Teórico-Práticas da Biomedicina no Brasil

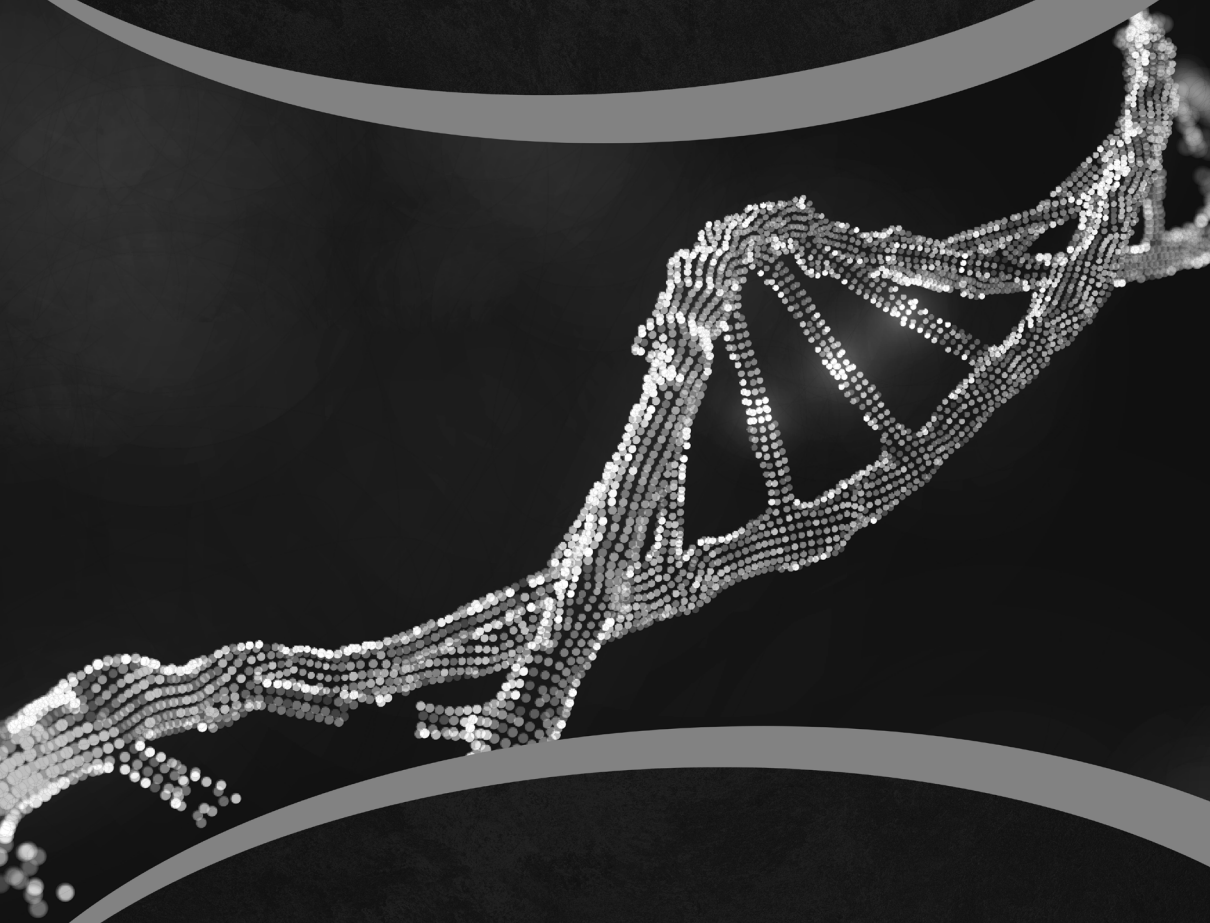


Lais Daiene Cosmoski
(Organizadora)

 **Atena**
Editora

Ano 2021

Condições Teórico-Práticas da Biomedicina no Brasil



Lais Daiene Cosmoski
(Organizadora)

 **Atena**
Editora

Ano 2021

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

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 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.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

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
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^ª Dr^ª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª Ivone Goulart Lopes – Instituto 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
Prof^ª Dr^ª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^ª Dr^ª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^ª Dr^ª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof^ª Dr^ª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^ª Dr^ª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^ª Dr^ª 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 Alfnas

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 Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

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. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

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. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

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 Dra. 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
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^ª Dr^ª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^ª Dr^ª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^ª Dr^ª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Prof^ª Dr^ª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof^ª Dr^ª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Prof^ª Dr^ª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Prof^ª Dr^ª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Prof^ª Dr^ª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof^ª Dr^ª 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. 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. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Aleksandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof^ª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^ª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Prof^ª Dr^ª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^ª Dr^ª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Prof^ª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Prof^ª 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
Prof^ª 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. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
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
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
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 Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR

Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^ª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Ma. Lilians Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^ª Dr^ª Livia 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. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof^ª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Prof^ª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^ª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
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
Prof^ª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Prof^ª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof^ª Dr^ª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Prof^ª 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
Prof^ª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Prof^ª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof^ª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Prof^ª 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

Condições teórico-práticas da biomedicina no Brasil

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Flávia Roberta Barão
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Lais Daiene Cosmosk

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C745 Condições teórico-práticas da biomedicina no Brasil /
Organizadora Lais Daiene Cosmoski. – Ponta Grossa -
PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-964-6

DOI 10.22533/at.ed.646210604

1. Biomedicina. I. Cosmoski, Lais Daiene
(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

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

A coleção “Condições Teórico-Práticas da Biomedicina no Brasil” é uma obra que tem como foco principal a discussão científica através dos artigos que compõe seus capítulos. Esta coletânea abordará de forma interdisciplinar os trabalhos, pesquisas, relatos de casos e/ou revisões que transitam nos vários caminhos da saúde levando em conta patologias que as desencadeiam.

O objetivo foi apresentar de forma organizada e clara estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Os trabalhos abordam a linha de pesquisa relacionando microorganismos e/ou hormônios que desencadeiam patologias secundárias.

Mediante a crise de saúde que enfrentamos é importante atentar ao fato de que alguns microorganismos, além de desenvolverem uma infecção inerente a sua própria doença afetam demais sistemas do nosso organismo, sendo o “gatilho” para que patologias secundárias se iniciem.

Temas como a identificação da molécula de Rosuvastatina Cálcica na concentração por FT-IR, são abordados na coleção, além de interessantes são extremamente úteis e informativos, fundamentam o conhecimento de acadêmicos e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela saúde.

Deste modo a obra Condições Teórico-Práticas da Biomedicina no Brasil apresenta trabalhos bem escritos e fundamentados, tratando de temas já debatidos à algum tempo e também temas atuais como a pandemia causada pelo Covid-19.

A divulgação científica é de importância inegável, por isso estruturas como a da Atena Editora, que oferecem uma plataforma consolidada e confiável deve ser evidenciada.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Lais Daiene Cosmoski

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
IDENTIFICAÇÃO DA MOLÉCULA DE ROSUVASTATINA CÁLCICA NA CONCENTRAÇÃO DE 10 mg. E 5 mg. POR FT-IR	
Antonieta Marques Caldeira Zabeu	
Carlos Dailton Guedes de Oliveira Moraes	
Newton Soares da Silva	
Kumiko Koibuchi Sakane	
DOI 10.22533/at.ed.6462106041	
CAPÍTULO 2	9
POSSIBILIDADES DE INTERVENÇÃO COM CREATINA QUE VÊM SENDO PESQUISADAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	
Junior Rodoi da Silva	
DOI 10.22533/at.ed.6462106042	
CAPÍTULO 3	19
EXAME CITOPATOLÓGICO NA IDENTIFICAÇÃO DAS PRINCIPAIS LESÕES CÉRVICO-VAGINAIS	
Igor Rodrigues da Silva	
Matheus Sousa da Silva	
Guilherme Junio Pinheiro	
Rafaela Ramos	
Eduardo Gomes de Mendonça	
Erica Carine Campos Caldas Rosa	
DOI 10.22533/at.ed.6462106043	
CAPÍTULO 4	34
DIFERENCIAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE LATENTE E ATIVA	
Suellen Elisana Felix Rodrigues Oliveira	
Nayara dos Reis Oliveira	
Núbia Stephen Costa da Luz	
Lissandra Regina Almeida Braz	
Letícia Barbeto Alexandre	
Pâmela Lage Souza	
Larissa Helen Lima Oliver	
DOI 10.22533/at.ed.6462106044	
CAPÍTULO 5	45
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ DESENCADEADA PELO ZIKA VÍRUS E SUA CORRELAÇÃO COM VÍRUS	
Túlio César Ferreira	
Nédima Souza Ramos	
Eduardo Gomes de Mendonça	
Alexandre Pereira dos Santos	
Elane Priscila Maciel	
Beatriz Camargo	
DOI 10.22533/at.ed.6462106045	

CAPÍTULO 6.....	56
A IMPORTÂNCIA DO HORMÔNIO D NO SISTEMA IMUNOLÓGICO FRENTE AO CORONAVÍRUS	
Eduardo Gomes de Mendonça	
Silvia Gomes Rodrigues	
Túlio César Ferreira	
Alexandre Pereira dos Santos	
Elane Priscila Maciel	
Beatriz Camargo	
DOI 10.22533/at.ed.6462106046	
SOBRE O ORGANIZADORA	68
ÍNDICE REMISSIVO.....	69

CAPÍTULO 1

IDENTIFICAÇÃO DA MOLÉCULA DE ROSUVASTATINA CÁLCICA NA CONCENTRAÇÃO DE 10 mg. E 5 mg. POR FT-IR

Data de aceite: 01/04/2021

Antonieta Marques Caldeira Zabeu

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento
São José dos Campos-SP, Brasil
Laboratório de Biologia celular e Tecidual

Carlos Dailton Guedes de Oliveira Moraes

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento
São José dos Campos-SP, Brasil
Laboratório de Biologia celular e Tecidual

Newton Soares da Silva

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento
São José dos Campos-SP, Brasil
Laboratório de Biologia celular e Tecidual

Kumiko Koibuchi Sakane

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento
São José dos Campos-SP, Brasil
Laboratório de Espectroscopia no Infravermelho

RESUMO: Os fármacos da classe das estatinas são amplamente utilizados para a redução e manutenção dos níveis de colesterol; atuam reduzindo os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol. Muitos são os laboratórios que fabricam e comercializam a RC, em apresentações na forma de comprimidos e cápsulas, em concentrações que variam de 5

até 20 mg. de ativo por unidade. Diante disso, o objetivo desta experimentação foi verificar através da Espectroscopia Vibracional no Infravermelho (FT-IR), a identificação do ativo Rosuvastatina Cálcica (RC) em produtos medicamentosos comerciais. As bandas obtidas no espectro vibracional infravermelho foram confrontadas com a literatura de referência em espectroscopia e conclui-se, assim, que esta técnica analítica qualitativa é eficiente para identificação de ativos medicamentosos em formulações farmacêuticas sólidas, tal como os comprimidos.

PALAVRAS - CHAVE: Rosuvastatina Cálcica, Espectroscopia no Infravermelho, identificação.

ABSTRACT: The statin class of drugs are widely used for reduction and maintenance of cholesterol levels; act by reducing the levels of plasma lipoproteins rich in cholesterol. There are many laboratories that manufacture and market CR, in presentations in the form of tablets and capsules, in concentrations ranging from 5 to 20 mg. of assets per unit. Therefore, the objective of this experiment was to verify, through Infrared Vibrational Spectroscopy (FT-IR), the identification of the active Rosuvastatin Calcium (RC) in commercial medicinal products. The vibrational bands in the infrared spectrum obtained were compared with the literature reference spectroscopy and it is concluded, therefore, that this qualitative analytical technique is efficient for identification of active drug in solid pharmaceutical formulations such as tablets.

KEYWORDS: Rosuvastatin Calcium, Infrared Spectroscopy, identification.

INTRODUÇÃO

As Estatinas são fármacos utilizados na redução e manutenção dos níveis de colesterol circulante no sangue. Seu modo de ação é na redução das lipoproteínas plasmáticas que são ricas em colesterol; atuam sobre a enzima HMG-CoA redutase (hidroximetilglutaril-CoA redutase), bloqueando a conversão do HMG-CoA em ácido mevalônico que é precursor na biossíntese de colesterol (CHENG, 2004, CHODICK, 2010). Dentre as estatinas, a Rosuvastatina Cálcica (RC) é a estatina sintética mais utilizada atualmente, pois ela provoca uma redução evidente do nível de LDL em comparação com outras drogas do grupo das estatinas (RIESEN, 2006). Muitos são os laboratórios que fabricam e comercializam a RC, em apresentações na forma de comprimidos e cápsulas, em concentrações que variam de 5 até 20 mg. de ativo por unidade, entre medicamentos referência e genéricos. Diante disso, o objetivo desta experimentação foi verificar através da Espectroscopia Vibracional no Infravermelho, a identificação do ativo RC em produtos medicamentosos comerciais, comparando as principais bandas obtidas através desta técnica com atribuições relatadas na bibliografia.

METODOLOGIA

Para este estudo foram utilizados dois medicamentos, na forma farmacêutica de comprimidos não revestidos, com concentrações de 10 mg (Trezor® - Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A) e 5 mg (Genérico). de Rosuvastatina Cálcica, adquiridos no comércio local, sem necessidade de receita médica, uma vez que não são medicamentos de uso controlado. O equipamento utilizado foi o Espectrofotômetro infravermelho Spectrum Two da PerkinElmer. A aquisição dos espectros foi realizada no intervalo espectral de 4000 a 450 cm^{-1} , sendo realizado à calibração do equipamento. Foi retirado o espectro das amostras com 32 varreduras para cada, apresentando resolução espectral de 4 cm^{-1} . As bandas obtidas no espectro vibracional infravermelho foram confrontadas com a literatura de referência em espectroscopia e com resultados de outros autores, já publicados; com o objetivo de verificar a presença de bandas características da RC.

RESULTADOS

O espectro de FT-IR obtidos das amostras analisadas de RC de 10 e 5 mg, mostrados na figura 1 e 2; revelam-se idênticos, variando a intensidade dos picos e apresentando picos característicos em conformidade com a literatura (SILVERSTEIN) (Tabela 1.)

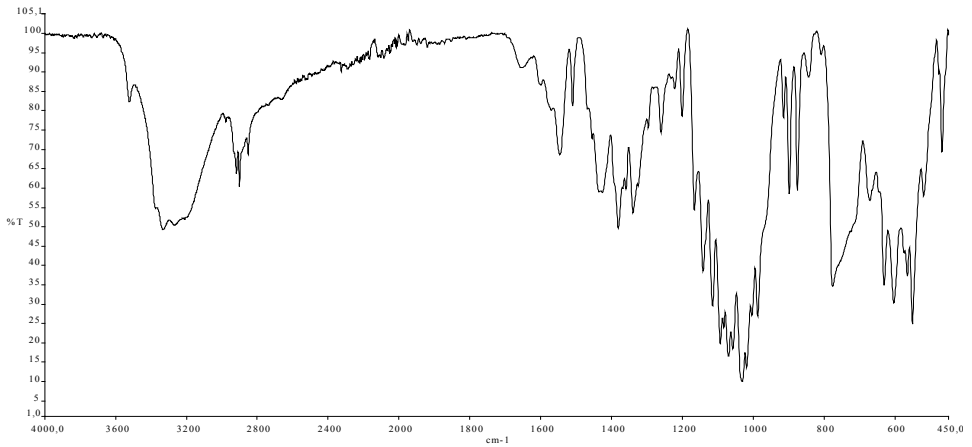


Figura 1. Espectro Vibracional Infravermelho da RC 10 mg. (Trezor®)

Fonte: (Autor)

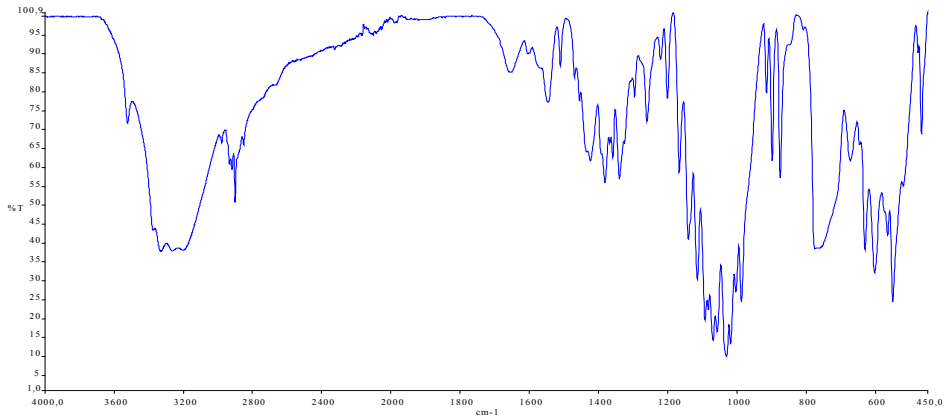


Figura 2. Espectro Vibracional Infravermelho da RC 5 mg. (Genérico)

Fonte: (autor)

Concentração das amostras	Pico de frequência (cm ⁻¹)	Identificação da ligação	Modo Vibracional
10 mg.	3522	Presença de amina primária NH	Deformação angular simétrica do grupo amina, presença de anel aromático.
5 mg.	3522		
10 mg.	3333	Ligação OH	Estiramento simétrico do grupo OH
5 mg.	3329		
10 mg.	2900 a 2977	Ligação CH ₂	Estiramento simétrico do Grupo CH ₂
5 mg.	2900 a 2977		
10 mg.	1658	Ligação C=O	Estiramento angular e deformação angular simétrica do grupo carbonila
5 mg.	1651		
10 mg.	1456	Ligação C=C	Estiramento angular simétrico e assimétrico
5 mg.	1455		
10 mg.	1380 e 1359	Ligação C-C	Deformação angular no plano, presença de anel aromático.
5 mg.	1381 e 1359		
10 mg.	1166 e 1115	Ligação C-C	Estiramento angular e deformação angular fora do plano.
5 mg.	1166 e 1115		
10 mg.	1057	Ligação NH	Estiramento angular do grupo amina
5 mg.	1057		
10 mg.	1425	Ligação CH, presença de anel aromático.	Deformação angular, presença de anel aromático.
5 mg.	1423		
10 mg.	776 e 551	Composto alifático, ligação C-F	Estiramento angular Deformação angular simétrica e assimétrica do grupo CH
5 mg.	774 e 551		

Tabela 1. Modos vibracionais e atribuições observadas nos espectros de RC de 10 e 5 mg.

Fonte: Elaborado pelo autor

DISCUSSÃO

A espectroscopia de infravermelho de transformada de Fourier (FT-IR) é uma técnica bem estabelecida, que têm sido ferramenta inestimável para químicos há mais de 15 anos. Quando a molécula absorve a luz, pode ocorrer em seu modo de vibração uma mudança do momento de dipolo elétrico. A absorção da luz infravermelha devido à excitação do nível de energia vibracional para um nível de energia mais elevado fornece informações sobre a estrutura molecular e as interações moleculares. (MUDUNKOTUWA et al., 2014). A técnica de FT-IR pode ser utilizada para identificação de diferentes moléculas químicas, de tecidos biológicos e plantas. É uma técnica rápida, de baixo custo, de característica qualitativa (FORATO, 2010).

Para atender as exigências da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), órgão regulamentador de produtos farmacêuticos; a indústria busca diferentes ferramentas para o controle de qualidade de seus produtos, principalmente para garantir a qualidade e caracterização química dos princípios ativos dos medicamentos comercializados. Os testes, para controle de qualidade de medicamentos, devem ser eficazes e rápidos, fornecendo informações relevantes qualitativas e quantitativas do ativo analisado. A robustez de um método analítico é a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos seus parâmetros analíticos, indicando a confiança do método no uso rotineiro (ANVISA, 2003). Dessa maneira a espectroscopia vibracional no infravermelho, tem se mostrado como uma técnica viável, eficiente e rápida, na identificação de ativos medicamentosos dentro do controle de qualidade da indústria farmacêutica; capaz de identificar e caracterizar um ativo rapidamente (GOMES, 2008). Como qualquer técnica espectroscópica, ocorre a interação da radiação, no caso à infravermelha, e há um acoplamento do campo elétrico oscilante da vibração molecular e o da radiação incidente. A faixa de radiação de interesse no FT-IR, encontra-se compreendida na região de 4000 a 400 cm^{-1} (CANTOR, 1980). Resumidamente a espectroscopia vibracional no infravermelho vai estudar a interação causada pela radiação eletromagnética com a matéria, sendo possível então determinar os níveis vibracionais de energia dos átomos e das moléculas, permitindo assim sua identificação.

A molécula de RC apresenta estrutura geométrica (Figura 3.) com 357 modos vibracionais ativos no espectro infravermelho, com fórmula molecular $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{CaF}_2\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2$. As ligações químicas entre os átomos de RC são CH; C-C; C=C-; C=O; OH; NH apresentando o espectro vibracional desta molécula.

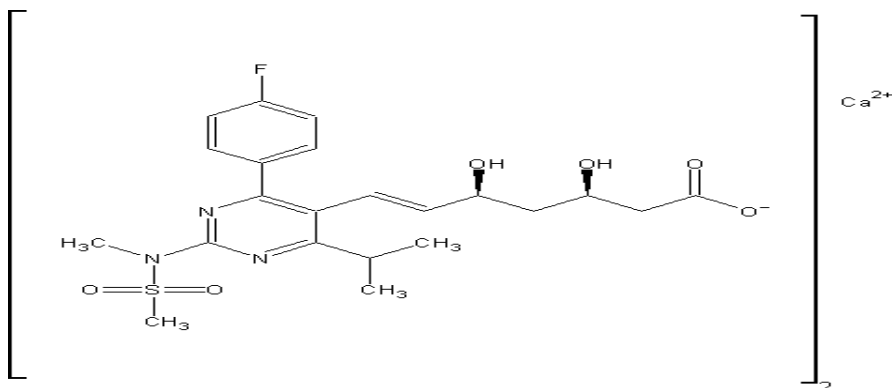


Figura 3. Estrutura química da Rosuvastatina Cálcica

Fonte: (ANGELO, 2016)

A técnica de FT-IR permite avaliar a molécula de um princípio ativo medicamentoso mesmo ele estando misturado com outras substâncias, tal como os veículos inertes das formulações farmacêuticas; isso vai ao encontro com as observações feitas nesta experimentação de identificação da RC em comprimidos comerciais (DESHMUKH, 2013; PONNURAJ, 2015; SALIH, 2013).

Para identificação das bandas características que identificam o ativo RC, a nossa análise concentrou-se nas regiões espectrais compreendidas entre 3500 á 3100 cm^{-1} , 2917 á 2900 cm^{-1} , 1700 á 1500 cm^{-1} , 1450 á 1300 cm^{-1} , 1200 á 900 cm^{-1} e 850 á 550 cm^{-1} . São picos característicos de estiramento da ligação NH (anel aromático) e ligação C = O na região de 3316 cm^{-1} e 1600 cm^{-1} , respectivamente (KAMBLE, 2014). Observamos picos característicos compreendidos entre 3500 á 3300 cm^{-1} que sugere estiramento simétrico do grupo OH. Para as bandas compreendidas em 2917 á 2900 cm^{-1} , sugere a ocorrência de deformação angular simétrica do grupo amina primária NH; que também sugere banda analítica em 1057 cm^{-1} ; e o estiramento simétrico do grupo CH_3 . Em 1600 cm^{-1} estiramento angular e deformação simétrica do grupo carbonila. Entre 1450 e 1300 estiramento angular simétrico e assimétrico e deformação angular no plano com presença de anel aromático e representa a vibração assimétrica para S = O. Em bandas compreendidas de 1200 á 1100 cm^{-1} observa – se, na ligação C-C estiramento angular e deformação angular fora do plano. Em bandas compreendidas entre 770 á 550, na ligação C-F, sugere a atribuição para composto alifático, com estiramento angular simétrica e assimétrica tipo *rocking* e respiração do anel benzeno. (SALIH, 2013, HIRPARA, 2018).

Ainda, mesmo não sendo o objetivo desta pesquisa, as diferentes substâncias químicas presentes na amostra, denominadas como veículos na formulação farmacêutica, tiveram picos espectrais, mas que não foram avaliados e não foram feitas quaisquer atribuições. As principais bandas características da RC foram observadas e confirmadas com os achados por outros autores, que utilizaram a mesma técnica analítica.

CONCLUSÃO

O presente estudo teve o objetivo de identificar a presença do ativo Rosuvastatina cálcica, em comprimidos comerciais de 5 e 10 mg, através da espectroscopia vibracional no infravermelho (FT-IR), comparando as bandas analíticas obtidas com dados já publicados. É possível concluir, assim, que esta técnica analítica qualitativa é eficiente para identificação de ativos medicamentosos em formulações farmacêuticas sólidas, tal como os comprimidos.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi apoiado financeiramente pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

ÂNGELO, Marilene Lopes et al. Análise químico-farmacêutica de Rosuvastatina cálcica comprimido e cápsula. 2016.

CANTOR, C. R.; SCHIMMEL, P. R. *Biophysical Chemistry*, Part 1, ch. 2, 5, part 3, ch. 17, 20, 21. 1980.

CHENG, Judy WM. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. **Clinical therapeutics**, v. 26, n. 9, p. 1368-1387, 2004.

CHODICK, Gabriel et al. Persistence with statins and onset of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. **PLoS medicine**, v. 7, n. 9, p. e1000336, 2010.

DESHMUKH, P. K. Dissolution enhancement of rosuvastatin calcium by liquisolid compact technique. **Journal of pharmaceutics**, v. 2013, 2013.

FORATO, Lucimara Aparecida et al. A Espectroscopia na região do Infravermelho e algumas aplicações. **Embrapa Instrumentação-Documents (INFOTECA-E)**, 2010.

GOMES, Fabio Pereira. **Validação de métodos para análise de estatinas em medicamentos**. 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

HIRPARA, Mukundkumar Rameshbbhai et al. Long circulating PEGylated-chitosan nanoparticles of rosuvastatin calcium: Development and in vitro and in vivo evaluations. **International journal of biological macromolecules**, v. 107, p. 2190-2200, 2018.

KAMBLE, Pavan Ram; SHAIKH, Karimunnisa Sameer; CHAUDHARI, Pravin Digambar. Application of liquisolid technology for enhancing solubility and dissolution of rosuvastatin. **Advanced pharmaceutical bulletin**, v. 4, n. 2, p. 197, 2014.

KUMAR, Pal Tapas; MISHRA, Jayita; PODDER, Abhishekh. Design, fabrication and evaluation of rosuvastatin pharmacosome-a novel sustained release drug delivery system. **World Health Organization (WHO) et al. General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver applications. Accessed November**, v. 23, p. 2009, 2009.

PONNURAJ, Ramkumar et al. Formulation and characterization of rosuvastatin calcium nanoparticles. **Indo Am. J. Pharm. Res.**, v. 5, p. 767-779, 2015.

RAJKONDWAR, Vishal V.; MAINI, Pramila; VISHWAKARMA, Monika. Characterization and method development for estimation and validation of Rosuvastatin Calcium by UV-visible spectrophotometry. **Int J Theoret Appl Sci**, v. 1, p. 48-53, 2009.

RIESEN, Walter F. Statins: Are They All the Same?. **Current Drug Therapy**, v. 1, n. 2, p. 157-172, 2006.

SALIH, Omar S.; SAMEIN, Laith H.; ALI, Wedad K. Formulation and in vitro evaluation of rosuvastatin calcium niosomes. **Int J Pharm Pharm Sci**, v. 5, n. 4, p. 525-535, 2013.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 7a edição. **Livros Técnicos e Científicos Editora, Rio de Janeiro**, 2006.

TEJERINA, González; LITZI, Karina. **Validação de métodos para análise de estatinas em medicamentos por cromatografia líquida de alta eficiência e eletroforese capilar**. 2011. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

CAPÍTULO 2

POSSIBILIDADES DE INTERVENÇÃO COM CREATINA QUE VÊM SENDO PESQUISADAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de aceite: 01/04/2021

Data de submissão: 27/01/2021

Junior Rodoi da Silva

Graduando de Biomedicina, Centro
Universitário São Francisco de Barreiras –
UNIFASB
Barreiras – Bahia
<http://lattes.cnpq.br/4309421132444689>

RESUMO: A creatina é um suplemento que vem sendo cada vez mais usado e estudado, principalmente para ganho de massa muscular. O objetivo dessa pesquisa foi averiguar na literatura para que fins vem sendo pesquisado o uso de creatina. Foi realizado uma revisão sistemática utilizando o método de PICO para a questão de investigação e formando um protocolo de investigação para uma busca minuciosa. Com isso, foi obtido um total de 29 artigos, sendo 22 de casos clínicos, os quais foram analisados. Com a pesquisa observou-se que a creatina vem sendo estudada para vários fins, inclusive como terapêutica, e que vem alcançando resultados promissores, mas que ainda há espaço para novas pesquisas.

PALAVRAS - CHAVE: Creatina; nutrição; toxicidade; massa muscular; patologia.

POSSIBILITIES OF CREATINE INTERVENTION THAT ARE BEING RESEARCHED: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Creatine is a supplement that has been increasingly used and studied, especially for muscle mass gain. The purpose of this research was to find out in the literature for what purposes the use of creatine has been researched. A systematic review was carried out using the PICO method for the investigation question and forming an investigation protocol for a thorough search. Thus, a total of 29 articles were obtained, 22 of which were clinical cases, which were analyzed. With the research it was observed that creatine has been studied for several purposes, including as a therapeutic, and that it has been achieving promising results, but that there is still room for further research.

KEYWORDS: Creatine; nutrition; toxicity; muscle mass; pathology.

1 | INTRODUÇÃO

Assiduamente praticantes de atividades físicas buscam para fins ergogênicos a suplementação de creatina (CR) a fim de melhorar seu desempenho (PANTA; FILHO, 2015). Descoberta em 1832 pelo francês Michel Eugene Chevreul após relatar um novo constituinte orgânico na carne (BONILLA; MORENO, 2015), a CR é um ácido orgânico nitrogenado encontrado principalmente em carnes pela dieta ou sintetizado pelo corpo no fígado, rins ou pâncreas através dos aminoácidos

arginina, glicina e metionina (PADILHA *et.al.*, 2017; VEGA; HUIDOBRO, 2019).

Um adulto que pesa 70 kg possui cerca de 120 g de CR, sendo que 95% são encontrados nos músculos (33% na forma natural e 67% na forma de fosfocreatina) e 5% nos rins, fígados, cérebro, células epiteliais, retina e testículos. Uma dieta diária de carne rende 1 g e o fígado sintetiza cerca de 2 g de CR em 24 horas. Cerca de 1 a 3% da creatina é transformada diariamente de forma irreversível e constante em creatinina, que vai para o sangue, é filtrada nos glomérulos e excretada pela urina (BONILLA; MORENO, 2015; VEGA; HUIDOBRO, 2019).

Em função dos seus efeitos no desempenho físico, a CR tornou-se uma substância requerida por atletas amadores, profissionais e olímpicos (PADILHA *et.al.*, 2017), e se popularizou no esporte durante os Jogos Olímpicos de 1992 em Barcelona, quando um atleta deu relevância ao uso da CR ao ganhar medalha de ouro nos 100 metros rasos (PANTA; FILHO, 2015).

A adenosina trifosfato (ATP) ao reagir com a CR por meio da enzima creatinase no músculo esquelético forma adenosina difosfato (ADP) e fosfocreatina. A fosfocreatina é uma molécula que permanece no músculo formando um reservatório de energia para futuras necessidades. Há indícios de que a quantidade de CR armazenada nos músculos é uma condição limitante no desempenho e desse modo a suplementação de CR pode ser útil em aumentar a ressíntese de ATP em até 30% (VEGA; HUIDOBRO, 2019).

Quando a CR cristaliza a partir da água como prismas monoclinicos (uma molécula de água por uma de creatina), ela forma a creatina monohidratada, um suplemento dietético comumente usado por praticantes de atividades físicas. Alguns dos fundamentos metabólicos que elucidam os efeitos positivos da CR ainda permanecem pouco conhecidos (BONILLA; MORENO, 2015). Contudo, desde que a suplementação obteve notoriedade e seu uso teve uma crescente, principalmente por atletas, levantou-se questionamentos quanto a seus efeitos colaterais, sobretudo na função renal (VEGA; HUIDOBRO, 2019).

Recentemente a CR também tem recebido atenção na área médica, particularmente por manifestar efeitos terapêuticos em miopatias e doenças neurodegenerativas provocadas por diferentes patologias. Pesquisas demonstraram que a suplementação de CR pode aumentar a força e massa magra de pacientes com distrofia muscular, entre outros efeitos significativos que também foram encontrados (PADILHA *et.al.*, 2017).

Desse modo, o objetivo desse estudo foi verificar na literatura as finalidades para quais a suplementação de creatina vem sendo pesquisada, se para praticantes de atividades físicas, pessoas adoentadas ou para comprovar efeitos positivos e/ou adversos já pesquisados anteriormente ou não.

2 | METODOLOGIA

A pesquisa de índole quali-quantitativa buscou artigos completos que apresentavam

como característica principal o uso de CR de maneira suplementar. Foram utilizados os artigos científicos publicados de 2015 a 2020 que constavam nas bases de dados LILACS, SciELO, Cochrane Library e Periódicos Capes. Como descritor para a busca foi usado creatina e *creatine*, conforme consta no Descritor em Ciências da Saúde (DeCS) e o operador *AND* para associar os dois descritores.

O estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura e para formular a questão da pesquisa foi utilizado o método de PICO, que se baseia na população, intervenção, comparação e desfecho. Para buscar de forma efetiva artigos que correspondem ao objetivo do estudo foi montado um protocolo de investigação conforme demonstrado na tabela 1. A busca e análise dos artigos foi realizada entre outubro e dezembro de 2020.

Questão de investigação	População: Pesquisas sobre creatina.	Intervenção: Uso de creatina como suplementação.	Comparação: Entre os estudos.	Desfecho: Resultados obtidos com a suplementação da creatina.
Bases de dados	LILACS	SciELO	Cochrane Library	Periódico Capes
Critérios de inclusão	Artigos publicados nos últimos 5 anos.	Artigos completos relacionados a área da saúde.	Publicados nos idiomas português, inglês e espanhol.	Como assunto principal o uso de creatina suplementar.
Critérios de exclusão	Artigos publicados anteriormente a 2015.	Resumos, TCC, monografias, teses e relatos de caso.	Não atendem a questão de investigação.	Não estejam relacionados a área da saúde e a creatina.

Tabela 1: Protocolo de investigação

Fonte: Autor

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a formulação do protocolo e da questão de investigação foi realizada a pesquisa nas bases de dados. A aplicação da metodologia resultou na seleção de 29 artigos, conforme a tabela 2, sendo 22 de ensaio clínico (19 com humanos e 3 com ratos) e 7 de revisão da literatura. Subsequentemente foi analisado os artigos de ensaio clínico.

Critérios de inclusão e exclusão	LILACS	SciELO	Cochrane	Periódico
			Library	Capes
Descriptor creatina AND creatine, idioma, data de publicação, artigos completos.	26	154	1354	339
Leitura do título, relação com a questão de investigação.	2	5	49	21
Leitura do resumo, artigos que se repetiam, falta de resultados, leitura do artigo completo.	2	5	14	8

Tabela 2: Seleção dos artigos

Fonte: Autor

Dos artigos de casos clínicos encontrados, um foi realizado com mulheres (LOBO *et.al.* 2015), três com ratos em laboratório (BARACHO *et. al.* 2015; FLORES *et. al.* 2018; MARZUCA-NASSR *et. al.* 2019), cinco com pessoas saudáveis (ARAZI *et. al.* 2015; MELO, ARAÚJO, REIS. 2016; PEREIRA *et. al.* 2015; PINTO *et. al.* 2016; TURNER, BYBLOW, GANT. 2015), seis com praticantes de alguma forma de atividade física (MILLS *et. al.* 2020; RAHIMI *et. al.* 2015; SIMPSON *et. al.* 2019; VIEIRA *et. al.* 2016; WANG *et.al.* 2019; ZANELLI *et. al.* 2015) e sete com enfermos (AMORIM *et. al.* 2018; DOVER *et. al.* 2020; HERSCH *et. al.* 2017; JATOI *et. al.* 2017; KIEBURTZ *et. al.* 2015; MARINE *et. al.* 2020; WILKINSON *et. al.* 2016), conforme demonstrado no gráfico 1.

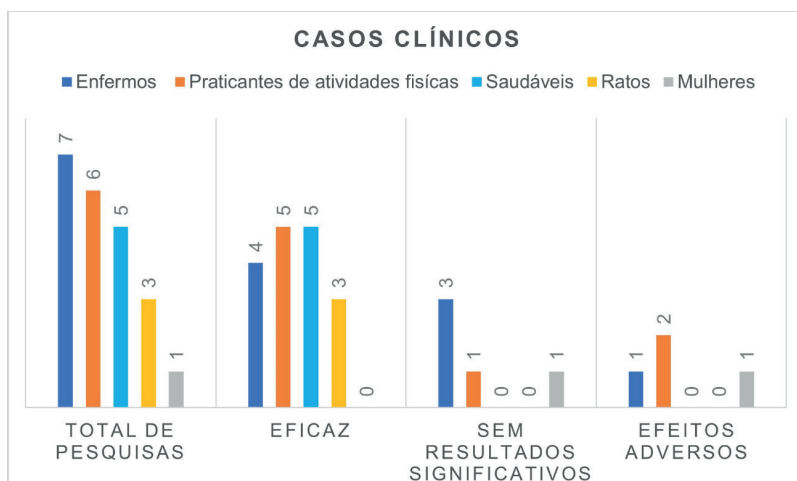


Gráfico 1: Divisão por grupos dos casos clínicos

Fonte: autor

LOBO *et. al.* (2015) encontraram limitações no seu estudo sobre o uso da creatina (CR) para saúde óssea, massa magra e função muscular em mulheres idosas em pós menopausa, entre elas a falta de medição da creatina tecidual e a baixa dosagem diária de CR. Nos estudos com ratos em laboratório, BARACHO *et. al.* (2015) demonstraram em sua pesquisa que o uso de CR em doses baixas e por período curto não causam danos na função renal e hepática, enquanto FLORES *et. al.* (2018) e MARZUCA-NASSR *et. al.* (2019) encontraram efeitos positivos na musculatura, efeitos hormonais e/ou efeitos que levam a uma melhor condição física. Os estudos com pessoas saudáveis realizados por MELO, ARAÚJO e REIS (2016) e por PINTO *et. al.* (2016) demonstraram efeitos positivos na condição física. ARAZI *et. al.* (2015) acharam na concentração plasmática um aumento de testosterona e diminuição de cortisol com suplementação de CR e a prática de musculação. PEREIRA *et. al.* (2015) demonstraram que a suplementação de CR **não causa câncer**, enquanto TURNER, BYBLOW e GANT (2015) estudaram o uso da suplementação de CR na função neural durante o déficit de oxigênio e alcançaram resultados significativos da CR como suplemento neuro protetor.

MILLS *et. al.* (2020), WANG *et. al.* (2018), ZANELLI *et. al.* (2015) encontraram resultados significativos nos seus estudos para condição física e massa muscular, em contra partida VIEIRA *et. al.* (2016) não encontraram dados relevantes em seu estudo para o uso suplementar da CR. Ainda no grupo de praticantes de atividades físicas, SIMPSON *et. al.* (2019) estudaram os efeitos da CR nas vias aéreas de atletas e constataram que pode haver reações adversas, principalmente naqueles com sensibilidades alérgicas. Já RAHIMI *et. al.* (2015) obtiveram resultados positivos na diminuição da apoptose induzida pelo exercício.

No grupo de enfermos, quando relacionados às doenças que compreendem o sistema muscular, a maioria teve resultados significativos. DOVER *et. al.* (2020) estudaram o uso da CR para dermatomiosite juvenil (DMJ) e obtiveram resultados positivos no metabolismo muscular. WILKINSON *et. al.* (2016) encontraram resultados no aumento de massa magra para artrite reumatoide (AR), AMORIM *et. al.* (2018) obtiveram melhoramento da força muscular em pacientes com lesão medular, MARINE *et. al.* (2020) tiveram êxito ao estudar o uso da suplementação da CR em pacientes em hemodiálise (HD) para atenuar a perda de massa corporal magra e o escore de desnutrição inflamação, enquanto JATOI *et. al.* (2017) não tiveram dados relevantes para síndrome de anorexia ou perda de peso no câncer. HERSCH *et. al.* (2017) que estudaram o uso da CR para sintomas precoce da doença de Huntington e KIEBURTZ *et. al.* (2015) que estudaram o uso para doença de Parkinson também não obtiveram resultados significativos durante suas pesquisas.

De todos os trabalhos que não tiveram resultados significativos, somente os participantes da pesquisa de VIEIRA *et. al.* (2016) realizavam atividades físicas, contudo eles eram de um grupo limitado a uma academia, o que impossibilita uma melhor comparação para gerar dados mais relevantes. Dos demais trabalhos sem resultados

positivos, apenas um era relacionado ao sistema muscular. Também foi possível encontrar poucos efeitos adversos, sendo que parte deles eram gastrointestinais e nem um caso grave foi mencionado.

Grande parte das pesquisas no procedimento designou para os integrantes, por pelo menos um dia, uma dose superior a 5 g de CR. Sendo que em alguns estudos os protocolos de suplementação eram inicialmente com doses mais altas (cerca de 20 g de CR) e após doses de manutenção (cerca de 3 g de CR). Em relação a prática de exercícios durante às pesquisas, o número também foi superior para os que praticavam alguma forma de atividade física, podendo ser leve ou pesada, a depender metodologia aplicada.

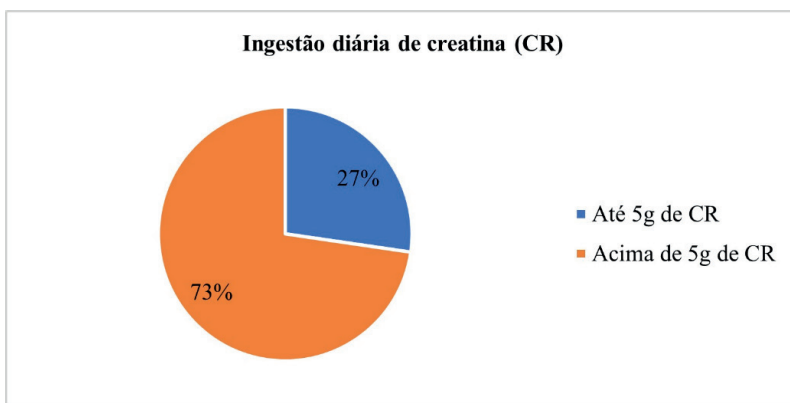


Gráfico 2: Ingestão diária de creatina durante o período da pesquisa

Fonte: autor

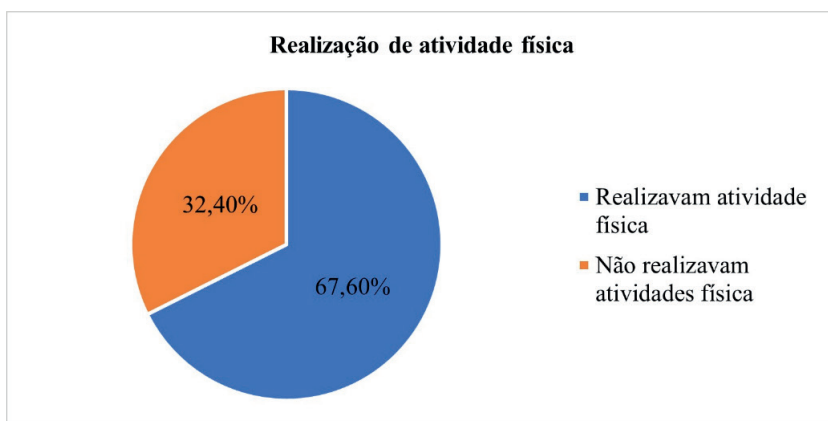


Gráfico 3: Pratica de alguma forma de atividade física durante a pesquisa

Fonte: autor

A duração das pesquisas em sua maioria foi de curto prazo, sendo que apenas seis delas passaram de três meses com a intervenção do uso da creatina, conforme gráfico 4.

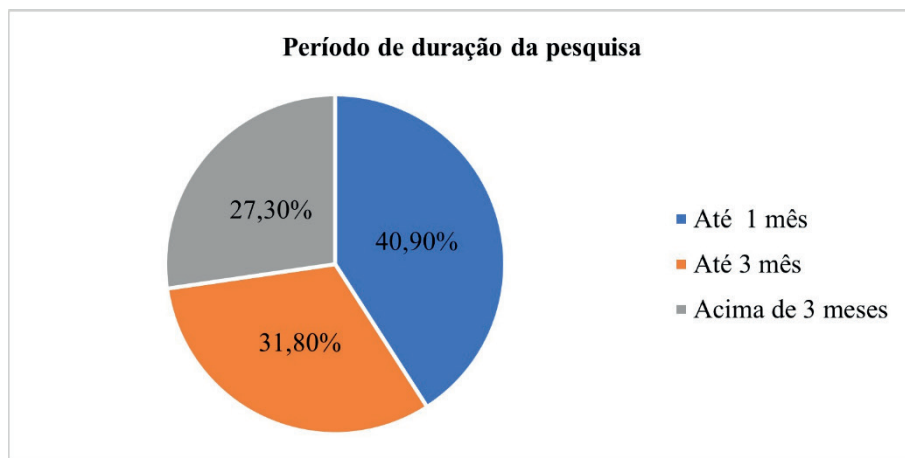


Gráfico 4: Período de intervenção do uso da creatina

Fonte: autor

A prevalência dos estudos era relacionada ao sistema muscular, para ganho de massa magra, melhoramento de condição física e aumento de resistência muscular/física. As pesquisas também relataram efeitos hormonais e neurais positivos do uso da CR e apontaram eficácia como neuro protetor, o que pode ter levado HERSCH *et.al.* (2017) e KIEBURTZ *et. al.* (2015) a pesquisarem a possibilidade do uso da CR para Huntington e Parkinson respectivamente, além do fator de encontrarmos CR no cérebro. Os estudos demonstraram que o uso da CR de maneira adequada e com acompanhamento nutricional não causa danos na função hepática e renal.

4 | CONCLUSÃO

A pesquisa na literatura revelou que existem diversos estudos para tratamentos de patologias com a suplementação de creatina, principalmente em doenças que afetam o sistema muscular e neurológico. A partir da análise dos protocolos de uso da creatina podemos constatar que, quando consumida de forma adequada, os efeitos colaterais são mínimos, como também não causam danos a função renal ou hepática.

O foco principal das pesquisas em uma primeira análise é para performance de atletas, nos ganhos de massa magra, condição física e resistência muscular. Existem poucos estudos com grupos específicos de mulher, o que pode estar relacionado a uma questão hormonal.

Embora haja um bom número de pesquisas para uso da creatina, ainda há bastante espaço para se estudar, sobretudo para doenças que se associam ao sistema muscular, onde se obtém melhores resultados para o uso da creatina. Uma possibilidade de se obter melhores resultados pode ser o uso da creatina por um período maior associada a realização de exercícios e com uma dosagem adequada a necessidade do objetivo da investigação.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece a sua vó Terezinha Marquetti Cela, que foi sua inspiração para início e conclusão da pesquisa e que agora descansa em paz.

REFERÊNCIAS

AMORIM, Samuel *et. al.* **Creatine or vitamin D supplementation in individuals with a spinal cord injury undergoing resistance training: A doubleblinded, randomized pilot trial.** J Spinal Cord Med. Julho de 2018; 41 (4): 471-478.

ARAZI, H. *et. al.* **Effects of short term creatine supplementation and resistance exercises on resting hormonal and cardiovascular responses.** Sci sports, 2015.

BARACHO, Nilo Cesar do Vale *et. al.* **Study of renal and hepatic toxicity in rats supplemented with creatine.** Acta Cirúrgica Brasileira - Vol. 30 (5) 2015 – 313.

BONILLA, Diego A.; MORENO, Yurany. **Molecular and metabolic insights of creatine supplementation on resistance training.** Rev. Colomb. Quim. 2015, 44 (1), 11-18.

COQUEIRO, Audrey Yule *et. al.* **Creatina como antioxidante em estados metabólicos envolvendo estresse oxidativo.** Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício, São Paulo. v.11. n.64. p.128-137. Jan./Fev. 2017.

DOVER, Saunya *et. al.* **The effect of creatine supplementation on muscle function in childhood myositis: A randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility study.** The Journal of Rheumatology, agosto de 2020.

FLORES, Carlos Eduardo Haar *et. al.* **A suplementação de creatina aumenta a expressão do receptor do igf-1 em tecido muscular de ratos wistar treinados com exercício intervalado de alta intensidade.** Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo. v. 12. n. 72. p.517-527. Jul./Ago. 2018.

HERSCH, Steven M. *et. al.* **The CREST-E study of creatine for Huntington disease: A randomized controlled trial.** Neurology. 8 de agosto de 2017; 89 (6): 594–601.

JATOI, A. *et. al.* **A double-blind, placebo-controlled randomized trial of creatine for the cancer anorexia/weight loss syndrome (N02C4): an Alliance trial.** Annals of Oncology 28: 1957–1963, 2017.

KIEBURTZ, Karl *et. al.* **Effect of Creatine Monohydrate on Clinical Progression in Patients With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2015 Feb 10;313(6):584-93.

LOBO, Daniel Medeiros *et. al.* **Effects of long-term low-dose dietary creatine supplementation in older women.** Experimental Gerontology 70 (2015) 97–104.

MARINE, Ana Clara B. *et. al.* **Short-Term Creatine Supplementation May Alleviate the Malnutrition-Inflammation Score and Lean Body Mass Loss in Hemodialysis Patients: A Pilot Randomized Placebo-Controlled Trial.** J Parenter Nutr Enteral. Julho de 2020; 44 (5): 815-822.

MARZUCA-NASSR, G.N. *et. al.* **Short-term creatine supplementation changes protein metabolism signaling in hindlimb suspension.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2019) 52(10): e8391.

MELO, Aline Laureano; ARAÚJO, Valberio Cândido; REIS, Washington Almeida. **Efeito da suplementação de creatina no treinamento neuromuscular e composição corporal em jovens e idosos.** Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo. v. 10. n. 55. p.79-86. Jan./Fev. 2016.

MILLS, Soctty *et. al.* **Effects of Creatine Supplementation during Resistance Training Sessions in Physically Active Young Adults.** Nutrients 2020, 12, 1880.

PADILHA, Camila Souza *et. al.* **Oral creatine supplementation attenuates muscle loss caused by limb immobilization: a systematic review.** Fisioter. Mov., Curitiba, v. 30, n. 4, p. 831-838, Oct./Dec. 2017.

PANTA, Regiane; FILHO, José Nunes da Silva. **Efeitos da suplementação de creatina na força muscular de praticantes de musculação: uma revisão sistemática.** Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo. v. 9. n. 54. p.518-524. Nov./Dez. 2015.

PEREIRA, Renato Tavares dos Santos *et.al.* **Can creatine supplementation form carcinogenic heterocyclic amines in humans?** J Physiol 593.17 (2015) pp 3959–3971.

PINTO, Camila Lemos *et. al.* **Impact of creatine supplementation in combination with resistance training on lean mass in the elderly.** Revista de Cachexia, Sarcopenia e Músculo, 7: 413– 421, 2016.

RAHIMI, Rahman *et. al.* **Effects of creatine monohydrate supplementation on exercise-induced apoptosis in athletes: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study.** J Res Med Sci . Agosto de 2015; 20 (8): 733–738.

SIMPSON, A. J. *et. al.* **Effect of Creatine Supplementation on the Airways of Youth Elite Soccer Players.** Med. Sci. Sports Exerc., Vol. 51, No. 8, pp. 1582–1590, 2019.

TURNER, Clare E.; BYBLOW, Winston D.; GANT, Nicholas. **Creatine Supplementation Enhances Corticomotor Excitability and Cognitive Performance during Oxygen Deprivation.** J Neurosci . 28 de janeiro de 2015; 35 (4): 1773–1780.

VEGA, Jorge; HUIDOBRO E., Juan Pablo. **Efectos en la función renal de la suplementación de creatina con fines desportivos.** Rev Med Chile 2019; 147: 628-633.

VIEIRA, Tiago Henrique Maran *et. al.* **Pode a suplementação da creatina melhorar o desempenho no exercício resistido?** Revista Brasileira de Nutrição Esportiva, São Paulo. v. 10. n. 55. p.3-10. Jan./Fev. 2016.

WANG, Chia-Chi *et.al.* **Effects of 4-Week Creatine Supplementation Combined with Complex Training on Muscle Damage and Sport Performance.** Nutrientes. Novembro de 2018; 10 (11): 1640.

WILKINSON, Thomas J. *et. al.* **Can Creatine Supplementation Improve Body Composition and Objective Physical Function in Rheumatoid Arthritis Patients? A Randomized Controlled Trial.** Arthritis Care & Research. Vol. 68, No. 6, June 2016, pp 729–737.

ZANELLI, José Carlos Sales *et. al.* **Creatina e treinamento resistido: efeito na hidratação e massa corporal magra.** Rev Bras Med Esporte – Vol. 21, No 1 – Jan/Fev, 2015.

CAPÍTULO 3

EXAME CITOPATOLÓGICO NA IDENTIFICAÇÃO DAS PRINCIPAIS LESÕES CÉRVICO-VAGINAIS

Data de aceite: 01/04/2021

Data de submissão: 08/03/2021

Igor Rodrigues da Silva

Graduado em Biomedicina
Centro Universitário Icesp
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/8497460583475813>

Matheus Sousa da Silva

Graduado em Biomedicina
Centro Universitário Icesp
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/8848644344617432>

Guilherme Junio Pinheiro

Farmacêutico. Mestre.
Docente dos cursos de Graduação em
Farmácia e Biomedicina do Centro Universitário
ICESP.
<http://lattes.cnpq.br/1757763265108598>

Rafaela Ramos

Biomédica. Mestra em Gerontologia. Docente
dos Cursos de Graduação em Biomedicina do
Centro Universitário Icesp.
<http://lattes.cnpq.br/3814750475387972>

Eduardo Gomes de Mendonça

Bioquímico. Bioquímica Agrícola pela
Universidade Federal de Viçosa. Docente
e Coordenador do Curso de Graduação em
Biomedicina.
<http://lattes.cnpq.br/8989382342757236>

Erica Carine Campos Caldas Rosa

Bióloga. Mestra em Ciências Genômicas e
Biotecnologia. Doutora em Ciências da Saúde
pela Universidade de Brasília. Pesquisadora

Colaboradora do PPG em Ciências da Saúde
da Universidade de Brasília. Docente do curso
de Graduação em Biomedicina do Centro
Universitário Icesp
<http://lattes.cnpq.br/5179075026961554>

RESUMO: Introdução: o exame citopatológico cervical é o método de escolha indicado pelo Ministério da Saúde (MS) para rastreamento de lesões pré-neoplásicas e de Câncer do Colo Uterino (CCU). Na região interna do sistema genital feminino, o colo do útero apresenta duas camadas denominadas ectocérvice e endocérvice, camadas que sofrem alterações quando há infecção pelo HPV. Os principais exames utilizados para diagnóstico de CCU são a citologia convencional (Papanicolaou), a citologia em meio líquido (CML) e a captura híbrida. **Objetivo:** Este artigo tem como objetivo esclarecer a importância do exame citológico na prevenção do câncer do colo do útero. O Exame Citopatológico cervical tem como finalidade investigar as lesões precursoras do Câncer do Colo Uterino (CCU), como o papiloma vírus humano (HPV) dos subtipos 16 e 18. No Brasil, o Ministério da Saúde indica o exame citopatológico para rastrear lesões pré-neoplásicas e CCU. **Metodologia:** Este estudo é do tipo transversal qualitativo realizado através de uma revisão bibliográfica buscando 32 artigos referentes ao tema abordado. **Conclusão:** Outros métodos utilizados na prevenção do HPV são as versões bivalente (para os subtipos 16 e 18) e quadrivalente (eficaz contra os subtipos 6, 11, 16 e 18) da vacina anti-HPV. Devido ao

baixo custo, o exame citológico convencional continuará sendo o mais utilizado para fins de diagnóstico, uma vez que este é acessível para todas as mulheres.

PALAVRAS - CHAVE: Papanicolaou; exame citopatológico; captura híbrida; câncer de colo uterino; HPV.

CYTOPATHOLOGICAL EXAM ON IDENTIFICATION OF MAIN CERVICOVAGINAL INJURIES

ABSTRACT: Introduction: cervical cytopathological examination is the method of choice indicated by the Ministry of Health (MS) for screening for pre-neoplastic lesions and cervical cancer (CC). In the internal region of the female genital system, the cervix has two layers called ectocervix and endocervix, layers that undergo changes when there is infection by human papilloma virus (HPV). The main tests used to diagnose cervical cancer (CC) are conventional cytology (Papanicolaou), liquid cytology (LC) and hybrid capture. **Objective:** This article aims to clarify the importance of cytological examination in the prevention of cervical cancer. The cervical cytopathological exam aims to investigate the precursor lesions of CC, such as the HPV of subtypes 16 and 18. In Brazil, the Ministry of Health recommends the cytopathological exam to screen for pre-neoplastic and CCU. **Methodology:** This is a cross-sectional qualitative study carried out through a bibliographic review looking for 32 articles related to the topic addressed. **Conclusion:** Other methods used in the prevention of HPV are the bivalent (for subtypes 16 and 18) and quadrivalent (effective against subtypes 6, 11, 16 and 18) versions of the anti-HPV vaccine. Due to the low cost, the conventional cytological exam will continue to be the most used for diagnostic purposes, since it is accessible to all women.

KEYWORDS: Pap smear; cytopathological exam; hybrid capture; cervical cancer; HPV.

1 | INTRODUÇÃO

O Exame Citopatológico tem como finalidade investigar as lesões precursoras do Câncer do Colo Uterino (CCU), podendo identificá-las anos antes de ocorrer a invasão estromal. Permite também, diagnosticar as principais infecções que acometem o aparelho genital feminino (INCA, 2019; BERGMAN, 2013). De acordo com Santos *et al.*, (2014, p.100), a citologia cérvico-vaginal foi introduzida por George Papanicolaou e Aureli Babes, em 1928. A partir de 1943, o método tornou-se indispensável no rastreamento de lesões cérvico-vaginais e do CCU, por ser um exame imediato, indolente, de fácil execução, com coleta realizada em nível ambulatorial e de baixo custo.

No Brasil, o exame citopatológico cervical é o método de escolha indicado pelo Ministério da Saúde (MS) para rastreamento de lesões pré-neoplásicas e de CCU, principalmente em mulheres de 25 a 64 anos de idade, não podendo descartar a atividade sexual precoce na adolescência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O CCU foi responsável pela morte de 6.385 mulheres no Brasil no ano de 2017, e estimou-se, para o ano de 2020, 16.590 novos casos pelo Instituto Nacional do Câncer

(INCA). Embora o principal fator de risco para o CCU seja a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), principalmente pelos subtipos 16 e 18, poucas vezes este vírus causa doenças, mas pode ocasionar mutações que contribuem para a evolução do câncer. Outros fatores, como a multiparidade, a precoce atividade sexual, os múltiplos parceiros, o tabagismo e o uso prolongado de anticoncepcionais colaboram para o surgimento da doença (BERGMAN et al., 2013; INCA, 2013, 2020).

Uma lesão pré-invasiva pode ocasionar CCU, haja vista suas células serem atípicas: Coilocitótica, Coilocitose, Condiloma, Displasia leve, Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grau 1, e Lesão Intraepitelial Escamosa de baixo grau (LIE-BG ou LSIL) com lenta evolução (KEPERMAN, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; INCA 2002, 2014, 2016).

Uma displasia leve por HPV ou NIC I levam aproximadamente três anos para progredir em Carcinoma in situ, enquanto as Neoplasias Intraepiteliais Cervicais moderada (NIC II) e grave (NIC III) levam menos de dois anos (KEPERMAN, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; INCA 2002, 2014, 2016).

A evidência de sinais citopáticos de agentes infecciosos é importante para o controle de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST's), principalmente na adolescência devido à precocidade sexual, que podem influenciar na progressão de infecção por HPV. Os principais microrganismos relacionados à aquisição da infecção pelo HPV são a *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* e *Candida spp*, pois estão presentes na grande maioria das vaginites infecciosas (STABILE et al., 2012; BARROETA et al., 2017).

O HPV tem sua transmissão por contato direto ou indireto com o indivíduo que tem a lesão. Disfunções na barreira epitelial por traumatismos, pequenas agressões ou macerações provocam perda de solução de continuidade na pele, possibilitando a infecção viral. Após a inoculação, o período de incubação varia de três semanas a oito meses (LETO et al, 2011; HARWOOD et al, 2000).

A infecção tem início quando o HPV entra em contato com as células da camada basal, ocorrendo somente a amplificação de baixo número de cópias para que o vírus mantenha seu genoma. A fase de replicação e a síntese proteica ocorrem nos queratinócitos diferenciados das camadas suprabasais. O tipo de lesão e o tempo de evolução estão relacionados com a quantidade de partículas virais detectadas. As verrugas mais recentes possuem uma maior quantidade viral se comparadas às verrugas antigas (LETO et al, 2011).

Para que ocorra a Carcinogênese é necessário a interação do DNA viral com o genoma celular. As proteínas virais E6 e E7 presentes no HPV promovem mutações nos genes que codificam as proteínas supressoras de tumor, p53 e Rb (retinoblastoma) das células, alterando o ciclo celular. Os níveis de RNA mensageiro que correspondem à expressão das proteínas E6 e E7 estão relacionadas com as lesões cervicais, sendo diretamente proporcionais (ADORNO et al, 2019).

O MS, em 2014, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), instaurou

a vacina quadrivalente no calendário de vacinação, a qual foi oferecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), tendo como centro adolescentes entre 11 a 13 anos, posteriormente para adolescentes de 9 a 11 anos em 2015, e para meninas de 9 anos no ano de 2016, sendo acompanhada dos responsáveis em conjunto as equipes de saúde, devido à menor idade do público-alvo para a decisão final (MESSIAS, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

De acordo com o MS, as vacinas contra HPV têm se mostrado mais eficazes quando administradas antes do início da vida sexual. Sendo assim, as campanhas de vacinação devem ter como alvo adolescentes e pré-adolescentes. Cabe ressaltar que as vacinas não oferecem 100% de eficácia, não podendo substituir o exame citopatológico ao iniciar a atividade sexual precoce, e assim, mudar o paradigma a respeito da prevenção e diagnóstico do câncer de colo uterino (MESSIAS, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; BARROETA et al., 2017).

2 | METODOLOGIA

O presente estudo é do tipo transversal e qualitativo, realizado através de uma revisão bibliográfica buscando artigos referentes ao tema abordado. A estratégia de busca dos artigos utilizados estão de acordo com as bases de dados importantes na área da saúde, tendo como acesso a Biblioteca Virtual em saúde (BVS), Scielo (SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE), LILACS (Literatura Latino -Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), INCA (Instituto Nacional do Câncer), FioCruz (Fundação Oswaldo Cruz) e PubMed Central® (literatura de revistas biomédicas e de ciências da vida).

Com o intuito de filtrar os artigos, foram utilizados os seguintes descritores retirados do site Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "HPV, Infection, HPV and Inflammation". Foram selecionados 32 artigos sobre o tema apresentado levando em consideração critérios de inclusão como: artigos originais, nacional e internacional, em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2000 e 2019 (sem eliminar publicações importantes anteriores ao período pesquisado), que têm como cerne o tema proposto. Artigos que não contemplaram os critérios citados acima foram excluídos da pesquisa.

3 | REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Anatomia vaginal

O sistema genital feminino é constituído por órgãos que apresentam como função a reprodução feminina. Em termos anatômicos, é composto por órgãos genitais externos (vulva), as gônadas (ovários), tubas uterinas, útero, vagina, clitóris e bulbo do vestíbulo e glândulas anexas (vestibulares maiores e menores). A formação da genitália externa

protege o orifício externo da vagina e o meato uretral, dividindo-se em pequenos e grandes lábios, vestibulo e clitóris (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; CARVALHO, 2014).

Na região interna, o útero é apresentado como um órgão oco, fibromuscular, e sua dimensão pode variar de acordo com a idade, estímulo hormonal e o número de gestações da mulher. Sua divisão: corpo do útero (região de forma triangular que ocupa o maior volume do útero), colo do útero (cérvice ou canal cervical), istmo do útero (região inferior do corpo do útero) e fundo do útero (região acima do eixo que liga as tubas uterinas) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; CARVALHO, 2014).

3.2 Citologia e Histologia do Colo Uterino

O colo do útero possui delimitação por dois orifícios denominados óstio interno e óstio externo. É constituído por duas camadas chamadas de endocérvice, que é uma camada mucosa, formada por um epitélio colunar simples mucossecretor, que tem como finalidade a produção do muco cervical, e a ectocérvice, que por sua vez, é formada por epitélio escamoso estratificado não queratinizado. O ponto de ligação entre as duas camadas denomina-se junção escamocolunar (JEC), como mostra a figura 1, e sua localização pode ser alterada de acordo com o estado hormonal, gestacional, parto vaginal ou trauma (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

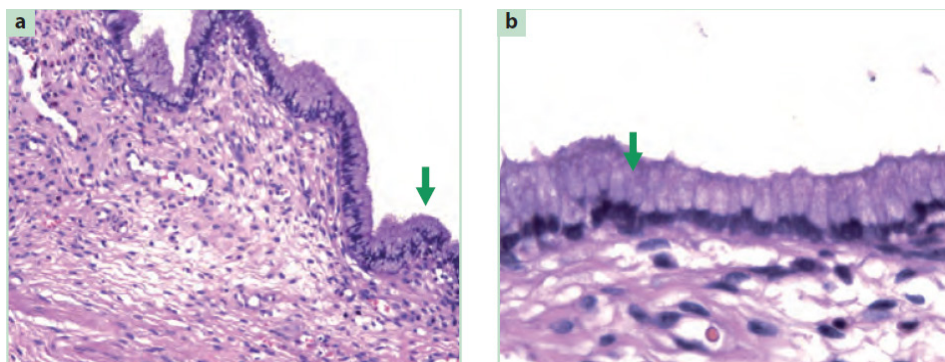


Figura 1: Histologia do colo uterino: epitélio colunar simples mucossecretor (seta) e JEC. (Fonte: Modificado de atlas-Técnico em citopatologia, caderno de referência 1: citopatologia ginecológica).

A ectocérvice, quando madura (período reprodutivo), apresenta quatro diferentes camadas no exame citológico (Figuras 2 e 3), são elas: a camada basal (situada acima da membrana basal, possui células cubóides pequenas, arredondadas, com núcleo aumentado em relação com o citoplasma), camada parabasal (que é revestida por múltiplas camadas de células arredondadas maiores, basofílicas), camada intermediária (que contém células poligonais, com núcleos redondos vesiculares, citoplasma com glicogênio, contendo

pontes intercelulares), e as células superficiais (células aplanadas com extenso citoplasma e núcleos picnóticos) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; LIMA 2012).

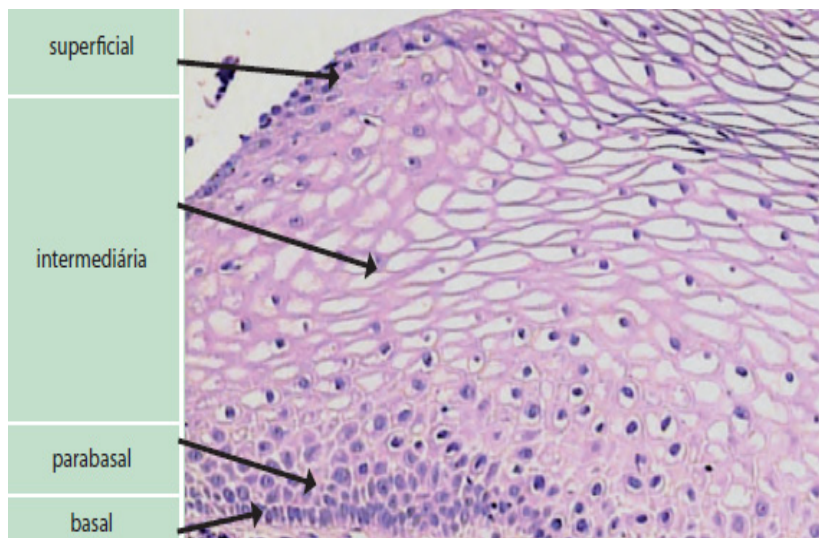


Figura 2: Epitélio escamoso estratificado da ectocérvice. Histologia, HE, 100x (Fonte: Técnico em citopatologia, caderno de referência 1: citopatologia ginecológica).

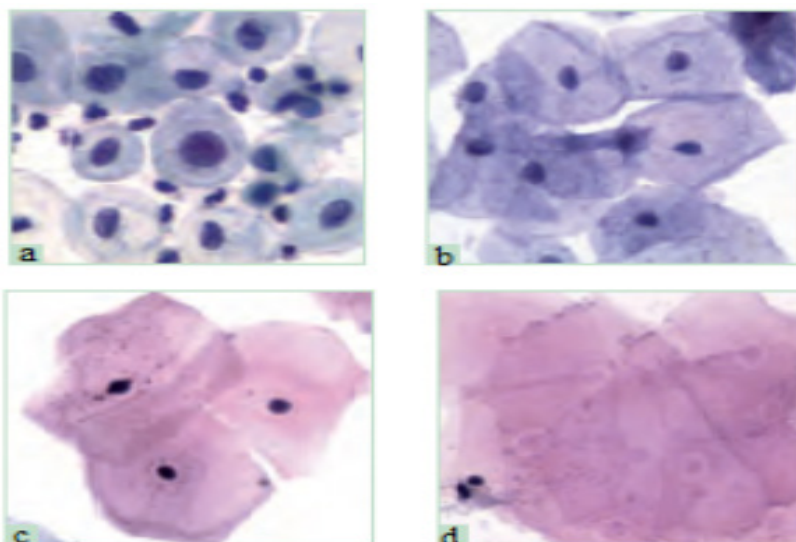


Figura 3: Células das diferentes camadas do epitélio. a - Esfregaço cérvico vaginal. Papanicolaou, 400x. Células basais e parabasais. b - Esfregaço cérvico vaginal. Papanicolaou, 400x. Células intermediárias. c - Esfregaço cérvico vaginal. Papanicolaou, 400x. Células superficiais. d - Esfregaço cérvico vaginal. Papanicolaou, 400x. Células escamosas. (Fonte: Técnico em citopatologia, caderno de referência 1: citopatologia ginecológica).

A endocérvice é revestida por epitélio colunar simples, mucossecretante, com seus núcleos localizados na região basal, podendo ser observadas em agrupamentos monoestratificados, se visualizadas de frente, ou apresentando arranjos ou tiras quando vistas lateralmente (Figura 4) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; LIMA 2012).

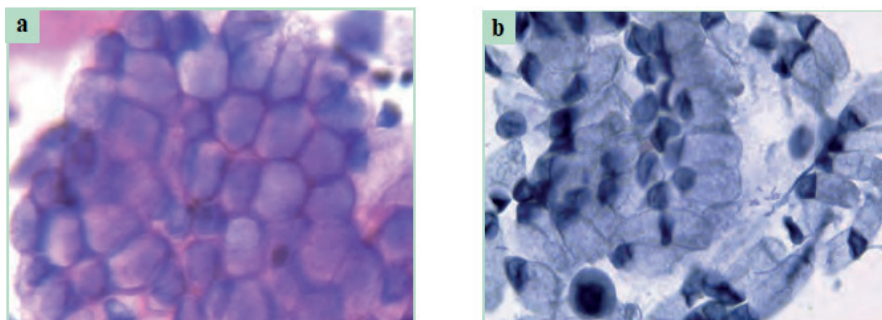


Figura 4: a) Células endocervicais, visão frontal. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. b) - Células endocervicais, visão lateral. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. As células endocervicais são arranjadas em “palçada”, com núcleos na região basal. (Fonte: Técnico em citopatologia, caderno de referência 1 : citopatologia ginecológica).

3.3 Classificação de Bethesda

A classificação mais atual para esfregaço cervical é o Sistema Bethesda, desenvolvido para relatar resultados do exame citopatológico como uma terminologia padronizada que facilitaria a troca e comparação de informações entre clínicos. Em resumo incorporou conceitos e conhecimentos que são: o diagnóstico citológico diferenciado para células escamosas e glandulares. Inclusão do diagnóstico morfológico sugestivo da infecção por HPV, dividido em Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau (LSIL) e Alto Grau (HSIL), com possibilidade de evoluir para neoplasia invasora (figura 5). Essa classificação foi revisada em 1991 e 2001, sem mudanças estruturais, conforme o quadro 1 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012; KEPERMAN, 2013).

Classificação citológica de Papanicolaou (1941)	Sistema Bethesda (2001)
Classe I	-
Classe II	Alterações benignas
-	Atipias de Significado Indeterminado
Classe III	LSIL
	HSIL
Classe IV	HSIL
	Adenocarcinoma in situ (AIS)
Classe V	Carcinoma invasor

Quadro 1 - Nomenclatura citopatológica e histopatológica utilizada desde o início do exame citopatológico e sistema Bethesda. Fonte: Modificado das diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2016).

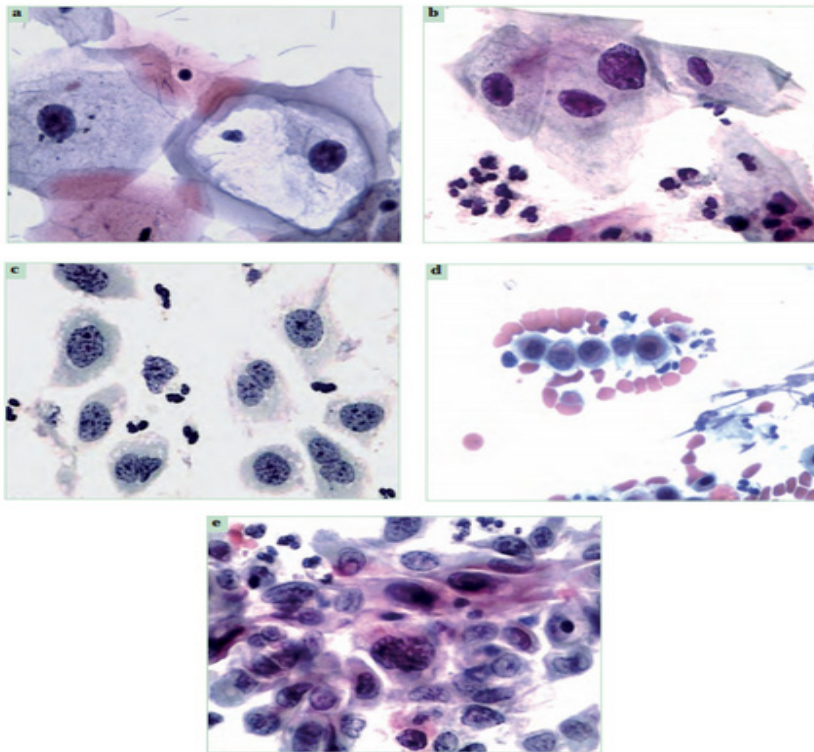


Figura 5 – a - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (alterações citopáticas pelo HPV). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. b - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1/displasia leve). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. c - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. d - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/carcinoma in situ). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. e - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x (Fonte: Atlas de citopatologia ginecológica, Ministério da saúde, 2012).

3.4 Principais Exames Diagnósticos

3.4.1 Papanicolaou Convencional

O exame de Papanicolaou tem como objetivo principal identificar as lesões precursoras que podem estar presentes anos antes de ocorrer a invasão. Além disso, este exame permite também o diagnóstico de algumas das principais infecções (vaginose bacteriana, tricomoníase, e candidíase vulvo-vaginal) que acometem o trato genital feminino (BATISTA, 2012).

Apesar da universalidade do método, a citologia cérvico-vaginal possui limitações, as quais afetam sua sensibilidade, e tornaram-se evidentes: a subjetividade da leitura do material, os erros na sua coleta e fixação, o grande número de exames insatisfatórios, o

pequeno número de células que permanecem na lâmina para exame (20%) e os resultados falso-negativos (STABILE et al., 2012).

A técnica consiste na introdução do espéculo vaginal para que seja possível visualizar o colo do útero. Em um movimento rotacional de 360°, a espátula de Ayre é utilizada para se obter um raspado da JEC, e, com a extremidade romba da espátula, é realizado a coleta do fundo de saco posterior da vagina. Com uma escovinha específica é realizada a coleta do material endocervical, em um movimento rotacional completo, com cautela para evitar sangramento e a traumatização da mucosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A técnica para a coloração das lâminas, consiste na aplicação de um corante nuclear e dois corantes citoplasmáticos. A Hematoxilina cora o núcleo de azul. O Orange G cora as hemácias e as células queratinizadas em laranja-brilhante. O EA (eosina, verde-luz e pardo de Bismarck) cora as células escamosas intermediárias, parabasais e superficiais em verde-luz. A eosina cora os citoplasmas das células superficiais, nucléolos e a mucinas endocervicais em rosa. Ao adicionar as colorações, utiliza-se o xilol para solubilizar e transparecer as células (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Protocolo de Coloração pela técnica de Papanicolaou modificada	
Água destilada	lavar
Água corrente	1'40"
Carbonato de lítio	lavar
Água corrente	15"
Etanol absoluto	lavar
Etanol absoluto	1 banho
Orange	1 banho
Etanol absoluto	1 mergulho rápido
Etanol absoluto	1 banho
EA	1 banho
Etanol absoluto	3"
Etanol absoluto	1 banho
Xilol	15-30'

Quadro 2 - Protocolo de coloração pela técnica de Papanicolaou modificada, aplicado no Serviço de Patologia e Citopatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Fonte: BRASIL, Ministério da Saúde. Técnico em Citopatologia - Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica. 2012.

O exame de Papanicolau possui uma taxa de sensibilidade que varia entre 30% a 87% e apresenta especificidade entre 86% a 100% (FRANCO *et al.*, 2008).

3.4.2 Citologia em Meio Líquido

A citologia em meio líquido (CML) foi desenvolvida na tentativa de diminuir as falhas da citologia convencional por meio da obtenção de uma lâmina mais límpida, com melhor disposição celular, redução de muco, exsudato leucocitário e hemácias (STABILE *et al.*, 2012; SILVA, 2018).

Suas desvantagens são o alto custo do equipamento e manutenção dos mesmos, e o treinamento de pessoas para leitura do material que pode apresentar aspecto morfológico diferente da citologia convencional. Suas vantagens se devem à presença de 100% do material que foi coletado, com possibilidade de realização de testes de biologia molecular e testes histoquímicos, com o mesmo material, para identificação de agentes microbiológicos ou HPV, e possui menor número de esfregaços insatisfatórios e de resultados falso-negativos (STABILE *et al.*, 2012; SILVA, 2018).

A presença de 100% das células se deve ao fato de o material passar por processo de centrifugação juntamente com o líquido fixador armazenado, na qual se obtém uma fina camada de células sobre a lâmina a ser analisada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

3.4.3 Captura Híbrida por Hybrid Sérico – CH2

A Captura Híbrida por Hybrid Sérico CH2 utiliza sondas específicas para hibridizar o DNA dos tipos do HPV de alto risco (subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). A coleta do material cérvico- vaginal é realizada através de uma escova específica, em seguida faz-se uso de anticorpos na captura de híbridos, que são as moléculas de DNA dupla fita, sendo uma fita de origem da sonda RNA-HPV e a outra de origem viral, que serão capturados na superfície da microplaca contendo anticorpos específicos para a sensibilização do híbrido (YIN *et al.*, 2014).

As sondas que não reagiram serão lavadas e a reação será detectada por meio da adição de um substrato quimioluminescente da fosfatase alcalina (SILVA *et al.*, 2015; CAETANO *et al.*, 2006; TULLIO *et al.*, 2007; BRINGHENTI *et al.*, 2010).

Estudos recentes sugerem que o DNA do HPV por CH2 pode melhorar a precisão do diagnóstico do câncer do colo do útero por ser uma técnica com alta sensibilidade e especificidade e de grande aplicabilidade para o diagnóstico de câncer de colo de útero (JALIL *et al.*, 2018; WU *et al.*, 2019; YIN *et al.*, 2014).

4 | CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A literatura aponta que o CCU se revela principalmente pela infecção por HPV, onde o mesmo se manifesta a partir de aquisições de vaginites infecciosas. Levando em consideração um exame eficiente, foram considerados o teste de Papanicolau, Citologia em Meio Líquido e de Captura Híbrida por Hybrid Sérico com o intuito de averiguar a

veracidade dos exames.

O Papanicolaou, é um teste de baixo custo que possibilita a identificação de LSIL ou HSIL. Se realizado periodicamente, contribui na diminuição dos números de casos de câncer e na baixa da mortalidade das mulheres. Apesar da sua especificidade, o exame possui uma taxa de resultados falso-negativos elevada, e sua variação na sensibilidade, demonstra fragilidade no método (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

A CML é um método de preparação das amostras, cujo principal objetivo é aumentar a sensibilidade e especificidade do teste de Papanicolaou. Este exame contribui com resultados mais precisos devido toda a utilização do material e eliminação de elementos como exsudado inflamatório, muco e hemácias. No entanto, o exame necessita de alto custo com o equipamento e manutenção.

A Captura Híbrida por Hybrid Sérico é uma técnica adequada e eficaz para o diagnóstico precoce do HPV, apresentando alta sensibilidade e especificidade. Em decorrência da complexidade e do longo tempo de execução da técnica de CH2, outros métodos a serem escolhidos para a triagem do HPV são a Reação em Cadeia da Polimerase convencional (PCRc) ou a PCR em tempo real (PCR-TR). Entretanto, além do custo ser mais alto em comparação com a técnica de CH2, a confirmação dos resultados destas técnicas deve ser realizada por meio de outras técnicas moleculares (linear array ou microarray, que possibilitam a genotipagem para identificar o tipo de HPV presente no material analisado). (RODRIGUES *et al*, 2009).

Outros métodos utilizados na prevenção do HPV são as versões bivalente (para os subtipos 16 e 18) e quadrivalente (eficaz contra os subtipos 6, 11, 16 e 18) da vacina anti-HPV. Ambas as vacinas são indicadas para mulheres a partir dos 9 anos de idade, sendo a quadrivalente restringida até os 26 anos de idade (MESSIAS, 2018; INCA, 2020).

Diante dos dados apresentados, podemos identificar que a procura pela CML tem aumentado significativamente, pois apresenta maiores vantagens em relação a citologia convencional. A Captura Híbrida por Hybrid Sérico – H2, desempenha grandes vantagens e precisões, devido a utilização de técnicas moleculares. Porém, o teste de Papanicolaou continuará sendo o mais utilizado, devido seu baixo custo, e por consequência uma acessibilidade maior dentre os testes mencionados.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por nos iluminar a cada dia, não somente como universitários, mas em todos os momentos de aflições.

Aos nossos familiares, pelo apoio e por fazerem parte da nossa formação.

A nossa professora Doutora Érica Carine C. C. Rosa, pois abraçou nosso artigo não somente como orientadora, mas como uma amiga estando sempre disposta a ajudar e tirar dúvidas mesmo em sua fase de gestação e posteriormente em sua licença maternidade.

Ao nosso professor doutor e coordenador Eduardo G. Mendonça que assumiu nosso artigo com carinho e atenção, agregando com todo o seu conhecimento no pouco tempo que lhe coube.

A todos os professores que fizeram parte da nossa formação profissional como biomédicos, o nosso muito obrigado!

REFERÊNCIAS

A CUBIE, H., Rapid real time PCR to distinguish between high risk human papillomavirus types 16 and 18. **Molecular Pathology**, Edimburgo, v. 54, n. 1, p.24-29, 1 fev. 2001. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/mp.54.1.24>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1186996/>>. Acesso em: 26 out. 2019.

ADORNO, F.A. *et al.* The usefulness of high-risk HPV hybrid capture in patients with squamous cell atypia in cervical cytological examination. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l.], v. 56, n. 1, p. 1-6, 2020. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20200006>. Disponível em: <https://www.jbpml.org.br/detalhes/556/a-utilidade-da-captura-hibrida-para-o-hpv-de-alto-risco-em-pacientes-com-atipia-de-celulas-escamosas-na-colpocitologia>. Acesso em: 22 abr. 2020.

BARROETA, J.E. *et al.*, Cervical cancer screening in the era of HPV vaccination: A review of shifting paradigms in cytopathology. **Diagnostic Cytopathology**, Nova Jersey, v. 45, n. 10, p.903-914, 6 jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dc.23737>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589649>>. Acesso em: 29 out. 2019.

BATISTA, M.L. *et al.*, Resultados citopatológicos de mulheres que realizaram exame do colo do útero em um laboratório escola da Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO: estudo de prevalência. **Journal of Health Sciences**. Bósnia e Herzegovina, p. 201-205. abr. 2012. Disponível em:<https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2012/03_jul-set/V30_n3_2012_p201a205.pdf>. Acesso em: 30 set. 2019.

BERGMAN, A. *et al.*, **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/control_e_canceres_colo_uter_o_2013.pdf>. Acesso em: 24 set. 2019.

BRASIL, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, **Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//nomenclatura-brasileira-para-laudos-citopatologicos-cervicais-2012.pdf>>. Acesso em: 08 out. 2019.

BRASIL, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Câncer do colo do útero**. Brasília: Ministério de Saúde, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-uter-o>>. Acesso em: 04 mar. 2020.

BRASIL, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: Inca, 2011. 104p.

BRASIL, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Periodicidade de Realização de Exame Preventivo do Câncer de Colo do Útero. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Brasília, v. 1, n. 48, p.13-15, jul. 2002. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_48/v01/pdf/normas.pdf>. Acesso em: 24 set. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 189**, de 31 de janeiro de 2014. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria nº 2439**, de 31 de dezembro de 2005. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia Prático Sobre HPV: Guia de Perguntas e Respostas para Profissionais de Saúde**. Brasília: Ministério de Saúde, 2014. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//guia-pratico-hpv-2013.pdf>. Acesso em: 28 out. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia Prático Sobre HPV: Perguntas e Respostas**: Ministério de Saúde, 2017. Disponível em: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/07/Perguntas-e-respostas-HPV-.pdf>. Acesso em: 28 out. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Técnico em Citopatologia** - Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica. 2012. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_citopatologia_caderno_referencia_1.pdf>. Acesso em: 25 out. 2019.

BRINGHENTI, M.E. *et al.*, Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV). **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Santa Catarina, v. 22, n. 3, p.135-140, 2010. Editora da Universidade Federal Fluminense. <http://dx.doi.org/10.5533/2177-8264-201022305>. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/revista22-3-2010/Prevencao%20do%20Cancer%20Cervical.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2019.

CAETANO, Rosângela *et al.*, Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, p.99-118, jul. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-73312006000100007>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/physis/v16n1/v16n1a07.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2019.

CARVALHO, L.P., **Importância da adesão das mulheres ao exame de papanicolou para a prevenção ao câncer cérvico-uterino**. 2014. 25 f. TCC (Graduação) - Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Governador Valadares, 2014.

FRANCO, E.S. *et al.* Critérios de positividade para cervicografia digital: melhorando a sensibilidade do diagnóstico do câncer cervical. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 24, p. 2653-2660, nov. 2008. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/csp/2008.v24n11/2653-2660/#back>. Acesso em: 09 abr. 2020.

JALIL, E.M. *et al.*, Hybrid capture as a tool for cervical lesions screening in HIV-infected women: insights from a Brazilian cohort. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 1, p.16-23, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.10.007>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29207280>>. Acesso em: 26 out. 2019.

KEPERMAN, Nina de Siqueira. **Doença pré-invasiva e invasiva em mulheres com diagnóstico citopatológico de lesão de alto grau e de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão**. 2013. 74 f. Dissertação (Mestrado em Saúde de Criança e da Mulher) - Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

LETO, M.G.P. *et al.* Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 86, n. 2, p. 306-317, abr. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962011000200014>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962011000200014&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 10 abr. 2020.

LIMA, D.N., **Atlas de citopatologia ginecológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. p.204 Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_citopatologia_ginecologica.pdf>. Acesso em: 26 out. 2019.

MESSIAS, A.C.C., Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Desafios e Perspectivas Para a Vacinação Contra o HPV na Região de Saúde Noroeste do Estado do Rio de Janeiro. **Acta Biomédica Brasiliensia**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p.42-57, 16 dez. 2018. Universidade Iguacu - Campus V. <http://dx.doi.org/10.18571/acbm.172>. Disponível em: <<http://actabiomedica.com.br/index.php/acta/article/view/279>>. Acesso em: 08 out. 2019.

RODRIGUES, A.D. *et al.*, Comparação das técnicas de captura de híbridos e PCR para a detecção de HPV em amostras clínicas. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Caxias do Sul-RS, v. 45, n. 6, p.457-462, dez. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442009000600004>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v45n6/a04v45n6.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2019.

SANTOS, L.A. *et al.*, Comparação do Desempenho da Citopatologia Convencional e Citologia em Meio Líquido na Detecção de Lesões: uma revisão sistemática. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Alfenas, p.99-107, 2014. Universidade Vale do Rio Verde (UninCor). <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v12i1.1286>. Disponível em: <http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/1286/pdf_95>. Acesso em: 22 ago. 2019.

SILVA, E.R. *et al.*, Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase. *Femina*, Belo Horizonte, v. 43, n. 4, p.181-184, ago. 2015. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n4/a5311.pdf>>. Acesso em: 22 out. 2019.

SILVA, R.C.G. *et al.*, Liquid medium cytology performance in identification of cervico-vaginal microbiological agentes. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Caruaru, v. 50, n. 2, p.130-134, 2018. Revista Brasileira de Análises Clínicas. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201800689>. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/desempenho-da-citologia-em-meio-liquido-na-identificacao-de-agentes-microbiologicos-cervico-vaginais/>>. Acesso em: 27 set. 2019.

STABILE, S.A.B. *et al.*, Comparative study of the results from conventional cervico-vaginal oncotic cytology and liquid-based cytology. **Einstein**, São Paulo, v. 10, n. 4, p.466-472, dez. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082012000400013>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386088>>. Acesso em: 27 set. 2019.

TEIXEIRA, Luiz Antônio; PORTO, Marco; HABIB, Paula Arantes Botelho Briglia. **Políticas públicas de controle de câncer no Brasil: elementos de uma trajetória**. Cad. Saúde Colet., Rio de Janeiro, V. 20, n. 3, p. 375-380, 2012.

TULLIO, Siomara *et al.*, Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 1, p.31-35, fev. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442007000100007>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v43n1/a07v43n1.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2019.

WU, Tao *et al.*, Previous Papanicolaou and Hybrid Capture 2 Human Papillomavirus Testing Results of 5699 Women with Histologically Diagnosed Cervical Intraepithelial Neoplasia 2/3. **Journal Of The American Society Of Cytopathology**, Cantão, v. 8, n. 4, p.206-211, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jasc.2019.01.004>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31272603>>. Acesso em: 28 out. 2019.

YIN, Duo *et al.*, The Diagnostic Value of Serum Hybrid Capture 2 (CH2) HPV DNA in Cervical Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Tumor Biology**, Shenyang, v. 35, n. 9, p.9247-9253, 17 jun. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-014-2214-4>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935474>>. Acesso em: 28 out. 2019.

DIFERENCIAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE LATENTE E ATIVA

Data de aceite: 01/04/2021

Data de submissão: 25/01/2021

Suellen Elisana Felix Rodrigues Oliveira

Faculdade Única de Ipatinga - FUNIP
Ipatinga - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/9093491655821981>

Nayara dos Reis Oliveira

Faculdade Única de Ipatinga - FUNIP
Ipatinga - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/5046515295726186>

Núbia Stephen Costa da Luz

Faculdade Única de Ipatinga - FUNIP
Ipatinga - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/2531849573800025>

Lissandra Regina Almeida Braz

Faculdade Única de Ipatinga - FUNIP
Ipatinga - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/5578412417572178>

Letícia Barbeto Alexandre

Faculdade Única de Ipatinga - FUNIP
Ipatinga - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/9030822713539820>

Pâmela Lage Souza

Faculdade Única de Ipatinga - FUNIP
Ipatinga - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/9884728005106844>

Larissa Helen Lima Oliver

Faculdade Única de Ipatinga - FUNIP
Ipatinga - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4125859691071396>

RESUMO: De acordo com estudos, a tuberculose, causada por bactérias pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*, atualmente atinge cerca de um terço da população mundial, dos quais a maioria dos casos se mantém latente, mas passível de evolução para a forma ativa e contagiosa, conforme o sistema imune do indivíduo. Pode se manifestar de forma subaguda ou crônica, de modo que os sintomas tardios contribuem para sua disseminação, que ocorre de pessoa para pessoa através do ar. Os testes Interferon Gama Release Assay (IGRA) e Teste Tuberculínico (TT) apresentam grande relevância para o diagnóstico da tuberculose latente devido a condições que os diferem dos demais testes, como não ser afetado por outras micobactérias ou até mesmo pela vacina BCG. O aumento da frequência de fatores que propiciam a ativação da tuberculose atualmente, como medicamentos imunossupressores e epidemia do vírus HIV, enfatizam a importância do investimento no diagnóstico precoce da doença para eliminação da mesma. O objetivo do artigo é apresentar os exames diagnósticos utilizados na diferenciação da tuberculose latente e ativa, bem como descrever sobre tuberculose, a transmissão, fisiopatologia e o quadro clínico da doença ativa. Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo, que expõe um entendimento sobre o tema de pesquisa, para a realização do estudo foi feita uma seleção dos conteúdos em livros acadêmicos e artigos científicos. Concluiu-se que o diagnóstico precoce da Tuberculose é extremamente importante para uma boa evolução do tratamento e, conseqüentemente, melhor sobrevida do paciente.

PALAVRAS - CHAVE: Tuberculose. Tuberculose Latente. Transmissão. Diagnóstico.

DIFFERENTIATION OF THE DIAGNOSIS OF LATENT AND ACTIVE TUBERCULOSIS

ABSTRACT: According to studies, tuberculosis, caused by bacteria belonging to the *Mycobacterium tuberculosis* complex, currently affects about one third of the world population, of which most cases remain latent, but liable to evolve to an active and contagious form, according to the individual's immune system. It may manifest in a subacute or chronic form, so that the late symptoms contribute to its spread, which occurs from person to person through the air. The Interferon Gamma Release Assay (IGRA) and Tuberculin Test (TT) tests are highly relevant for the diagnosis of latent tuberculosis due to conditions that differ from other tests, such as not being affected by other mycobacteria or even the BCG vaccine. The increase in the frequency of factors that promote the activation of tuberculosis today, such as immunosuppressive drugs and the HIV virus epidemic, emphasize the importance of investing in the early diagnosis of the disease to eliminate it. The objective of the article is to present the diagnostic tests used to differentiate between latent and active tuberculosis, as well as describe tuberculosis, transmission, pathophysiology and the clinical picture of active disease. This is a descriptive bibliographic review, which exposes an understanding of the research topic. For the study to be carried out, a selection of contents in academic books and scientific articles was made. It was concluded that the early diagnosis of Tuberculosis is extremely important for a good treatment evolution and, consequently, better patient survival.

KEYWORDS: Tuberculosis. Latent Tuberculosis. Streaming. Diagnosis.

1 | INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa grave causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Sua transmissão acontece nos casos bacilíferos quando uma pessoa infectada elimina bacilos para o ar através da fala, espirro ou pela tosse. Quando um indivíduo sadio aspira esses aerossóis acontece à infecção, entretanto, a bactéria pode permanecer inativa no organismo causando a doença em sua forma latente, livre de sintomas ou pode desenvolver a TB ativa, a partir de uma deficiência na competência imunológica do paciente, apresentando evidências clínicas e laboratoriais (GUIMARÃES *et al.*, 2018).

Embora a tuberculose possa afetar qualquer órgão (TB extrapulmonar), ela acomete geralmente os pulmões, que é a sua forma transmissível. Possui período de incubação em torno de 4 a 12 semanas e alguns de seus sinais e sintomas são o mal-estar, perda de peso, tosse, produção de escarro e sudorese noturna (ROSSETTO *et al.*, 2017).

A transmissibilidade estará presente desde os primeiros sintomas até que se inicie o tratamento, visto que o esquema terapêutico efetivo reduz gradativamente a doença e em poucos dias, dependendo da resposta do organismo, pode chegar a níveis insignificantes e ser considerado não mais infectante. Entre a população que possui maior vulnerabilidade

para contrair a doença estão as pessoas imunodeprimidas ou que carecem de acesso ao serviço de saúde e a sistemas de proteção social, como indivíduos em situação de rua, usuários de drogas, população privada de liberdade, indígenas, portadores de HIV, diabéticos além de profissionais atuantes na área da saúde e prisões, pelo contato direto com enfermidades (MACEDO *et al.*, 2017).

Alguns dos exames diagnósticos utilizados atualmente são a baciloscopia de escarro, detecção laboratorial de micobactérias em cultura ou por microscopia, radiografia, teste tuberculínico, IGRA, entre outras técnicas. É importante que o diagnóstico seja realizado corretamente e que se inicie o tratamento o mais rápido, para que se possa reduzir o período de infecção e evitar a sua disseminação (PORTELA, 2019).

2 | DESENVOLVIMENTO

2.1 Tuberculose

A Tuberculose é uma doença que tem como seu agente etiológico a *M. tuberculosis* também conhecido como Bacilo de Koch (BK), que também pode ser ocasionada por outros tipos de micobactérias causadores de uma clínica similar à doença. Caracteriza-se por uma doença infecciosa e contagiosa, transmissível de pessoa para pessoa. Acomete principalmente o pulmão, mas pode se manifestar em outros órgãos como rins, meninges e ossos, considerada TB extrapulmonar (NOGUEIRA *et al.*, 2012).

Está entre as doenças mais antigas e devastadoras já identificadas, isolada por Robert Koch em 1882, que desenvolveu o método de coloração ainda utilizado na atualidade e propiciou a diferenciação da *Mycobacterium tuberculosis* (GENGENBACHER *et al.*, 2012).

O bacilo causador dessa doença é neutro à coloração Gram, porém se cora ao BAAR (álcool-ácido resistente) pela técnica Ziehl-Neelsen, devido à constituição de sua parede formada por ácidos micólicos e lipídeos. É um microrganismo intracelular facultativo e apresenta crescimento lento. Não possui cápsula nem flagelos, é imóvel, aeróbio estrito, o que confere sua preferência pela colonização pulmonar, além de possuir temperatura ótima de crescimento de 35-37°C (FERREIRA *et al.*, 2011).

2.1.1 Transmissão e fisiopatologia

A doença é contraída através da inalação pelas vias aéreas de gotículas com presença de bacilos de Koch em seu interior, denominadas gotículas de Flugge, expelidas por uma pessoa infectada com a forma pulmonar da TB ao falar, tossir ou espirrar. As gotículas menores ficam em suspensão no ar por algumas horas, sujeitas a serem inspiradas. Já as maiores se depositam no ambiente, até que se desidratem com o tempo e, com seu núcleo diminuído, voltam a ficar suspensas no ar. Espaços mal ventilados com

numerosas pessoas reunidas, tempo, proximidade e intensidade de exposição são fatores que influenciam na possibilidade de transmissão. Há outras vias de contágio, como a pele e placenta, mas ocorre esporadicamente e não possui relevância epidemiológica. Depois da inalação dos bacilos, acontece a infecção por *M tuberculosis*, mas, para que a doença se desenvolva é necessário sistema imunológico comprometido do indivíduo (PEREIRA, 2017).

Quando inspirados, a maioria desses microrganismos são retidos e expelidos pelas vias aéreas enquanto somente uma pequena parte consegue adentrar os pulmões, alcançar os bronquíolos e alvéolos, e serem capturados pelos macrófagos pulmonares. O BK possui em sua estrutura lipoarabinomana, que inibe sua adesão ao lisossomo depois de fagocitado, e não permite sua destruição. Uma das possíveis reações é a ativação do macrófago, que desencadeará uma resposta inflamatória ou, sua não ativação, que propiciará a proliferação. Quando os linfócitos T destroem os macrófagos parasitados e, por consequência, os tecidos em volta, pode provocar necrose liquefativa (PEDRO et al., 2014).

O sistema imune competente ativará imunidade específica e resposta humoral para os bacilos não destruídos, em seguida irá gerar anticorpos específicos e induzirá os macrófagos ativados a formarem granulomas para conter o bacilo em seu interior e não o deixará ser expelido e disseminado, deixando assim, de ser um indivíduo bacilífero. Essa atividade, contudo, pode gerar resposta inflamatória seguida de calcificação ou uma resposta inflamatória tardia, esta que provocará destruição de tecidos em volta até alcançar vias aéreas maiores e fará com que seja expelido pelo paciente, tornando a pessoa bacilífera (KOZAKEVICH et al., 2015).

Pessoas com imunodepressão, portanto, não conseguem ter resposta imune suficiente para conter o bacilo, o que faz com que ele se dissemine, multiplique, lesione e aconteça resposta inflamatória em outras regiões. Alguns dos fatores que mais influenciam para o contágio da TB, pelo enfraquecimento da imunidade, são a desnutrição, estresse, HIV, diabetes, tumores, medicações imunodepressoras, dentre outros. Após, aproximadamente, 15 dias do início do tratamento, o paciente pode ser considerado não bacilífero, a depender da resposta de seu organismo e da resistência da bactéria às drogas (BUSATTO et al, 2015).

2.2 Tuberculose Latente

Na tuberculose latente (TBL), a infecção por *M. tuberculosis* é caracterizada como a fase entre a inserção do bacilo no organismo e o surgimento da TB ativa. Portanto, o sistema imunitário do indivíduo mantém o controle do bacilo, impede a multiplicação das bactérias e contem a evolução de lesões orgânicas com significado patológico. Desse modo, a TBL não manifesta qualquer sintoma ou sinal de TB ativa e não é capaz de contagiar outros indivíduos (SHAPOVALOVA et al.,2015).

O avanço da infecção por *M. tuberculosis* é regrada pela integridade do sistema imune do hospedeiro. É possível obter êxito em conter a infecção latente pelo bacilo da TB ou proceder na evolução de TB ativa. O trabalhador da saúde, que é portador de alguma condição que interfira na sua reposta imunológica tem um alto risco de adquirir TB. Alguns exemplos são: insuficiência renal crônica, infecção por HIV, ser receptor de um órgão transplantado, silicose, entre outros (CARVALHO, 2015).

Devido ao fato de não existir um teste que defina com clareza os indivíduos com a TB latente, são usados testes que classificam a resposta imunológica adaptativa aos antígenos micobacterianos. Os testes utilizados apresentam vantagens e limitações, são eles o TT que apresenta elevada sensibilidade e o teste IGRA que contém uma alta especificidade (DUARTE *et al.*, 2016).

2.2.1 Teste tuberculínico (TT) ou Prova Tuberculínica

Usa-se um líquido injetável, límpido ou um pouco amarelado, produzido a partir de sete cepas diferentes selecionadas da *M. tuberculosis*, sendo a PPD RT-23 a mais usada no Brasil, produzida na Dinamarca e testada pela ANVISA. O líquido é injetado de forma intradérmica na parte posterior do antebraço, cerca de 0,1 ml, e observa-se a hipersensibilidade cutânea após 48-72 horas da aplicação. Considera-se positivo aquele paciente que tem endurecimento cutâneo no local que foi administrado a dose, com medição igual ou maior que 10 mm, e de 5 mm para pessoas imunodeprimidas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O antígeno desencadeia uma reação antígeno-anticorpo. As proteínas da bactéria são inoculadas e apresentadas ao linfócito T citotóxico (L-Tc), que causam citólise e danos celulares, e ao T auxiliar (L-Th), que liberam citocinas e sinalizam para os L-Tc, macrófagos e monócitos. Ocasionalmente aumento da permeabilidade celular, liberação de fluidos pela membrana, causando vermelhidão e edema no local, sendo seu pico entre 48-72 após a aplicação. Este tipo de hipersensibilidade é denominado como tardia (CAILLEAUX-CEZAR, 2012).

O efeito booster é a diminuição na reação inflamatória do sistema imune ao bacilo, podendo ser um falso-negativo, pois o paciente pode estar infectado pela bactéria e não ter a resposta imune adequada à prova tuberculínica. Está relacionado à perda da resposta do linfócito T de memória, sendo assim, é necessário que haja uma reaplicação após uma a três semanas. É considerado positivo quando o primeiro teste for menor que 10 mm, e segundo for igual ou maior que 10 mm, com um aumento de 6 mm em comparação ao primeiro teste (CARDOSO *et al.*, 2014).

A conversão tuberculínica é caracterizada pela não reação do paciente no primeiro teste e que passa a responder no segundo. Para a confirmação, o segundo TT tem que ser pelo menos 10 mm maior em comparação ao primeiro, deve ser feito no período de oito

semanas, estando o paciente fora da janela imunológica, garantindo a confiabilidade do diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

A anergia tuberculínica é definida como a não reação do paciente ao TT. Para testar se a anergia é específica ao teste é necessário fazer um multitestes com outros antígenos (de tétano, cândida, estreptococcus, etc), sendo negativo para todos é considerado como depressão da imunidade celular (DUARTE, 2009).

2.2.2 Interferon Gama Release Assay – IGRA

O teste de interferon-gama (Interferon Gama Release Assay - IGRA) baseia-se no estímulo de antígenos de TB purificados ou sintetizados em células T *in vitro* no qual produzem níveis de interferon gama que são quantificados. Sendo uma grande alternativa para a detecção da TBL, pois se tem alta sensibilidade, especificidade e não ser afetado pela BCG. Atualmente, possui duas técnicas comercializadas: o QuantIFERON-TB Gold In-Tube (QTF) e T-SPOT, no entanto no Brasil somente o QTF é utilizado (SIQUEIRA, et al., 2019).

Na técnica QuantIFERON-TB Gold In-Tube (QTF) o sangue é coletado em um tubo de controle negativo com heparina, um tubo de controle positivo com fitohemaglutinina e um tubo com proteínas ESAT-6, CFP-10 e TB7.7. As amostras ficam por 16 horas a 37°C, depois são centrifugadas e incubadas a -20°C até o exame de ELISA (Figura 2) (KIM *et al.*, 2018).



Figura 1 - Teste Interferon Gama Release Assay – IGRA.

Fonte: Adaptado de Quantiferon, 2016.

O IGRA se dá através de respostas imunitárias por células estimuladas por peptídeos ESAT-6, CFP-10 e TB7.7, na qual os indivíduos infectados pelo complexo *M. tuberculosis* tem linfócitos no sangue capazes de identificar essas proteínas, induzindo a liberação de citosina IFN- γ , essas proteínas são produzidas pelo *M. tuberculosis* e ausentes na BCG e na maioria das bactérias que não causam tuberculose, deste modo é detectado por Ensaio Imunoenzimático (ELISA) na técnica QTF, ou por quantidade de linfócitos T secretores na

técnica T-SPOT (FERRI *et al.*, 2014).

2.3 Tuberculose Ativa

O risco de conversão de TB latente para TB ativa é alto em indivíduos com sistema imune debilitado e com frequente exposição ao bacilo. Isto acontece no momento em que a doença não é mais contida pelo sistema imune, e pode ocorrer a qualquer período após a infecção. Cerca de 5% a 10% de pessoas saudáveis correm o risco de uma evolução da TB latente para a doença ativa, sendo que este valor pode aumentar para 50% em indivíduos com grave comprometimento do seu sistema imune (SHAPOVALOVA *et al.*, 2015).

Alguns fatores relacionados à infecção por TB, como tabagismo, uso de outras drogas e diabetes, podem colaborar para uma resposta ruim ao tratamento de tuberculose. A TB ativa se estabelece com mais frequência em pacientes com baixo nível de controle glicêmico, sendo que um diagnóstico de diabetes mellitus eleva o risco de avanço da infecção inicial para TB ativa. Estudos recentes destacaram a forte relação entre TB ativa e tabagismo, em que a exposição ativa e passiva à fumaça do cigarro se associa ao aumento do risco de infecção por *M. tuberculosis*. Estudos *in vivo* e *in vitro* comprovaram que o uso de álcool altera consideravelmente a resposta imune, o que aumenta a sensibilidade a doenças respiratórias, como a tuberculose (SILVA *et al.*, 2018).

Para detectar a doença ativa são realizados vários tipos de diagnósticos como a radiografia de tórax e baciloscopia. As mudanças encontradas na radiografia de tórax podem significar doença ativa, ao observar a extensão e o tipo de alteração do comprometimento do pulmão, apenas em 15% dos casos não mostram alterações. É necessário apenas um resultado de baciloscopia positiva para o diagnóstico de TB ativa, este exame possibilita a identificação de Bacilos Álcool-Ácidos Resistentes (BAAR) na amostra de escarro com rapidez e praticidade (SILVA, 2017).

2.3.1 Baciloscopia

Mundialmente, a baciloscopia é o exame com maior aplicação sendo rápida e barata, porém se tem baixa especificidade e sensibilidade. A visualização de bacilos álcool-ácidos resistentes (BAAR) pela coloração consegue constatar 60% a 80% de TB pulmonar, os tipos de coloração mais utilizados são ZiehlNeelsen (ZN) e Kinyon, no entanto todas as lâminas com resultados positivos no método Kinyon devem ser confirmadas pela técnica ZN (COSTA *et al.*, 2018).

No método ZiehlNeelsen, a lâmina é corada por fucsina e aquecida em chama por 5 minutos por 3 vezes, logo depois é descorada com álcool-ácido e corada com azul de metileno, a leitura é feita no microscópio com objetiva de 100x. O método Kinyon não há processo de aquecimento. Nas duas formas os bacilos álcool-ácido-resistente no esfregaço reterão a fucsina. O resultado é positivo quando se encontra 10 a 99 BAAR em 100 campos

(VENCESLAU *et al.*, 2017).

2.3.2 *Cultura do escarro*

A cultura é o método padrão ouro para o diagnóstico do complexo *M. tuberculosis*, sendo mais sensível, detectando 70 a 80% dos casos e identifica menor número de bacilos por ml de amostra de escarro. Os meios sólidos Ogawa-Kudoh (OK) e Lowestein-Jesen (LJ) são os mais utilizados, por ser a base de ovo sendo mais baratos que a base de ágar, no entanto, o tempo de crescimento é maior chegando a 15 a 30 dias. Existem meios de cultura líquido, em que a vantagem são resultados entre 5 a 13 dias, porém só é recomendado para laboratórios que recebem grandes números de amostras (KOZAKEVICH *et al.*, 2016).

As análises ocorrem por meio macroscópico e microscópico. Na análise macroscópica, observam-se as morfologias das colônias, sendo lisa ou rugosa e pigmentação, sendo opaca ou transparente. Na microscópica, a partir de uma colônia é feito um esfregaço e corado pelo método ZN, desta forma é possível identificar a presença de BAAR (ANVISA, 2013).

2.3.3 *Radiografia de Tórax*

A radiografia deve ser pedida na análise clínica do médico, ou no acompanhamento do tratamento. Sempre deve ser feita com outros exames diagnósticos, pois apenas seus achados podem ser confundidos com outras doenças. A visualização da radiografia permite a equipe médica o conhecimento da extensão da doença, ajudando na escolha do tratamento adequado. Observam-se alterações, como nódulos, massas, alargamento do mediastino, consolidações e derrame pleural (figura 5) (MELLO, 2012).

2.3.4 *Tomografia Computadorizada de Tórax*

Quando comparada a radiografia, a tomografia computadorizada (TC) é mais sensível para observar achados nos órgãos e tecidos. Muito usada na suspeita de TB pulmonar, principalmente quando não é encontrado nada na radiografia. Por ter uma riqueza maior nas imagens é muito indicada para diferenciação com outras doenças, e tem grande importância em indivíduos imunossuprimidos. Os principais achados na TC referente à TB são: nódulos centrolobulares de distribuição segmentar, nódulos centrolobulares confluentes, cavidade de paredes espessas, espessamento de paredes brônquicas, massas, consolidações, bronquiectasias e aspecto de “árvore em brotamento” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

2.3.5 *Outros exames de imagem*

A PET-CT é uma técnica que usa o radiofármaco 18F-fluorodeoxiglicose (18F-FDG) para identificar alterações bioquímicas. Este método se utiliza de emissão de pósitrons

que será captado pela tomografia computadorizada e observado nos exames. A TB causa uma grande demanda de glicose, sendo assim, ela captará o radiofármaco permitindo a visualização dos tecidos que mais o absorveram, localizando a infecção. É recomendado que se façam outros exames associados quando há achados de TB pulmonar, pois ela pode ser confundida com câncer de pulmão (MARTINEZ, *et al.*, 2012).

A ressonância nuclear magnética (RNM) tem papel importante na TB meningoencefálica, pois tem a capacidade de visualização de várias áreas, de acordo com seu tempo de ponderação, podendo identificar hidrocefalia e infartos de parênquima cerebral causado pela bactéria. Também é usada para TB óssea, principalmente em epífises de ossos longos e observação da destruição da porção anterior dos corpos vertebrais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tema de pesquisa foi a diferenciação do diagnóstico da tuberculose latente e ativa. Esse tema foi escolhido devido à falta de discussões sobre o assunto e à sua relevância. O objetivo geral foi alcançado, já que apresentou-se os exames diagnósticos utilizados na diferenciação da doença em questão.

A Tuberculose é uma doença endêmica no Brasil, principalmente em regiões com baixa infraestrutura, sendo uma grande preocupação para a saúde pública. O diagnóstico precoce é importantíssimo para uma boa evolução do tratamento e, conseqüentemente, melhor sobrevida do paciente. Como as manifestações clínicas podem ser confundidas com outras doenças, os exames devem ser sensíveis e específicos para a detecção da bactéria, dando maior confiabilidade ao resultado. Ainda não se tem um método preciso na diferenciação das formas de infecção, o avanço de pesquisas sobre o assunto é uma grande perspectiva para o tratamento adequado para cada forma de tuberculose.

Foram apresentadas características da doença, sua transmissão e fisiopatologia, bem como o quadro clínico. Concluiu-se que faz-se necessário promover o avanço da saúde pública para a busca na melhora dos índices de infecção e mortalidade no Brasil, permitindo no futuro uma possível erradicação da Tuberculose.

O trabalho foi importante para o meio acadêmico e para a sociedade, de modo que gerou uma análise que contribui para a diferenciação dos métodos utilizados no diagnóstico para a infecção latente e ativa. Dada à importância do assunto, verifica-se a necessidade de ponderar o tema que, como foi visto, possui grande relevância.

REFERÊNCIAS

- BUSATTO, C *et al.* "Tuberculose Ativa versus Tuberculose Latente: Uma revisão de literatura". **Official of infection control**, volume 4, número 3, 2015.
- CAILLEAUX-CEZAR, M. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente. **Pulmão RJ**, v. 21, p. 41-5, 2012.
- CARDOSO, I *et al.* Tuberculin skin testing in inflammatory bowel disease patients from an endemic area of Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 18, n. 1, p. 60- 64, 2014.
- COSTA, R *et al.* Comparação entre os métodos de Ogawa-Kudoh e Petroff modificado para o cultivo de micobactérias no diagnóstico da tuberculose pulmonar. **Einstein (São Paulo)**, v. 16, n. 2, 2018.
- DUARTE, R *et al.* Manual de tuberculose e micobactérias não tuberculosas. **Lisboa: Direção-Geral da Saúde**, 2016.
- DUARTE, R. Teste tuberculínico. Como otimizar?. **Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)**, v. 15, n. 2, p. 295-304, 2009.
- FERREIRA, S *et al.* Tuberculose na atenção primária à saúde. **Ministério da Saúde**, 2011.
- FERRI, A *et al.* Diagnóstico da tuberculose: uma revisão. **Revista Liberato, Novo Hamburgo**, v. 15, n. 24, p. 105-212, 2014.
- GENGENBACHER, M.; KAUFMANN, S. Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy. **FEMS microbiology reviews**, v. 36, n. 3, p. 514-532, 2012.
- GUIMARÃES, A *et al.* A história da tuberculose associada ao perfil socioeconômico no Brasil: uma revisão da literatura. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-FACIPE**, v. 3, n. 3, p. 43, 2018.
- KIM, J *et al.* Validation and comparison of ELISA kits to measure interferon gamma responses in QuantiFERON cultural supernatants for diagnosis of tuberculosis. **Journal of microbiological methods**, v. 150, p. 29-31, 2018.
- KOZAKEVICH, G.; SILVA, R. Tuberculose: Revisão de Literatura. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, 2015.
- MACEDO, L *et al.* Tuberculose na população privada de liberdade do Brasil, 2007-2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n° 4, p. 783-794, 2017.
- MARTINEZ, V *et al.* 18F-FDG PET/CT in tuberculosis: an early non-invasive marker of therapeutic response. **The <https://www.linkedin.com/in/suellen-oliveira-b340ab179> Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 16, n. 9, p. 1180-1185, 2012.
- MELLO, F. Abordagem diagnóstica da tuberculose pulmonar. **Pulmão RJ**, v. 21, n. 1, p. 27-31, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. **Boletim Epidemiológico**, v. 44, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, **Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. 2014.

NOGUEIRA, A *et al.* Tuberculose: Uma abordagem geral dos principais aspectos. **Revista Brasileira de Farmácia**. 2012

PEDRO, H *et al.* Cenário atual da tuberculose. **Hansenol Int**, p. 40-55, 2014.

PEREIRA, J. Tuberculose pulmonar resistente: novos conceitos. **Tese de Doutorado**, 2017.

PORTELA, G.; SANGAWA, M. **Fiocruz no Ar: Tuberculose 01-Diagnóstico e tratamento**, 2019.

QuantIFERON-TB Gold What is QuantiFERON-TB Gold?. **Qiagen**. Outubro de 2016. Disponível em: <https://www.quantiferon.com/products/quantiferon-tb-gold/>. Acesso em: 22 jan. 2021.

ROSSETTO, M *et al.* Comunicação para promoção da saúde: as campanhas publicitárias sobre tuberculose no Brasil. **Revista de Enfermagem da UFSM**. Santa Maria. Vol. 7, n. 1 (jan./fev. 2017), p. 18-28, 2017.

SHAPOVALOVA, O *et al.* Tuberculose latente em profissionais de saúde: concordância entre 2 testes diagnósticos. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 3-10, 2016.

SILVA, L. Relação entre ingestão alimentar, estado nutricional e produtos de glicação avançada (AGEs) em pacientes com tuberculose ativa. 2017.

SILVA, D *et al.* Fatores de risco para tuberculose: diabetes, tabagismo, álcool e uso de outras drogas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 2, p. 145-152, 2018.

SIQUEIRA, R.; ORÉFICE, F. Potencial do teste IGRA (Interferon Gama Release Assay) para o diagnóstico de tuberculose ocular. Revisão e análise comparativa com o teste tuberculínico cutâneo (PPD). **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 78, n. 3, p. 202-209, 2019.

VENCESLAU, K *et al.* Tuberculose respiratória: histórico, atualização do diagnóstico e dificuldades do tratamento. **Scire Salutis**, v. 7, n. 1, p. 38-52, 2017.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ DESENCADEADA PELO ZIKA VÍRUS E SUA CORRELAÇÃO COM VÍRUS

Data de aceite: 01/04/2021

Data de submissão: 06/03/2021

Túlio César Ferreira

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF

<http://lattes.cnpq.br/8973534977251583>

Nédima Souza Ramos

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF

Eduardo Gomes de Mendonça

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF

<http://lattes.cnpq.br/8989382342757236>

Alexandre Pereira dos Santos

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF

<http://lattes.cnpq.br/2750971103839625>

Elane Priscila Maciel

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF

<http://lattes.cnpq.br/1441611405331165>

Beatriz Camargo

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF

<http://lattes.cnpq.br/7668346609920675>

SGB é uma polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda autoimune que pode ser desencadeada depois de uma infecção causada por vírus ou bactérias. A síndrome atinge o sistema nervoso (SNC) que produz, tipicamente, formigamento, fraqueza progressiva e dor. Seu diagnóstico normalmente é realizado através de exame clínico. No entanto, a análise do líquido cefalorraquidiano e a eletroneuromiografia geralmente fornecem dados de grande relevância nesse processo. A correlação da SGB com o Zika é que, devido a afinidade do vírus da família Flaviviridae pelas células do SNC, podem ocorrer casos em que ele provoque a morte neuronal diretamente ou por meio da ativação das respostas imunológicas dos hospedeiros infectado e o Zika vírus é um dos principais vírus que desencadeia a síndrome de Guillain-Barré. Objetivo deste trabalho foi obter informações sobre a relação do Zika vírus com a síndrome de Guillain-Barré. Esse estudo foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica, baseando-se no método descritivo qualitativo, utilizando as seguintes bases de informações científicas PUBMED, GOOGLE ACADÊMICO, além da plataforma de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal I de Nível Superior (CAPES). A realização desse estudo trouxe o questionamento sobre o Zika vírus, pois há uma necessidade urgente em controlar a transmissão desse vírus, já que ele pode provocar uma patologia que provoca sintomas de moderados a acentuados, podendo desencadear, entre outras patologias, a síndrome de Guillain-Barré.

PALAVRAS - CHAVE: Guillain-Barré, Zika vírus, infecção pelo Zika vírus, sistema respiratório.

RESUMO: A Síndrome de Guillain-Barré (SGB), até então pouco conhecida no Brasil, teve um destaque após uma alta incidência de pessoas infectadas pelo vírus em 2015. A patologia

GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME TRIGGERED BY ZIKA VIRUS AND ITS CORRELATION WITH VIRUS

ABSTRACT: Guillain-Barré Syndrome (SGB), until then not very well known in Brazil, was highlighted after a high incidence of people infected by the virus in 2015. The pathology is an acute autoimmune inflammatory demyelinating polyradiculopathy that can be triggered after an infection caused by viruses or bacteria. The syndrome hits the nervous system which typically produces tingling, progressive weakness and pain. Its diagnosis is usually performed by clinical examination. However, the analysis of cerebrospinal fluid and electroneuromyography usually provide data of great relevance in this process. The correlation of SGB with Zika is that due to the affinity of the Flaviviridae family virus to CNS cells, cases can occur in which it causes neuronal death directly or through the activation of immunological responses of infected hosts and the Zika virus is one of the main virus that trigger Guillain-Barré syndrome. The aim of this work was to obtain information about the relationship between the Zika virus and Guillain-Barré syndrome. This study was carried out by means of a bibliographic review, based on the qualitative descriptive method, using the following scientific information bases PUBMED, ACADEMIC GOOGLE, in addition to the platform of Periodic Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES). The realization of this study raised questions about the Zika virus, as there is an urgent need to control the transmission of this virus, where it can cause a pathology that causes symptoms of moderate to severe, which can trigger, among other pathologies, Guillain's syndrome Barré.

KEYWORDS: Guillain-Barré, Zika virus, Zika virus infection, respiratory system

1 | INTRODUÇÃO

A síndrome de Guillain Barré (SGB) é considerada uma polirradiculopatia desmielizante inflamatória aguda de característica autoimune cujas manifestações geralmente são reversíveis. Estima-se que essa doença atinge aproximadamente dois a cada 100.000 habitantes, e o sintomas geralmente se desenvolvem após episódios infecciosos, principalmente em decorrência de quadros virais acometendo (SÁNCHEZ *et al.*, 2014; NASCIMENTO *et al.*, 2012; ORSINI *et al.*, 2010).

Essa síndrome também pode ser associada por outros agentes infecciosos como *Campylobacter jejuni*, vírus *Epstein-Barr*, vírus *Varicela-Zoster* (Human Herpesvirus-3 – HHV-3) e *Mycoplasma pneumoniae* (POROPATICH, WALKER, BLACK, 2010; HADDEN *et al.*, 2001; JACOBS *et al.*, 1998; KANG, SHEU, LIN, 2010). Existem alguns relatos que determinadas vacinas podem desencadear a SGB tais como as vacinas para a raiva, o toxóide tetânico e algumas formulações da vacina contra influenza (HUGHES *et al.*, 2007). Embora seja raro, alguns vírus hepatotróficos (hepatite A, B, C) podem levar ao desenvolvimento da SGB (SEJVAR *et al.*, 2011).

De acordo com SANTANA *et al.* (1996), a SGB é considerada uma doença de instalação rápida e que se caracteriza principalmente por evolução lenta, da qual se demora a recuperar de suas sequelas motoras das quais elas se originam. Isso significa

que a pessoa passa a ter uma deficiência física adquirida, podendo ser temporária ou permanente. A SGB é caracterizada por uma desmielinização de nervos motores e tem como manifestação clínica perda de força muscular de membros inferiores, configurando por exemplo, dificuldade no controle esfinteriano, comprometimento de nervos cranianos e diminuição nos reflexos tendinosos profundos.

A síndrome desenvolve os sintomas em sua máxima severidade em até aproximadamente quatro semanas, onde observa-se o desenvolvimento de insuficiência respiratória em torno de 25% dos casos. Na maioria dos casos os pacientes apresentam recuperação completa dos seus movimentos, enquanto outros podem ficar com sequelas graves. Os óbitos podem chegar de 5% a 20% dos casos (SEJVAR *et al.*, 2011). A SGB, até então pouco conhecida no Brasil, teve um grande destaque após uma alta incidência de pessoas infectada pelo Zika vírus. Algumas pessoas, após o contágio com o vírus, apresentaram sintomas moderados ou graves, e desenvolveram a SGB, sendo que esse aumento se deu no mesmo período que o houve a epidemia causada pelo vírus. Existem relatos de maior ocorrência dessa síndrome entre pessoas com faixa etária de 50 a 74 anos, no entanto pode atingir indivíduos de todas as idades, ambos os sexos ou raça (ABMFR, 2013).

A síndrome de Guillain-Barré também pode ser causada por outros vírus como o da dengue e o *Chikungunya* os quais são transmitidos pelo mosquito *Aedes aegypti* (mesmo vetor do Zika vírus). Mesmo assim, no Brasil não havia nenhum relato de uma alta incidência de pessoas com a SGB, mesmo o vírus da dengue tendo ocasionado epidemia desde a década de 1980 e com a chegada do *Chikungunya* em 2014 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Até 2014 foram registrados relatos de aumento de internações por SGB. No entanto, em 2015, já com o vírus circulando no país, principalmente na região Nordeste, o Ministério da Saúde foi notificado sobre o aumento das internações por manifestações neurológicas, entre elas a SGB, que representava cerca de 80% dos casos (ELIZABETH *et al.*, 2015).

O interesse por este estudo vem das preocupações das patologias graves que o Zika vírus estava causando em milhares de pessoas, entre elas, a SGB, uma patologia que causa muitos danos à saúde humana, podendo levar à morte. O objetivo desse trabalho foi proporcionar informações sobre a relação do Zika vírus com a SGB, aprofundado sobre o mecanismo de ação do vírus no sistema nervoso. Considerando a incidência de casos de SGB, mais estudo é necessário para o entendimento da ação do vírus no organismo humano.

2 | METODOLOGIA

Essa pesquisa foi realizada por meio de uma revisão bibliográfica, baseando-se no método descritivo qualitativo, utilizando as seguintes bases de informações científicas:

PUBMED, GOOGLE ACADÊMICO, além da plataforma de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). A busca foi feita de acordo com palavras-chave referente ao tema proposto. Foram utilizados os termos: Guillain-Barré, Zika vírus, infecção pelo Zika vírus, sistema respiratório.

O instrumento da pesquisa incluiu artigos originais em língua inglesa e portuguesa, publicados nos últimos dez anos. Não foram inclusos cartas, resumos, dissertações ou teses acadêmicas, artigos publicados em períodos não indexados na plataforma Capes.

3 | REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Zika Vírus

O vírus Zika descrito em 1947 pertence ao gênero *Flavivirus*, pertencente à família Flaviridae e possui as linhagens do Leste e Oeste Africano e também da região Asiática, que se espalhou pelas Américas a partir de 2015 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015/2016). A identificação do vírus ocorreu durante projeto de pesquisa, realizada com o macaco *Rhesus*, modelo animal que foi utilizado como sentinela para a detecção de febre amarela na floresta em Uganda, na África. Em 1948, também numa tentativa de isolar o vírus da febre amarela, foi possível identificar na mesma região uma estirpe do vírus Zika a partir de mosquitos *Aedes africanus*. Os primeiros casos registrados de infecção por esse vírus em humanos foram na África. Na Malásia o registro foi em 1969 e em Java, na Indonésia, em 1977. A ampla distribuição de mosquitos do gênero *Aedes* (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*) permitiu a emergência do vírus Zika no Brasil e a sua rápida dispersão (BROGUEIRA, MIRANDA, 2017).

A análise filogenética do vírus que circulava no Brasil indicou uma proximidade com um que já havia sido isolado em 2013 na Polinésia Francesa. Acredita-se que a introdução do vírus Zika ocorreu em 2014 quando acontecia o campeonato do mundo de canoagem em que o Brasil foi o anfitrião e também participava. Nesse evento tivemos como participantes seleções de diversas ilhas do Pacífico justamente quando acontecia um surto do vírus na Polinésia Francesa, Nova Caledônia, Ilhas Cooke e Ilhas da Páscoa (BROGUEIRA, MIRANDA, 2017)

A imagem abaixo relata a dispersão global do vírus Zika através dos anos, desde a sua descoberta até a sua chegada ao território brasileiro.

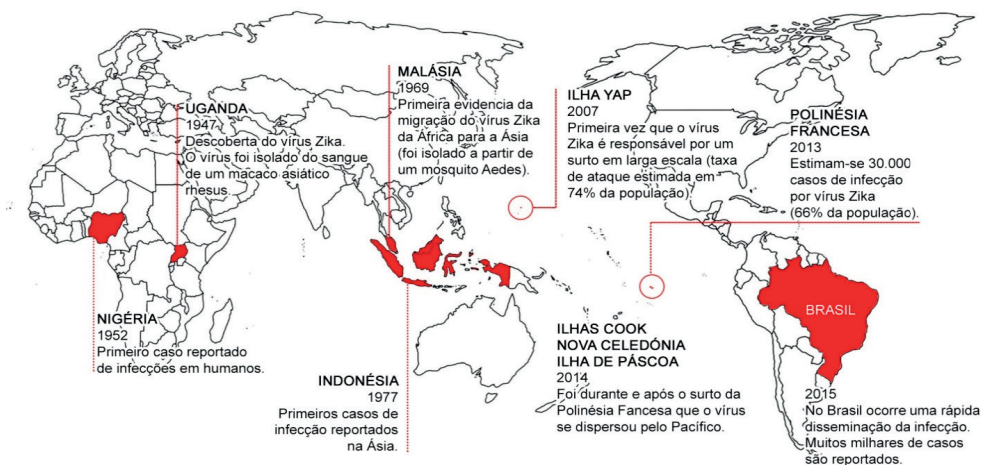


Figura 1: Dispersão global do vírus Zika (BROGUEIRA, MIRANDA, 2017) (Releitura).

4 | CICLO DE VIDA E TRANSMISSÃO

O vírus Zika é um vírus cujo material genético é RNA de cadeia simples e de sentido positivo e pertence ao gênero *Flaviridae*. O genoma viral codifica uma poliproteína que sofre clivagem para dar origem a três proteínas estruturais (C, PrM/M e E) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (BROGUEIRA, MIRANDA, 2017; HUANG *et al.*, 2014). O Zika é um arbovírus (*artropod born virus*) e, portanto, sendo a via preferencial de transmissão, a vetorial, a qual se dá pela mordedura de artrópodes. No entanto, existem evidências de transmissão sexual e por transfusão sanguínea. A fêmea pica a pessoa infectada, mantém o vírus na saliva e o retransmite. A transmissão ocorre pelo ciclo homem- *Aedes aegypt* – homem. Após a ingestão de sangue infectado pelo inseto, transcorre o período de incubação viral dentro do inseto. Depois de todas as etapas do ciclo viral o mosquito está apto a transmitir o vírus ao picar uma pessoa (NIEMEYER *et al.*, 2017).

O vírus provoca manifestações clínicas semelhante a outros vírus transmitidos pelo mesmo mosquito como dengue e a Chikungunya, que muitas vezes apresentam os sintomas de forma leve. Porém, podem apresentar complicações neurológicas tardias, provavelmente imunomediadas, como a SGB (BROGUEIRA, MIRANDA, 2017)

Até a epidemia na Polinésia Francesa nos anos 2013 a 2014, a única complicação conhecida era a observação de casos de síndromes neurológicas, com alguns casos registrados na Polinésia Francesa (2013). Em 2013, a incidência de SGB foi 20 vezes superior à série histórica na Polinésia Francesa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015/2016).

Os primeiros eventos relacionados ao vírus no Brasil foram detectados em fevereiro de 2015 pela rede Cievs no Nordeste, que notificou surto de doença exantemática pruriginosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015/2016).

5 | RELAÇÃO DO ZIKA VÍRUS E A SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

No mesmo período em que o Zika vírus chegou ao Brasil, segundo a Organização Mundial da Saúde, os dados do sistema de vigilância hospitalar revelaram que houve um aumento significativo de casos da SGB no Brasil. Constatou-se que entre janeiro e novembro de 2015 surgiram 1.708 casos novos em todo o país (MORAES *et al.*, 2015).

É de conhecimento na comunidade científica que devido à afinidade do vírus da família Flaviviridae pelas células do SNC, podem ocorrer casos em que ele provoque a morte neuronal diretamente ou por meio da ativação das respostas imunológicas dos hospedeiros infectados, comprometendo a estrutura e o funcionamento de áreas importantes do SNC (SIPS; WILSCHUT; SMIT, 2012). Porém, ainda permanece pouco claro o mecanismo que leva a desencadear esse processo.

6 | SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

A síndrome de Guillain-Barré foi descrita pela primeira vez em 1916 (GUILLARIN, BARRÉ, STROHL, 1916). Como a poliomielite quase foi eliminada, a SGB, atualmente, é a causa mais frequente da paralisia flácida aguda em todo o mundo a qual constitui uma das mais graves emergências da neurologia (HUGHES *et al.*, 2007). A SGB caracteriza-se pela desmielinização de nervos motores e tem como manifestações clínicas: diminuição de reflexo tendinosos profundo, comprometimento de nervos cranianos, perda de força muscular de membros inferiores e dificuldade no controle esfinteriano. A média de tempo entre a infecção viral e o início dos sintomas neurológicos é de 8 dias. A doença pode chegar à sua máxima severidade em até quatro semanas (NÓBREGA *et al.*, 2018). A Síndrome é causada por vírus e bactérias que afetam o sistema nervoso periférico (HUGHES; SWAN; van DOORN, 2014).

O prognóstico da SGB possui algumas variáveis, como a idade do paciente, a gravidade e o grau de degeneração dos axônios (BOLAN *et al.*, 2007). A patogenia dessa síndrome pode ocorrer através de processos de perda de mielina dos axônios ou gerados após quadros de infecções. O mais provável é que essa síndrome seja mediada principalmente por anticorpos (anti-GM1 ou anti-GD1) que reconhecem a bainha de mielina como um antígeno e depois de se ligarem aos gangliosídeos GM1 ou GD1, promovem a ativação do complemento destruidor de mielina (WIJDICKS, KLEIN, 2017).

Em decorrência dos processos de desmielinização, a síndrome provocará fraqueza ascendentes e simétricas dos músculos ou paralisia total dos membros distais. Trata-se de

uma das principais causas da paralisia facial que ocorre em aproximadamente metade dos casos, devido a paralisias no nervo craniano (SHARMA *et al.*, 2019).

O diagnóstico da SGB tem três formas diferentes: pelos exames clínicos, análise do líquido e eletoneuromiografia; e há duas formas de tratamento, através da imunoterapia por imunoglobulina intravenosa (IgIV) ou por um processo extracorpóreo de plasmaferese (NÓBREGA *et al.*, 2018).

Após o início da epidemia pelo Zika vírus no Brasil foi comprovado um aumento de casos de recém-nascido com microcefalia, sendo 1.248 casos novos suspeito no ano de 2015 representando um salto vinte vezes em relação aos últimos anos (FLOR *et al.*, 2017)

A relação entre a infecção pelo Zika vírus na gestação e o desenvolvimento de microcefalia em recém-nascido foi constatado primeiramente no Brasil. Dessa forma foi necessário adotar medidas em nível nacional para identificar novos casos. Dentre os primeiros 35 casos de RN que apresentaram microcefalia, notificados em oito estados do país de Agosto a Outubro de 2015, verificou-se que todas as mães moravam ou visitaram áreas com casos positivos para o zika vírus durante a gestação (SALGE *et al.*, 2016). Juntamente com o aumento de casos de microcefalia foi observado uma incidência de 34% nas internações devido à SGB em 2015 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015/2016).

7 | DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

De acordo com MALTA *et al.* (2017), para se obter o diagnóstico da SGB, é necessário realizar uma investigação prévia se o paciente teve alguns sintomas de processo infeccioso anterior à manifestação neurológica, tais como: febre extrema, mialgia, prurido, cefaleia, lombalgia, dor retro-orbital, artralgia, náuseas, vômito, conjuntivite e edema articular.

Na análise clínica, pelo hemograma constata-se leucocitose com as proteínas hepáticas aumentadas. Nos exames imunológicos, verifica-se anticorpos anti-glicosídeo GM1 em 25% dos pacientes, já no líquido é observado pressão normal, proteínas aumentadas sem pleocitose, e também é feita uma avaliação das proteínas entre a 4 e 6 semanas do início dos sintomas, quando se trata de um reflexo inflamatório (BREHMER, 2005).

A patogenia é caracterizada pela infiltração linfocítica das raízes espinhais e nervos periféricos, o que ocasiona um processo inflamatório, levando a um ataque de anticorpos à bainha de mielina, ou então induzem lesão no axônio, que ativa o sistema complemento, recruta os macrófagos e deposita o complexo de ataque à membrana axolêmica. A cascata imunológica leva a um dano a integridade anatômica e fisiológica dos membros nervosos, provocando um bloqueio das conduções nervosas, deixando o paciente com sequelas temporárias ou permanentes (BREHMER, 2005).

8 | DESCRIÇÃO DOS TRATAMENTOS

O paciente com SGB fica com a sua estrutura anatômica prejudicada, necessitando de tratamento específico para ajudar em sua recuperação, sendo os tratamentos a Plasmaferese, Imunoglobulina (IgIV) e o método de Bobath que irá ajudar na sua recuperação .

A Plasmaferese é um tratamento baseado na substituição do plasma do sangue do paciente, normalmente com uma solução com 5% de albumina (CHEVRET; HUGUES; ANNANE, 2017). No entanto, esse tratamento pode ocasionar complicações fatais, sendo contraindicado na instabilidade hemodinâmica por infarto do miocárdio recente, angina, sepsis, ou disautonomia cardiovascular entre outras complicações (BREHMER, 2005).

No tratamento com Imunoglobulina (IgIV) é utilizada a infusão intravenosa da imunoglobulina (IgIV) extraídas do sangue de doadores e que são injetadas na veia do paciente com a síndrome. O tratamento apresenta alguns sintomas, como febre, calafrio, cefaleia, mialgias, taquicardias, náuseas e reações alérgicas. Apesar das reações adversas, esse tratamento é mais eficaz que o plasmaferese (BREHMER, 2005).

Para o processo de reabilitação do paciente com SGB são consideradas as alterações de tônus muscular decorrentes da desmielinização dos nervos periféricos, a perda de força e a dificuldade de realização das atividades da vida diária.

O conceito Bobath, ou Método Neuroevolutivo, criado na década de 1950 por Karel e Berta Bobath, é uma técnica de reabilitação neuromuscular, aplicável para avaliação e tratamento de adultos e crianças com disfunções neurológicas, que tem por objetivo a normalização do tônus muscular e a facilitação de movimentos funcionais (DIAS, 2007; BOBATH, 2001).

O método de Facilitação Neuromuscular Proprioceptiva (PNF), ou Método Kabat, foi criado pelo Dr. Herman Kabat, também na década de 1950, aborda padrões específicos de movimentos em diagonal e estímulos aferentes, para desencadear maior potencial neuromuscular. Entre outros tratamentos o método visa fazer com que o paciente tenha uma rápida recuperação física. O método é realizado a partir da contração voluntária que leva estímulos neuromusculares proprioceptivos da periferia para o Sistema Nervoso Central. Esse método traz como uma de suas propostas a contração contralateral, por meio do princípio da irradiação, sendo a técnica aplicada no lado saudável, ou menos comprometida, visando à irradiação para o lado contralateral, utilizando a resistência como facilitadora do movimento voluntária (CRUZ-MACHADO *et al.*, 2007).

As mudanças que a SGB provoca na estrutura física dos pacientes geram angústia e preocupações com as mudanças, assim havendo uma necessidade de um suporte de uma equipe multidisciplinar para que o paciente possa ser melhor assistido em conjunto com o apoio familiar (POTTKER; CARVALHO, 2019).

9 | CONCLUSÃO

De acordo com a revisão bibliográfica realizada, a Síndrome de Guillain-Barré, uma patologia que até 2014 não era tão conhecida no Brasil, teve uma incidência de casos com a chegada do vírus Zika. A SGB ocorre através de processos infecciosos, causando a desmielinização axonal, que tem como causa infecções causada por vírus ou bactérias. De acordo como os estudos já realizados, sabe-se que o vírus tem tropismo pelo sistema nervoso, mas ainda não se sabe o porquê de a maioria das pessoas, após infecção causada pelo Zika vírus, terem uma incidência maior no desenvolvimento da SGB.

A realização desse estudo trouxe o questionamento sobre o Zika vírus, pois há uma necessidade urgente em controlar a transmissão desse vírus, já que ele pode causar uma patologia que vai de sintomas moderados a acentuados, que pode provocar uma patologia como a SGB, mesmo não tendo estudos que confirme as causas do desenvolvimento após a infecção causada pelo vírus.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA FÍSICA E REABILITAÇÃO. **NEUROPATIAS - Síndrome de Guillain-Barré: Tratamento**. Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica. 2013.

BOLAN, R. S.; BÓ, K. D.; VARGAS, F. R.; MORETTI, GISLENE R. F., ALMEIDA, L. P. de; ALMEIDA, G. K. P. de; DIAS, P. V. L. **Síndrome de Guillain-Barré**. Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul. 2007; 51(1): 58-61.

BREHMER, C. **Síndrome de Guillain-Barré**, 35 f. Monografia (Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas) – Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2005. Disponível em: <https://tcconline.utp.br/media/tcc/2016/05/SINDROME-DE-UILLAINBARRE.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2019.

BROGUEIRA, P.; MIRANDA, A.P. **Vírus Zika: Emergência de um Velho Conhecido**. Medicina Interna, Lisboa . 2017; 24 (2): 146-153, jun. 2017 .

CRUZ-MACHADO, S. S., CARDOSO, A. P., SILVA, S. B. **O uso do princípio de irradiação da facilitação neuromuscular proprioceptiva em programas de reabilitação: uma revisão**. XI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba. 2007; 1174-1177.

ELIZABETH, *et al.* **Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015**. Epidemiol. Serv. Saude, Brasília. 2018; 27(2):e2017039.

FLOR, C. J. D. R. V.; GUERREIRO C. F.; ANJOS J. L. M. **Desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com microcefalia associado ao Zika Vírus**. Revista Pesquisa em Fisioterapia. 2017; 7(3):313-318.

GUILLAIN, G.; BARRE, J.A.; STROHL, A. **Sur un syndrome de radiculonevrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans reaction cellulaire: remarques sur les caracteres cliniques et graphiques des reflexes tendineux.** Bull Mem Soc Med Hop Paris. 1916; 40:1462.

HADDEN, R. D. M.; KARCH H.; HARTUNG H.P. *et al.* **Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome.** Neurology 2001; 56:758-65.

HUGHES, R. Ac; SWAN, A. V; VAN DOORN, P. A. **Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome.** Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; [s.l.]: 1-3.

HUGHES, R.; SWAN A.V.; RAPHAËL J.C.; ANNANE D; V. KONINGSVELD R; V. DOORN P.A. **Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review.** Brain 2007; 130:2245-2257.

HUANG Y-J.S; HIGGS, S., HORNE, K.E., *et al.* **Flavivirus-mosquito interactions.** Viruses. 2014; 6: 4703–4730.

JACOBS, B.C. *et al.* **O espectro de infecções antecedentes na síndrome de Guillain-Barré: um estudo caso-controle.** Neurology. 1998; 51 (4):1110 – 1115.

KANG, J-H., SHEU, J.J., LIN, H-C. **Increased Risk of Guillain-Barre Syndrome following Recent Herpes Zoster: A Population-Based Study across Taiwan.** Clin Infect Dis. 2010; 51(5):525-530.

MALTA, J.M.A.S. **Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia.** Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília . 2017; 26 (1): 9-18.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo Zika e por outras doenças transmitidas pelo *Aedes Aegypti* – 2015/2016;** c.13, p. 285.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019.** Bol Epidemiol [Internet]. 2019; nov [04/03/2021]; 50 (n.esp.): 1-31. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>.

MORAES, A.; CASAROLLI, A.C.G.; EBERHARDT, T. D.; HOFSTATTER, L. M.. **Caracterização dos pacientes com Síndrome de Guillain-Barré internados em um hospital universitário.** Revista Enfermagem Contemporânea. 2015; 4(1).

NASCIMENTO, V.; BORBA, G.S.; LEITE, C. M.B.; GARABINI, M. **Protocolo hidroterápico na Síndrome de Guillain-Barré – Estudo de caso.** Revista Neurociências. 2012; 20(3):392-398.

NIEMEYER, B.; MUNIZ B.C.; GASPARETTO E.L.; VENTURA N.; MARCHIORI E. **Síndrome congênita pelo vírus Zika e achados de neuroimagem: o que sabemos até o momento?** Radiol Bras. 2017; 50(5):314–322.

NÓBREGA, M.E.B. *et al.* **Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015.** Epidemiol. Serv. Saúde. 2018; 27(2):1-10.

ORSINI, M.; FREITAS, M. R. G. de; NASCIMENTO, O. J. M.; CATHARINO, A. M. S.; MELLO, M. P.; REIS, C. H. M., CARVALHO, R. W. **Síndrome de Guillain-Barré pós- infecção por dengue: Relato de caso.** Revista Neurociências. 2010;18 (1): 24-27.

POROPATICH, K.; WALKER C. L; BLACK R.E. **Quantifying the association between Campylobacter infection and Guillain-Barré syndrome: a systematic review.** J Health Popul Nutr. 2010; 28:545-552.

POTTKER, C.; CARVALHO, A. **A síndrome de guillain-barré e o papel do psicólogo na reabilitação.** Braz. J. of Develop., Curitiba. 2019; 5(8):13272-13291.

SÁNCHEZ, A. M.; ESPINOZA, C. M.; MORERA, D. C. **Síndrome de Guillain-Barré.** Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica LXXI. 2014; 610: 261-65.

SALGE, A.K.M; CASTRAL T. C.; SOUSA M.C.; SOUZA R.R.G; MINAMISAVA R.; SOUZA S. M. B. **Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura.** Rev. Eletr. Enf. [Internet]. 2016 [acesso em: 27/07/20]; 18:e1137. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v18.39888>.

SANTANA, J. C. B. *et al.* **Distúrbios autonômicos na Síndrome de Guillain-Barré: experiência de 13 anos em UTI pediátrica.** Jornal de Pediatria. 1996; 72(1).20-26.

SEJVAR, J. J.; KOHL K. S.; GIDUDU J.; AMATO A.; BAKSHI N.; BAXTER R., *et al.* **Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data.** Vaccine. 2011; 29(3):599-612.

SHARMA, K.; TENGSUPAKUL, S.; SANCHEZ, O.; PHALTAS, R.; MAERTENS, P. **Guillain-Barré syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: a case report.** SAGE Open Medical Case Reports. 2019; (27):1-5.

SIPS, G.J.; WILSCHUT, J.; SMIT, J.M. **Neuroinvasive flavivirus infections.** Rev Med Virol. 2012; 22(2):69-87.

WIJDICKS, E.F.M.; KLEIN, C.J. **Guillain-Barré Syndrome.** Mayo Clinic Proceedings. 2017; 92(3):467-479.

A IMPORTÂNCIA DO HORMÔNIO D NO SISTEMA IMUNOLÓGICO FRENTE AO CORONAVÍRUS

Data de aceite: 01/04/2021

Data de submissão: 05/03/2020

Eduardo Gomes de Mendonça

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF
<http://lattes.cnpq.br/8989382342757236>

Silvia Gomes Rodrigues

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF

Túlio César Ferreira

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF
<http://lattes.cnpq.br/8973534977251583>

Alexandre Pereira dos Santos

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF
<http://lattes.cnpq.br/2750971103839625>

Elane Priscila Maciel

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF
<http://lattes.cnpq.br/1441611405331165>

Beatriz Camargo

Centro Universitário ICESP
Brasília – DF
<http://lattes.cnpq.br/7668346609920675>

RESUMO: O Hormônio D (Vitamina D) é um dos fatores que contribuem para o fortalecimento do sistema imunológico. Entretanto, poucos estudos são direcionados sobre a importância

do Hormônio D junto aos pacientes infectados pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Pacientes que se encontram mais debilitados pelo vírus possuem baixas taxas do Hormônio D em seus organismos, dificultando desta forma a sua recuperação. Objetivo deste trabalho foi evidenciar na literatura a importância do Hormônio D para o fortalecimento do sistema imunológico no combate ao coronavírus. Este estudo foi do tipo transversal qualitativo, realizado através de uma revisão bibliográfica buscando artigos referentes ao tema abordado. Como critérios de inclusão foram utilizados artigos originais e de revisão publicados entre o período de 2010 a 2020 que retratam a temática. Os estudos mostraram a importância do Hormônio D frente as infecções respiratórias, tanto virais quanto bacteriana, haja vista, que é de suma importância que o indivíduo tenha um sistema imunológico fortalecido. Entretanto, é preciso de mais tempo para que se possa chegar a uma afirmativa definitiva sobre as evidências acerca do Hormônio D no combate ao novo coronavírus. Desta forma é visto que a população passa por dificuldades em absorver a quantidade adequada de Vitamina D disponível pela exposição solar, sendo que por medida de precaução o isolamento social, fez com que nos fechássemos em nossas casas. Porém cabe a cada um buscar formas viáveis e de segurança para que possam adquirir a vitamina D sem correr nenhum risco.

PALAVRAS - CHAVE: Hormônio D; Coronavírus; Sistema Imunológico; SARS-CoV-2; Covid-19.

THE HORMONE D IMPORTANCE IN THE IMMUNOLOGICAL SYSTEM IN FRONT OF CORONAVIRUS

ABSTRACT: Hormone D (Vitamin D) is one of the factors that contribute to the strengthening of the immune system. However, few studies are directed on the importance of Hormone D among patients infected with the new coronavirus (SARS-CoV-2). Patients who are more debilitated by the virus have low rates of Hormone D in their bodies, thus hindering their recovery. The objective of this study was to highlight in the literature the importance of Hormone D for strengthening the immune system in the fight against coronavirus. This was a qualitative cross-sectional study, carried out through a bibliographic review looking for articles related to the topic addressed. As inclusion criteria, original and review articles published between 2010 and 2020 that depict the theme were used. Studies have shown the importance of Hormone D in face of respiratory infections, both viral and bacterial, considering that it is extremely important that the individual has a strengthened immune system. However, more time is needed to arrive at a definitive statement about the evidence about Hormone D in the fight against the new coronavirus. In this way, it is seen that the population experiences difficulties in absorbing the adequate amount of Vitamin D available through sun exposure, and as a precautionary measure, social isolation has caused us to close ourselves in our homes. However, it is up to each one to look for viable and safe ways so that the vitamin can be acquired without taking any risk.

KEYWORDS: Hormone D; Coronavirus; Immune system, SARS-CoV-2; Covid-19

1 | INTRODUÇÃO

Precisamos criar hábitos saudáveis para que possamos dispor de um sistema imunológico eficaz no combate a vírus e bactérias, os quais se encontram cada vez mais resistentes (MARQUES, 2010).

Por muito tempo o Hormônio D foi visto apenas como uma vitamina essencial para o fortalecimento dos ossos. Entretanto, estudos comprovam que o hormônio esteroide calcitriol é fornecido pela a vitamina D e possui função importantíssima ao corpo humano (ANDRADE, *et.al* 2015). Quando os raios solares são adquiridos de forma correta, o corpo humano absorve o hormônio D, o qual é essencial para o fortalecimento do sistema imunológico (BRITO *et;al* 2017).

Contudo, compreendemos que não somente a exposição ao sol trará benefícios imediatos à imunidade. Uma alimentação saudável também é essencial para que o homem possa absorver quantidades adequadas de calciferol e fortalecer seu sistema imunológico (ANDRADE, *et.al* (2015).

Segundo Andrade, *et.al* (2015), a deficiência do hormônio esteroide calcitriol traz consequências graves ao indivíduo, como por exemplo distúrbios musculares ocasionando fraqueza óssea. Pinheiro (2015) aponta que a falta de hormônio D afeta problemas de saúde como diabetes, cancro, distúrbios psiquiátricos e doenças cardiovasculares.

Existe uma forte correlação entre as doenças crônicas inflamatórias e baixos níveis

séricos de vitamina D (AGMON-LEVIN *et.al*, 2013). O papel da vitamina D na regulação e homeostase da resposta imune envolve vários mecanismos complexos. 80% da vitamina D vem de substâncias endógenas produção de 7-diidrocolesterol na pele após a exposição à radiação ultravioleta do sol (VIEIRA, 2015), e o efeito positivo da suplementação exógena explica claramente a necessidade biológica e, conseqüentemente, a incapacidade do metabolismo endógeno de sintetizar a quantidade necessária para a homeostase do sistema imunológico em alguns casos. A vitamina D3 (colecalfiferol) é a forma que é armazenada em tecidos como o fígado e adipócitos. O pro-hormônio requer duas hidroxilações - a primeira no fígado e a segundo no rim - para se tornar a forma biologicamente ativa [1,25 (OH) 2D3; calcitriol]. Vitamina D, na forma ativada 1,25 (OH) 2D3, é um hormônio de modulação imune com efeitos benéficos em doenças autoimunes mediadas por células T. Algumas experiências *in vitro* e em ratos sugeriram que suprimiu a resposta inflamatória inibindo a diferenciação da célula Th1 e produção de citocinas (ZHANG *et.al*, 2013). A suplementação de vitamina D3 reduziu as concentrações das citocinas inflamatórias do tipo Th1 e aumentaram os níveis de citocinas do tipo Th2: IL-4 e IL-5, IL-10 e IL-17 (KOMISARENKO & BOBRYK, 2018).

Diante da doença Covid-19, a qual é resultado da contaminação pelo vírus SARS-CoV-2 e que causa infecção respiratória, a deficiência em hormônio D proporciona ao paciente um nível mais grave da doença (CRUVINEL *et.al*, 2010). Brito *et. al* (2017) relatam em seus estudos que o hormônio D é atuante no fortalecimento de infecções respiratórias. A vitamina D é um hormônio que atua modulando a resposta imune e sua ação é dada pela presença do receptor de vitamina D (VDR). Exames de polimorfismos de VDR podem comprovar a ligação da insuficiência de vitamina D com pacientes com doenças respiratórias (MOTSINGER-REIF *et.al*, 2010; GINDE *et.al*, 2009). Entretanto, ainda é preciso ser feito mais buscas científicas sobre a relação entre exames laboratoriais de polimorfismos VDR (também denominado exame de hidroxivitamina D ou 25(OH)D) com a Covid-19. Polimorfismos de base única (SNP) no gene VDR podem alterar a ligação da vitamina D com o seu receptor, o que leva a uma desregulação da resposta imune e a susceptibilidade à infecção nesses indivíduos.

Portanto, o presente estudo teve como objetivo evidenciar na literatura a importância do Calcitriol no fortalecimento do sistema imunológico para combate a novo coronavírus (SARS-CoV-2).

A estratégia de busca dos artigos utilizados está de acordo com as bases de dados importantes na área da saúde, tendo como acesso a Biblioteca Virtual em saúde (BVS), Scielo (SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), FioCruz (Fundação Oswaldo Cruz) e do PubMed Central® (literatura de revistas biomédicas e de ciências da vida). Após a identificação do objeto de estudo, dados referentes ao consumo de Vitamina D ou Calcitriol e sua eficácia no suprimento do sistema imunológico e déficits desse hormônio em pacientes com Covid-19

foram ordenados.

Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores controlados: Vitamina D, Hormônio D, coronavírus, Covid-19, SARS-CoV-2, sistema imunológico.

Os critérios de inclusão estabelecidos para a busca dos estudos foram: artigos de revisão ou originais, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre os anos de 2010 a 2019. Foram excluídos os artigos que abordassem o Hormônio D em outros contextos que não o descrito como objeto desta pesquisa.

De posse dos artigos encontrados sobre o tema, uma tabela foi criada com as informações obtidas. A tabela 1 mostra a influência do Hormônio D junto ao sistema imunológico.

Título, Autor(es) e Ano	Método	Conclusão
Alimentação, fotoexposição e influência nos níveis séricos de vitamina D. ANDRADE, Paula Carolina de Oliveira; et.al (2015)	Estudo de revisão	Ainda é baixo o número de estudo publicados, entretanto no Brasil o clima em si favorece para que a população busque a prevenção da exposição solar.
A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. MARQUES, Cláudio Diniz Lopes, et.al (2010)	Artigo de revisão	As evidências sugerem que a deficiência de vitamina D pode ter um papel importante na regulação do sistema imunológico e provavelmente na prevenção das doenças imunomediadas.
A Importância clínica da vitamina D. PINHEIRO, Tânia Marisa Macedo.	Pesquisa bibliográfica	Vários estudos epidemiológicos indicam associação entre concentrações séricas deficientes / insuficientes de vitamina D e risco aumentado de cancro, infecções, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares. No entanto, carece de demonstração em relação a causa, efeito e o benefício da suplementação nestas patologias
Relação do consumo de vitaminas e minerais com o sistema imunitário: uma breve revisão; BIASEBETTI, Mayara do Belem Caldas, (2018).	Estudo bibliográfico	Conclui-se que a relação do sistema imunitário e a nutrição está em uma ingestão adequada de alimentos com nutrientes específicos, como as vitaminas e minerais supracitados, favorecendo diretamente nas funções das células de defesa do organismo e melhorando a qualidade de vida dos indivíduos.
Vitamina D: relação com a imunidade e prevalência de doenças. BRITO Bárbara Bernadete de Oliveira, (2017).	Revisão bibliográfica	Tendo como base o papel imunomodulador que a vitamina D possui, ela terá uma associação importante com doenças autoimunes, doenças alérgicas e infecções respiratórias.
Perspectiva: improving vitamina D status in the management of COVID-19. EBALDI, Maryam; LOZA, Montano, (2020)	Revisão bibliográfica	Devido à falta de dados, o tratamento sintomático é usado para a infecção pela COVID-19, incluindo oxigenoterapia e ventilação mecânica para aqueles com infecção grave.
Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. HASTIE et. al, 2020.	Artigo original	Não existe ligação potencial entre as concentrações de vitamina D e o risco de infecção por COVID-19, nem que a concentração de vitamina D possa explicar diferenças étnicas na COVID-19.

COVID-19 and vitamin D - Is there a link and an opportunity for intervention? JAKOVAC, HRVOJE, 2020.	Carta ao editor	As variações de vitamina D e dos pacientes afetados por polimorfismos VDR contribuem para explicar o comportamento incomum da disseminação do SARS-CoV-2.
Letter: Covid-19, and vitamin D. PANARESE & SHAHINI, 2020.	Carta aos editores	Parece, portanto, plausível que a profilaxia com vitamina D (sem sobredosagem) pode contribuir para reduzir a gravidade da doença causada por SARS-CoV-2, particularmente em locais onde a hipovitaminose D é frequente.
Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. LANHAM-NEW et.al, 2020.	Artigo de revisão	O artigo traz como principal conclusão a precaução do uso de altas doses de Vitamina D na suplementação em pacientes com COVID-19.
Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. GRANT, et.al, 2020	Artigo de revisão	Para reduzir o risco de infecções, incluindo gripe e Covid-19, é recomendado a suplementação de 10000UI de Vitamina D3 por semana. Além disso, altas doses de Vitamina D em pacientes pode ser indicado para pacientes que já estejam infectados, porém é necessário um estudo randomizado para comprovar a eficácia.

Quadro 1 – Caracterização dos artigos, evidenciando ano, local do estudo, tipo de metodologia usada e principais resultados.

Fonte: PUBMED, CAPES e SCIELO.

Diante da Tabela 1 é possível observar o tamanho da relevância do Hormônio D para o corpo humano. Porém, são necessárias mais informações sobre o calcitriol no fortalecimento do sistema imunológico, contribuindo assim para reestabelecimento da saúde principalmente em pacientes com doenças respiratórias (ANDRADE, 2015).

Para a construção do referencial teórico utilizamos dez artigos dentre os anos de 2010-2019, sendo encontrados artigos publicados, por meio do acesso *online*, na Biblioteca Virtual em saúde (BVS), Scielo (SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), FioCruz (Fundação Oswaldo Cruz) e do PubMed Central® (literatura de revistas biomédicas e de ciências da vida). Portanto, dentro do que se buscou na área de pesquisa, os estudos foram categorizados trazendo importantes conceitos em relação à pesquisa.

A análise dos resultados nos mostrou a relação do Hormônio D junto no fortalecimento do sistema imunológico frente às doenças respiratórias, dentre elas a Covid-19.

2 | HORMÔNIO D

Atualmente o Hormônio D vem ganhando destaque no âmbito da saúde. O mesmo era considerado apenas como uma vitamina que favorecia o fortalecimento ósseo,

principalmente na população da terceira idade. Após anos de estudos cientista descobriram que não se trata apenas de uma vitamina e sim de um hormônio o qual contribui ativamente na proteção de diversas doenças (CRUVINEL, *et.al* 2010)

O Hormônio D é essencial para que o indivíduo possa adquirir um sistema imunológico regular. A sua obtenção se dá por meio de enzimas formadas por diferentes tipos celulares, que são encontradas junto ao sistema imunológico. Desta forma é possível obter nutrientes imunomoladores responsáveis pelo fortalecimento do sistema imunológico. Sua deficiência favorece o surgimento de doenças autoimunes, doenças respiratórias e alérgicas (BRITO, *et;al* 2017).

A obtenção da Vitamina D ocorre por meio da exposição solar e de uma alimentação rica em nutrientes. Porém não há como estabelecer uma dieta exata de Vitamina D, a qual ocorre de acordo com o metabolismo de cada um (ANDRADE, *et.al* 2015). Podemos observar na Figura 1 os metabólitos da Vitamina D.

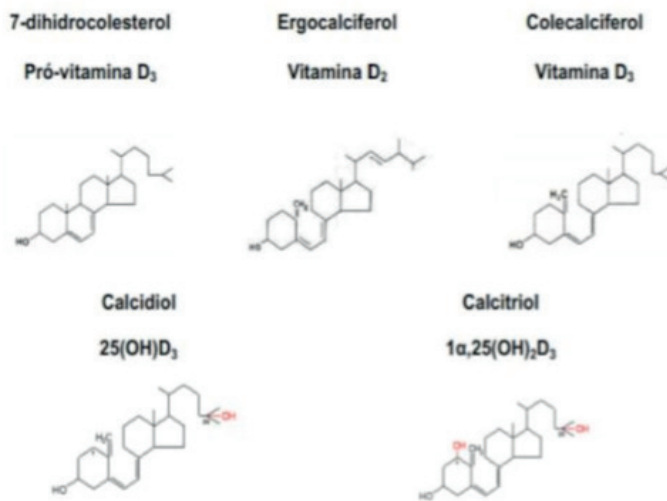


Figura 1 – Classificação e estrutura química dos precursores e metabólitos da vitamina D.

Fonte: Adaptado de Oliveira e Lemos (2010, p. 4).

A Figura 1 apresenta a Vitamina D em diversas formas, as quais estão relacionadas ao metabolismo de cálcio e no aumento de imunidade. O termo vitamina D (calciferol) se refere a dois compostos: vitamina D2 (ergocalciferol) e D3 (colecalciferol). A vitamina D3 é produzida pela pele quando seu precursor, o 7- dehidrocolesterol ou pré-D3, sofre ação dos raios ultravioletas B, seja pelo sol ou artificial (VIEIRA 2015).

Após ser produzida pela pele, a vitamina D3 passa por uma reação no fígado onde

recebe a primeira hidroxilação formando a 25(OH)D ou calcidiol (também conhecido por calcifediol). A 25(OH)D é representada a reserva de vitamina D no organismo, é a forma mais comumente dosada nos exames laboratoriais. Uma segunda reação acontece no rim, quando a 25(OH)D recebe mais uma hidroxila para se transformar na sua forma ativa: a 1,25(OH)₂D ou calcitriol, ou ser na forma inativa 24,25(OH)₂D (VIEIRA, 2015) A Figura 2 apresenta o metabolismo do cálcio relacionado aos metabólitos apresentados na Figura 1.

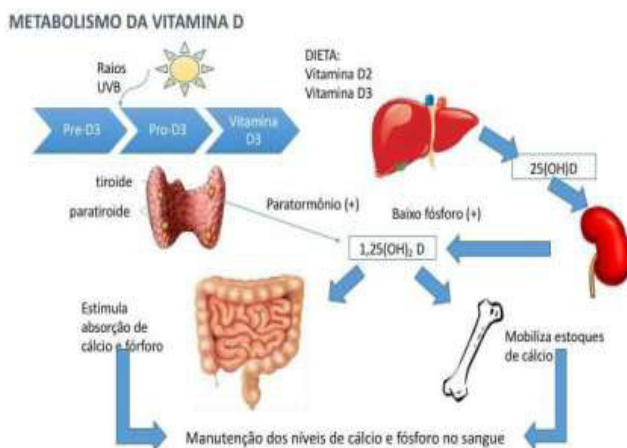


Figura 2 – Metabolismo da Vitamina D.

Fonte: VIEIRA (2015)

Por meio da Figura 2 é possível observar sobre o metabolismo da vitamina D, sendo que a figura apresenta a relação de órgãos que necessitam do Hormônio D para que possam dispor de bom funcionamento e sucessivamente aumentar o sistema imunológico (VIEIRA, 2015).

Cientistas buscam comprovar a relação entre pacientes graves com Covid-19 e a deficiência do calcitriol, haja vista, que esse hormônio fortalece o sistema imunológico contra doenças respiratórias. Mas diante da pandemia mundial, passou a se questionar como e quando ocorre esta obtenção dessa vitamina, sendo que o seu consumo em alta carga favorece o surgimento de outros problemas de saúde (SOUSA, 2018).

Estudos têm mostrado a Vitamina D como um pró-hormônio que passou a ser denominado como Hormônio D por atuar na regulação dos linfócitos, macrófagos e células natural-killer. Ainda está envolvido na produção de citocinas *in vivo* e *in vitro*. Desta forma é possível perceber sua ação como imunomodulador que favorece a produção de interleucina-2, de interferon- γ e do fator de necrose tumoral; inibição da expressão de interleucina-6 e inibição da secreção e produção de auto-anticorpos pelos linfócitos B

(BIASEBETTI, 2018).

3 I SARS-COV-2 E COVID-19

A doença COVID-19 é causada por SARS-COV2 e representa o agente causador de uma potencial doença fatal que é uma grande preocupação global de saúde pública. Com base no grande número de pessoas infectadas que foi exposto ao mercado de animais na cidade de Wuhan, na China, sugere-se que essa seja provavelmente a origem zoonótica da COVID-19. A transmissão de pessoa a pessoa da infecção levou ao isolamento dos pacientes para reduzir a transmissão. Atenção e esforços especiais para proteger ou reduzir a transmissão deve ser aplicada em populações suscetíveis, incluindo prestadores de cuidados de saúde e pessoas idosas (ROTHAN & BYRAREDDY, 2020).

Tem-se observado muitos noticiários diários sobre relatos da pandemia ocasionada pelo o novo coronavírus, um vírus de RNA que resulta em infecções respiratórias graves. Esta patologia está relacionada ao agente etiológico, o qual recebe a nomeação de SARS-CoV-2 que quando entra em contato com humanos pode causar uma infecção denominada Covid-19 (LANA, *et al*, 2020).

Mediante situação na qual estamos vivenciando pelo SARS-CoV-2, ações a curto prazo devem ser tomadas pelo sistema de saúde para que menos pessoas sejam afetadas e hospitalizadas com a forma grave da Covid-19. O esforço que muitos abraçaram foi o isolamento social que tem se mostrado mais efetivo até o momento (DUARTE E QUINTANA, 2020).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a sua transmissão ocorre por meio de gotículas de saliva ou muco quando expelidos pela boca ou narinas. Vale ressaltar que a transmissão também pode ocorrer por meio de aperto de mãos ou pelo compartilhamento de objetos. Diante da luta contra o vírus SARS-CoV-2 é de suma importância que todos mantenham o distanciamento social assim como a individualidade nos objetos utilizados e jamais devem compartilhar: copos, talheres, toalhas (CESPEDES e SOUZA, 2020).

Pacientes infectados com COVID-19 apresentam maior número de leucócitos, alterações respiratórias anormais e aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias plasmáticas. Os relatos de casos de COVID-19 mostram que a maioria dos pacientes apresentam febre em torno de 39,0°C. Os pacientes apresentam resultados positivos na reação em cadeia da polimerase em tempo real que confirma a infecção por COVID-19 (ROTHAN & BYRAREDDY, 2020).

Em pacientes com COVID-19, o vírus SARS-CoV-2 se liga aos receptores da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2) nas vias respiratórias dos pacientes infectados (Hoffmann, *et al* 2020). Nos estágios iniciais da doença, a resposta imune é responsável pela eliminação do vírus (EBADI & MONTANO-LOZA, 2020). À medida que

a doença progride, a inflamação e a fibrose pulmonar ocorrem devido à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-1B e IL-18 por macrófagos ativados e células do tipo T1 *helper* (CONTI *et.al* 2020). Pacientes mais velhos e aqueles que são imunocomprometidos estão em maior risco. Infelizmente, a atual lacuna de conhecimento sobre a resposta imune humana ao SARS-CoV-2 é uma barreira crítica para o tratamento da doença; no entanto, potenciais imunomoduladores podem ajudar a aliviar a gravidade e melhorar os resultados (EBADI & MONTANO-LOZA, 2020).

4 | DEFICIENCIA DO HORMÔNIO D EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM COVID-19

É visto diante de estudos a relação da deficiência do Hormônio D em pacientes diagnosticados com Covid-19. Alguns relatos de médicos retratam nos boletins, dados acerca da necessidade de a população dispor do hormônio D para se fortalecer, desta maneira, fortalecer o seu sistema imunológico (CASTRO, 2020).

Segundo publicação realizada pelo o jornalista Almeida (2020) ao Portal O Tempo, o qual em entrevista realizada junto ao cirurgião dentista e presidente da Associação Brasileira de Harmonização Orofacial (ABRAHOF), Mario Silveira, o entrevistado coloca a Vitamina D como uma peça coringa na batalha contra o vírus da Covid-19. Entretanto, é preciso que a população não crie falsas expectativas e deixem de manter hábitos e cautelas para evitar contrair a doença, pois o Hormônio D não é uma medicação e sim um fator que contribui para que o paciente apresente um quadro mais leve da doença (MATTOS e ALMEIDA, 2020).

Corroborando com este mesmo entendimento diante da pesquisa realizada na Itália, os cientistas buscaram junto aos idosos diagnosticados com a Covid-19 respostas para o grande número de pessoas idosas evoluírem com casos graves da doença. No entanto, puderam concluir que muitos apresentavam deficiência de Vitamina D. Tal estudo realizado pela Associação Dietética Britânica apontou que a presença de níveis adequados de Hormônio D favorecem maior resistência a infecção causada pela Covid-19 (EMILIANA, 2020).

Agnez (2020) aponta sobre o estudo realizado na Universidade de Turim que o Hormônio D se encontra associado ao tratamento e a prevenção da Covid-19. Porém, vale destacar que a população não deve aumentar o consumo de suplemento de Hormônio D sem indicação médica. Contudo, estudos vêm evidenciando que pacientes que apresentam taxas adequadas do Hormônio D tem resposta a curto prazo que contribuem para a redução mais grave de infecções causadas pelo novo coronavírus (BIASEBETTI, 2018).

Diante do cenário atual se faz cada vez mais necessário o acompanhamento médico, a observação e a indicação correta de como utilizar a substância. A obtenção do Hormônio D varia de paciente para paciente. Não há como estabelecer uma quantidade exata, sendo

que isso depende muito da condição física e alimentar do indivíduo (CASTRO, 2020).

De fato, é sabido a relação inversa do Hormônio D e infecções respiratórias. A Covid-19 é uma doença rápida que provoca pneumonia aguda grave comprometendo todo sistema respiratório (LANA, *et al*, 2020). Segundo Sousa (2018), é facilmente observado a relação de infecções agudas respiratórias com o baixo índice séricos de 25-hidroxivitamina D. É perceptível a relação entre o Hormônio D e o combate a infecções respiratórias ligadas a vírus e bactérias.

Pode-se perceber a importância do Hormônio D para o fortalecimento do sistema imunológico. O mesmo é produzido por meio da exposição solar e ingestão de alimentos que são fontes de Vitamina D. No entanto é necessário que haja o consumo de forma adequada para que não ocorra a superdosagem provocando efeitos colaterais.

Ultimamente muito se tem buscado para comprovar a relação do Hormônio D, junto ao fortalecimento do sistema imunológico, contribuindo desta forma para o enfretamento de doenças respiratórias, principalmente no que condiz ao novo coronavírus. Desta forma os dados trabalhados nesta pesquisa podem contribuir para novos estudos que buscam entender sobre a importância do Hormônio D frente à Covid-19.

REFERÊNCIAS

AGMON-LEVIN, N; THEODOR, E; SEGAL, R.M.; SHOENFELD, Y. **Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases**. Clin Ver Allergy Immunol 2013; 45(2): 256-66.

AGNEZ, Larissa. **Pacientes com covid-19 apresentam deficiência de vitamina d; entenda por que ela é importante**. Redação Folha Vitória, 05 de Abril de 2020 disponível em: <https://www.folhavoritoria.com.br/saude/noticia/04/2020/pacientes-com-covid-19-apresentam-deficiencia-de-vitamina-d-entenda-por-que-ela-e-importante>. Acessado em 20 de abril de 2020.

ANDRADE, Paula Carolina de Oliveira. **Alimentação, fotoexposição e suplementação: influência nos níveis séricos de vitamina d**. Rev Med Minas Gerais 2015. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:f7BA0V2lgtcJ:rmmg.org/exportar-pdf/1823/v25n3a20.pdf+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>.

BIASEBETTI, Mayara do Belém Caldas. **Relação do consumo de vitaminas e minerais com o sistema imunitário: uma breve revisão**. Visão acadêmica. Curitiba, Mar. 2018. Disponível em: <https://revistas.ufrpr.br/academica/article/view/57737>. Acessado em 04 de abril de 2020.

BRITO, Bárbara Bernadete de Oliveira; *et al*. **Vitamina D: relação com a imunidade e prevalência de doenças**. Journal of Medicine and Health Promotion. 2017. Disponível em: <http://jmhp.fioponline.edu.br/pdf/cliente=13-7c54c1aee767b54e1b67283ef65a88b6.pdf>. Acessado em 04 de abril de 2020.

CASTRO, Roberta Esteves Vieira. **Vitamina D e COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://pebmed.com.br/sociedade-brasileira-de-pediatria-alerta-sobre-vitamina-d-e-covid-19/?login=modal>. Acessado em 22 de abril de 2020.

CESPEDES, Mateus da Silveira; SOUZA, José Carlos Rosa Pires de. **Sars-CoV-2: uma revisão para o clínico**. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/download/26/41/35>. Acesso em 07 de maio de 2020.

CONTI P, RONCONI G, CARAFFA A, GALLENGA CE, ROSS R, FRYDAS I, ET AL. **Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies**. J Biol Regul Homeost Agents. 2020.

CRUVINEL, Wilson de Melo; et.al. **Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória**. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042010000400008&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em 05 de abril de 2020.

DUARTE, Geraldo; QUINTANA, Silvana Maria. **Infecção pelo coronavírus sars-cov-2 em obstetrícia. Enfrentando o desconhecido!** Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/es/covid19/item/958-infeccao-pelo-coronavirus-sars-cov-2-em-obstetricia-enfrentando-o-desconhecido>. Acesso em 06 de abril de 2020.

EBADI, MARYAM & MONTANO-LOZA, ALDO, J. **Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19**. Eur J Clin Nutr. 2020.

EMILIANA, Cecília. **Vitamina D e coronavírus: o que já sabemos**. Disponível em: https://www.em.com.br/app/noticia/bem-viver/2020/03/28/interna_bem_viver,1133431/vitamina-d-e-coronavirus-o-que-ja-sabemos.shtmlAcesso em: 03 de maio de 2020.

GINDE, A.A.; MANSBACH, J. M.; CAMARGO, C. A. **Association between Serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey**, Archives of Internal Medicine, vol. 169, no. 4, pp. 384–390, 2009.

GRANT, W.B.; LAHORE, H., MCDONNELL, S.L., BAGGERLY, C.A., FRENCH, C.B., ALIANO, J.L., BHATTOA, H.P. **Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19**. Infections and Deaths. Nutrients, 12, 2020.

HASTIE, C.E., MACKAY, D.F., HO, F., et. al. **Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank**. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 14: 561-565, 2020.

HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, KRUGER N, HERRLER T, ERICHSEN S, ET AL. **SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor**. Cell.; 181(2):271-280, 2020.

JAKOVAC, H. **COVID-19 and vitamin D—Is there a link and an opportunity for intervention?** Am J Physiol Endocrinol Metab 318: E589, 2020.

KOMISARENKO YI, BOBRYK MI. **Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology**. Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 9: 600.

LANA, Raquel Martins; et;al. **Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva**. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000300301. Acesso em 04 de abril de 2020.

LANHAM-NEW SA, WEBB AR, CASHMAN KD, et al. **Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease**. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 0. 2020.

LIMA Claudio Márcio Amaral de Oliveira. **Informações sobre o novo coronavírus (covid-19)**.

Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842020000200001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acessado em 05 de abril de 2020.

MATTOS, Litza; ALMEIDA, Rômulo. **Sociedades médicas divergem sobre o uso da vitamina D para prevenção da covid-19**. Disponível em: <https://www.otempo.com.br/coronavirus/sociedades-medicas-divergem-sobre-o-uso-da-vitamina-d-para-prevencao-da-covid-19-1.2323419>. Acessado em 06 de maio de 2020.

MOTSINGER-REIF, A.A.; ANTAS, P.R.Z.; OKI, N.O.; LEVY, S.; HOLLAND, S.M.; STERLING, T.R. **Polymorphisms in IL-1b, vitamin D receptor Fok1, and Toll-like receptor 2 are associated with extrapulmonary tuberculosis**. *BMC Medical Genetics* 2010.

PANARESE, A., SHAHINI, E. **Letter: Covid-19, and vitamin D**. *Aliment Pharmacol Ther.*, 51:993–999. 2020.

PINHEIRO, Tânia Marisa Macedo. **A importância clínica da vitamina D**. Faculdade de Ciências da Saúde-Porto, 2015. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5301/1/PPG_27959.pdf. Acessado em 03 de abril de 2020.

ROTHAN, H.A. & BYRAREDDY, S.N. **The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak**. *Journal of Autoimmunity*, 109, 2020.

SOUSA, Sophie. **Suplementação de vitamina D na prevenção de infecções agudas do trato respiratório: revisão sistemática e meta-análise de dados individuais**. *Rev Port Med Geral Fam* vol.34 no.4 Lisboa ago. 2018. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732018000400013.

VIEIRA Suzana. **Do metabolismo da vitamina D ao tratamento nas deficiências de suas diversas formas**. Disponível em: <https://drasuzanavieira.med.br/2015/12/15/metabolismo-da-vitamina-d-ao-tratamento/> Acessado em 11 de maio de 2020.

ZHANG Z, CHEN F, LI J, ET AL. **1,25(OH)2D3 suppresses proinflammatory responses by inhibiting Th1 cell differentiation and cytokine production through the JAK/STAT pathway**. *Am J Transl Res* 2018; 10(8): 2737-46.

SOBRE O ORGANIZADORA

LAIS DAIENE COSMOSKI - Possui graduação em Biomedicina s Faculdades Integradas do Brasil - UNIBRAISL (2013), com especialização na modalidade Circulação Extracorpórea (Centro Brasileiro de Estudos Médicos – Curitiba - PR). Obteve seu Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2018), trabalhando com o projeto de Avaliação da pressão Intracraniana através de um método não invasivo, em pacientes com Câncer de próstata, pulmão e mama que realizam quimioterapia. Participou do Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas – CIFARP. Atua como docente no Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais – CESCAGE, no curso de Tecnólogo em Radiologia. Responsável técnica – na UniCesumar - Ponta Grossa, onde ministra as aulas de Estágio Supervisionado, para os cursos de Biomedicina e Farmácia.

ÍNDICE REMISSIVO

C

Captura Híbrida 19, 20, 28, 29, 32, 33
Cérvico-Vaginais 6, 19, 20
Coronavírus 7, 56, 58, 59, 63, 64, 65, 66, 67
Covid-19 5, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67
Creatina 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18

D

Diagnóstico da tuberculose 6, 34, 42, 43

E

Ectocérvice 19, 23, 24
Endocérvice 19, 23, 25
Espectroscopia 1, 2, 4, 5, 7
Estatinas 1, 2, 7, 8

F

Flaviviridae 45, 46, 50
FT-IR 5, 6, 1, 2, 4, 5, 6, 7

H

Hormônio D 7, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 64, 65
HPV 19, 20, 21, 22, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33

I

IGRA 34, 35, 36, 38, 39, 44

L

Lesões 6, 19, 20, 21, 25, 26, 32, 33, 37
Lesões Precursoras 19, 20, 26
Lipoproteínas 1, 2

M

Massa Muscular 9, 13

N

Níveis de colesterol 1, 2
Nutrição 16, 17, 18

P

Papanicolau 27, 28, 31

R

RC 1, 2, 3, 4, 5, 6

Rosuvastatina Cálcica 5, 6, 1, 2, 6

S

SGB 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53

Síndrome de Guillain-Barré 6, 45, 50, 51, 53, 54, 55

Sistema Imunológico 7, 37, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65

Sistema Respiratório 45, 48, 65

Suplemento 9, 10, 13, 64

T

Técnica Analítica 1, 6, 7

Toxicidade 9

Tuberculose Ativa 40, 43, 44

Tuberculose Latente 6, 34, 35, 37, 42, 43, 44

V

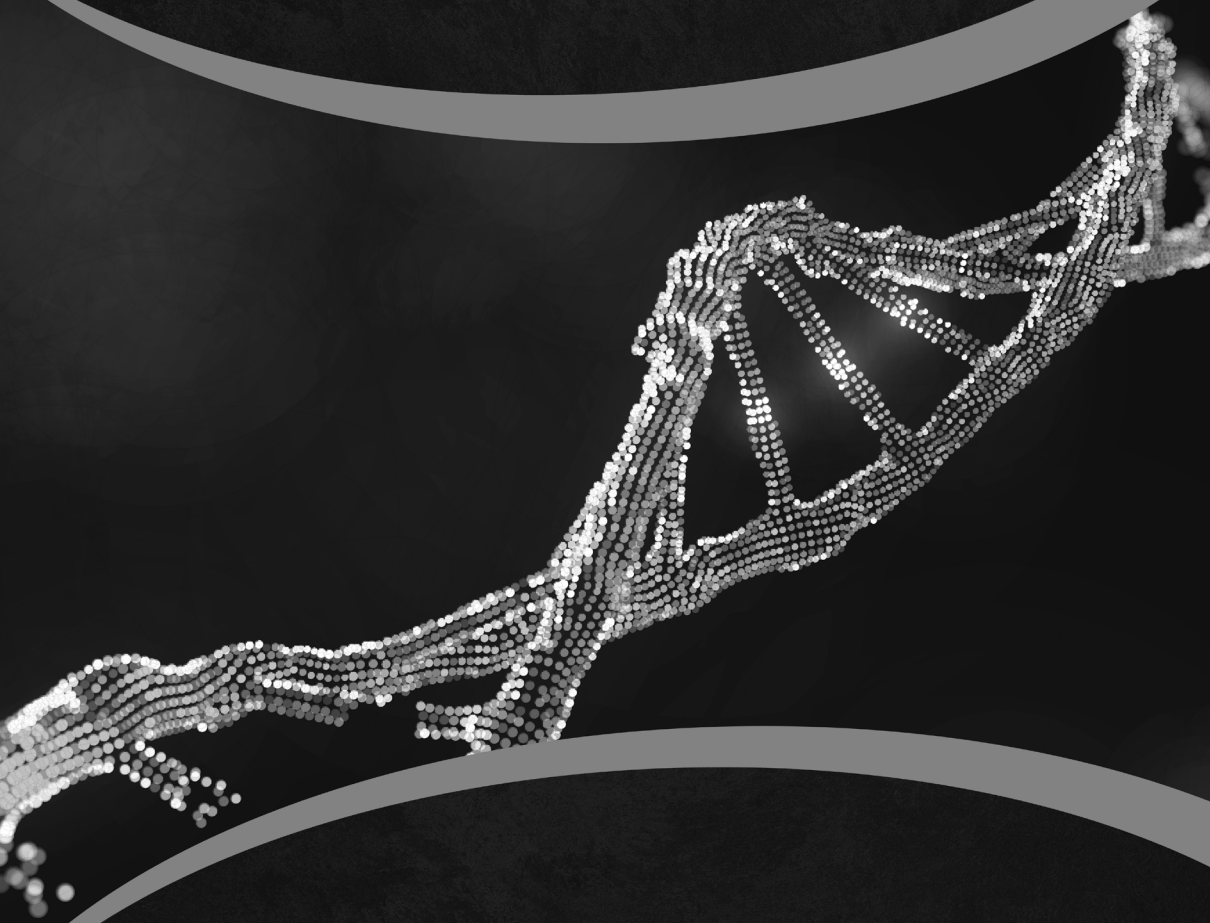
Vibracional no Infravermelho 1, 2, 5, 7

Vitamina Essencial 57

Z

Zika Vírus 6, 45, 47, 48, 50, 51, 53

Condições Teórico-Práticas da Biomedicina no Brasil



🌐 www.atenaeditora.com.br
✉ contato@atenaeditora.com.br
📷 @atenaeditora
📘 www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Atena
Editora

Ano 2021

Condições Teórico-Práticas da Biomedicina no Brasil



🌐 www.arenaeditora.com.br
✉ contato@arenaeditora.com.br
📷 @arenaeditora
📘 www.facebook.com/arenaeditora.com.br

Atena
Editora

Ano 2021