

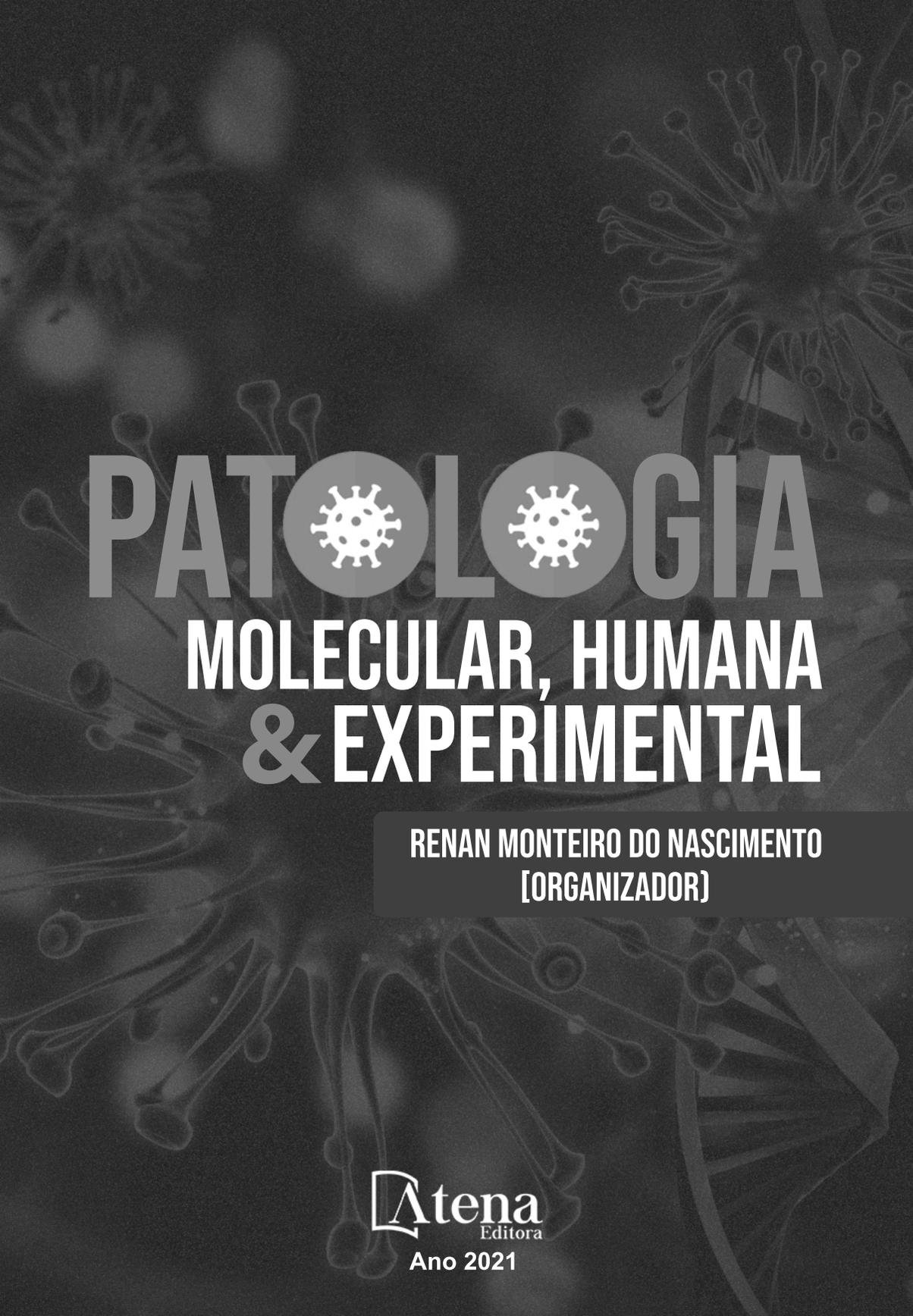
PATOLOGIA

MOLECULAR, HUMANA
& EXPERIMENTAL

RENAN MONTEIRO DO NASCIMENTO
[ORGANIZADOR]

 **Atena**
Editora

Ano 2021



PAT**LOGIA**
**MOLECULAR, HUMANA
& EXPERIMENTAL**

**RENAN MONTEIRO DO NASCIMENTO
[ORGANIZADOR]**

**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
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Fernando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª 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
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

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

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. 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
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª 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. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
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
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
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/UFGA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia 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
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª 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
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Patologia: molecular, humana e experimental

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Maiara Ferreira
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizador: Renan Monteiro do Nascimento

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P312 Patologia: molecular, humana e experimental / Organizador Renan Monteiro do Nascimento. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-216-3

<https://doi.org/10.22533/at.ed.163212806>

1. Patologias. I. Nascimento, Renan Monteiro do (Organizador). II. Título.

CDD 616.84

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

Patologia é um ramo da biologia e da medicina primariamente dedicado à análise e estudo de órgãos, tecidos e fluidos corporais, com a finalidade de fazer um diagnóstico das doenças. Nessa perspectiva, apresento a coleção “Patologia: Molecular, Humana e Experimental”, uma obra que apresenta 7 capítulos distribuídos em temáticas que abordam de forma categorizada e interdisciplinar trabalhos e pesquisas que envolvem estudos moleculares, experimentais e com aplicação a saúde humana.

Esse livro é direcionado a todos os acadêmicos, docentes e pesquisadores que desenvolvem estudos sobre as bases patológicas das doenças, respondendo perguntas biológicas com o auxílio de ferramentas da Biologia Celular e Molecular, Bioquímica, Histologia, Embriologia, Genética, Imunologia, Hematologia, Anatomia, Fisiologia, dentre outras áreas correlatas e também a todos aqueles leitores, que de alguma forma se interessam por estudos com aplicação às Ciências da Vida.

Neste contexto, este livro “Patologia: Molecular, Humana e Experimental”, apresenta uma teoria bem fundamentada nos resultados práticos obtidos por vários pesquisadores, professores e acadêmicos que arduamente desenvolveram seus estudos que aqui estão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora, que é capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável, permitindo que esses pesquisadores exponham e divulguem seus trabalhos científicos.

Desejo a todos uma excelente leitura.

Renan Monteiro do Nascimento

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

CYTOTOXICITY OF RED ONION EXTRACTS (*Allium cepa*) AND QUERCETIN FLAVONOID IN TUMOR HEP-2 CELL

Newton Soares da Silva

Ítalo Rigotti Pereira Tini

Rafael de Paula Rodrigues

Cristina Pacheco-Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1632128061>

CAPÍTULO 2..... 16

ENDOCARDITE INFECCIOSA: UM DESAFIO NA PRÁTICA MÉDICA

Larissa Hermann de Siqueira Damas de Andrade

Alexandre Rezende da Rocha

Brenna Araújo Friderichs Menezes

Carlos Augusto Farias Bicalho Valenzuela

Desiree Oliveira Karasek Hazime

Edílzio Póvoa Lemes Neto

Gabrielly Tomasoni

Humberto Lucas Bastos de Souza

Jorge Henrique Fares Depieri

Mariana Reis Chaves

Rebecca de Melo Pereira

Vivianne Araujo Rocha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1632128062>

CAPÍTULO 3..... 26

QUINOLONAS E SEUS EFEITOS NA GESTAÇÃO

Ismaela Maria Ferreira de Melo

Valéria Wanderley Teixeira

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

Edson João da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1632128063>

CAPÍTULO 4..... 39

SIGNIFICANDO O MANEJO DO PNEUMOTÓRAX NO AMBIENTE HOSPITALAR E CONHECENDO AS ABORDAGENS GERAIS ATRAVÉS DE UMA REVISÃO NARRATIVA

André Luiz Caramori Tondo

Débora Angélica Rocha da Cunha Ferreira

Emilli Suzy Lima Rodrigues

Gabryelly Thallya Queiroz Oliveira

Giulliane de Oliveira Baretta

Hiléia Almondes Silva

Luiza Bastos Campos

Marcela Araujo Pereira

Milagres Araújo Nascimento

Taiane Ermita Casagrande
Victoria Farias de Miranda Monte
Yasmim Victória Loureiro Alvares de Oliveira Sosa Diaz

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1632128064>

CAPÍTULO 5..... 48

COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM PACIENTES HIPERTENSOS

Gabriela Moreira Lima
Anderson Poubel Batista
Beatriz Beniz Alves Caldeira
Bianca Batista Santos
Camila Carolina Ueda
Cecillia Macedo Borges
Daniela Ferrari Angelo Ferreira
Evelyn Vitória Rodrigues Serapilha
Laís Gomes Ferreira Rosa
Maria Lúcia da Silva Oliveira
Priscila Panata
Tiago Piol Boninsenha

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1632128065>

CAPÍTULO 6..... 56

ESÔFAGO DE BARRETT COMO COMPLICAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

Soraya de Souza Marques Leite
Ana Laura Cardoso Costa
Anna Clara Calixto
Beatriz Davantel Klaus
Caroline Kugeratski Carneiro
Giovanna Nunes de Oliveira
Hialli Santos Cavalcanti
Isabelle Teixeira Menezes
Maria Eduarda Fernandes da Silva
Monique de Paula Pereira Grillo
Paloma Cabral Conceição
Yan Costa Araújo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1632128066>

CAPÍTULO 7..... 67

AÇÕES DA SUPLEMENTAÇÃO COM CASEÍNA SOBRE A OBESIDADE E HOMEOSTASE DA GLICOSE EM RATAS ALIMENTADAS COM DIETA DE CAFETERIA

Karoline Rodrigues Pasqualotto
Janaini Brunoski
Any Karoline Almeida
Marília Rizzi
Rosane Aparecida Ribeiro
Marcelo Paulo Bueno da Silva

Mário Augusto Cray da Costa

Dionizia Xavier Scomparin

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1632128067>

SOBRE O ORGANIZADOR..... 79

ÍNDICE REMISSIVO..... 80

CAPÍTULO 1

CYTOTOXICITY OF RED ONION EXTRACTS (*ALLIUM CEPA*) AND QUERCETIN FLAVONOID IN TUMOR HEP-2 CELL

Data de aceite: 21/07/2021

Data de submissão: 21/05/2021

Newton Soares da Silva

Universidade do Vale do Paraíba – UNIVAP,
Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento –
IP&D, São José dos Campos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/4559880584927578>

Ítalo Rigotti Pereira Tini

Universidade do Vale do Paraíba – UNIVAP,
Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento –
IP&D, São José dos Campos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/2723823529000195>

Rafael de Paula Rodrigues

Universidade do Vale do Paraíba – UNIVAP,
Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento –
IP&D, São José dos Campos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/8774651053591867>

Cristina Pacheco-Soares

Universidade do Vale do Paraíba – UNIVAP,
Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento –
IP&D, São José dos Campos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/9091470548988255>

ABSTRACT: Red onion (*Allium cepa*) is a vegetable that is a major source of quercetin in the human diet, contributing around 30% of consumed flavonoids, which act as anticarcinogenic, antibacterial, antiviral, anti-allergic and antimutagenic, displaying also, activities on the cardiovascular system. Based on this evidence, this study aimed to evaluate the influence of red

onion extracts and QCT (standard) on human laryngeal carcinoma cells (HEp-2). Different solvents were used for red onions extractions, (chloroform, 70% methanol and 70% ethanol) using a Soxhlet extractor. Samples were subjected to gas chromatography test (GC), evaluation of mitochondrial metabolic activity (MTT) and fluorescence microscopy (mitochondria and nucleus). According to the analysis carried out by the GC test, specific peaks that characterize the extracts as flavonoid quercetin can be observed. The results obtained from the MTT assay showed that at a concentration of 5µM extracts and QCT have no loss of mitochondrial activity, while at concentrations of 50µM and 100µM there was a significant reduction in mitochondrial activity. Furthermore, a decrease in mitochondrial membrane potential, morphological changes in the nucleus characteristic of early and late apoptosis, necrosis or completely dead cells were observed. Based on our results, the extracts at concentrations of 50µM and 100µM significantly induce HEp-2 cells cytotoxicity, decreasing cell viability by apoptosis and/or necrosis.

KEYWORDS: *Allium cepa*. Quercetin. HEp-2 Cell Culture.

CITOTOXICIDADE DE EXTRATOS DE CEBOLA ROXA (*ALLIUM CEPA*) E FLAVONÓIDE QUERCETINA EM CÉLULAS TUMORIAIS HEP-2

RESUMO: A cebola roxa (*Allium cepa*) é um vegetal com maior fonte de quercetina na dieta humana, contribuindo com cerca de 30% dos flavonóides consumidos, que atuam como

anticarcinogênicos, antibacterianos, antivirais, antialérgicos e antimutagênicos, apresentando também, atividades sobre a sistema cardiovascular. Com base nessas evidências, este estudo teve como objetivo avaliar a influência dos extratos de cebola roxa e Quercetina (QCT - padrão) sobre as células do carcinoma da laringe humana (HEp-2). Diferentes solventes foram usados para as extrações (clorofórmio, metanol 70% e etanol 70%) usando extrator Soxhlet. As amostras foram submetidas a teste de cromatografia gasosa (GC), avaliação da atividade metabólica mitocondrial (MTT) e microscopia de fluorescência (mitocôndria e núcleo). De acordo com a análise realizada pelo teste GC, podem ser observados picos específicos que caracterizam os extratos como flavonóide quercetina. Os resultados obtidos no ensaio de MTT mostraram que na concentração de 5µm dos extratos obtidos e QCT não apresentam queda da atividade mitocondrial, enquanto nas concentrações de 50µM e 100µM houve redução significativa da atividade mitocondrial. Além disso, observou-se diminuição do potencial de membrana mitocondrial, alterações morfológicas do núcleo características de apoptose precoce e tardia, necrose ou células completamente mortas. Com base em nossos resultados, os extratos nas concentrações de 50µM e 100µM induzem significativamente a citotoxicidade das células HEp-2, diminuindo a viabilidade celular por apoptose e/ou necrose.

PALAVRAS - CHAVE: *Allium cepa*. Quercetina. Células HEp-2

1 | INTRODUCTION

Red onion (*Allium cepa*) is a vegetable that is a major source of quercetin in the human diet, contributing around 30% of consumed flavonoids (Hertog, Hollman and Katan, 1992). Quercetin (QCT) extraction from this plant involves separation techniques frequently used in analytical chemistry laboratories for isolating one or more of its components. Technical improvement for quercetin extraction from the red onion is critical because some details can compromise the reliability of the results. To achieve the goal of a well performed extraction with minimal experiments, full factorial design methodologies allow improvement by evaluating their effects and possible factor interactions in the desired responses (Morais *et al.*, 2001; Garda-Buffon and Badiale-Furlong, 2008; apud Souza *et al.*, 2009).

Flavonoids are substances resulting from secondary metabolites of plants, constituting the largest and most important group of polyphenolic compounds found widely in the Plantae kingdom (Nijveldt *et al.*, 2001; Beecher, 2003). These are substances found in natural products, such as in medicinal herbs, apple, onion and wine being widely studied due to their antioxidant properties, which interact with free radicals protecting DNA from oxidative damage (Velioglu *et al.*, 1998; Calliste *et al.*, 2003). Furthermore, they act as anticancer, anti-neoplastic, antibacterial, antiviral, antiallergenic, antimutagenic, exhibit effects on the cardiovascular system and cause an increase in capillary permeability and leukocyte migration (Pelzer *et al.*, 1998).

Quercetin, 3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavone, belongs to a subclass of flavonols, being the most consumed one among flavonoids (26mg to 1 g/day) (Sesso *et al.*, 2003). Flavonoid quercetin is one of the most efficient antioxidants, since the greater the number OH groups,

the greater the antioxidant capacity (Cao, Sofic and Prior, 1997).

Several studies have shown that quercetin may be effective in treating cancer due to reduced cell viability in different tumor cell lines such as breast cancer (Duo *et al.*, 2012), prostate (Vijayababu *et al.*, 2005), lung (Robaszkiewicz, Balcerczyk and Bartosz, 2007) and liver (Granado-Serrano *et al.*, 2006), and presents benefits in platelet aggregation inhibition (Tzeng, Ko and Ko, 1991), in the detoxification of various enzymes (Uda *et al.*, 1997) and ability to induce apoptosis (Wen-Fu *et al.*, 2003).

Regarding toxicity, quercetin is known as tolerable and safe for humans and can be consumed orally at doses up to 1g/day or at a dosage of 756 mg/day intravenously (Harwood *et al.*, 2007). Concerning tissue distribution, studies observed quercetin present in the lungs, testicles, kidneys, thymus, heart, liver, being excreted via urine and by breathing, and a substantial part of the metabolites can be excreted by bile (Murota; Terao, 2003).

In addition to its antioxidant effects already reported, studies show that quercetin can act as a pro-oxidant in higher concentrations (Robaszkiewicz; Balcerczyk and Bartosz, 2007; Duo *et al.*, 2012), which might be indicative of its hermetic properties, in which it is described as a dose-dependent response, with beneficial effects at lower doses and toxic at high doses (Vargas; Burd, 2010; Serra, 2011). Rodrigues *et al.* (2014) reported that the ability of quercetin to prevent and / or delay tumor progression may be due to the result of the modulation of various pathways related to cell growth and proliferation, which is highly desirable in optimizing anti-tumor therapy.

This study aimed to evaluate the influence of different concentrations (0, 5, 50 and 100 μ M) of red onion extracts (*Allium cepa*), carried out with chloroform solvents, methanol 70% and ethanol 70%, and QCT standard in human larynx carcinoma cells (HEp-2).

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 Extraction processes and Rotavapor

To obtain red onion (*Allium cepa*) extracts, we used the Soxhlet extractor, in which the solid material (15g of onion bulb) wrapped in filter paper was added. For each extraction, 150 mL of different solvents (Chloroform, Ethanol 70% and Methanol 70%) were separately added to different flasks and heated by electric mantle. Each extraction process lasted 2h. After the extraction process, a rotavapor (Buchi R-114 model) was used at 60°C, for solvent evaporation. The extracts were diluted with DMSO (Dimethyl sulfoxide) (Sigma-Aldrich, Saint Louis, Canada) and kept in a freezer at -80 °C until analysis.

2.2 Gas Chromatography (GC) analysis

For the analysis performed with onion extracts, QCT and solvents (chloroform, 70% methanol and 70% ethanol), a GC system (PerkinElmer Precisely Clarus 600) was used under the following conditions: Elite column 1 fused silica capillary column consisting of

poly dimethyl siloxane. Hydrogen gas, nitrogen gas and synthetic air were used as carrier gas at a constant fluid rate of 1.5 ml/min, where the split ratio was 1:80, the injection volume of 1 µL, the reason being employed 1:10 division and injector temperature 300 °C, and the detector (ion source), at 280 °C. Samples were diluted in the respective solvents which were extracted and stocked in Eppendorf tubes, where the derivatizer was added N,O-Bis (trimethylsilyl) trifluoroacetamide (BSTFA) (Sigma-Aldrich, Saint Louis, Canada). The derivatisation step promotes a silanization reaction of the phenolic groups with trimethyl silicon, converting the phenolic compounds into volatile substances. After this process, samples were taken to the GC apparatus, at an initial temperature programmed at 60 °C (isothermal for 2 min) with an increase of 10 °C/min up to 150 °C (kept for 1 minute). Finally, it was increased 30 °C/min to attain a final isothermal temperature of 210 °C, which was maintained for 1 min.

2.3 Cell culture

The cell lineage HEp-2 (human laryngeal carcinoma) was acquired from the Bank of cells (BCRJ, Rio de Janeiro, BR) and cultured with DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), where the formulation consists of a bicarbonate buffering system and modified concentrations of amino acids and vitamins necessary for the stimulation of cell growth. The medium was supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), required for presenting growth factors in composition to accelerate cell growth, and 1% antibiotic- antimycotic (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). Cells were grown in 25 cm² culture flasks (Corning, New York, USA), maintained in a incubator (Forma Scientific) with automatic controlled temperature (37 °C) and atmosphere (5% CO₂). Cell growth was accompanied by observation on an inverted microscope (Olympus CK40).

2.3.1 Growth, maintenance and preparation of cells for experimentation

When cells obtained 70-80% confluence, they were trypsinized. For this, cells were maintained with trypsin (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) for 2 minutes. Then, cells were transferred to a 15 mL tube (Corning, New York, USA), 1mL of DMEM was added and centrifuged for 5 minutes, at 2500 rpm. The supernatant was discarded and the precipitate (cells) resuspended in DMEM. For the experiments, cells were transferred to 96-wells cell culture plates (TPP®, Trasadigen, Switzerland), at 5x10⁴ cells per well, being supplemented with DMEM (89%), FBS (10%) and antibiotic-antimycotic (1%), with a final volume of 200 µl per well. Once plated, cells remained incubated at 37°C and an atmosphere of 5% CO₂ for 24 hours for adhesion.

2.3.2 Concentrations of the extracts and QCT in Cells

For *in vitro* assays, extracts and standard QCT were first diluted in DMSO at a concentration of 1 mM, samples were stored under light protection at -80°C. These samples were diluted at 5µM, 50µM and 100µM. These final concentrations were selected for all *in vitro* tests carried out in this study.

2.3.3 Plating and addition of extracts and QCT

Cell suspensions were plated at the density of 5x10⁴ cells per well in 96-well cell culture plates (TPP®, Trasadingen, Switzerland). The plates were incubated for 24 hours at 37 °C and 5% CO₂ for adhesion. 24 hours after plating, the different concentrations of the extracts and QCT were added to the wells. For the mitochondrial metabolic activity assay, MTT; and fluorescence microscopy, cells were incubated with extracts and QCT for 4 hours.

2.4 Metabolic mitochondrial activity assay – MTT

MTT (3- (4,5-dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyltetrazolium bromide) (Sigma-Aldrich, Saint Louis, Canada) assay was performed 4 hours after cells treatment. After the incubation period, medium was removed and cells were incubated with MTT (5 mg/mL), for 1 hour, under light protection. After that, MTT was removed and organic solvent DMSO was added to the wells. The plate was stirred for 15 minutes to solubilize the formazan crystals. Plate reading was performed by a spectrophotometer (Spectracount, Packard, USA) at a wavelength of 570 nm.

2.5 Fluorescent labels - Mitochondria and nucleus

Cells were incubated for 4 hours with the extracts and QCT, the culture medium discarded and the wells, washed with phosphate buffered saline (PBS). For mitochondria label, Mito Tracker dye (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) was added to the wells at a concentration of 79 nM, and incubated for 45 minutes under light protection. Then, the solution was discarded and cells were washed with PBS. For nucleus label, DAPI (4'-6-diamidino-2-phenylindole, dihydrochloride) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) was added in the wells, diluted in PBS at a concentration of 300 nM, and incubated for 10 minutes at room temperature under light protection. The solution was discarded and cells were washed with PBS. All samples were plated in triplicate. Fluorescent microscopy was carried out by an inverted fluorescence microscope (Leica DMLB) with images captured via digital video camera (Leica DFC 300FX) and analyzed by a program (Leica Application Suite V3).

2.6 Fluorescent labeling - Apoptosis/Necrosis

After 4 hours of incubation, with the addition of different concentrations of extracts obtained with the chloroform solvent, culture medium was discarded and cells were washed

with PBS. In order to evaluate qualitative and quantitative apoptosis and necrosis, the kit Alexa Fluor 488 Annexin V-FITC and Propidium Iodide (PI) of Invitrogen™ (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) were used for fluorescent labeling. Then, a solution containing PBS (94%), Annexin V-FITC (5%) and PI (1%) was added to the wells. After 15 minutes at room temperature, the solution was discarded and wells were washed with binding buffer solution and deionized water. Analyses were carried out with a fluorescence microscope Leica DMLB with images captured via digital video camera (Leica DFC 300FX) and analyzed by a software (Leica Application Suite V3). Samples were evaluated in triplicate and the process was performed under light.

2.7 Statistical analysis

MTT data was analyzed with the software Origin 9.0 SRO (Origin Lab Corporation). Statistical significance was accessed by ANOVA followed by Bonferroni test, considering $p < 0.05$ compared to the control group.

3 | RESULTS

3.1 Analysis of samples (extracts, QCT and solvents) by Gas Chromatography Test

According to the results obtained from the GC test, extracts made with solvents: chloroform, methanol (70%) and ethanol (70%) showed specific flavonoid quercetin peaks presented by the retention times: 6.9 min, 2.5 min and 2.6 min, respectively (Figure 1). Commercial quercetin and solvents used in the extraction were analyzed by default.

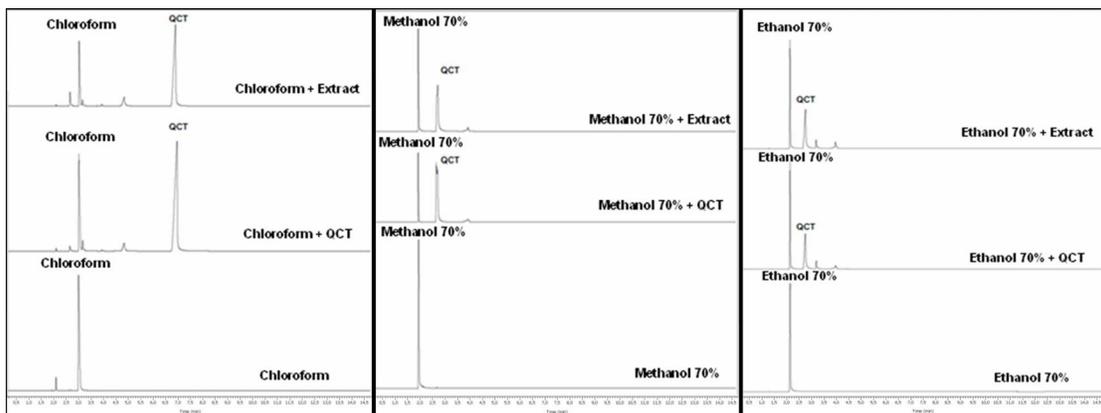


Figure 01. Gas Chromatography of extracts with different solvents. Specific flavonoid quercetin peaks were identified.

3.2 Action of extracts and QCT about HEp-2 cells

The use of extracts and QCT at 5 μ M showed no statistic significance compared to the control group. On the other hand, treatment with concentrations of 50 μ M and 100 μ M significantly decreased mitochondrial metabolic activity of the cells compared to the control group (Figure 2).

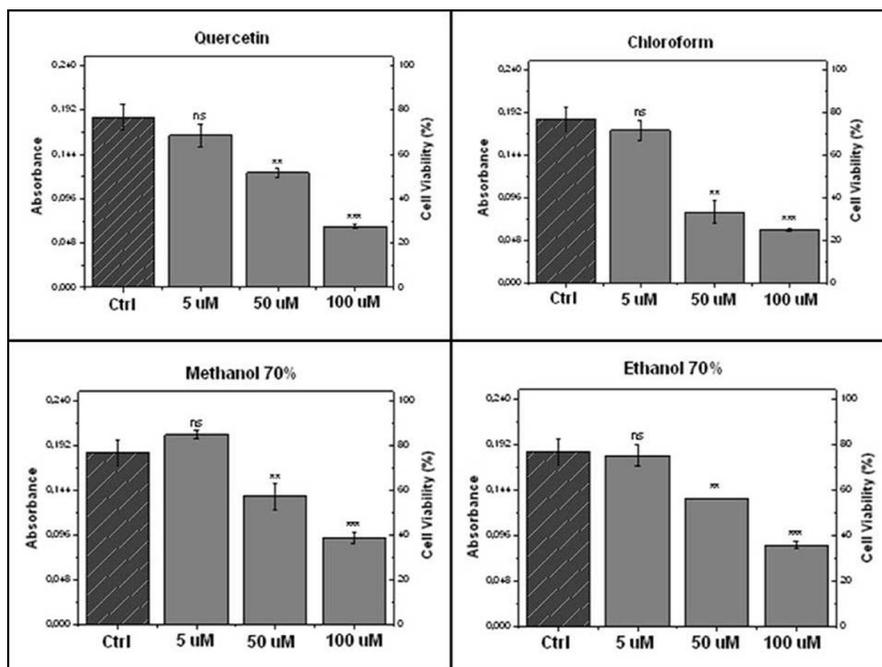


Figure 02. Metabolic mitochondrial activity assay – MTT of different extract on HEp-2 cells lineage. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ and *** $p < 0,0001$ compared to control (ANOVA and Bonferroni test).

3.3 Extracts and QCT action in mitochondrial membrane potential and nucleus

Fluorescence microscopy test was performed to qualitatively assess the mitochondrial membrane potential and morphological changes of the nucleus. The results were evaluated 4 hours after treatment with the extracts and QCT in comparison with the untreated group (control). Cells present in the control group showed a homogeneous distribution of mitochondria throughout the cytoplasm, characterizing the potential normal mitochondrial membrane. For the cells treated with 5, 50 and 100 μ M of the different extracts and QCT, fluorescence indicated that the higher the concentration applied, the stronger the decrease of the pattern of mitochondrial metabolic activity, occurring also, morphological changes of the nuclei in the analyzed groups (Figures 3, 4, 5 and 6).

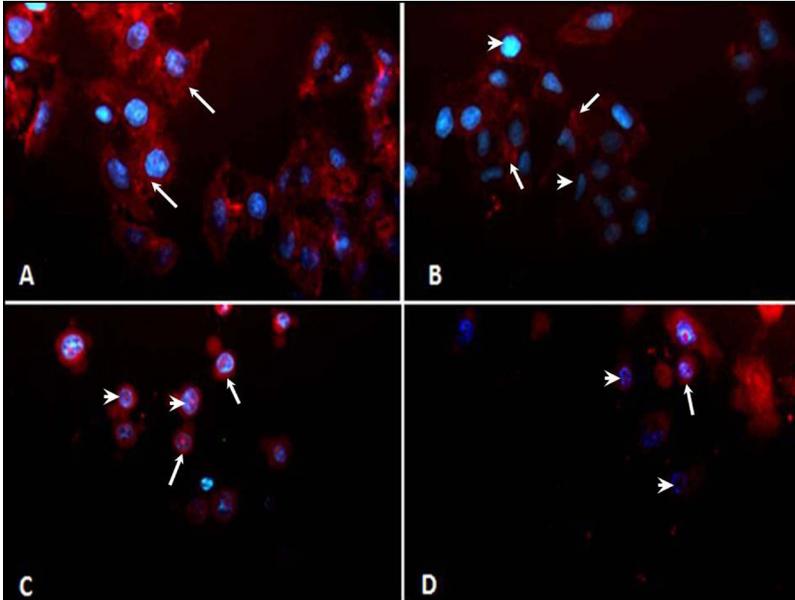


Figure 03 - Fluorescence microscopy. The image highlights the nuclei in blue (DAPI) and mitochondria in red (Mito Tracker) of HEP-2 cell lineage after treatment with Chloroform extract. A) Control group. B) Treatment with $5\mu\text{M}$ extract. C) Treatment with $50\mu\text{M}$ extract. D) Treatment with $100\mu\text{M}$ extract. Arrows indicate mitochondrial alterations and arrowhead nuclei alterations. Original magnification 1000x.

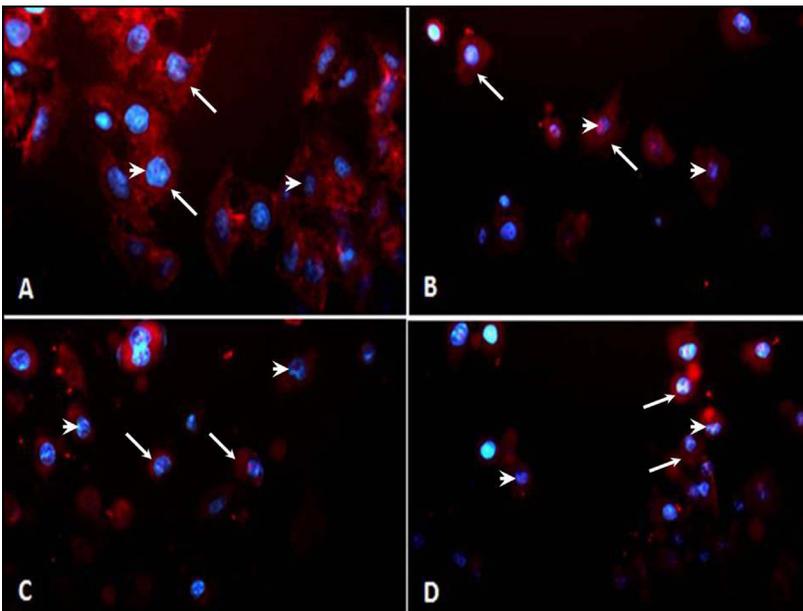


Figure 04 - Fluorescence microscopy. The image highlights the nuclei in blue (DAPI) and mitochondria in red (Mito Tracker) of HEP-2 lineage after treatment with Methanol extract. A) Control group. B) Treatment with $5\mu\text{M}$ extract. C) treatment with $50\mu\text{M}$ extract. D) Treatment with $100\mu\text{M}$ extract. Arrows indicate mitochondrial alterations and arrowhead nuclei alterations. Original magnification 1000x.

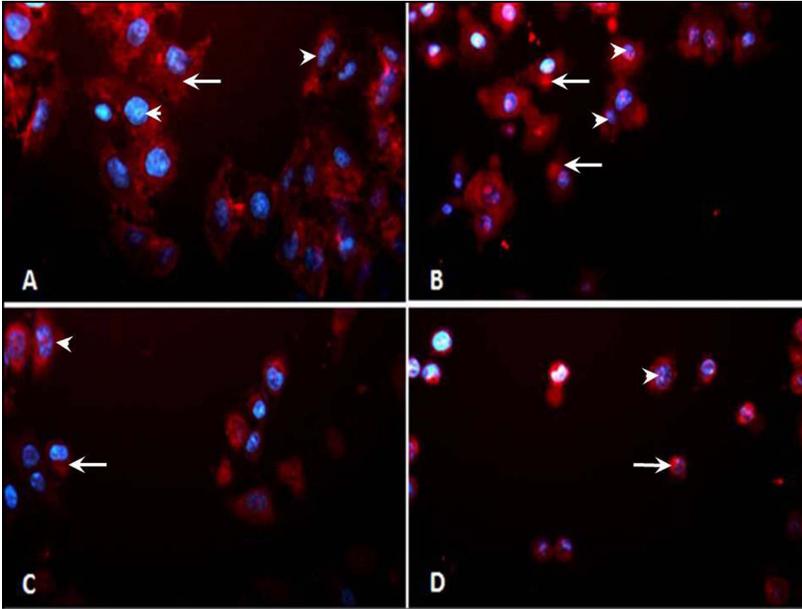


Figure 05 - Fluorescence microscopy. The image highlights the nuclei in blue (DAPI) and mitochondria in red (Mito Tracker) of HEP-2 lineage after treatment with Ethanol extract. A) Control group. B) Treatment with $5\mu\text{M}$ extract. C) Treatment with $50\mu\text{M}$ extract. D) Treatment with $100\mu\text{M}$ extract. Arrows indicate mitochondrial alterations and arrowhead nuclei alterations. Original magnification 1000x.

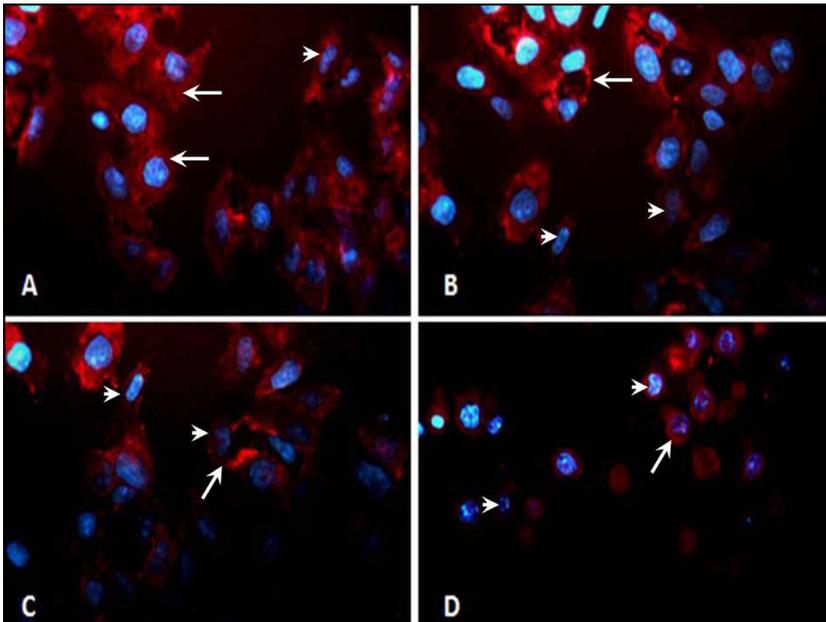


Figure 06 - Fluorescence microscopy. The image highlights the nuclei in blue (DAPI) and mitochondria in red (Mito Tracker) of HEP-2 lineage after treatment with QCT. A) Control group. B) Treatment with $5\mu\text{M}$. C) Treatment with $50\mu\text{M}$. D) Treatment with $100\mu\text{M}$. Arrows indicate mitochondrial alterations and arrowhead nuclei alterations. Original magnification 1000x.

3.4 Extract (Chloroform) action in cell death process

After labeling, it was notable that, in comparison with the control group (Figure 7A and 7B), cells subjected to treatment with 5 μ M of the extract showed no higher expression in Annexin V-FITC and PI expression, as shown in Figure 7C and 7D. The group of cells subjected to the treatment with 50 μ M of the extract (chloroform) (Figure 7E and 7F) showed early apoptosis characteristics due to the intense positive binding Annexin V-FITC and late apoptosis, necrosis, or totally dead cells due to the positive tack IP. The cells treated with 100 μ M of the extract showed strong positive PI label, characterized in late apoptosis, necrosis or totally dead cells, as shown in Figure 7G and 7H.

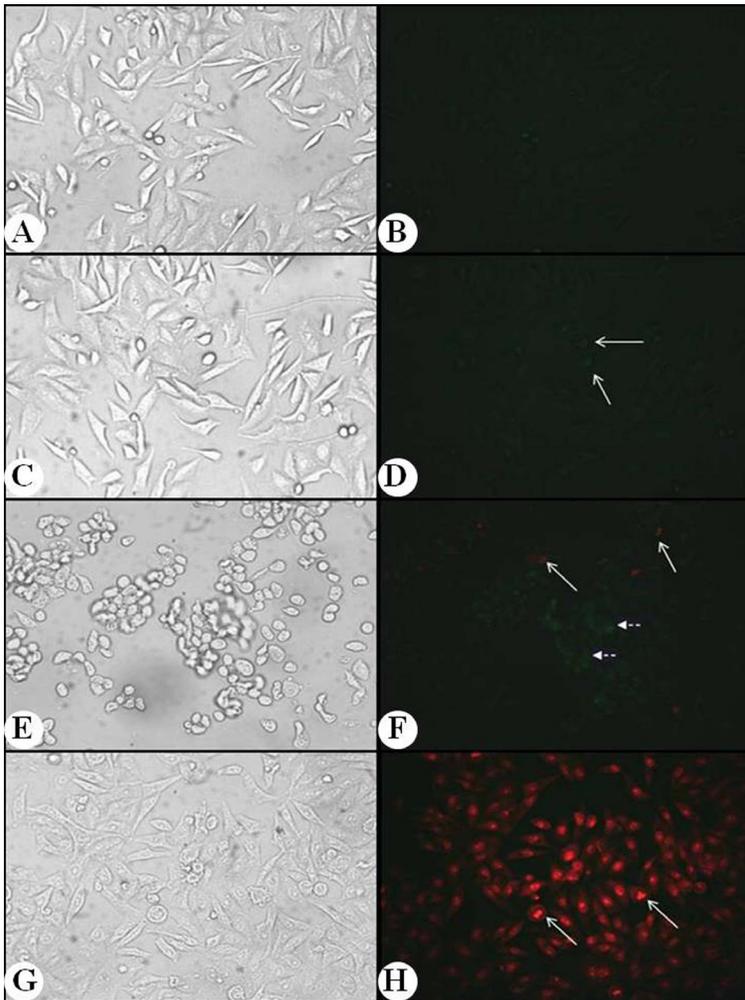


Figure 07 – Fluorescence microscopy - HEp-2 cell lineage after treatment with Chloroform extract in order to evaluate apoptosis (Annexin V) and necrosis (Propidium iodide). Control group (A and B). Group treated with 5 μ M extract (C and D). Group treated with 50 μ M extract (E and F). Group treated with 100 μ M extract (G and H). Brightfield microscopy (A, C, E, G) and Fluorescence microscopy (B, D, F, H). Original magnification 1000x.

4 | DISCUSSION

Quercetin belongs to the subclass of flavonoids, being the most consumed one among flavonoids (Sesso *et al.*, 2003). Its distribution in plants depends on several factors, according to the variation of each plant species. In many situations, the flavonoids present in the leaves may not be the same one found in other parts of the plant. The same compound can also have different concentrations, which will depend on which part of plant it is located (Zuanazzi and Mountain, 2003). Albuquerque (2013), assessed the efficiency of tea (*Camellia sinensis*) and infusion of onion skin (*Allium cepa*) and natural dye, analyzing the content of total flavonoids in QCT, showing that the higher QCT concentration is present in the infusion of onion skin with respect to the dye, which is consistent with the published studies designating the same as the main flavonoid of the constitution of the onion skin, responsible for its golden yellow color.

In our extracts obtained with chloroform, 70% methanol and 70% ethanol, the presence of QCT was observed by GC test, it was also observed a golden yellow color in all the extracts, which is a typical QCT characteristic.

In the present study, the GC test was performed with extracts obtained with the following solvents: chloroform, methanol (70%) and ethanol (70%), which showed specific flavonoid QCT peaks in 6.9 min retention time, 2.5 min and 2.6 min respectively. Dias (2010) held the High Performance Liquid Chromatography test (HPLC), in order to characterize a possible presence of gallic acid, QCT, resveratrol, catechin, and maldivina in Brazilian wine, which included a liquid-liquid extraction of the sample stage assisted by ultrasound for the pre-concentration of phenolic compounds in wines produced in *Vale do São*. After their analysis, it was observed that QCT had a retention time of 5.7 min.

In the present study, the effects of red onion extracts and QCT inferred to be toxic to human laryngeal carcinoma cells (HEp-2), confirming the study of Bianchi and Antunes (1999), which demonstrated that high and/or prolonged use of QCT can interfere with cellular mechanisms, causing damage. In addition to the QCT, the cyanogenic glycosides, rutin, ricin, alkaloids such as Coniine, alkaloids such as vinca vincristine and vinblastine, taxol and terpenoids such as sesquiterpene lactones are among the main plant metabolites that can cause damage to the organism (Mengue, Mentz and Schenkel, 2001).

Beutler *et al.* (1998) evaluated the cytotoxic activity of 79 flavones and their actions in the process of polymerization of cellular microtubules. This study showed that the compounds with the grouping 3-methoxy are inhibitors of tubulin polymerization. Sonoda *et al.* (2004) demonstrated that 17 flavonoids were tested in human leukemia cells (HL60) and 10 of them were cytotoxic.

MTT assay is one of the most used tasks to determine the cytotoxicity of materials of various types of cells in culture and could be also related to molecules which, when released from a stimulus, can cause tissue damage (Stained *et al.*, 2008). This assay quantifies the

mitochondrial metabolic activity by means of analysis based on the formation of formazan crystals (artificial colorants) by the reduction of tetrazolium salt. This salt is highly soluble in water, being reduced by dehydrogenase activities in cells to obtain a formazan dye. The amount of dye is directly proportional to the number of living cells. According to our MTT results it was possible to observe after cell incubation with the extracts and QCT, a considerable decrease in mitochondrial activity, specially at 50 μ M and 100 μ M, after 4 hours of incubation.

In this study, fluorescent microscopy labels of mitochondria and nucleus were performed in order to verify the cytotoxic action of the extracts and QCT, generating morphological changes in these structures. The labeling showed that the higher the concentration of the extracts and QCT applied, the lower the standard mitochondrial activity, and some morphological changes in the nucleus also occurred. The effects involved with the mitochondria can be explained by the possible presence of alkaloids or large amounts of carbohydrates in addition to the presence of flavonoids. Studies indicate the presence of these substances but do not point to the presence of cytotoxic derivatives of these compounds (Lorenzi and Matos, 2002). In a recent study by Rodrigues *et al.* (2014), the fluorescence microscopy was used for measurement of mitochondrial membrane potential and morphological changes in the nucleus, being performed after 24h of photodynamic therapy (PDT), complemented with QCT. The mitochondria of the control group cells were distributed evenly throughout the cytoplasm, while cells treated with PDT and PDT supplemented with 5 μ M of QCT obtained heterogeneous labeling in the cytoplasm and perinuclear region. Already the groups of cells treated with PDT and supplemented with 50 μ M and 100 μ M QCT severely obtained a reduction in mitochondrial activity, accumulation of mitochondria in the perinuclear region, and probably cytoplasmic retraction, significant morphological changes not occurring in the nucleus in the groups analyzed.

FITC-Annexin V binds to cells early in apoptosis, which remains connected during the process of cell death thereby giving a green fluorescence. On the other hand, propidium iodide (PI) is used to assess the membrane integrity marking the necrotic cells, late apoptotic or completely dead, thereby providing red fluorescence (Martin *et al.*, 1995). Rodrigues *et al.* (2014) examined the induction of apoptosis and / or necrosis in HEp-2 cells labeled with a combination of Annexin V-FITC - PI and verified by fluorescence microscopy 24 hours after PDT complemented by QCT. Their studies showed that, compared with the control group cells (untreated), cells undergoing TPD showed initial characteristics of apoptosis, being positively stained with Annexin V-FITC and negatively with PI. Apoptotic cells were also observed in the group treated with PDT with 5 μ M of QCT, showing also late apoptosis characteristics due to positive labeling with the IP. Groups of cells treated with PDT with 50 μ M and 100 μ M of QCT showed late apoptosis characteristics and/or necrosis due to positive staining of Annexin V-FITC and PI, concluding the efficiency of that treatment in those concentrations.

Our results, carried out with the extract obtained from the chloroform solvent, showed that HEP-2 cells, subjected to treatment with 5 μM of the extract, did not show an increase in the label with Annexin V-FITC and PI compared to the control group. On the other hand, cells subjected to treatment with 50 μM of the extract showed early apoptosis characteristics due to the intense positive binding of Annexin V-FITC and late apoptosis, necrosis or totally dead cells due to the positive PI label. The group of cells treated with 100 μM of the extract (chloroform) showed strong positive binding of PI, characterizing late apoptosis, necrosis or completely dead cells.

5 | CONCLUSIONS

After the analysis with different concentrations of red onion extracts and QCT on cell line HEP-2, the results indicated that there was flavonoid QCT in red onion extracts made with the solvents: chloroform, methanol (70%), ethanol (70%).

Red onion extracts and QCT at low concentration were not cytotoxic, whereas at concentrations equal to or higher than 50 μM , they reduced mitochondrial metabolic activity in tumor cells HEP-2. The most significant result was obtained with the extract using chloroform solvent. Fluorescent microscopy demonstrated qualitatively severe reduction in the mitochondrial activity, also noting, morphological changes of the nucleus at higher doses. Apoptosis and/or necrosis are evident after treatment with high concentrations of extract (chloroform).

ACKNOWLEDGEMENTS

The work described in this paper was supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP) (grant 2013/20054-8) and Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for granting master's scholarship to Italo R. P. Tini

REFERENCES

ALBUQUERQUE, A.P. **Avaliação do uso de chás (*Camellia sinensis*) e infusão da casca de cebola (*Allium cepa*) como corantes naturais para tingimentos de tecidos de algodão.** Universidade Estadual da Paraíba – Centro de Estudos e Tecnologia. Campina Grande – PB (2013).

BEECHER, G.R. **Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake.** J. Nutrition, v.133, p.3248S-3254S (2003).

BEUTLER, J.A. et al. **Structure-Activity Requirements for Flavone Cytotoxicity and Binding to Tubulin.** Journal of Medicinal Chemistry. v. 41, p 2333-2338 (1998).

BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M.G. **Free radicals and the main dietary antioxidants.** Rev. Nutr., Campinas, 12(2): 123-130, maio/ago (1999).

- CALLISTE, C.A., et al. **Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative properties of sixteen water plant extracts used in the Limousin countryside as herbal teas.** Food Chemistry. Volume 80, Issue 3, Pages 399-407 (2003).
- CAO, G.; SOFIC, E.; PRIOR, R.L. **Antioxidant and prooxidant behaviour of flavonoids: structure-activity relationships.** Free Radic. Biol. Med., v.22, n.5, p.749-760 (1997).
- DIAS, F.S. **Determinação de compostos fenólicos em vinhos e caracterização de vinhos elaborados na região do Vale do São Francisco Pernambuco.** Universidade Federal da Bahia. Instituto de Química. Salvador –BA (2010).
- DUGAS, A.J. et al. **Evaluation of the total peroxy radical-scavenging capacity of flavonoids: structure-activity relationships.** J. Nat. Prod., v.63, n.3, p.327-331 (2000).
- DUO, J. et al. **Quercetin inhibits human breast cancer cell proliferation and induces apoptosis via Bcl-2 and Bax regulation.** Mol. Med. Rep., v.5, p.1453-1456 (2012).
- GARDA-BUFFON, J; BADIALE-FURLONG, E. **Otimização de metodologia para derivação de desoxinivalenol através de planejamento experimental.** Química Nova; 31(2), 270-4 (2008).
- GRANADO-SERRANO, A.B. et al **Activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI-3-Kinase/Akt and ERK pathways in a human hepatoma cell line (HepG2).** J. Nutr., v.136, p.2715-2721 (2006).
- HARWOOD, M. et al. **A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties.** Food and Chemical Toxicology. v.45, p. 2179-2205 (2007).
- HERTOG, M.G.L. et al. **Content of potentially anticarcinogenic flavonoids in 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands.** J. Agr. Food Chem., v. 40, p. 2379-2883 (1992).
- LORENZI, H.; MATOS F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas ou exóticas.** Instituto Plantarum, São Paulo (2002).
- MARTIN, S.J. et al. **Early redistribution of plasma membrane phosphatidylserine is a general feature of apoptosis regardless of the initiating stimulus: inhibition by overexpression of Bcl-2 and Abl.** J. Exp. Med., v.182, p.1545-1556 (1995).
- MENGUE, S.S.; MENTZ, L.A., SCHENKEL, E.P. **Uso de plantas medicinais na gravidez.** Revista Brasileira de farmacognosia. v.11, p 21-35 (2001).
- MORAIS, M, et al. **Estudo do processo de refino do óleo de pescado.** Rev Inst Adolfo Lutz; 60(1): 23-33 (2001).
- MUROTA, K.; TERAQ, J. **Antioxidative flavonoid quercetin: implication of its intestinal absorption and metabolism.** Arch Biochem Biophys. v. 417, n. 1, p.12-17, 1 (2003).
- NIJVELDT, R.J. et al. **Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications.** Am. J. Clin. Nutr., v.74, p.418-425 (2001).

PELZER, L.E. et al. **Acute and chronic anti-inflammatory effects of plant flavonoids.** Il Farmaco. v. 53, p. 421-424 (1998).

ROBASZKIEWICZ, A.; BALCERCZYK, A.; BARTOSZ, G. **Antioxidative and prooxidative effects of quercetina on A549 cells.** Cell Biol. Int., v.31, p.1245-1250 (2007).

RODRIGUES, R.P. et al. **Effect of photodynamic therapy supplemented with quercetin in HEP-2 cells.** Cell Biology International ISSN 1065-6995 (2014).

SERRA, S. *Hormese.* Rev. DERC, v.17, n.1, p.8-9 (2011).

SESSO, H.D. et al. **Flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in women.** Am. J. Clin. Nutr., Bethesda, v. 77, p. 1400-1408 (2003).

SONODA, M. et al. M. **Cytotoxic Activities from two Scutellaria plants in chinese medicine.** Journal of Ethnopharmacology. v 91: 65-68 (2004).

SOUZA, M.M. et al. **Estudo das condições de extração de compostos fenólicos de cebola (*Allium cepa* L.).** Rev. Inst. Adolfo Lutz; 68 (2): 192-200 (2009).

TZENG, S.H.; KO, W.C.; KO, F.N. **Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids.** Thromb Res, v. 64, p. 91-100 (1991).

UDA, Y. et al. **Induction of the anticarcinogenic marker enzyme quinone reductase in murine hepatoma cells in vitro by flavonoids.** Cancer Lett, v. 120, p. 213-216 (1997).

VARGAS, A. J.; BURD, R. **Hormesis and synergy: pathways and mechanisms of quercetina in cancer prevention and management.** Nutr. Rev., v.68, n.7, p.418-428 (2010).

VELIOGLU, Y.S. et al. **Antioxidant Activity and Total Phenolics in Selected Fruits, Vegetables, and Grain Products.** J. Agric. Food Chem. 46, 4113-4117 (1998).

VIJAYABABU, M.R. et al. **Quercetin-induced growth inhibition and cell death in prostatic carcinoma cells (PC-3) are associated with increase in p21 and hypophosphorylated retinoblastoma proteins expression.** J. Cancer Res. Clin. Oncol., v.131, p.765-771 (2005).

VITRAL, J.C.A. et al. **Avaliação da Citotoxicidade de Materiais Odontológicos Através do Método de MTT e Produção de Óxido Nítrico: Descrição de uma Técnica.** Pesq Bras Odontoped Clin Integr, João Pessoa, 8(3):359-365 (2008).

WEN-FU, T. et al. **Quercetin, a dietary-derived flavonoid, possesses antiangiogenic potential.** European Journal of Pharmacology. Volume 459, Issues 2-3, Pages 255-262. 17 (2003).

ZUANAZZI, J.A.S.; MONTANHA, J.A. Flavonoides. In: SIMÕES, C.M.O. et al. (Org.) **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** 5ª ed. rev. ampl., Porto Alegre: UFRGS, Florianópolis: UFSC. Cap. 23, p. 577-614 (2003).

CAPÍTULO 2

ENDOCARDITE INFECCIOSA: UM DESAFIO NA PRÁTICA MÉDICA

Data de aceite: 21/06/2021

Larissa Hermann de Siqueira Damas de Andrade

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antonio Carlos - UNITPAC
Araguaína – TO
<http://lattes.cnpq.br/7045997494644563>

Alexandre Rezende da Rocha

Universidade Salvador - UNIFACS
Salvador – BA

Brenna Araújo Friderichs Menezes

Universidade do Rio Verde - UNIRV
Rio Verde – GO

Carlos Augusto Farias Bicalho Valenzuela

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antonio Carlos - UNITPAC
Araguaína – TO
<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K8023044P2>

Desiree Oliveira Karasek Hazime

Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP
Guarujá – SP

Edílio Póvoa Lemes Neto

Faculdade Presidente Antônio Carlos - ITPAC
Porto Nacional – TO
<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K2841841U6>

Gabrielly Tomasoni

Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS
Belo Horizonte – MG
<http://lattes.cnpq.br/7335483358440858>

Humberto Lucas Bastos de Souza

Instituição de Ensino, Faculdade ou
Departamento
Salvador – BA
<http://lattes.cnpq.br/7164421719306386>

Jorge Henrique Fares Depieri

Hospital Felício Rocho - Residência em Clínica
Médica
Belo Horizonte – MG
<http://lattes.cnpq.br/4396885885125312>

Mariana Reis Chaves

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antonio Carlos - UNITPAC
Araguaína – TO

Rebecca de Melo Pereira

Centro Universitário Newton Paiva
Belo Horizonte – MG

Vivianne Araujo Rocha

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antonio Carlos - UNITPAC
Araguaína – TO

RESUMO: OBJETIVO: Este trabalho visa abranger mais sobre as manifestações clínicas da EI, seu diagnóstico e formas de tratamento, além da avaliação prognóstica do paciente para que a equipe hospitalar e, principalmente, da terapia intensiva possam agir da melhor forma em busca de melhores resultados terapêuticos. MÉTODOS: Foi utilizado método de revisão bibliográfica, no qual abrangeu a seleção de artigos, livros e manuais publicados através da internet pelas plataformas Scielo, Google

Acadêmico, UpToDate, entre outros. **RESULTADOS:** A Endocardite Infecçiosa (EI) é uma doença gerada pelo acometimento endocárdico por microrganismos patogênicos advindo de um foco infeccioso por disseminação hematogênica. Inicia-se então um processo inflamatório local com acúmulo de detritos celulares e material trombótico formando vegetações que podem produzir êmbolos sépticos, abscessos e destruição com ruptura das válvulas e cordas tendíneas. A sintomatologia da doença pode ser clássica com aparecimento de febre súbita e novo sopro cardíaco em paciente com valvulopatia, mas em alguns casos a evolução é atípica e insidiosa de maneira a retardar o manejo precoce, aumentando a chance de evoluir para óbito. Devido ao alto risco inerente de complicações desse indivíduo diagnosticado com EI, faz-se necessário que o manejo seja realizado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para tratamento e monitorização. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Pacientes que possuem lesão prévia endotelial e, principalmente, homens e/ou com outras patologias associadas, estão mais vulneráveis para complicações da Endocardite Infecçiosa, fazendo-se necessário acompanhamento e rastreamento dessa população para tratamento precoce, evitando-se evolução desfavorável.

PALAVRAS - CHAVE: Endocardite bacteriana; Unidade de terapia intensiva; Valvas cardíacas.

INFECTIOUS ENDOCARDITIS: A CHALLENGE IN MEDICAL PRACTICE

ABSTRACT: **OBJECTIVE:** Thus, this work aims to cover more about the clinical manifestations of IE, its diagnosis and forms of treatment, in addition to the prognostic evaluation of the patient so that the hospital team and, mainly, intensive care can act in the best way in search of better results. **therapeutic.** **METHODS:** A bibliographic review method was used, which included the selection of articles, books and manuals published over the internet by Scielo, Google Scholar, UpToDate, among others. **RESULTS:** Infectious Endocarditis (EI) is a disease caused by endocardial involvement by pathogenic microorganisms arising from an infectious focus by hematogenous dissemination. A local inflammatory process then begins, with accumulation of cellular debris and thrombotic material forming vegetations that can produce septic plungers, abscesses and destruction with rupture of the valves and tendinous cords. The symptoms of the disease may be classic with the appearance of sudden fever and new cardiac surplus in a patient with valvulopathy, but in some cases the evolution is atypical and insidious in order to delay early management, increasing the chance of progressing to death. Due to the high inherent risk of complications of this individual diagnosed with EI, it is necessary that the management be carried out in the Intensive Care Unit (ICU) for treatment and monitoring. **FINALS CONSIDERATIONS:** Patients who have previous endothelial injury and, mainly, men and / or with other associated pathologies, are more vulnerable to complications of Infectious Endocarditis, making it necessary to monitor and screen this population for early treatment, avoiding unfavorable evolution.

KEYWORDS: Bacterial endocarditis; Intensive care unit; Heart valves.

1 | INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma doença que acomete o endotélio cardíaco por contaminação microbiana tecidual, com envolvimento das válvulas cardíacas e do endocárdio. Grande parte dos pacientes que desenvolvem EI já possuem lesões preexistentes do endotélio cardíaco, e por se tratar de uma doença incomum, a atuação de uma equipe multiprofissional para diagnóstico é essencial (MOLINOS, 2018). Destaca-se uma significativa prevalência no sexo masculino. A incidência da EI é de 1,7 a 6,2 casos por 100.000 pessoas/anos (SAMOL et al.2014). Apresenta uma taxa de mortalidade de aproximadamente 29,5%, o que pode ser explicado pelo encaminhamento tardio às unidades de terapia intensiva (UTI). (MOLINOS, 2018, SAYDAIN et al., 2010).

Segundo Mirabel et al. (2014) na endocardite infecciosa nota-se complicações cardíacas e eventos embólicos, o que evidencia a importância da internação em unidades de terapia intensiva em tempo hábil para tratamento e prognóstico favorável.

Clinicamente, a EI traz consigo sintomas como síndrome febril prolongada, astenia, perda de peso e anorexia. Em situações mais graves pode apresentar Lesões de Janeway, Nódulos de Osler e Hemorragia de Roth, mas também pode se manifestar de forma aguda sem sintomas prévios. Os fatores preditores de mortalidade são idade avançada, sepse, insuficiência hepática e cardíaca (FILHO et al., 2016).

A classificação é baseada em múltiplos fatores, tais como: a) localização anatômica: esquerda ou direita, b) situação diagnóstica: ativa ou recorrente, c) de acordo com os critérios diagnósticos: provável, definitiva ou descartada, d) tempo de evolução: aguda, subaguda ou crônica e) válvula protética: precoce ou tardia, f) hemocultura: negativa ou positiva, g) forma de infecção: adquirida na comunidade ou nosocomial (FILHO et al., 2016).

Dentre os principais agentes etiológicos, destaca-se o estreptococo, principalmente os do grupo viridans, muito presentes na cavidade oral, reforçando a atuação multidisciplinar para a profilaxia e o diagnóstico precoce, com ênfase na atuação do odontólogo. Os estafilococos também estão entre os causadores desta moléstia, principalmente quando o acometimento é de valva nativa ou protética (SANTOS et al.,2020; BURGOS et al., 2019).

As infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, atualmente são as mais comuns. Pacientes acometidos por esta bactéria apresentam sintomas mais severos e maior urgência de encaminhamento a unidades de terapia intensiva, com consequentes taxas de mortalidade elevadas quando comparados a outros agentes infecciosos (SAMOL et al.,2014).

Cabe ressaltar que os pacientes portadores de Endocardite Infecciosa encerram um risco elevado para complicações clínicas. Desta forma, inicialmente devem ser alocados em Unidade de Terapia Intensiva junto a uma equipe multiprofissional para monitorização e manejo terapêutico adequado. (MOLINOS, 2018).

O presente trabalho tem como objetivo principal analisar e discutir as características

clínicas, estratégias diagnósticas e terapêuticas, bem como fatores e escores prognósticos que possam auxiliar a equipe assistencial na busca por melhores indicadores de resultado para a Endocardite Infecciosa e sua relação com as unidades de terapia intensiva.

2 | METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão integrativa com a finalidade de organizar ideias acerca do esôfago de Barrett. Realizou-se pesquisa de artigos nas plataformas SCIELO, PUBMED, MEDLINE e Biblioteca Virtual de Saúde(BVS), utilizando como descritores: Esôfago de Barrett, refluxo gastroesofágico, gastroenteropatias, mucosa esofágica, trato gastrointestinal superior.

A pesquisa bibliográfica iniciou-se pela leitura do título da obra e, em seguida, pela análise do resumo. Dos 27 artigos relacionados, 13 foram selecionados de acordo com critérios de inclusão, estudos originais publicados no período de 2010-2021, em português, inglês e espanhol, e critérios de exclusão, estudos duplicados e relatos de casos.

Realizou-se também análise dos dados epidemiológicos fornecidos pela Organização Mundial da Saúde no mesmo período.

Obteve-se um satisfatório material bibliográfico para expressar o conhecimento em relação ao tema, tendo em vista compreender as predisposições, características e sintomas relacionados ao esôfago de Barrett, bem como, as abordagens terapêuticas e a importância do acompanhamento precoce individualizado dos pacientes e sua relação com as complicações da doença do refluxo gastroesofágico.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A EI é uma entidade causada pela invasão de microrganismos no endocárdio valvar em consequência de sua disseminação hematogênica, iniciando um processo inflamatório, que leva ao acúmulo de detritos celulares, material trombótico e a formação de vegetações que são lesões típicas da EI, entre os elementos que intervêm na sua patogênese estão o dano endotelial, fonte de bacteremia e a virulência do germe. Essas vegetações tendem a produzir êmbolos sépticos, abscessos e destruição com ruptura das válvulas e cordas tendíneas. (FLECHA, FIGUEREDO, 2020; THORNHILL, DAYER, 2018).

A EI apresenta sintomas como síndrome febril prolongada, astenia, perda de peso e anorexia. Em situações mais graves pode apresentar lesões de Janeway, nódulos de Osler e hemorragia de Roth, mas também pode se manifestar de forma aguda sem sintomas prévios. Os fatores preditores de mortalidade são idade avançada, sepse, insuficiência hepática e cardíaca (FILHO et al., 2016).

Os agentes etiológicos comuns são bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, sendo os mais comuns na endocardite subaguda a *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus spp.* e

bactérias do grupo HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*; *Eikenella corrodens*, espécies de *Cardiobacterium* e *Kingella kingae*) (FLECHA, FIGUEREDO, 2020; BURGOS et al., 2019). No entanto, o panorama da EI é outro desde as últimas décadas devido a uma mudança tanto nos patógenos predominantes quanto nas condições predisponentes mais comuns. Espécies de *Staphylococcus* mais virulentas e resistentes estão se tornando mais comuns do que *Streptococcus* sensíveis à penicilina. Sendo que a EI está ocorrendo em uma população mais velha e com doenças crônicas, com mais infecções associadas a cuidados de saúde e a dispositivos cardíacos (YANG, FRAZEE, 2018).

Apesar de representar um desafio na prática do médico intensivista, por vezes, o quadro da EI se apresenta de maneira clássica, como quando em um paciente valvopata que inicia um quadro agudo com febre e sopro novo. Entretanto, a evolução pode ser atípica e insidiosa, prejudicando o diagnóstico precoce, como indicado pelo estudo de Arado Filho et. Al (2017), em que todos os pacientes que não apresentaram sintomas típicos vieram a óbito, o que poderia ser atribuído ao início de terapia antimicrobiana empírica, sobrepondo e atrasando a real etiologia.

As principais características a serem reconhecidas são: epidemiologia compatível – presença de *Cardiodesfibriladores Implantáveis (CDI)*, cateteres centrais, doenças valvares prévias ou prótese valvar – associada a febre de origem indeterminada e eventos embólicos associados a sopros. Além disso, refere que todos os pacientes com EI devido a infecção bacteriana devem receber tratamento hospitalar por pelo menos 2 semanas, durante o qual a ocorrência potencial de complicações cardíacas ou extracardíacas serão monitoradas. Após esse período de internação, os pacientes podem ser candidatos à continuidade da antibioticoterapia parenteral extra-hospitalar, sem esquecer a gravidade da doença. (THORNHILL, DAYER, 2018; MOLINOS, 2018)

Segundo Guideline do UpToDate e da European Society of Cardiology (ESC), o tratamento é pautado na antibioticoterapia por quatro a seis semanas. Em caso de EI aguda, recomenda-se solicitação de hemocultura e início de antibioticoterapia empírica até o resultado, ademais, na EI subaguda, aguarda-se o resultado para terapia direcionada. (WANG; HOLLAND, 2020 ; HABIB et al., 2015).

A ESC orienta ainda que a abordagem cirúrgica seja guardada para pacientes que apresentem disfunção cardíaca grave (Recomendação classe I), infecção mantida (I - IIa) e prevenção de embolia (I – IIb). Nos pacientes elegíveis, a mortalidade foi significativamente menor, quando comparados às condutas conservadoras, quando analisada como variável atrelada ao tempo. (MIRABEL et. al. 2014). Em pacientes da UTI destacam-se algumas complicações decorrentes da EI: insuficiência renal aguda, insuficiência cardíaca aguda, embolia cerebral – sendo a principal manifestação da embolia séptica – e falência múltipla de órgãos. Estando estas atreladas a um pior prognóstico (SAMOL et al., 2014; SAYDAIN et al., 2010) Outros fatores que foram atribuídos a desfecho desfavorável, estão listados na tabela 1.

Características do paciente:

- Idade avançada
- EI em valva protética
- Diabetes Mellitus
- Comorbidades (ex.: fragilidade, imunossupressão, disfunção renal ou pulmonar)

Complicações Clínicas da EI:

- Insuficiência cardíaca
- Insuficiência renal
- Acidente vascular encefálico (isquêmico e hemorrágico)
- Choque séptico

Microorganismo:

- *Staphylococcus aureus*
- Fungos
- Bacilos gram negativos não-HACEK¹

Achados Ecocardiográficos:

- Complicações perianulares
- Regurgitação grave de valvas cardíacas esquerdas
- Diminuição da fração de ejeção do Ventrículo Esquerdo (VE)
- Hipertensão pulmonar
- Grandes vegetações
- Disfunção grave de valva protética
- Fechamento precoce de valva mitral e outros sinais de pressões diastólicas elevadas

1- HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, and *K. denitrificans*.

HABIB et al., 2015, dados extraídos de: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis, pag. 3091 (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Infective-Endocarditis-Guidelines-on-Prevention-Diagnosis-and-Treatment-of>).

Tabela 1- Fatores associados à evolução desfavorável na EI

A EI se apresenta como uma doença de difícil conclusão de diagnóstico devido a sua variabilidade e imprecisão de sintomas, que podem ser influenciados por diversos fatores, e facilmente confundidos com outras doenças. A otimização do diagnóstico definitivo ou provável de EI pode ser reconhecida através do uso dos critérios de Duke, que se baseiam em uma padronização de achados clínicos, ecocardiográficos e laboratoriais. O diagnóstico requer dois critérios maiores, ou um critério maior e três critérios menores, ou cinco critérios

menores. (FILHO et al., 2016)

Dentre estes critérios podemos destacar a positividade das hemoculturas, ou a persistência positiva de microorganismos, assim como, o ecocardiograma positivo para endocardite infecciosa com evidência de envolvimento endocárdico e a presença de uma nova insuficiência valvar estão entre as classificações dos critérios maiores de Duke. Para os critérios menores devemos observar febre persistente maior que 38°C, uso de droga intravenosa ou alguma condição cardíaca predisponente, fenômenos vasculares tais como embolia sistêmica ou pulmonar, lesões hemorrágicas, lesões de Janeway, fenômenos imunológicos incluindo os nódulos de Osler, e a presença de alguma evidência microbiológica que não cumpram os critérios maiores ou evidência sorológica de infecção ativa com organismo consistente com EI. (SANTOS et al., 2020).

Segundo a American Heart Association (AHA), as infecções de origem bucal estão entre os principais fatores etiológicos causadores da endocardite bacteriana. Procedimentos odontológicos, que envolvem o tecido gengival, região periapical ou perfuração da mucosa bucal, podem desencadear um quadro de bacteremia transitória, principalmente em pacientes com comorbidades cardíacas, história prévia da doença ou portadores de prótese valvar cardíaca. (BARROSO et al., 2014)

Os micro-organismos do grupo viridans são os mais comuns encontrados na cavidade bucal. Barroso et al. (2014) estima que o tempo entre o procedimento odontológico e o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas da doença seja de duas semanas, com quadro clínico podendo variar. Os sintomas mais comuns são febre, calafrios, falta de ar, cansaço, perda de apetite, dores pelo corpo e suores noturnos, podendo evoluir para sepse e insuficiência cardíaca, por isso é necessário um diagnóstico rápido e de forma integrada entre os profissionais da saúde.

O tratamento proposto por Molinos (2018) encontra-se exposto na tabela 2, conforme o tipo de patógeno causador da EI, a antibioticoterapia, dosagem, duração do tratamento e avaliação da utilização de prótese. Para um resultado mais preciso e eficaz, é importante que o médico promova ação conjunta com uma equipe multidisciplinar para ajudar no controle e prevenção destas infecções. (MOLINOS, 2018).

Patógeno	Antibiótico	Dosagem	Semanas	Prótese
Estreptococos (suscetíveis à penicilina)	Penicilina G ou Ceftriaxona	50.000 U / kg / 6h 100 mg / kg / 24h	4 semanas	Não
Estreptococos (relativamente resistentes à penicilina)	Penicilina G; Ceftriaxona plus ou Gentamicina	50.000 U / kg / 4h 100 mg / kg / 24h 1 mg / kg / 8h	2 a 4 semanas	Não
Enterococos, Strep. viridans, Abiotrophia sp., gentamicina Estreptococos (resistente a penicilina)	Penicilina G plus ou Gentamicina	50.000 U / kg / 4h 1 mg / kg / 8h	4 a 6 semanas	Não
Estreptococos, Enterococos, ou Abiotrophia	Vancomicina ou Vancomicina mais Gentamicina	20 mg / kg / 12h 20 mg / kg / 12h 1 mg / kg / 8h C	4 a 6 semanas	Sim
Estreptococos Enterococci, ou Abiotrophia	Vancomicina plus ou Gentamicina	20 mg / kg / 12h 1 mg / kg / 8h	6 semanas	Sim
Alérgico a beta-lactâmico ou resistente à meticilina	Vancomicina	20 mg / kg / 12h	6 semanas	Sim

Tabela 2 - Tratamento com antibióticos em pacientes com endocardite infecciosa.

Fonte: MOLINOS., 2018, dados extraídos de: Tabela 1 - Tratamento com antibióticos com EI - pg 5.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, por intermédio do presente trabalho e objetivando uma conclusão a respeito do desenvolvimento e complicações da endocardite infecciosa (EI) em pacientes que já possuem lesões preexistentes do endotélio cardíaco, portadores da EI, entende-se que, para que sejam evitadas complicações graves nesse grupo, faz-se necessário uma reavaliação do rastreamento da EI nessa população para que o tratamento seja realizado precoce e adequadamente, evitando assim não só o desenvolvimento de uma Endocardite

Infeciosa, mas também complicações graves e/ou fatais caso o mesmo seja desenvolvido. Ainda com relação a esse grupo sujeito a reavaliação, torna-se imprescindível salientar que, como já dito anteriormente, pacientes que já possuem lesões preexistentes do endotélio cardíaco, homens e pacientes com patologias associadas estão mais suscetíveis a Endocardite infecciosa. Sendo assim, se a condição se desenvolver, é importante salientar que seu manejo é, muitas vezes, um desafio e exige preparo, assertividade e dominância do quadro do paciente pela equipe de saúde multidisciplinar que o trata e/ou o acompanha.

REFERÊNCIAS

1. BARROSO, Marcio Garcia; CORTELA, Denise da Costa Boamorte; MOTA, Wanessa Pinto. Endocardite bacteriana: da boca ao coração. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina**, v. 1, n. 02, 2014.
2. BURGOS, Lucrecia M. et al. Endocarditis infecciosa por bacilos gram negativos no HACEK. Experiencia en un centro de alta complejidad de la República Argentina (1998-2016). **Revista Argentina de Microbiología**, v. 51, n. 2, p. 136-139, 2019.
3. FILHO, Eli Arado et al. Registro Retrospectivo de pacientes con endocarditis infecciosa en el Sanatorio Adventista del Plata. **Revista CONARECI Mayo-Junio**, v. 33, n. 139, p. 101-107, 2017.
4. HABIB et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. **European Heart Journal**. 2015. Disponível em: <<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Infective-Endocarditis-Guidelines-on-Prevention-Diagnosis-and-Treatment-of>>. Acesso em: 26/03/2021
5. MIRABEL, Mariana et al. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. **European heart journal**, v. 35, n. 18, p. 1195-1204, 2014.
6. MOLINOS, Jesús. Diagnosis and treatment of infective endocarditis in intensive care. **Critical Care & Shock**, v. 21, n. 1, 2018.
7. ROMERO FLECHA, Jossep Rafael; AVEIRO FIGUEREDO, Alva Concepción. Características clínicas, bacteriológicas y demográficas de las endocarditis infecciosas. **Rev. Nac.(Itauguá)**, p. 42-54, 2020.
8. SAMOL, A. et al. Infective endocarditis on ICU: risk factors, outcome and long-term follow-up. **Infection**, v. 43, n. 3, p. 287-295, 2015.
9. SANTOS, Jéssica Moreira et al., DESAFIOS DA ENDOCARDITE INFECCIOSA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v.32, n.3, p. 75- 83, 2020.
10. SAYDAIN, Ghulam et al. Outcome of patients with injection drug use–associated endocarditis admitted to an intensive care unit. **Journal of critical care**, v. 25, n. 2, p. 248-253, 2010.
11. THORNHILL, Martin H.; DAYER, Mark J.; CAHILL, Thomas J. Infective endocarditis after invasive medical and surgical procedures, 2018.

12. YANG, Elaine; FRAZEE, Bradley W. Infective Endocarditis. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 36, n. 4, p. 645-663. 2018.

13. WANG, Andrew ; HOLLAND, Thomas L. Overview of management of infective endocarditis in adults. **UpToDate**. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-management-of-infective-endocarditis-in-adults?search=endocardite%20infecciosa&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 26/03/2021.

Data de aceite: 21/06/2021

Data de submissão: 22/03/2021

Ismaela Maria Ferreira de Melo

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
Orcid: 0000-0002-4150-1923

Valéria Wanderley Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
Orcid: 0000-0001-9533-5476

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
Orcid: 0000-0001-5940-9220

Edson João da Silva

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Morfologia e Fisiologia
Animal
Recife-PE
<http://lattes.cnpq.br/3969414982095704>

em desenvolvimento. Seu uso tem aumentado na última década sendo bastante utilizada nas infecções do trato urinário (ITU), pois atingem maior concentração nos túbulos renais. A ITU é uma das complicações médica mais comum na gestação, devido às mudanças anatômicas e fisiológicas que ocorrem no sistema urinário durante este período. Estes fármacos não são a primeira escolha na gestação, no entanto, levando-se em consideração que mais da metade das prenhes não são planejadas, um grande número de mulheres podem ser potencialmente expostas a eles durante o primeiro trimestre de gravidez. Assim, este trabalho teve por objetivo fazer uma revisão de literatura sobre os efeitos do uso das quinolonas durante a gestação. Para isso, foi feita uma revisão de literatura realizada entre os meses de janeiro e março de 2021, onde foram coletados dados a partir de estudos acadêmicos já existentes, artigos em jornais de grande circulação e boletins de empresas e agências públicas. Os artigos científicos foram selecionados através do banco de dados do Scielo, Google acadêmico, Science direct e Pubmed. Com isso concluímos que apesar da importância e necessidade do uso das quinolonas contra diversos agentes infecciosos, elas devem ser usadas com cautela e principalmente evitadas no período gestacional.

PALAVRAS - **CHAVE:**Antibióticos; Fluoroquinolonas; Gestação; Infecção urinária.

RESUMO: As quinolonas são antibióticos sintéticos comumente usados em humanos e medicina veterinária. Estudos relatam que as quinolonas têm a propriedade de atravessar a placenta podendo causar efeitos adversos no feto

LINDER *et al.*, 2005; FERRECH *et al.*, 2006), sendo bastante utilizadas nas infecções do trato urinário (ITU), pois atingem maior concentração nos túbulos renais. A ITU é uma das complicações médica mais comum da gestação, levando a um quadro clínico conhecido por bacteriúria gestacional, devido às mudanças anatômicas e fisiológicas que ocorrem no sistema urinário durante este período (APPROBATO *et al.*, 2000).

No entanto, há poucos trabalhos que abordem os efeitos das quinolonas na reprodução. Assim, este trabalho teve o objetivo fazer uma revisão de literatura sobre o efeito do uso das quinolonas durante a gestação para isso, foi feita uma revisão de literatura realizada entre os meses de janeiro e março de 2021, no qual foram coletados dados a partir de estudos acadêmicos já existentes, artigos em jornais de grande circulação e boletins de empresas e agências públicas. Os artigos científicos foram selecionados através do banco de dados do Scielo, Google acadêmico, Science direct e Pubmed. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando as terminologias utilizadas pelos descritores em ciências da saúde em português e inglês.

3 | HISTÓRICO DOS ANTIBIÓTICOS

Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte das bactérias, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (WALSH, 2003).

Após a segunda metade do século XIX, cientistas como Robert Koch identificaram micro-organismos responsáveis por doenças como tuberculose, cólera e febre tifoide. Nessa época, as pesquisas tinham por objetivo a busca de substâncias químicas que apresentassem atividade antibiótica. O pesquisador Paul Ehrlich, foi o responsável pelo conceito primário de que uma substância química poderia interferir com a proliferação de micro-organismos em concentrações toleráveis pelo hospedeiro (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Em 1910, Ehrlich desenvolveu o primeiro antibiótico de origem sintética, salvarsan, usado contra a sífilis (WALSH, 2003). Poucos avanços foram conseguidos nos vinte anos seguintes até a introdução da proflavina em 1934, amplamente utilizada na Segunda Guerra Mundial em feridas profundas, contudo, ela era muito tóxica para ser utilizado em infecções sistêmicas (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Gerhard Domagk em 1935 descobriu o vermelho de prontossil, que apresentava ação contra espécies de *Streptococcus*. Este pró-fármaco originou uma nova classe de antibióticos sintéticos, as sulfas ou sulfonamidas (WRIGHT, 2005), a primeira classe de agentes contra infecções sistêmicas no começo dos anos 1940 (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

O grande marco na descoberta de antibióticos ocorreu em 1928 com Alexander Fleming, com a penicilina, a qual apresentava atividade superior a das sulfas. Como

consequência da segunda guerra mundial os processos de industrialização da penicilina avançaram e o interesse na descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos (PROJAN; SHLAES 2004).

Entre os anos de 1940 e 1960 foram descobertos vários antibióticos de origem natural de microrganismos entre eles a estreptomicina (NUSSBAUM, *et al.*, 2006) a eritromicina (SUARÉZ; GUDIOL, 2009) o cloranfenicol (DURANTE-MANGONI *et al.*, 2009) entre outros. Nas décadas de 60 e 80 foram introduzidos os semi-sintéticos, obtidos a partir de protótipos naturais de microbianos (FERNANDES, 2006). Entre 1980 e 2000 os antibióticos foram obtidos por processos genômicos e por triagens de coleções de compostos e também foi introduzido as fluoroquinolonas sintéticas na metade dos anos de 1980 (DZIDIC; SUSKOVIC; KOS, 2008). Em 2001, foi introduzido no mercado apenas um único antibiótico de origem sintética a linezolida (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

4 | O USO DE ANTIBIÓTICOS NA GESTAÇÃO

A prescrição de fármacos durante a gestação é um tema vinculado diretamente com a saúde pública devido aos problemas que já causaram a administração de talidomida e o dietilestilbestrol (PONSA; VICENS, 2005). Os obstetras têm mudado de opinião nos últimos anos: De uma atitude negativa e de máxima cautela, para uma de enfoque mais permissivo. Tudo isso se deve ao melhor conhecimento das mudanças farmacodinâmicas durante a gestação e os efeitos dos fármacos sobre os fetos (BOSENS, 2001).

A administração de antibióticos durante a gravidez causa várias preocupações aos médicos e aos pacientes, devido ao risco para o feto, uma vez que o tratamento não deve comprometer a gravidez nem causar dano ao feto (MYLONAS, 2011). Além disso, vários relatos têm levantado algumas preocupações sobre o uso de tratamento com antibióticos durante a gravidez, como por exemplo, a eritromicina foi associada com estenose pilórica em crianças (MAHON; ROSENMAN; KLEIMAN, 2001). No entanto, de acordo com estudos recentes, a grande maioria dos antibióticos não causa danos graves ao feto se usado e dosado corretamente (NAHUM; UHL; KENNEDY, 2006; HASS; MASCHMEYER, 2008). Em termos de obstetria, o sucesso do resultado é o tratamento precoce das infecções (MYLONAS, 2011).

Na gestação são produzidas uma série de trocas fisiológicas que afetam a cinética dos fármacos. Entre elas, está a função gastrointestinal. A alta concentração de progesterona induz a redução da motilidade gastrointestinal e a um aumento do fluxo sanguíneo no intestino afetando a absorção gástrica e intestinal. Essas modificações podem afetar (aumentar, diminuir ou não) a absorção oral da droga e, portanto sua biodisponibilidade (QASQAS *et al.*, 2004; PONSA; VICENS, 2005). A hemodinâmica, alterando a quantidade de água no corpo, assim como a distribuição e eliminação de fármacos. O total de água do corpo aumenta como resultado da expansão intra e extravascular levando a modificações

no volume de distribuição de drogas polares (CARLIN; ALFIREVIC, 2008). Além disso, modificações na eliminação renal e hepática e na concentração de proteínas plasmáticas e ácidos graxos livres que interferem no transporte dos fármacos.

Efeitos farmacológicos das drogas estão relacionados com sua concentração no sítio de ação. Baixas doses podem ocasionar perdas terapêuticas ao contrário, altas doses podem produzir efeitos tóxicos (REBUELTO; LOZA, 2010). Os defeitos congênitos se situam ao redor de 3% de todas as gestações. Delas, 65-70% são de origem desconhecida e somente 2-3% tem como causa a administração de fármacos (PONSA; VICENS, 2005).

A gestação pode melhorar a biotransformação das drogas por dois mecanismos: aumentando o acesso da droga para o seu local de metabolismo, particularmente o fígado e aumentando a atividade do sistema enzimático, especialmente o hepático citocromo P-450(CYP) (REBUELTO; LOZA, 2010). A diminuição da ligação a proteínas do plasma devido a hipoalbuminemia relacionada a gestação podem aumentar a metabolização de drogas de baixas extração hepática, enquanto que o aumento do fluxo sanguíneo hepático pode aumentar a biotransformação de drogas de alta extração hepática. A atividade de algumas drogas metabolizadas por enzimas pode ser afetada, ou aumentando ou diminuindo, pela ação dos esteroides sexuais progesterona e estradiol (REBUELTO; LOZA, 2010).

Os antimicrobianos que podem ser empregados sem risco durante a gestação são os betalactâmicos e os macrolídeos. As penicilinas tem sido os antibióticos mais utilizados durante a gravidez. A ampicilina e amoxicilina (penicilinas de amplo espectro) têm absorção oral mais baixa e sua eliminação mais rápida quanto menor o tempo de gestação (ASSAEL *et al.*, 1979) devendo por isso ser administrado com doses maternas mais altas e maior frequência de administração, com o objetivo de se conseguir doses efetivas no líquido amniótico (PHILIPSON, 1981), outras drogas utilizadas são as cefalosporinas, a eritromicina, espiramicina a clindamicina e a vancomicina.

Ao contrário, os antimicrobianos que devem ser proibidos ou ao menos indicados com cautela durante a gestação são: as tetraciclinas, os fenicóis por causarem efeitos teratogênicos e malformações respectivamente (TOAF; DAVID 1966; WEISS; GLAZKO; WESTON, 1960), os aminoglicosídeos pela sua ototoxicidade e efeitos sobre o crescimento ósseo (SNIDER *et al.*, 1980), as sulfonamidas os nitrofuranos, os imidazoles e as quinolonas na qual se detectaram alterações articulares e retardo no crescimento (PONSA; VICENS, 2005).

5 I QUINOLONAS: ESTRUTURA, AÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

As quinolonas de uso clínico, tem uma estrutura formada por dois anéis, com um nitrogênio na posição 1, um grupo carbonila na posição 4 e um grupo carboxila na posição 3 (ALÓS, 2003). São frequentemente usadas nas infecções dos sistemas urogenital,

respiratório e digestivo em gado, ovinos e galinha caipira (HUEBSCHLE *et al.*, 2006).

Distribuem-se amplamente pelo organismo alcançando altas concentrações na urina, rins, bÍlis, tecido prostático, ossos e pulmão (CIRO; LESLY, 2002). Também alcançam nÍveis satisfatórios no meio intracelular, pelo qual tem ação contra diversos organismos intracelulares (O`DONNEL; STEVEN, 2000). O tempo de meia vida varia entre três a quinze horas e sua eliminação varia de acordo com o agente, no entanto a maioria é eliminada por via renal (CIRO; LESLY, 2002). São bem absorvidos após administração oral, com moderada a excelente biodisponibilidade (HOOPER, 2001; OLIPHANT; GREEN, 2002).

As fluoroquinolonas agem inibindo a topoisomerase IV em bactÍrias Gram positivas e a topoisomerase II nas Gram negativas, também conhecida por DNA-girase, que apresenta as mesmas funções da topoisomerase IV (DRLICA *et al.*, 2008). As quinolonas são classificadas em gerações, cada uma com distintas indicações e distintos espectros de ação antimicrobiana. Conforme as gerações vão avançando, se amplia o espectro contra germes intracelulares e Gram positivos, chegando hoje em dia até a quarta geração para cobrir anaeróbios (O`DONNEL; STEVEN, 2000).

As fluoroquinolonas não são drogas de primeira escolha na gestação de mulheres (VALLANO; ARNAU, 2009), no entanto, levando-se em consideração que mais da metade das gestações não são planejadas, um grande número de mulheres pode ser potencialmente expostas a estes fármacos durante o primeiro trimestre de gravidez (BAR-OZ *et al.*, 2009). Por isso, grandes esforços têm sido realizados para desenvolver novas fluoroquinolonas antibioticoterapia com melhores propriedades farmacocinéticas e perfis de segurança (BAR-OZ *et al.*, 2009).

Launay *et al.* (2009) relataram que as quinolonas atravessam a placenta em uma baixa extensão, e que essa restrição pode ser devido a diminuição da difusão passiva e ou extrusão da placenta por transportadores, fazendo com que seus substratos sejam transportados pela placenta (ALVAREZ *et al.*, 2008). Efeitos adversos decorrente do seu uso durante a gestação foram relatados, caracterizando-se principalmente pela ocorrência de produção de artropatias em animais jovens. Os filhotes são especialmente sensÍveis para desenvolver lesões na cartilagem devido a esta droga (NAGAI *et al.*, 2002).

As fluoroquinolonas também são frequentemente usadas na pecuária para tratamento e prevenção de doenças (SARMAH; MEYER; BOXALL, 2006), dentre elas podemos destacar a enrofloxacin, desenvolvida em 1980, é um fármaco que apresenta um elevado espectro de atividade frente as bactÍrias Gram positivo e Gram negativo e *Pseudomonas aeruginosa* bactéria altamente resistente a antibióticos

A enrofloxacin é uma fluoroquinolonas desenvolvida para uso exclusivo na medicina veterinária. É um derivado do ácido carboxílico com ação antimicrobiana, através da inibição da DNA girase (VANCUTSEM; BABISH; SCHWARK, 1990). No organismo de mamíferos e em de outras espécies a enrofloxacin é de-etilada à ciprofloxacina, um metabólito que contribui para a atividade do medicamento (KAARTINEN *et al.*, 1995, 1997; ANADON *et al.*,

1999; INTORRE *et al.*, 1997; GARCIA *et al.*, 1999).

Muitas fluoroquinolonas não são atualmente recomendadas para crianças e mulheres gestantes, por causa de possíveis efeitos adversos sobre a cartilagem articular, além da reprodução e desenvolvimento de embriões observados em estudos experimentais com ratos e aves, respectivamente (KIM *et al.*, 2004).

As quinolonas são classificadas em gerações, cada uma com distintas indicações e distintos espectros de ação antimicrobiana. Conforme as gerações vão avançando, se amplia o espectro contra germes intracelulares e Gram positivos, chegando hoje em dia até a quarta geração para cobrir anaeróbios (O'DONNELL; STEVEN, 2000).

A primeira geração compreende as quinolonas originais composta desta forma pelos ácidos nalixídico, oxolínico, pipemídico e cinoxacino. Essas moléculas foram associadas com pobre biodisponibilidade oral, limitada distribuição dentro dos sistemas de tecido e um espectro de atividade limitada para *Escherichia coli* e vários outros organismos Gram-negativo (MARTINEZ; MCDERMOTT; WALKER, 2006).

As quinolonas de segunda geração se caracterizam fundamentalmente pela presença constante do flúor na posição seis e do metil piperazina na posição sete do antimicrobiano (CIRO; LESLY, 2002). Exibem aumento da atividade antibacteriana contra *Enterobacteriaceae* e outras bactérias Gram-negativas assim como *Pseudomonas aeruginosa* e alguma atividade contra certos cocos Gram-positivos. Mudanças estruturais associadas com a segunda geração aumentaram sua biodisponibilidade oral e seu sistema de distribuição. As quinolonas desta categoria são norfloxacin, ciprofloxacina, enrofloxacin, danofloxacin, difloxacina e marbofloxacina (MARTINEZ; MCDERMOTT; WALKER, 2006).

A terceira geração exibe aumento da atividade contra bactérias Gram-positivas, anaeróbias e micobactérias. Ela também exibe excelente biodisponibilidade oral e foi associada com um prolongado tempo de meia-vida, boa distribuição nos tecidos, alta atividade antimicrobiana, excelentes propriedades farmacocinética, baixa perda de proteínas e relativamente menos efeitos colaterais (PEREZ *et al.*, 2002; MARTINEZ; MCDERMOTT; WALKER, 2006). Essa geração de fluoroquinolonas tem baixa toxicidade no sistema nervoso central e exibe menor interação com o sistema citocromo P450 (BALL, 2000). Essa categoria inclui orbifloxacino, levofloxacino, sparfloxacina e grepafloxacina (MARTINEZ; MCDERMOTT; WALKER, 2006).

As quinolonas de quarta geração ampliaram seu espectro sobre anaeróbios e germes atípicos, que permitem utilizá-las em infecções polimicrobianas como as abdominais e ginecológicas. Elas incluem garenofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina e trovafloxacina retirada do mercado em 1997 por ter produzido hepatite fulminante e morte em muitos pacientes (TRUCCO, 2000; CATHERINE; GARY, 2002). Tem boa disponibilidade e penetração nos tecido respiratório e nos fluidos, com tempo de meia vida de doze horas, podendo ser administrados em uma única dose diária (CAIERÃO *et al.*, 2004).

6 | QUINOLONAS NA GESTAÇÃO

As fluoroquinolonas são drogas bactericidas sintéticas que agem sobre a topoisomerase II e IV do DNA bacteriano responsável pela helicoidização da dupla fita de DNA, além disso, são compostos que apresentam efeitos dependentes de sua concentração no organismo (SADARIYA *et al.*, 2010). Esse grupo de antibióticos são frequentemente usados na medicina veterinária especialmente para tratamento respiratório, gastrointestinal, piodermatites, infecções urinárias, otites entre outros processos infecciosos (GANIÈRE; MEDAILLE; ETORÉ, 2004; MARTINEZ; MCDERMOTT; WALKER, 2006; MARÍN *et al.*, 2007).

As quinolonas são frequentemente prescritas para o tratamento da infecção do trato urinário (CHYSKY *et al.*, 1991). Todavia, a segurança dessas drogas na gestação tem sido abordada em numerosos estudos (LARSEN *et al.*, 2001). No entanto, os inibidores da girase para mulheres grávidas, crianças e adolescentes é considerada contraindicada como medida de precaução (DEL FIOLE; GERENUTTI; GROppo; 2005). Devido a sua ação sobre as cartilagens, estão contra indicadas em crianças e gestantes salvo raras exceções (ALÓS, 2003). Alguns dos seus efeitos tóxicos têm sido relatados em cães e gatos. Além do mais, em espécies veterinárias foram relatadas toxicidades, incluindo distúrbios gastrointestinais (como náuseas, vômito e diarreia), artropatias em animais jovens, especialmente cachorros, e toxicidades oculares incluindo degeneração da retina em gatos (MARTINEZ; MCDERMOTT; WALKER, 2006).

Entretanto, com base nos dados existentes, a exposição as fluoroquinolonas durante a gestação em humanos não está associado com o aumento do risco de malformação, efeitos adversos no sistema músculo fetal, aborto espontâneo, prematuridade, retardo do crescimento intrauterino, ou desordens pós-natal (LEE *et al.*, 2008). Contudo, elas não são drogas de primeira escolha na gestação de mulheres (VALLANO; ARNAU, 2009), no entanto, levando-se em consideração que mais da metade das gestações não são planejadas, um grande número de mulheres pode ser potencialmente expostas a estes fármacos durante o primeiro trimestre de gravidez. Por isso, grandes esforços têm sido realizados para desenvolver novas fluoroquinolonas antibioticoterapia com melhores propriedades farmacocinéticas e perfis de segurança (BAR-OZ *et al.*, 2009).

7 | CONCLUSÃO

Diante do exposto concluímos que embora a grande importância e necessidade do uso dos antibióticos, estes devem ser empregados com cautela principalmente durante o período gestacional, as quinolonas, apesar do seu amplo espectro de ação não devem ser usadas como primeira escolha nesse período devido aos efeitos adversos apresentados, sendo a substituição por outra classe de antibiótico o mais adequado.

REFERÊNCIAS

- ALIABADI, F. S.; LEE, P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of danofloxacin in the calf. **Res. Vet. Sci.**, London, v. 74, n. 3, p. 247-259, 2003.
- ALÓS, J. I. Quinolonas. **Enfer. Infec. Microbiol. Clin.**, Barcelona, v. 21, n. 5, p. 261-268, 2003.
- ALVAREZ, A. I.; PÉREZ, M.; PRIETO, J. G.; MOLINA, A. J.; REAL, R.; MERINO, G. "Fluoroquinolone efflux mediated by ABC transporters" **J. Pharm. Sci.**, Washington, v. 97, n. 9, p. 3483-3493, 2008.
- ANADON, A.; MARTINEZ-LARRANAGA, M.R.; DIAZ, M.J.; FERNANDEZ-CRUZ, M.L.; MARTINEZ, M.A.; FREJO, M.T.; MARTINEZ, M.; ITURBE, J.; TAFUR, M. Pharmacokinetic variables and tissue residues of enrofloxacin and ciprofloxacin in healthy pigs. **Am. J. Vet. Res**, Chicago, v. 60, p. 1377-1382, 1999.
- APPROBATO, M. S.; TEIXEIRA, R. P.; MOURA, K. K. V.; ISAAC, C. R.; ALVES, K. K.; CARVALHO, F. N.; SOUZA, M. F. Uso da ciprofloxacina durante a prenhez de ratas: efeitos sobre a mãe e fetos. **Rev. Bras. Ginecol. Obst.**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 647-651, 2000.
- ASSAEL, B. M.; COMO, M. L.; MIRAGLIA, M.; PARDI, G.; SERENI, F. Ampicillin kinetics in pregnancy. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v. 8, n. 3, p. 286-288, 1979.
- BALL, P. Quinolones generations: natural history or natural selection. **J. Antimicro. Chemother.** London, v. 46, p. 17-24, 2000.
- BAR-OZ, B.; MORETTI, M. E.; BOSKOVIC, R.; O'BRIEN, L.; KOREN, G.; . The safety of quinolones: a meta analysis of pregnancy outcomes. **Euro. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, Amsterdam, v.143, n. 2, p. 75-78, 2009.
- BOSENS, M. Antibiotic and pregnancy. **Rev. Med. Brux.**, Bruxelles, v. 22, n. 9, p. 260-263, 2001.
- CAIERÃO, J.; ANTUNES, A. G.; STEFENS, M.; MARCO, M.; D'AZEVEDO, P. A. Novos antimicrobianos: realidade e perspectiva. **NewsLab**, São Paulo, v. 66, p. 80-90, 2004.
- CARLIN, A. ALFIREVIC, Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. **Clin. Obstet. Gynaec.**, London, v. 22, n. 5, p. 801-823, 2008.
- CATHERINE M. O.; GARY M. G. Quinolones: a comprehensive review. **Amer. Fam. Physician**, Kansas City, v. 65, n. 3, p. 455-464, 2002.
- CHYSKY, V.; HULLMANN, R.; SCHACHT, P.; KAPILA, K.; ECHOLS, R.; ARCIERI, G. Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use. Emphasis on joint evaluation. **Infect**, New Road, v.19, n. 4, p. 289-296, 1991.
- CIRO, M. V.; LESLY, S. Z. Nuevas y viejas quinolonas. **Rev. Medi. Hered.**, Lima, v. 13, n. 4, 153-160, 2002.
- DEL FIOLE, F. S.; GERENUTTI, M.; GROPPA, F. C. Antibiotics and pregnancy. **Pharmazie**, Berlin, v. 60, n. 7, p. 483-493, 2005.

DRLICA, K.; MALIK, M.; KERNS, R. J.; ZHAO, X. Quinolone-mediated bacterial death. **Antimicrobi. Agent. Chemother.**, Washington, v. 52, n. 2, p. 385-392, 2008.

DURANTE-MANGONI, E.; GRAMMATIKOS, A.; UTILI, R.; FALAGAS, M. E. Do we still need the aminoglycosides? **J. Antimicrob. Agents**, Amsterdam, v. 33, n. 3, p. 201-205, 2009.

DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. **Food. Technol. And. Biotech.**, Zagreb, v. 46, p. 11-21, 2008.

FERECH, M.; COENEN, S.; KUMAR-MALHOTRA, S.; DVORAKOVA, K.; HENDRICKX, E.; SUETENS, C.; GOOSSENS, H. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe. **J. Antimicro. Chemother.**, London, v. 58, n. 2, p. 423-427, 2006.

FERNANDES, P. Antibacterial discovery and development the failure of success? **Nat. Biotech.**, New York, v. 24, n.12, p. 1497-1503, 2006.

GANIÈRE, J. P.; MÉDAILLE, C.; ETORÉ, F. In vitro antimicrobial activity of orbifloxacin against *Staphylococcus intermedius* isolates from canine skin and ear infections. **Res. Vet. Sci**, London, v. 77, n. 1, p. 67-71, 2004.

GARCIA, O. H.; GORLA, N.; LUDERS, C.; POLONI, G.; ERRECALDE, C.; PRIETO, G.; PUELLES, I. Comparative pharmacokinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin in chickens. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** Oxford, v. 22, p. 209-212, 1999.

GIAMARELLOU, H.; KOLOKYTHAS, E.; PETRIKKOS, G.; GRAZIS, J.; ARAVANTINOS, D.; SFIKAKIS, P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. **The. Amer. Jour. Med.**, New York, v. 87, n. 5, p. 49-51, 1989.

GOOSSENS, H.; FERECHE, M.; STICHELE, R. V.; ELSEVIERS, M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. **The Lancet**, London, v. 365, n. 9459, p. 579-587, 2005.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectiva para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

HAAS, A. MASCHMEYER, G. Antibiotic therapy in pregnancy. **Dtsch. Med. Wochenschr.**, Stuttgart, v. 133, n. 11, p. 511-515, 2008.

HOOPER, D. C. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. **Clin. Infect. Disease.**, Chicago, v. 32, p. 9-15, 2001.

HUEBSCHLE, O. J.; AYLING, R. D.; GODINHO, K.; LUKHELE, O.; TIPURA-ZAIRE, G.; ROWAN, T. G.; NICHOLAS, A. J. Danofloxacin (Advocin) reduces the spread of contagious bovine pleuropneumonia to healthy in contact cattle. **Res. Vet. Sci.**, London, v. 81, n. 3, p. 304-309, 2006.

INTORRE, L.; MENGOZZE, G.; BERTINI, S.; BEGLIACCA, M.; LICHETTI, E.; SOLDANI, G. The plasma kinetics and tissue distribution of enrofloxacin and its metabolite, ciprofloxacin in the Muscovy duck. **Vet. Res. Commun.** Dordrecht, v. 21, p. 127-136, 1997

- KAARTINEN, L.; SALONEN, M.; ALLI, L.; PYÖRÄLÄ, S. Pharmacokinetics of enrofloxacin after single intravenous, intramuscular and subcutaneous injections in lactating cows. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** Oxford, v. 9, p. 254–263, 1995.
- KAARTINEN, L.; PAM, S.; PYÖRÄLÄ, S. Pharmacokinetics of enrofloxacin in horses after single intravenous and intramuscular administration. **Equine Vet. J.** London, v. 29, p. 378–381, 1997.
- KIM, J. C.; SHIN, D. H.; KIM, S.H.; OH, K. S.; JUNG, Y. H.; KWON, H. J.; YUN, H. I.; SHIN, H. C.; CHUNG, M. K. Peri and postnatal developmental toxicity of the fluoroquinolone antibacterial DW-116 in rats. **Food. And. Chemic. Toxicol.**, Oxford, v. 42, n. 3, p. 389–395, 2004.
- KIM, J. C.; BAE, C. S.; KIM, S. H.; YUN, H. I.; PARK, S. C.; SHIN, H. C.; HAN, J.; CHUNG, M. K. Transplacental pharmacokinetics of the new fluoroquinolone DW-116 in pregnant rats. **Toxicol. Letter**, Amsterdam, v. 142, n. 1-2, p. 103-109, 2003.
- LARSEN, H.; NIELSEN, G. L.; SCHONHEYDER, H. C.; OLESEN, C.; SORENSEN, H. T. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. **J. Antimicrob. Agents.**, Amsterdam, v. 18, n. 3, p. 259-262, 2001.
- LAUNAY, E.; JORAM, N.; JACQUELINE, C.; MIEGEVILLE, A. F.; CAILLON, J.; POTEL, G.; ROZE, J. C.; GUEN, C. G. L. "Efficacy of ciprofloxacin in an experimental model of Escherichia coli chorioamnionitis in rabbits" **Antimicrob. Agents Chemother.**, Washington, v. 53, n. 4, p. 1624-1627, 2009.
- LEE, M.; BOZZO, P.; EINARSON, A.; KOREN, G. Urinary tract infections in pregnancy. **Can. J. Psychiatr.**, Canada, v. 54, p. 853-854, 2008.
- LINDER, J. A.; HUANG, E. S.; STEINMAN, M. A.; GONZALES, R.; STAFFORD, R. S. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. **The Amer. Jour. Med.**, New York, v. 118, n. 3, p.259-268, 2005.
- MAHON, B. E.; ROSENMAN, M. B.; KLEIMAN, M. B. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis., **J. Pediatr.**, Cincinnati, v.139, n. 3, p. 380-384, 2001.
- MARTINEZ, M.; MCDERMOTT, P.; WALKER, R. Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals. **j. Vet.**, London, v. 172, n. 1, p. 10-28, 2006.
- MARÍN, P.; ESCUDERO, E.; FERNÁNDEZ-VARÓN, E.; CÁRCELES, C. M. Pharmacokinetics and Milk penetration of orbifloxacin after intravenous, subcutaneous, and intramuscular administration to lactating goats. **J. Dairy. Sci.**, Champaign, v. 90, n. 9, p. 4219-4225, 2007.
- MYLONAS, I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. **Arch. Gynecol. Obst.**, Munchen v. 283, n. 1, p. 7-18, 2011.
- NAGAI, A.; MIYAZAKI, M.; MORITA, T.; FURUBO, S.; KIZAWA, K.; FUKUMOTO, H.; SANZEN, T.; HAYAKAWA, H.; KAWAMURA, Y. "Comparative articular toxicity of garenoxacin, a novel quinolone antimicrobial agent, in juvenile beagle dogs". **J. Toxicol. Sci.**, Sapporo, v. 27, n. 3, p. 219-228, 2002.

NAHUM, G. G.; UHL, K.; KENNEDY, D. L. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. **Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 107, n. 5, p. 1120-1138, 2006.

NUSSBAUM, F. V.; BRANDS, M.; HINZEN, B.; WEIGAND, S.; HABICH, D. Antibacterial natural products in medicinal chemistry- exodus or revival? **Angew. Chem.**, New York, v. 45, n. 31, p. 5072-5129, 2006.

O' DONNELL, J.; STEVEN, P. Fluoroquinolones. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, Canada, v. 14, n. 2, p. 489-513, 2000.

OLIPHANT, C. M.; GREEN, G. M. Quinolones: a Comprehensive Review. **American. Family. Physi.**, Kansas City, v. 65, n. 3, p. 455-465, 2002.

PEREZ, S.; SOLANS, C.; BREGANTE, M. A.; PINILLA, I.; GARCÍA, M. A.; HONRUBIA, F. Pharmacokinetics and ocular penetration of grepafloxacin in albino and pigmented rabbits. **J. Antimicrob. Chemother.**, London, v. 50, n. 4, p. 541-545, 2002.

PHILIPSON, A. Persistence of ampicilin in the intrauterine following single and multiple doses to pregnancy women. **Acta. Obstet. Gynecol. Scand.**, Stockholm, v. 60, p. 121-123, 1981.

PONSA, J. M. B.; VICENS, J. M. L. Empleo de antimicrobianos durante el embarazo. **Terapéutica**, España, v. 68, n. 1567, p.1832-1834, 2005.

PROJAN, S. J. SHLAES, D. M. Antibacterial drug discovery: its is all downhill. **Clin. Microbiol. Infect.**, Europe, v. 10, n. 4, p 18-22, 2004.

QASQAS, S. A.; MCPHERSON, C.; FRISHMAN, W. H.; ELKAYAM, U. Cardiovascular pharmacotherapeutic considerations during pregnancy and lactation. **Cardiol. Rev.**, Hagerstown, v. 12, n. 4, p. 201-221, 2004.

REBUELTO, M. LOZA, M. E. Antibiotic treatment of dogs and cats during pregnancy. **Vet. Med. Int.**, Buenos Aires, v. 14, p. 8, 2010.

SADARIYA, K. A.; GOTHI, A. K.; PATEL, S. D.; BHAVSAR, S. K.; THAKER, A. M. Safety of moxifloxacin following repeated intramuscular administration in wistar rats. **Vet. World**, India, v. 3, n. 10, p. 449-452, 2010.

SARMAH, A. K.; MEYER, M. T.; BOXALL, A. B. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. **Chemosphere**, Oxford, v. 65, n. 5, p. 725-759, 2006.

SHEN, J. Y.; KIM, M. R.; LEE, C. J.; KIM, I. S.; LEE, K. B.; SHIM, J. H. Supercritical fluid extraction of the fluoroquinolone norfloxacin and ofloxacin from orally treated-chicken breast muscle. **J. Analytic. Chimi**, Amsterdam, v. 513, n. 2, p. 451-455, 2004.

SNIDER, D. E.; LAYDE, P. M.; JOHNSON, M. W.; LYLE, M. A. Treatment of tuberculosis during pregnancy. **Amer. Review. Respi. Disease.**, New York, v.122, p. 65-79, 1980.

SUARÉZ, C.; GUDIOL, F. Antibióticos Betalactámicos. **Enfer. Infec. Microbiol. Clin.**. España, v. 27, n. 2, p. 116-129, 2009.

TOAF, R. DAVID, R. Tetracyclines and the teeth. **Lancet**, London, v. 2, p. 281-282, 1966.

TRUCCO, A. Aspectos microbiológicos de las nuevas quinolonas: levofloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, y grepafloxacin. **Rev. Chil. Infect.**, v. 17, n. 1, p. 67-72, 2000.

VALLANO, A.; ARNAU, J. M. "Antimicrobials and pregnancy". **Enfer. Infect. Microbiol. Clin.**, Barcelona, v. 27, n. 9, p. 536-542, 2009.

VANCUTSEM, P.M.; BABISH, J.G.; SCHWARK, W.S. The fluoroquinoloneantimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. **Cornell Vet.** Ithaca, v. 80, p. 173-186, 1990.

WALSH, C. Antibiotics: Actions, Origins, Resistance. **Am. Soc. Microbio.**, Washington, v. 13, n. 11, p. 3059-3060, 2003.

WEISS, C. F.; GLAZKO, A. J.; WESTON, J. K. Chloramphenicol in the newborn infant. A physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. **N. Engl. J. Med.** Boston, v. 262, p. 787-794, 1960.

WRIGHT, G. D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, Amsterdam, v.57, p. 1451-1470, 2005.

CAPÍTULO 4

SIGNIFICANDO O MANEJO DO PNEUMOTÓRAX NO AMBIENTE HOSPITALAR E CONHECENDO AS ABORDAGENS GERAIS ATRAVÉS DE UMA REVISÃO NARRATIVA

Data de aceite: 21/06/2021

Taiane Ermita Casagrande

Centro Universitário UNINORTE
Rio Branco- AC

André Luiz Caramori Tondo

Centro Universitário Integrado
Campo Mourão- PR

Victoria Farias de Miranda Monte

Centro Universitário Estácio de Juazeiro
Juazeiro- Bahia

Débora Angélica Rocha da Cunha Ferreira

Faculdade de Medicina de Petrópolis FMP/
UNIFASE
Petrópolis- RJ

Yasmim Victória Loureiro Alvares de Oliveira Sosa Diaz

Universidade Nilton Lins
Manaus- AM

Emilli Suzy Lima Rodrigues

Faculdade Estácio de Sá
Goiânia- GO

Gabryelly Thallya Queiroz Oliveira

Faculdade Unifimes
Mineiros- GO

Giulliane de Oliveira Baretta

Universidade Santo Amaro
São Paulo- SP

Hiléia Almondes Silva

Centro Universitário São Lucas
Porto Velho- RO

Luiza Bastos Campos

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia
Belém- PA

Marcela Araujo Pereira

Centro Universitário Tocantinense Presidente
Antônio Carlos- UNITPAC
Araguaína-TO

Milagres Araújo Nascimento

Centro Universitário de Brasília
Brasília-DF

RESUMO: Objetivo: Descrever o manejo do pneumotórax no ambiente hospitalar, considerando as causas e consequências.

Revisão bibliográfica: O pneumotórax é definido como a presença de ar na cavidade pleural alterando a pressão intrapleural normalmente negativa. A revisão discorre sobre a fisiopatologia, etiologias, e discrimina a classificação principal do pneumotórax: traumático e espontâneo. Eles se diferem de acordo com a etiologia, podendo ser trauma ou idiopático e/ou secundária a uma patologia, respectivamente. É de suma importância, o conhecimento dos sinais e sintomas súbitos característicos do colapso pulmonar, sendo indispensável para um bom diagnóstico diferencial. Além disso, o uso do raio-X, ultrassonografia e tomografia confirmam e classificam o pneumotórax, conduzindo para o melhor método terapêutico que são eles: expectante, drenagem, toracotomia, pleurodese química. **Conclusão:** Infere-se que o pneumotórax está diretamente relacionado a politraumas, sendo que os serviços de

emergência são a principal porta de entrada. Nesse ambiente temos os exames de imagem como aliados para um diagnóstico preciso. Assim, haverá uma intervenção objetiva, conseguindo a redução do tempo de hospitalização e o retorno do bem-estar do paciente.

PALAVRAS - CHAVE: Pneumotórax; Pleura; Conduta Expectante; Serviços Médicos de Emergência.

SIGNIFYING THE MANAGEMENT OF PNEUMOTHORAX IN THE HOSPITAL ENVIRONMENT AND KNOWING THE GENERAL APPROACHES THROUGH A NARRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Objective: Describe the management of pneumothorax in the hospital setting, considering the causes and consequences. **Literature review:** Pneumothorax is defined as the presence of air in the pleural cavity altering the normally negative intrapleural pressure. The review discusses pathophysiology, etiologies, and distinguishes the main classification of pneumothorax: traumatic and spontaneous. They differ according to etiology, being traumatic or idiopathic and/or secondary to a pathology, respectively. It is of utmost importance, the knowledge of the sudden signs and symptoms characteristic of lung collapse, being indispensable for a good differential diagnosis. In addition, the use of X-ray, ultrasonography and tomography confirm and classify the pneumothorax, leading to the best therapeutic method which are: expectant, drainage, thoracotomy, chemical pleurodesis. **Final considerations:** It is inferred that pneumothorax is directly related to polytrauma, and the emergency services are the main entrance door. In this environment we have imaging exams as allies for an accurate diagnosis. Thus, there will be an objective intervention, achieving the reduction of hospitalization time and the return of the patient's well-being.

KEYWORDS: Pneumothorax; Pleura; Watchful Waiting; Emergency Medical Services.

1 | INTRODUÇÃO

O pneumotórax é definido como a presença ou acúmulo de ar na cavidade pleural, devido a ruptura de uma ou de ambas as pleuras (GOMES, 2015). O mesmo é classificado em espontâneo (primário e secundário) ou traumático. Sendo, o espontâneo aquele que não decorre de uma causa traumática; já o traumático surge em pacientes que sofreram algum trauma de tórax aberto ou fechado (MARTINS *et al.*, 2019). O trauma de tórax se apresenta com mais frequência no mundo e é mais comum nos países em desenvolvimento, corresponde a 60% dos politraumas, com uma morbidade e mortalidade de 25% (CORREA-RESTREPO *et al.*, 2020).

É importante destacar que o gradiente de pressão dentro do tórax muda com um pneumotórax. No qual, em condições normais, a pressão do espaço pleural é negativa em comparação com a pressão atmosférica. Com a interposição de ar entre as pleuras vai tornar a pressão na cavidade pleural positiva, o que vai ocasionar na redução dos volumes pulmonares, na complacência pulmonar e na capacidade de difusão.

A apresentação clínica pode variar de assintomática a dor no peito e falta de ar e em casos mais graves pode causar hipotensão grave e até mesmo a morte. No geral,

os pacientes podem apresentar taquipneia, dispneia, taquicardia e hipóxia (MCKNIGHT & BURNS, 2020).

Sendo assim, em casos de pneumotórax mais grave, o diagnóstico pode ser estabelecido por meio do exame físico e da história clínica do paciente. No entanto, quando a manifestação é menos grave, faz-se necessário realizar exames de imagem, tais como, radiografia ou tomografia computadorizada do tórax. O manejo de pneumotórax deve ser rápido e assertivo para evitar complicações futuras e irreversíveis (CASTRO, 2014).

Diante disso, o objetivo do presente trabalho é analisar os achados relevantes da literatura atual, e a partir disso, descrever o manejo do pneumotórax no ambiente hospitalar, levando em consideração as causas e consequências do mesmo, além das adversidades do nesse ambiente.

2 | METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão integrativa com a finalidade de organizar ideias acerca do pneumotórax. Realizou-se pesquisa de artigos nas plataformas SCIELO, PUBMED, MEDLINE e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), utilizando como descritores: Pneumotórax; Pleura; Conduta Expectante; Serviços Médicos de Emergência.

A pesquisa bibliográfica iniciou-se pela leitura do título da obra e, em seguida, pela análise do resumo. Dos 54 artigos relacionados, 21 foram selecionados de acordo com critérios de inclusão, estudos originais publicados no período de 2006-2021, em português, inglês e espanhol, e critérios de exclusão, estudos duplicados e relatos de casos.

Realizou-se também análise dos dados epidemiológicos fornecidos pela Organização Mundial da Saúde no mesmo período. Obteve-se um satisfatório material bibliográfico para expressar o conhecimento em relação ao tema levando em consideração as causas e consequências do mesmo, além das adversidades nesse ambiente.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O espaço pleural é uma cavidade virtual, situada entre a parede torácica e os pulmões, sendo composto pelos folhetos visceral e parietal. Quando há rompimento desses folhetos, entra ar nesta cavidade, sendo caracterizado o quadro de pneumotórax, que pode prejudicar a ventilação e a oxigenação do paciente (GOMES, 2015). Segundo McKnight e Burns (2020), o ar presente na cavidade pleural exerce uma pressão sobre o pulmão, que pode colapsá-lo. A gravidade e, conseqüentemente, a apresentação clínica do paciente vai depender do grau desse colapso.

O mecanismo de entrada de ar no espaço pleural possui diversas etiologias, que se agrupam em duas classificações: pneumotórax traumático e espontâneo. Além disso, o pneumotórax traumático ocorre devido à lesão traumática contusa ou penetrante na parede torácica. Já o espontâneo é subdividido em primário e secundário, sendo o primário

desencadeado sem um fator determinante e o secundário ocorre por consequência de alguma doença pulmonar subjacente (MCKNIGHT & BURNS, 2020).

No que tange à etiologia, o pneumotórax pode ocorrer de forma espontânea, sendo ou não secundário a uma patologia pulmonar preexistente, ou de forma adquirida, secundariamente a um traumatismo ou a uma complicação de uma intervenção médica diagnóstica ou terapêutica. Dessa forma, o conhecimento do fator causal pode ser determinante para traçar a estratégia de manejo do pneumotórax no ambiente hospitalar (ERNAZAROVA; MARTIN; GUPTA, 2020).

Como discutido em Rodrigues (2019), a forma espontânea ocorre por dois mecanismos:

1. Aumento agudo da pressão transpulmonar, que leva a formação de e bolhas ou *blebs* e com a rotura dessas, há o acúmulo de ar subpleural; trata-se do mecanismo mais associado à ocorrência de Pneumotórax Espontâneo Primário.
2. Presença de defeito na pleura visceral, que se associa à ocorrência de Pneumotórax Secundário, podendo ser consequência de uma doença pulmonar subjacente (asma, DPOC, pneumonia necrotizante grave, fibrose cística), doença do tecido conectivo (Síndrome de Marfan) ou neoplasias.

Em relação ao que foi citado acima, o pneumotórax espontâneo primário tem como principal etiologia a rotura de uma pequena vesícula enfisematosa subpleural, a *bleb* ou de uma bolha enfisematosa parasseptal subpleural, denominada *bulla*. A *bleb* é formada em decorrência da rotura de um alvéolo. Com a rotura, o ar alveolar se desloca até o espaço subpleural, onde forma uma pequena vesícula contendo ar (até 2 cm). Já a *bulla*, também denominada bolha, consiste em uma lesão enfisematosa de tamanho superior a 1 cm, delimitada por uma parede fina com espessura menor que 1 mm. Caso haja a confluência de bolhas a lesão passa a ser denominada enfisema bolhoso (LYRA, 2016).

Ademais, para fins de diferenciação conceitual, o enfisema pulmonar é caracterizado pela destruição da parede acinar que, conseqüentemente, causa o aumento irreversível dos espaços aéreos, sem limites precisos. Quando o enfisema é proximal, denomina-se centroacinar ou centrolobular, que se trata de uma forma comum de enfisema em fumantes, sendo assim, por estar associado à uma doença pulmonar adjacente, é considerado como pneumotórax espontâneo secundário. Já quando a apresentação é distal, classifica-se como enfisema acinar distal ou parasseptal, mais relacionada ao pneumotórax espontâneo primário. Em caso de acometimento de todo o ácino, denomina-se enfisema panacinar (LYRA, 2016).

Já o pneumotórax em sua forma adquirida corresponde ao acúmulo de ar devido a ocorrência de um evento iatrogênico associado aos cuidados de saúde - como punção venosa central, drenagem torácica inadequada, biópsia transtorácica e toracocentese - ao barotrauma ou em decorrência de trauma torácico, seja ele fechado ou penetrante (RODRIGUES, 2019).

Além do exposto, Ernazarova, Martin e Gupta (2020) ainda citam a forma catamenial, que consiste em um pneumotórax não traumático que ocorre no sexo feminino, relacionado ao período menstrual. Acredita-se que a causa seja a endometriose da pleura, apesar de a patogênese permanecer obscura.

No atual cenário de pandemia pela COVID-19, vale destacar o pneumotórax associado a tal contexto. Segundo Pereira et al. (2020), o circuito fechado de ventilação mecânica associado à fibrose do parênquima pulmonar pode levar a formação de bolhas, que com a variação das pressões intrapulmonares, podem se romper, originando um pneumotórax secundário a bolhas, ou mesmo, ao barotrauma. O autor destaca, porém, que os estudos sugerem que se trata de uma complicação rara, sendo encontrada em 1-2% dos pacientes com COVID-19.

Complicações decorrentes do pneumotórax

Os prestadores de serviços médicos de emergência atendem pacientes com pneumotórax como o principal diagnóstico por sua posição potencialmente fatal. Por isso, é imprescindível sustentar a suspeita de pneumotórax em pacientes que apresentem início súbito de dificuldade respiratória aguda e dor torácica ipsilateral (TALBOTT, 2021).

Após o tratamento temporário com dreno torácico, o paciente pode evoluir com agravamentos do pneumotórax, sangramento, infecção e dano ao parênquima pulmonar. Em situações com risco aumentado é necessária a observação destes por um período mais longo que o recomendado a pacientes com pneumotórax simples e espontâneo - tratamentos apenas com oxigênio e observação entre três a seis horas (TALBOTT, 2021).

Devido ao diagnóstico incorreto do pneumotórax; seja através de história ou exame clínico incompleto ou inadequado, baixo índice de suspeita clínica ou pela falha ao reconhecer um pneumotórax nos estudos de imagem, podem levar ao risco de vida do paciente (SAJADI-ERNAZAROVA, 2020).

As complicações do pneumotórax podem incluir efusão, hemorragia, insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, empiemas, edema pulmonar de reexpansão, complicações iatrogênicas, arritmia, pneumomediastino e hemodinâmica instável devem ser tratados adequadamente (SAJADI-ERNAZAROVA, ET AL, 2020; HUANG, 2014).

De acordo estudos de revisão dos prontuários do King Fahd Hospital da Universidade, Al-Khobar, Arábia Saudita, de 1º de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2014, pacientes tiveram recorrência ipsilateral de pneumotórax espontâneo primário depois o primeiro episódio ter sido tratado com sucesso. Ademais, observou-se que, a taxa de recorrência foi significativamente maior entre aqueles que não foram submetidos à exploração cirúrgica após o primeiro episódio de pneumotórax espontâneo primário (PSP), em especial em casos com a presença de pneumotórax de grande porte ou um vazamento de ar persistente (ALJEHANI, 2018).

Ainda em relação às complicações, os pacientes com trauma torácico podem ter uma morte tardia devido às complicações pleuropulmonares de natureza infecciosa. Além

destes, os pacientes submetidos a toracotomia apresentam complicações infecciosas significativas (MOWERY, 2011; ZANETTE, 2019).

Apresentação Clínica

Os achados clínicos do pneumotórax espontâneo decorrem costumeiramente em repouso e ocasionalmente mediante esforço físico. Essa condição é caracterizada comumente por dispneia e dor torácica, de início aguda, intensa, irradiando para o ombro ipsilateral e pleurítica, ou seja, com piora à inspiração e tosse. Sendo, o sintoma de dispneia diretamente relacionado com as propriedades do pneumotórax – sua magnitude, velocidade com que o ar se acumulou no espaço pleural, com o comprometimento pulmonar e também da capacidade de reserva cardiopulmonar associada ao indivíduo (GOMES, 2015; MCKNIGHT & BURNS, 2020).

O exame clínico pode apresentar sem alterações, caso pneumotórax espontâneo comprometa menos de 15% do hemitórax. Onde, com mais de 15% do hemitórax comprometido, há a abolição do murmúrio vesicular e do frêmito toracovocal; diminuição da expansibilidade torácica; timpanismo à percussão; pulso paradoxal, distensão venosa jugular e taquicardia. Sendo, o último um dos achados mais frequentes, sendo que se associada à cianose e hipotensão arterial, sugere pneumotórax hipertensivo. (COSTUMBRADO & GHASSEMZADEH, 2020; GOMES, 2015).

Menos frequentemente, o pneumotórax espontâneo complica com o desenvolvimento do pneumotórax hipertensivo. Em adição à dor torácica e dispneia, apresenta-se concomitantemente com comprometimento hemodinâmico. O paciente encontra-se em situação de válvula única, em que há a entrada de ar progressiva em cavidade pleural, porém sem evasão do mesmo, levando a um aumento da pressão dentro da pleura. Consequentemente, o mediastino é desviado contralateralmente e há compressão da veia cava, com posterior queda no débito cardíaco, causando hipotensão e hipóxia graves. Assim, em ausência de intervenção, o quadro evolui para completa desestabilização hemodinâmica e morte. (SAJADI-ERNAZAROVA, 2020).

Diagnóstico

Existem dois critérios fisiopatológicos a que são fundamentais para o diagnóstico de pneumotórax: (i) O pulmão não se movimenta com a respiração, porque há a presença de ar no espaço pleural; (ii) a presença do “ponto pulmonar”, que representa a visualização do pulmão aerado, expandindo-se na região do pneumotórax (VOLPICELLI, 2012 ;LICHTENSTEIN, 2013).

A ultrassonografia (USG) é de boa acurácia para detectar pneumotórax, muitas vezes até sendo superior à radiografia de tórax (RX) em pneumotórax mínimos e localizados. (WONGWAISAYWAN, 2016). A USG juntamente com o RX de tórax, muitas vezes pode ser considerada suficiente para fechar o diagnóstico. (HERNANDEZ C, 2008). O RX de tórax tem alta especificidade para o diagnóstico de pneumotórax secundário a trauma fechado, entretanto sua sensibilidade é variável. A USG pode ser uma opção com maior

sensibilidade durante a avaliação.

O FAST (Focused Assessment with Sonography in Trauma) é um exame ecográfico para investigar possíveis tamponamentos pericárdicos e lesões intra-abdominais. A ecografia de tórax é realizada com frequência na emergência para descartar ou diagnosticar pneumotórax ou hemotórax (LEGOME, 2016).

Entretanto, estudos observacionais sugerem um número substancial de pacientes que podem apresentar lesões intratorácicas importantes que são identificadas por meio de tomografia de tórax mas que não são visualizadas no RX de tórax. Portanto, em pacientes com RX de tórax sem particularidades mas com achados clínicos suspeitos, é recomendável a realização de uma tomografia computadorizada de tórax (LANGDORF, 2015).

A tomografia computadorizada (TC) de tórax também pode ser uma opção para fechar o diagnóstico visto que, proporciona um diagnóstico muito mais acurado do que radiografia simples e permite uma avaliação detalhada das estruturas pulmonares e mediastinais (OMERT, 2001).

Tratamento

Pacientes assintomáticos podem não precisar de qualquer intervenção, em contrapartida, os pacientes sintomáticos, mesmo com os sinais vitais estáveis, podem recorrer a uma aspiração por agulha ou inserção de cateter de pequeno calibre (cateter pigtail) na emergência (KARIMA R. SAJADI-ERNAZAROVA E JENNIFER MARTIN E NAGENDRA GUPTA, 2020).

Geralmente, o pneumotórax traumático com sinais vitais estáveis ou instáveis exige um cateter de toracotomia de grande calibre. Se houver um hemotórax concomitante, uma toracostomia com uma inserção de dreno torácico de grande calibre é necessária (KARIMA R. SAJADI-ERNAZAROVA E JENNIFER MARTIN E NAGENDRA GUPTA, 2020).

Além disso, há a farmacoterapia focada principalmente no controle adequado da dor do próprio pneumotórax e de procedimentos para restaurar os volumes pulmonares e o espaço pleural sem ar. O controle da dor pode ser obtido por meio da infiltração local de um anestésico no local da toracotomia, bem como da administração intravenosa e oral de analgésicos, ou ambos (KARIMA R. SAJADI-ERNAZAROVA E JENNIFER MARTIN E NAGENDRA GUPTA, 2020).

Em pacientes com pneumotórax recorrente, a pleurodese química ou escleroterapia com talco pode ser uma consideração de tratamento. Já os pacientes com pneumotórax espontâneo primário recorrente devem ser internados com colocação de tubo de toracostomia como ponte para VATS. Porém, pacientes que não desejam se submeter a VATS, o procedimento denominado pleurodese química pode ser uma boa opção com a introdução de irritantes, ou talco através do tubo de toracostomia. (JOHN COATUMBRADO E SASSAN GHASSEMZADEH, 2021)

De acordo com British Thoracic Society (BTS), sugere-se a aspiração de ar aprisionado usando uma cânula e seringa, reduzindo a necessidade de drenos torácicos

com sistemas subaquáticos volumosos e permitindo que os pacientes permaneçam móveis e facilitar a alta precoce com dispositivo in situ (ELSEVIER,2020).

Portanto, deve-se apontar que o manejo ambulatorial do pneumotórax espontâneo primário reduz significativamente a duração da hospitalização. Onde, o mesmo pode ser tratado em pacientes ambulatoriais, usando dispositivos ambulatoriais naqueles que precisam de intervenção (ELSEVIER,2020)

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir, que o pneumotórax está frequentemente presente em politraumas, e por consequência nos serviços de emergências, sendo de extrema importância saber identifica-lo, afim de evitar complicações futuras ao paciente. O diagnóstico pode ser feito utilizando recursos como ultrassonografia, raio X de tórax, tomografia, mas também com os achados clínicos do paciente vítima de trauma. Uma vez que identificado, o manejo ambulatorial adequado pode reduzir o tempo de hospitalização do paciente, além de proporcionar maior conforto e bem-estar a ele.

REFERÊNCIAS

1. CASTRO, Caio César Bianchi de. Pneumotórax espontâneo primário: drenar ou observar?, 2014.
2. CORREA-RESTREPO, J. et al. Radiografía de tórax de control en pacientes con neumotórax postraumático asintomático. Rev. Colom Oir, 35:75-83, 2020.
3. COSTUMBRADO J, GHASSEMZADEH S. Spontaneous Pneumothorax. 2020 Jul 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29083723.
4. ERNAZAROVA, Karima R. Sajadi; MARTIN, Jennifer; GUPTA Nagendra. Acute Pneumothorax Evaluation and Treatment. StatPearls, agosto de 2020. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538316/>>
5. GOMES, Cláudio Amaro. Pneumotórax. Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, 2015.
6. LYRA, Roberto de Menezes. A etiologia do pneumotórax espontâneo primário. J. bras. pneumol., São Paulo, v. 42, n. 3, pág. 222-226, junho de 2016. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132016000300222&lng=en&nrm=iso>.
7. MARTINS, Herlon Saraiva, *et al.* Medicina de emergência: abordagem prática. 11ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2019.
8. MCKNIGHT, Catherine L.; BURNS, Bracken. Pneumothorax. 2020, Nov 16. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Nov-. PMID: 28722915.

9. PEREIRA, Amanda Siqueira et al. Pneumotórax, Pneumomediastino e Bolhas na COVID-19. *ULAKES JOURNAL OF MEDICINE*, v. 1, pág. 158-167, 2020. Disponível em <<http://189.112.117.16/index.php/ulakes/article/view/265/255>>.
10. RODRIGUES, Fabiana Sofia de Jesus. Pneumotórax em doentes pediátricos: casuística e breve revisão. 2019. Tese de Doutorado.
11. Sajadi-Ernazarova KR, Martin J, Gupta N. Acute Pneumothorax Evaluation and Treatment. [Atualizado em 12 de agosto de 2020]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
12. ALJEHANI, Yasser Mahir et al. Management of primary spontaneous pneumothorax: A single-center experience. *Saudi journal of medicine & medical sciences*, v. 6, n. 2, p. 100, 2018.
13. Legome, E. Initial evaluation and management of blunt thoracic trauma in adults. [Database on internet]. 2016 Aug [updated 2016 Mar 29; cited 2016 August 15]. In: UpToDate. Available: http://www.uptodate.com/contents/initial-evaluation-and-management-of-blunt-thoracic-trauma-in-adults?source=search_result&search=trauma+torácico+fechado&selectedTitle=2%7E150#H6. Topic 353 Version 24.0.
14. Omert L, Yeane WW, Protetch J. Efficacy of thoracic computerized tomography in blunt chest trauma. *Am Surg*. 2001 Jul;67(7):660-4.
15. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby JJ, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breikreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T; International Liaison Committee on Lung Ultrasound (ILC-LUS) for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (ICC-LUS). International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91. Review.
16. Hernandez C, Shuler K, Hannan H, Sonyika C, Likourezos A, Marshall J. C.A.U.S.E.: Cardiac arrest ultra-sound exam—a better approach to managing patients in primary non-arrhythmogenic cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008; 76(2):198-206. Review.
17. Wongwaisaywan S, Suwannanon R, Sawatmongkorngul S, Kaewlai R. Emergency Thoracic US: The Essentials. *Radiographics*. 2016;36(3):640-59.
18. Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008;134(1):117-25. Erratum in: *Chest*. 2013;144(2):721.
19. Lichtenstein D. FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock. *Heart Lung Vessel*. 2013;5(3):142-7. Review.
20. SAJADI-ERNAZAROVA, Karima R; MARTIN, Jennifer ; NAGENDRA GUPTA. Acute Pneumothorax Evaluation and Treatment. Nih.gov. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538316/>>. Acesso em: 15 Apr. 2021.
21. COSTUMBRADO, John ; SASSAN GHASSEMZADEH. Spontaneous Pneumothorax. Nih.gov.

CAPÍTULO 5

COMPLICAÇÕES DA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM PACIENTES HIPERTENSOS

Data de aceite: 21/06/2021

Gabriela Moreira Lima

Faculdade de Ciências Humanas, Econômicas e da Saúde - FAHESA/ITPAC
Palmas, TO

Anderson Poubel Batista

Universidade Iguazu - UNIG
Itaperuna - RJ

Beatriz Beniz Alves Caldeira

Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ)
João Pessoa-PB

Bianca Batista Santos

UNIFTC
Salvador - BA

Camila Carolina Ueda

Universidade Cesumar (UNICESUMAR)
Maringá-PR

Cecília Macedo Borges

Faculdade de Ciências Médicas do Pará-
FACIMPA
Marabá- PA

Daniela Ferrari Angelo Ferreira

Faculdade Vértice - Univértix
Matipó-MG

Evelyn Vitória Rodrigues Serapilha

Faculdades de Dracena - Unifadra
Dracena – SP

Laís Gomes Ferreira Rosa

Centro Universitário de Várzea Grande -
UNIVAG
Várzea Grande - MT

Maria Lúcia da Silva Oliveira

Faculdade Upap- Ciudad del este
Paraguai

Priscila Panata

Universidade de Caxias do Sul - UCS
Caxias do Sul - RS

Tiago Piol Boninsenha

Universidade Vila Velha
Vila Velha-ES

RESUMO: Esse artigo buscou analisar e discutir os achados relevantes que a literatura traz, nos últimos dez anos, sobre as complicações da Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) em pacientes hipertensos. O DM2 é uma doença metabólica, causada por um defeito da ação e/ou secreção de insulina, que resulta em resistência insulínica; já a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial definida por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). A DM2 e a HAS apresentam fatores de riscos associados, como a obesidade e a dislipidemia. Ainda, o diabetes pode gerar um quadro de hipertensão, já que a resistência à insulina dificulta que as células tenham acesso a glicose circulante, contribuindo para o enrijecimento das paredes das artérias e consequente aumento da PA. O trabalho mostra como a relação entre o DM2 e a HAS podem causar efeitos nocivos sobre o sistema cardiovascular, precipitando a formação de aterosclerose e levando a complicações como a neuropatia autonômica cardíaca. Finalmente, fica evidente que os pacientes diabéticos precisam ter um controle dos níveis glicêmicos e

da PA, além de manter uma alimentação saudável associada à prática de atividades físicas.

PALAVRAS - CHAVE: Complicações do Diabetes; Diabetes Mellitus Tipo 2; Hipertensão.

COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN HYPERTENSIVE PATIENTS

ABSTRACT: This article sought to analyze and discuss the relevant findings that the literature brings, in the last ten years, about the complications of Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) in hypertensive patients. DM2 is a metabolic disease, caused by a defect in insulin action and / or secretion, which results in insulin resistance; systemic arterial hypertension (SAH) is a multifactorial clinical condition defined by elevated and sustained levels of blood pressure (BP). DM2 and SAH have associated risk factors, such as obesity and dyslipidemia. Also, diabetes can generate hypertension, since insulin resistance makes it difficult for cells to have access to circulating glucose, contributing to the stiffening of the artery walls and the consequent increase in BP. The work shows how the relationship between DM2 and SAH can cause harmful effects on the cardiovascular system, precipitating the formation of atherosclerosis and leading to complications such as cardiac autonomic neuropathy. Finally, it is evident that diabetic patients need to have control of blood glucose levels and BP, in addition to maintaining a healthy diet associated with the practice of physical activities.

KEYWORDS: Diabetes Complications; Diabetes Mellitus, Type 2; Hypertension.

1 | INTRODUÇÃO

Atualmente, um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil é as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Entre elas pode-se citar o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que é uma doença metabólica, causada por um defeito da ação e/ou secreção de insulina, que resulta em resistência insulínica. É a hipertensão arterial sistêmica (HAS) que é condição clínica multifatorial definida por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA).

Nesse sentido, a prevalência de hipertensão em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 é de até três vezes maior que em pacientes sem DM2. A coexistência de hipertensão em pacientes diabéticos aumenta significativamente a probabilidade do desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV). Diante dessa condição, sabe-se que a neuropatia autonômica cardíaca (NAC), que resulta de danos nas fibras autonômicas que inervam o coração e vasos sanguíneos, é uma séria complicação da DM2 e HAS (Bassi et al. 2018).

Além disso, o diabetes mellitus e a hipertensão estão intimamente ligados por causa de fatores de risco semelhantes, como disfunção endotelial, inflamação vascular, remodelação arterial, aterosclerose, dislipidemia e obesidade (PETRIE et al. 2018).

Pode-se então concluir que a HAS e o DM constituem os principais fatores de risco populacional para as doenças cardiovasculares, motivo pelo qual constituem agravos de saúde pública. A possibilidade de associação das duas doenças é da ordem de 50%, o que requer, na grande maioria dos casos, o manejo das duas patologias num mesmo paciente

(Ministério da Saúde, 2001.)

Neste estudo, pretende-se analisar e discutir os achados relevantes que a literatura traz, nos últimos dez anos, sobre as complicações da DM2 em pacientes hipertensos.

2 | METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão integrativa com a finalidade de organizar ideias acerca da diabetes mellitus 2. Realizou-se pesquisa de artigos nas plataformas SCIELO, PUBMED, MEDLINE e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), utilizando como descritores: Complicações do Diabetes; Diabetes Mellitus Tipo 2; Hipertensão.

A pesquisa bibliográfica iniciou-se pela leitura do título da obra e, em seguida, pela análise do resumo. Dos 37 artigos relacionados, 17 foram selecionados de acordo com critérios de inclusão, estudos originais publicados no período de 2006-2021, em português, inglês e espanhol, e critérios de exclusão, estudos duplicados e relatos de casos.

Realizou-se também análise dos dados epidemiológicos fornecidos pela Organização Mundial da Saúde no mesmo período. Obteve-se um satisfatório material bibliográfico para expressar o conhecimento em relação ao tema levando em consideração as complicações da DM2 em pacientes hipertensos.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS): Aspectos gerais

A etiologia do DM2 possui uma composição multifatorial, porém a hipertensão caracteriza-se como um dos principais componentes e também como um vasto problema de saúde pública que acomete milhões de pessoas em todos os países. Porém, a hipertensão pode desencadear outras alterações sistêmicas no indivíduo que está acometido pela doença, como correlações com morte prematura, doenças cardiovasculares, disfunções tireoidianas e insuficiência renal impactando diretamente as taxas mundiais de morbimortalidade (ALI; MAHMOOD; MANIRUJJAMAN; PERVEEN; NAHID; AHMED; KHANUM; RAHMAN, 2017).

Sabe-se que a DM2, hipertensão e função renal estão relacionadas e a combinação destes, apresenta um alto risco de doença cardiovascular, bem como, o tempo de progressão do DM2 pode ocasionar um risco a complicações microvasculares. Também cita-se que o envelhecimento já pode ocasionar um aumento das chances de desenvolvimento de DM2 e HAS pois há incidência de alterações imunológicas, hipermetropia e aterosclerose (SILVA; FERREIRA; PINHO, 2017).

No estudo de SANJULIANI et al., 2002 foi analisado que pessoas diabéticas possuem maior predisposição a fatores de riscos cardiovasculares, onde os mecanismos pressóricos exacerbam-se com o aumento de peso, tendo a elevação da atividade simpática a nível renal e na musculatura lisa dos vasos que está relacionada com a hiperinsulinemia em

pacientes DM2. A HAS possui fatores de risco para que ela possa se desenvolver como os fatores de risco não controláveis que são a idade e genética e os mais comuns que é o excesso de peso, sal, sedentarismo e tabagismo contribuindo para o aparecimento da doença.

3.2 Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2): Aspectos Gerais e Fisiopatologia

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica, que se manifesta através de hiperglicemia persistente, devido a um déficit na produção de insulina ou por uma ação ineficaz da insulina ou até por ambos. (IDF, 2017). Sua classificação é norteada pela etiologia, que pode ser tanto de origem genética, como biológica e ambiental, dividindo assim o DM em até 4 tipos e podendo ainda apresentar subtipos. (SKYLER et al, 2019)

Em relação ao DM2, têm-se que cerca de 1 em cada 11 adultos são afetados pela doença, abrangendo assim cerca de 90% dos casos de DM. (ZHENG et al, 2018). Segundo dados da International Diabetes Federation (IDF), 8,8% da população mundial entre 20 e 79 anos vive com diabetes, sendo cerca de 79% dos casos em países em desenvolvimento.

É importante ressaltar que o aumento de incidência pode ser atrelado ao processo de urbanização, em que a população se tornou mais sedentária, com ingestão de alimentos ricos em gorduras e açúcares, e conseqüente houve aumento de peso. Nos Estados Unidos da América (EUA), 86 milhões de pessoas têm pré-diabetes, ou seja, possuem alto risco de desenvolver o DM tipo 2. (SKYLER et al, 2016), é observado, ainda, que essa prevalência é crescente, sendo estimado que até 2050, 1 a cada 3 pessoas possuam DM2 nos EUA. (JAVEED et al, 2018).

Têm-se como melhor fator preditor de tal patologia a resistência insulínica (CORRÊA-GIANNELLA, ML et al, 2018), ou seja, perda progressiva de sensibilidade do tecido a esse hormônio. Em compensação, as ilhotas pancreáticas necessitam produzir mais insulina para que haja o efeito desejado deste nos tecidos, mas quando a produção se torna inadequada, coexistindo com a resistência insulínica, têm-se a DM2 que se caracteriza pela hiperglicemia em jejum e após refeições (JAVEED et al, 2018).

O desenvolvimento desses mecanismos é de etiologia multifatorial, envolvendo tanto fatores genéticos como também gatilhos ambientais (SKYLER et al, 2019). Dessa forma, tem-se como fatores de risco: história familiar, idade avançada, hábito alimentar não saudável (dieta rica em gorduras, açúcares, comidas processadas), sedentarismo, pré diabetes, diabetes gestacional e coexistência de hipertensão e dislipidemia. (ADA, 2019).

Ademais, o fato de ser uma doença oligossintomática ou assintomática, na maioria dos casos, faz com que o diagnóstico seja atrasado, e com isso, pode ocorrer complicações microvasculares e macrovasculares desencadeadas pela hiperglicemia duradoura, que irão aumentar a morbimortalidade (SBD, 2019), em decorrência de complicações cardiovasculares, que se mostram mais frequentes, e alterações renais como a nefropatia diabética (ZHENG et al, 2018).

3.3 Relação entre hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2

A DM e a HA são doenças crônicas bastantes prevalentes na atualidade, principalmente por apresentarem fatores de riscos associados, como a obesidade, dislipidemia e afetar a mesma população, ou seja, idosos. O diabetes pode gerar um quadro de hipertensão, já que a resistência a insulina dificulta que as células tenham acesso a glicose circulante, fazendo com que no sangue haja níveis maiores de glicose e contribuindo para o enrijecimento das paredes das artérias e conseqüente aumento da pressão arterial (CAPELETTI e SALLA, 2016).

Sabe-se que a prevalência de HA em diabéticos é três vezes maior do que nos não diabéticos, e cerca de 70% dos diabéticos são hipertensos. E a correlação das duas pode levar a problemas maiores como Infarto agudo do miocárdio (IAM), Doenças arteriais coronariana (DAC), Acidente vascular encefálico (AVE), Causas renais e até mesmo a Morte Cardiovascular (MCV). (Arq. Brasil. Cardiol. vol.100 no.6 São Paulo June 2013)

O tratamento do DM e HAS inclui as seguintes estratégias: (i) educação alimentar, (ii) modificações dos hábitos de vida e (iii) tratamento medicamentoso se necessário. Para que assim possa conseguir um bom controle das ambas afecções e diminuir suas possíveis complicações (2001, Ministério da Saúde).

3.4 Complicações

Em relação a associação entre a Diabetes Mellitus tipo 2 e a hipertensão arterial têm-se que podem causar efeitos nocivos sobre o sistema cardiovascular, precipitando a formação de aterosclerose, processo envolvido em ambas patologias. Além disso, leva a complicações como a neuropatia autonômica cardíaca (NAC), em que ocorre danos ao sistema nervoso autonômico, responsável pela regulação da pressão sanguínea, essas lesões das fibras autonômicas que inervam o coração e os vasos sanguíneos levam a anormalidades no controle da frequência cardíaca e dinâmica vascular. A presença de NAC está intimamente associada com complicações macrovasculares, mortalidade por arritmia cardíaca fatal, hipoglicemia grave, e morte súbita (Arq. Bras. Cardiol. vol.111 no.1 São Paulo July 2018).

O processo patológico primário associado às complicações macrovasculares é a aterosclerose, que no diabetes é acelerada com extensa distribuição de lesões vasculares. Além disso, os pacientes com DM2 apresentam resultados piores após uma síndrome coronariana aguda e maiores taxas de infarto e insuficiência cardíaca (PETRIE, GUZIK e TOUYZ).

Em um estudo realizado pela Universidade Estadual do Ceará sobre os fatores de risco e complicações em hipertensos/diabéticos de uma região sanitária do nordeste brasileiro, constatou que na presença de HAS e DM, as doenças cardiovasculares, em especial a arterial coronariana, têm sido a principal causa de óbito no Brasil. Além disso, observou-se que o acidente vascular encefálico foi a complicação mais frequente entre os

dados analisados, seguido pelas coronariopatias a segunda complicação mais frequente (SANTOS e MOREIRA, 2012).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da análise bibliográfica deste estudo, pôde-se concluir que o Diabetes Mellitus 2 possui uma importante predisposição a fatores de risco cardiovasculares. A influência desta associação está intimamente ligada aos mecanismos pressóricos que se elevam principalmente quando o paciente perde o controle sobre o seu peso, tendo como consequência a elevação da atividade simpática a nível renal e na musculatura lisa dos vasos que está relacionada com a hiperinsulinemia em pacientes com DM2.

Além disso, essa resistência à insulina dificulta que as células tenham acesso a glicose circulante, fazendo com que no sangue haja níveis maiores de glicose, gerando o enrijecimento das paredes das artérias levando ao aumento da pressão arterial. Os estudos apresentados nesta revisão enfatizam que as duas enfermidades apresentam alterações fisiopatológicas que favorecem o agravamento mútuo das duas condições clínicas.

De modo geral, o Diabetes Mellitus, trata-se de uma doença previamente sem sintomas ou com sintomas leves, dificultando o diagnóstico precoce, gerando uma grande preocupação, pois, os fatores de risco associados podem contribuir para o surgimento de outros distúrbios metabólicos como a obesidade, dislipidemia, além das disfunções tireoidianas e das complicações microvasculares e macrovasculares, causando um aumento considerável nas taxas mundiais de morbimortalidade.

Por fim, fica evidente que os pacientes diabéticos precisam ter um controle dos níveis glicêmicos e da tensão arterial, além de manter uma alimentação saudável associada à prática de atividades físicas. As mudanças no estilo de vida, sem dúvidas, irão possibilitar um melhor controle tanto da Diabetes Mellitus 2, quanto da Hipertensão Arterial, além de reduzir suas possíveis complicações, que levam muitas vezes à mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. ALI, Nurshad; MAHMOOD, Shakil; MANIRUJJAMAN, M.; PERVEEN, Rasheda; NAHID, Abdullah Al; AHMED, Shamim; KHANUM, Farida Adib; RAHMAN, Mustafizur. Hypertension prevalence and influence of basal metabolic rate on blood pressure among adult students in Bangladesh. **Bmc Public Health**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-9, 25 jul. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-017-4617-9>.
2. Diabetes Care: 42 (Supplement 1). **Diabetes Care**, v. 42, n. Supplement 1, 2019. Disponível em: <https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1>. Acesso em: 22 Apr. 2021.
3. **IDF Diabetes Atlas**. Idf.org. Disponível em: <<https://idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>>. Acesso em: 22 Apr. 2021.

4. JAVEED, Naureen ; MATVEYENKO, Aleksey V. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **Physiology**, v. 33, n. 2, p. 138–150, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899235/>>. Acesso em: 22 Abr. 2021.
5. SANJULIANI, ANTONIO. Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. **Hipertensão arterial**, Revista da SOCERJ, 2002. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/>. Acesso em: 6 abr. 2021.
6. SBD - **Sociedade Brasileira de Diabetes**. Diretrizes da **Sociedade Brasileira de Diabetes**: 2017-2018. São Paulo: Clannad; 2017. SEABRA, A.L.R.
7. SILVA, Ellen Fernandes Flávio; FERREIRA, Cristiane Maria Mendes; PINHO, Lucineia de. Risk factors and complications in type 2 diabetes outpatients. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 63, n. 7, p. 621-627, jul. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.63.07.621>.
8. SKYLER, Jay S.; BAKRIS, George L.; BONIFACIO, Ezio; *et al.* Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241–255, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384660/>>. Acesso em: 22 Abr. 2021.
9. ZHENG, Yan; LEY, Sylvia H. ; HU, Frank B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 2, p. 88–98, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.151#author-information>>. Acesso em: 22 Abr. 2021.
10. SAÚDE, Ministério da. **Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes mellitus (DM): protocolo**. 2001. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd05_06.pdf. Acesso em: 23 abr. 2021.
11. PETRIE, John R.; GUZIK, Tomasz J. ; TOUYZ, Rhian M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 34, n. 5, p. 575–584, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953551/>>. Acesso em: 23 Abr. 2021.
12. BASSI, Daniela; CABIDDU, Ramona; MENDES, Renata G.; *et al.* Effects of Coexistence Hypertension and Type II Diabetes on Heart Rate Variability and Cardiorespiratory Fitness. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001300064&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 23 Abr. 2021.
13. SANTOS, Jênifa Cavalcante dos; MOREIRA, Thereza Maria Magalhães. Fatores de risco e complicações em hipertensos/diabéticos de uma regional sanitária do nordeste brasileiro. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 1125-1132, out. 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342012000500013&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 23 abr. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342012000500013>
14. BASSI, Daniela et al. Efeitos da Coexistência de Diabetes Tipo 2 e Hipertensão sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Capacidade Cardiorrespiratória. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 111, n. 1, p. 64-72, July 2018. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2018001300064&lng=en&nrm=iso>. access on 23 Apr. 2021. <https://doi.org/10.5935/abc.20180105>.

15. ALESSI, Alexandre et al . I posicionamento brasileiro em hipertensão arterial e diabetes mellitus. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo , v. 100, n. 6, p. 491-501, June 2013 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2013000600001&lng=en&nrm=iso>. access on 23 Apr. 2021. <https://doi.org/10.5935/abc.20130123>.
16. CAPELETTI, André Pozzobon; SALLA, Lilian Fenalti; “Relação entre hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2”, p. 171-180 . In: In Anais do 13º Congresso Gaúcho de Clínica Médica [=Blucher Medical Proceedings, n.7, v.2]. São Paulo: Blucher, 2016. ISSN 2357-7282, DOI 10.5151/medpro-xiiicgcm-1457142812
17. PETRIE, John R.; GUZIK, Tomasz J.; TOUYZ, Rhian M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 34, n. 5, p. 575-584, 2018.

CAPÍTULO 6

ESÔFAGO DE BARRETT COMO COMPLICAÇÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

Data de aceite: 21/06/2021

Soraya de Souza Marques Leite

Centro Universitário Alfredo Nasser - UNIFAN
Aparecida de Goiânia – GO

Ana Laura Cardoso Costa

Universidade Tocantinense Presidente Antonio
Carlos
Araguaína – TO

Anna Clara Calixto

FACERES
São José do Rio Preto – SP
<http://lattes.cnpq.br/3258761850850165>

Beatriz Davantel Klaus

Centro Universitário Cesumar - UNICESUMAR
Maringá – PR
<http://lattes.cnpq.br/9022857617638318>

Caroline Kugeratski Carneiro

Universidade do Contestado - UnC
Mafra – SC

Giovanna Nunes de Oliveira

Universidade Nove de Julho - UNINOVE
Bauru – SP

Hialli Santos Cavalcanti

Universidade Tocantinense Presidente Antonio
Carlos - UNITPAC
Araguaína – TO

Isabelle Teixeira Menezes

Centro Universitario Alfredo Nasser - UNIFAN
Aparecida de Goiânia – GO

Maria Eduarda Fernandes da Silva

Centro Universitario Maurício de Nassau -
UNINASSAU
Recife – PE

Monique de Paula Pereira Grillo

Universidade de Iguçu - UNIG
Itaperuna – RJ

Paloma Cabral Conceição

Universidade Vila Velha - UVV
Vila Velha – ES
<http://lattes.cnpq.br/1118311909050474>

Yan Costa Araújo

Universidade Tocantinense Presidente Antonio
Carlos - UNITPAC
Araguaína – TO

RESUMO: OBJETIVO: Compreender as predisposições, características e sintomas relacionados ao esôfago de Barrett, bem como, as abordagens terapêuticas e a importância do acompanhamento precoce individualizado dos pacientes. MÉTODOS: Consiste em uma revisão de literatura sobre a relação entre pacientes portadores de Esôfago de Barrett e Doença do Refluxo Gastroesofágico. Foram selecionados artigos nas bases de dados LILACS, PUBMED, MEDLINE e SCIELO. Considerou-se estudos publicados entre 2015 e 2020. Com os seguintes descritores: “Esôfago de Barrett”, “Refluxo gastroesofágico”, “Gastroenteropatias”, “Mucosa esofágica” e “Trato gastrointestinal superior”, em inglês, português e espanhol e indexados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS Brasil).

RESULTADOS: Diversos estudos apontam um aumento dos índices de DRGE acompanhado por uma crescente prevalência do esôfago de Barrett, além desse fator preponderante, pode-se encontrar outros como: tabagismo, idade avançada, gênero masculino, história familiar, hérnia de hiato, alterações genéticas. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Para evitar as complicações graves nesse grupo específico, é necessário o diagnóstico precoce e o acompanhamento desse paciente através de endoscopias digestivas periódicas, a fim de que o tratamento seja realizado o mais brevemente possível, otimizando seu prognóstico.

PALAVRAS - CHAVE: Esôfago de Barrett, refluxo gastroesofágico, gastroenteropatias, mucosa esofágica, trato gastrointestinal superior.

BARRETT'S ESOPHAGUS AS A COMPLICATION IN PATIENTS WITH DISEASE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

ABSTRACT: **OBJECTIVE:** To understand the predispositions, characteristics, and symptoms related to Barrett's esophagus, as well as, the therapeutic approaches and the importance of early individualized follow-up of patients. **METHODS:** This consists of a literature review on the relationship between patients with Barrett's Esophagus and Gastroesophageal Reflux Disease. Articles were selected from the LILACS, PUBMED, MEDLINE and SCIELO databases. Studies published between 2015 and 2020 were considered. With the descriptors: "Barrett esophagus", "Gastroesophageal reflux", "Gastroenteropathies", "Esophageal mucosa" and "Upper gastrointestinal tract" in English, Portuguese and Spanish and indexed in the Virtual Health Library (BVS Brazil). **RESULTS:** Several studies point to an increase in GERD rates accompanied by an increasing prevalence of Barrett's esophagus, in addition to this predominant factor, we can find others such as: smoking, old age, male gender, family history, hiatus hernia, genetic alterations. **FINAL CONSIDERATIONS:** To avoid serious complications in this specific group, early diagnosis and follow-up of this patient through periodic digestive endoscopy is necessary, so that treatment can be carried out as soon as possible, optimizing the prognosis, and thus avoiding not only the most serious cases but also deaths.

KEYWORDS: Barrett Esophagus; Gastroesophageal Reflux; Gastroenteropathies; Esophageal Mucosa; Upper Gastrointestinal Tract.

1 | INTRODUÇÃO

O Esôfago de Barrett é uma condição pré-maligna de causas multifatoriais caracterizada pela substituição do epitélio escamoso normal no esôfago distal por um epitélio colunar semelhante ao do intestino. Tem como principal fator de risco a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), patologia de alta prevalência mundial. Estatísticas apontam um aumento dos índices de DRGE acompanhado por uma crescente prevalência do esôfago de Barrett, além desse fator preponderante, pode-se encontrar outros como: tabagismo, idade avançada, gênero masculino, história familiar, hérnia de hiato, alterações genéticas. Em contrapartida a colonização gástrica por *H. pylori*, está associada com uma diminuição na incidência de EB. Sua ampla prevalência sugere a importância de diagnosticar precocemente indivíduos que possuem fatores de risco associados ao desenvolvimento de

EB. O diagnóstico de DRGE está associado a um risco de 10-15% de EB, elevando o risco de adenocarcinoma esofágico (EAC) (WEIJENBORG et al., 2017; CALVET, 2015).

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) se desenvolve quando o conteúdo gástrico tem um fluxo retrógrado para o esôfago, sendo responsável pelos sintomas e/ou complicações esofágicas e extra-esofágicas. As complicações esofágicas incluem refluxo, esofagite erosiva e esôfago de Barrett (EB) (CUAURO RUÍZ et al., 2018). Para Chinzon et al. (2020) está entre os diagnósticos gastrointestinais mais prevalentes em todo o mundo, resultando em prejuízo significativo na qualidade de vida dos pacientes.

Nesse contexto, ressalta-se que o diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) está associado a um risco de 10-15% de esôfago de Barrett. (SHAHEEN et al., 2016)

De acordo as diretrizes do American College of Gastroenterology (2015) existem outros fatores de risco para o desenvolvimento de EB, além do DRGE de longa data, tais como, sexo masculino, obesidade central tanto para homens quanto para mulheres, uso de tabaco, raça caucasiana, idade acima de 50 anos, além de algumas doenças como, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2. (SHAHEEN et al., 2016).

Diante do exposto, define-se como objetivo desse trabalho realizar uma revisão sistemática de artigos científicos a fim de elucidar as relações entre o esôfago de Barrett e as complicações da doença do refluxo gastroesofágico.

2 | METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão integrativa com a finalidade de organizar ideias acerca do esôfago de Barrett. Realizou-se pesquisa de artigos nas plataformas SCIELO, PUBMED, MEDLINE e Biblioteca Virtual de Saúde(BVS), utilizando como descritores: Esôfago de barrett, refluxo gastroesofágico, gastroenteropatias, mucosa esofágica, trato gastrointestinal superior.

A pesquisa bibliográfica iniciou-se pela leitura do título da obra e, em seguida, pela análise do resumo. Dos 41 artigos relacionados, 15 foram selecionados de acordo com critérios de inclusão, estudos originais publicados no período de 2015-2021, em português, inglês e espanhol, e critérios de exclusão, estudos duplicados e relatos de casos.

Realizou-se também análise dos dados epidemiológicos fornecidos pela Organização Mundial da Saúde no mesmo período.

Obteve-se um satisfatório material bibliográfico para expressar o conhecimento em relação ao tema, tendo em vista compreender as predisposições, características e sintomas relacionados ao esôfago de Barrett, bem como, as abordagens terapêuticas e a importância do acompanhamento precoce individualizado dos pacientes e sua relação com as complicações da doença do refluxo gastroesofágico.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é caracterizada como um distúrbio do trato gastrointestinal superior, no qual o conteúdo gástrico ácido sofre um fluxo retrógrado para o esôfago, levando a uma lesão no tecido local e acarretando nos sintomas e complicações observados nos pacientes acometidos, que relatam grande prejuízo na qualidade de vida. Os mais recentes estudos epidemiológicos mostraram o aumento da prevalência global da patologia, e conseqüentemente de suas possíveis complicações (BÖHMER; SCHUMACHER, 2017; CALVET, 2016).

Conforme apontado por Shaheen et al. (2015), após o diagnóstico de DRGE associa-se um risco de 10 à 15% para evolução em esôfago de Barrett - afecção do esôfago em que posterior a uma agressão crônica pelo ácido gástrico no epitélio escamoso normal, o mesmo sofre uma alteração para um epitélio intestinal colunar com a presença de células caliciformes. A substituição patológica do epitélio recebe o nome de metaplasia, uma reprogramação celular que resulta como um meio de proteção a agressão sofrida na região distal do órgão, o qual se apresenta como um tubo oco de aproximadamente 25 centímetros de comprimento que compõe o sistema digestório. A importância da metaplasia do esôfago reside em que a constante proliferação celular e inflamação local aumentam a chance de erros na divisão celular e assim relaciona-se diretamente com o aparecimento de adenocarcinomas na região, sendo assim o EB considerado como uma lesão de caráter pré-maligno (BUJANDA; HACHEM, 2018; ROSEKRANS et al., 2015; MINACAPPELLI et al., 2017).

Para se compreender a fisiopatologia do esôfago de Barrett é necessário primeiro o conceito de que esta é uma doença multifatorial e com estudo da patogênese ainda em construção; porém, é possível associar a patologia com alguns dos mecanismos que levam ao refluxo do conteúdo gástrico, sendo o primeiro deles e com importante papel o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (LES), este é um segmento de músculo liso de aproximadamente três a quatro centímetros de comprimento na porção distal do esôfago que juntamente com diafragma crural circundante formam um mecanismo de valva na junção gastroesofágica, com a finalidade de criar uma zona de alta pressão e assim evitar o refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago. Outros mecanismos que se associam com a fisiopatologia do EB a serem considerados é a hérnia de hiato que leva a um prejuízo tanto da anatomia quanto da fisiologia do mecanismo anti-refluxo fisiológico, retardo do esvaziamento gástrico ou peristaltismo defeituoso (BÖHMER; SCHUMACHER, 2017; HARRISON et al., 2018).

De acordo com Huerta et al. (2016), a fisiopatologia das manifestações extra esofágicas são pautadas no dano direto que o ácido gástrico causa na mucosa do esôfago, em que pode ocorrer a distensão direta do órgão por um reflexo vaso-vagal e que gera o mecanismo de broncoespasmo levando assim aos sintomas associados à doença.

Tais mecanismos de refluxo levam a alterações nas expressões chaves de transcrição celular, o que ocasionalmente poderá resultar na transformação das células escamosas em células colunares ou na transformação de células tronco que normalmente iriam se diferenciar em células escamosas a se diferenciarem em células colunares. (RAMÍREZ; FLUXÁ, 2015).

O esôfago de Barrett possui fatores de risco ambientais e genéticos. A análise dos estudos mostra que os fatores de risco não modificáveis mais prevalentes são idade, sexo masculino, raça caucasiana e história familiar. Já os fatores de risco modificáveis mais prevalentes incluem DRGE, esofagite erosiva, hérnia de hiato, obesidade central, ausência de infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e tabagismo. Ademais, a síndrome metabólica, a apneia obstrutiva do sono e o diabetes tipo 2 também foram identificados como potenciais fatores de risco modificáveis para EB, entretanto os estudos que explicam a patogênese envolvida mostram-se ainda incipientes. (SHAHEEN et al., 2016; KUIPERS; SPAANDER, 2018).

A DRGE é o fator de risco mais predominante para o esôfago de Barrett. Estatísticas mundiais apontam um aumento dos índices de DRGE acompanhado por uma crescente prevalência do esôfago de Barrett. (KUIPERS; SPAANDER, 2018; CALVET, 2016).

De acordo com as diretrizes do American College of Gastroenterology (2015), o diagnóstico de DRGE crônica está associado a um risco de 10 a 15% de esôfago de Barrett, sobretudo o EB de segmento longo (SHAHEEN et al., 2016). Com efeito, a correlação entre a precocidade diagnóstica e a alta frequência dos sintomas da DRGE tem se mostrado um fator de risco diretamente associado ao desenvolvimento do EB. Sob esse viés, notabiliza-se um estudo norte-americano baseado em dados transversais de 683 pacientes do Veterans Affairs, o qual relatou que pacientes que apresentaram início sintomático da DRGE antes dos 30 anos de idade, e com frequência mínima semanal, foram associados a um risco para esôfago de Barrett equivalente a 15 vezes maior. Ademais, observou-se em outros estudos que, em pacientes com DRGE sintomática, a esofagite erosiva representa um fator independente de predisposição ao EB, conferindo um risco cinco vezes maior no seguimento de cinco anos (SHAHEEN et al., 2016; KUIPERS; SPAANDER, 2018).

A hérnia de hiato também foi mencionada por diversos autores como fator de risco para o esôfago de Barrett, sendo que essa predisposição se mostrou maior em hérnias que apresentaram tamanho igual ou superior a 3 cm. A hérnia hiatal atua como um impedimento anatômico, dificultando o peristaltismo e, por conseguinte, propiciando danos crônicos e metaplásicos à mucosa gástrica. (GOMEZ, 2021).

Em meta-análise realizada pela American Gastroenterological Association (AGA) (2013), evidenciou-se que o índice de massa corporal, tanto em situações de obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) quanto de sobrepeso ($IMC 25-30 \text{ kg/m}^2$), configura-se um fator de risco para DRGE em homens e mulheres, sobretudo pelo aumento do diâmetro abdominal (obesidade central), sendo constatado um aumento de 85% no risco de refluxo crônico

em indivíduos com diâmetro abdominal superior a 26 cm. A ocorrência desses achados fundamenta-se na ruptura anatômica da junção gastroesofágica ocasionada em indivíduos com excesso de peso, o que predispõe ao aumento da pressão intra-abdominal, favorecendo o refluxo e, por conseguinte, o aumento do risco de esôfago de Barrett. Salienta-se, ainda, que a correlação entre a obesidade central e o EB resulta não apenas de mecanismos secundários à DRGE, mas também de mecanismos independentes desta condição, os quais estão associados à inflamação sistêmica desencadeada pela hiperadiposidade corporal. (BÖHMER; SCHUMACHER, 2017).

Por outro lado, segundo o American College of Gastroenterology (2015), a hiperadiposidade abdominal, independente de DRGE e IMC, pode se enquadrar enquanto fator de risco para EB. Essa hipótese foi demonstrada em uma meta-análise recente, na qual se constatou que pacientes com padrão central de obesidade obtiveram um risco maior de EB em comparação com pacientes que possuíam IMC normal, de modo que essa relação manteve-se predominante mesmo após o ajuste para IMC e DRGE, sugerindo, assim, um papel independente de refluxo para a obesidade central na etiologia do EB (SHAHEEN et al., 2016).

Em meta-análise recente, baseada em 13 estudos, demonstrou-se que a colonização gástrica por *H. pylori*, particularmente a infecção por cepas Cag A positivas, está associada com uma diminuição na incidência de EB. Essa correlação inversa pode ser explicada pelo efeito protetor estabelecido na patogênese da gastrite, mediado pela diminuição do suco gástrico e pelo processo de atrofia da mucosa, os quais resultam na redução da exposição esofágica à ação lesiva do conteúdo ácido e, conseqüentemente, na menor ocorrência de metaplasia intestinal colunar. Alguns estudos sugerem, ainda, que esse fator de proteção interage com a predisposição genética. (BÖHMER; SCHUMACHER, 2017; MINACAPELLI et al., 2017).

O tabagismo demonstrou ser um fator de risco para o EB. Em uma meta-análise fundamentada em 39 estudos evidenciou-se que o uso de tabaco esteve associado a um maior risco de EB se comparado ao apresentado por pacientes não-portadores de DRGE; no entanto esse risco mostrou-se inferior quando comparado ao identificado em pacientes com DRGE crônica. (SHAHEEN et al., 2016).

A idade avançada representa um importante fator de risco para o EB. Sob essa perspectiva, uma revisão sistemática demonstrou o aumento substancial da DRGE a partir dos 50 anos de idade, constatando-se a maior prevalência desta condição na faixa etária de 60 a 69 anos e uma diminuição após esse intervalo. Além disso, um estudo retrospectivo baseado em dados do CORI (Clinical Outcomes Research Initiative) observou que a prevalência de EB em homens brancos foi de 2% na terceira década de vida, enquanto que na sexta década houve um aumento significativo para 9%. Essa associação pode ser respaldada na correlação entre o avanço da idade e os fatores atrelados ao desenvolvimento da regurgitação ácida, tais como: a maior frequência de hérnia de hiato,

o comprometimento da motilidade esofágica e a diminuição do volume da saliva e da concentração de bicarbonato (SHAHEEN et al., 2016; BÖHMER; SCHUMACHER, 2017).

O gênero masculino tem sido consistentemente apontado como um fator de risco para o EB. Sob essa perspectiva, uma meta-análise atualizada evidenciou a prevalência de EB no sexo masculino 2 vezes superior à observada no sexo feminino (BÖHMER; SCHUMACHER, 2017).

A raça caucasiana configura-se um notável fator de risco para o EB. Há evidências de que existe uma menor prevalência de EB em afro-americanos comparativamente à encontrada em caucasianos (SHAHEEN et al., 2016).

A presença de história familiar também foi fortemente associada como fator de risco para o EB. Acerca disso, uma pesquisa holandesa com 603 portadores de EB constatou que 7% desses pacientes possuíam antecedentes familiares para essa condição. (KUIPERS; SPAANDER, 2018). Outra pesquisa notável utilizou-se de uma triagem endoscópica oferecida a parentes hígidos de primeiro grau de portadores de esôfago de Barrett e, ao final do processo, detectou EB em aproximadamente 20% dos examinados (SHAHEEN et al., 2016).

Ademais, dentre as alterações genéticas que conferem maior suscetibilidade ao desenvolvimento de EB destacam-se os polimorfismos de nucleotídeo único em loci gênicos. Nesse sentido, recentes pesquisas de caso-controle com grande espectro populacional identificaram mais de 20 variantes genéticas que predispõem ao esôfago de Barrett em populações de ancestralidade europeia (KUIPERS; SPAANDER, 2018). Outros estudos, por sua vez, sugerem que os genes ABHD10, RNF7, RASGRF2, BTF3P7, C8orf4, GLDC e, especialmente, o ADAMTS17, constituem a base genética possivelmente envolvida na fisiopatologia da DRGE e do EB. Todavia, são necessários mais estudos para maior elucidação acerca desses mecanismos (BÖHMER; SCHUMACHER, 2017; KUIPERS; SPAANDER, 2018).

Esôfago de Barrett (BE) está entre as doenças mais comuns encontradas por gastroenterologistas, sendo caracterizada pela mudança do epitélio escamoso normal do esôfago distal para uma metaplasia intestinal colunar (IM). Sua ampla prevalência sugere a importância de diagnosticar indivíduos que possuem fatores de risco associados ao desenvolvimento de BE, tais como a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), visto que o diagnóstico de DRGE está associado a um risco de 10-15% de esôfago de Barrett (BE). (SHAHEEN et al., 2016; ROSEKRANS et al., 2015).

Os exames diagnósticos mais solicitados para pacientes com sintomas típicos de DRGE são endoscopia (com ou sem biópsia), videonasolaringoscopia, pHmetria convencional ou de impedância e esofagomanometria. (CHINZON et al., 2020).

Nas recomendações das diretrizes clínicas para diagnóstico do Esôfago de Barrett da American College of Gastroenterology, estabelece-se diagnóstico de EB quando há extensão da mucosa cor de salmão para o esôfago tubular ≥ 1 cm proximal à junção

gastroesofágica (GEJ) com confirmação por biópsia de IM. (SHAHEEN et al., 2016).

Dentre as várias técnicas disponíveis para o rastreamento de BE, a endoscopia convencional é considerada o padrão ouro. (SHAHEEN et al., 2016).

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma patologia de alta prevalência no mundo que acomete o trato gastrointestinal superior. Esse distúrbio pode se apresentar com gravidade e frequência variadas, tornando-se comum e mais presente com o passar dos anos. Esse aumento vem sendo correlacionado, também, com uma maior prevalência do esôfago de Barrett, um agravamento que eleva em quatro vezes o risco para indivíduos com DRGE. Estudos mostram que DRGE e EB compartilham da mesma base genética, além disso, foi observado uma relação de cerca de 77% quando justapostas. (BÖHMER; SCHUMACHER, 2017)

A triagem de pessoas com história de refluxo gastroesofágico ou que apresentam múltiplos fatores que aumentam as chances de evolução para metaplasia de Barrett, é recomendada pela American Gastroenterological Association (AGA), embora não haja predição concreta sobre o prognóstico. (LIN et al., 2018)

Segundo Bujanda e Hachem (2018), apesar de a DRGE ser um fator de risco para EB, essa só compete a 10-15% de todos os pacientes com essa condição e 50% dos pacientes com a metaplasia de Barrett relatam não ter história de refluxo como um sintoma.

Gomez (2021) conclui que, em pacientes hospitalizados, um dos principais fatores de riscos associados a EB é o refluxo gastroesofágico que, apesar de ser um fator de grande importância na evolução da doença, não dispensa outras causas. O uso de inibidores de bomba de prótons e a presença de hérnia hiatal - com configuração igual ou maior que 3 cm, têm se mostrado achados que aumentam as chances de risco para a doença de Barret.

Uma análise feita com relação entre a redução das taxas de EB e a alta prevalência do uso de fármacos inibidores da bomba de prótons, foi possível considerar que estes últimos agem como um fator de proteção para a doença de Barrett. (LIN et al., 2018)

Segundo Harrison et al., (2017), o esôfago de Barrett é uma condição pré-maligna que coloca os pacientes em risco de adenocarcinoma esofágico (EAC). A incidência de EAC aumentou nas últimas cinco décadas, representando 59,9% dos 18.000 casos de câncer de esôfago em 2014 (RUBENSTEIN; SHAHEEN, 2015). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (2017), o EAC é uma doença maligna que carrega uma baixa taxa de sobrevida em cinco anos de 5% se diagnosticada em um estágio avançado. No entanto, se o câncer for diagnosticado em um estágio regional ou localizado, a taxa de sobrevida em cinco anos é de 23% e 43%, respectivamente (HARRISON et al., 2017).

No EB, as alterações metaplásicas são uma resposta protetora do epitélio contra a inflamação crônica ou lesão tecidual, causada por refluxo ácido ou biliar para o esôfago, uma vez que as células colunares que produzem muco parecem ser mais capazes de resistir à lesão produzida pelo RGE do que células epiteliais escamosas nativas. O refluxo induziria alterações na expressão de fatores-chave de transcrição do desenvolvimento que

levariam à transformação de células escamosas em células colunares ou à transformação de células-tronco (que normalmente se diferenciam em células escamosas) em células colunares (CALVET, 2016; RAMÍREZ; FLUXÁ, 2015).

Estudos *in vitro* sugerem que a exposição episódica ao ácido esofágico, típica da DRGE, pode causar danos ao DNA, estimular a hiperproliferação, suprimir a apoptose e isso levar à promoção da carcinogênese no EB (RAMÍREZ; FLUXÁ, 2015). Acredita-se que o EAC se desenvolve por meio de estágios histológicos graduais de BE não displásica, displasia de baixo grau (LGD), displasia de alto grau (HGD) e, em última análise, adenocarcinoma (BUJANDA; HACHEM, 2018). O avanço da idade, o aumento do comprimento do segmento de Barrett e as irregularidades endoscópicas da mucosa (por exemplo, nódulos, úlceras) são fatores de risco para displasia. O risco de adenocarcinoma esofágico é proporcional ao grau de displasia e a sobrevida no adenocarcinoma esofágico é dependente do estágio (BUJANDA; HACHEM, 2018). Pacientes com EB não displásico (NDBE) têm uma taxa anual baixa relatada para progressão de EAC de 0,33%. Enquanto aqueles com displasia de alto grau (HGD) têm um risco maior de desenvolver EAC, com uma taxa anual de progressão estimada em 5–10% (HARRISON et al., 2017).

A abordagem terapêutica da DRGE consiste na modificação do estilo de vida seguida de inibidores da bomba de prótons (IBP). Já os antiácidos, antagonistas H₂ e outras drogas não possuem evidências de muita melhora nesses casos. No entanto, a complicação, o esôfago de Barrett, inclui duas modalidades, esse tratamento clínico e o cirúrgico, o qual varia dependendo da sua classificação, do grau de displasia de cada paciente e suas características (CHINZON et al., 2020).

A terapia endoscópica preferida para displasia de baixo grau é a ablação por radiofrequência em que o intuito é prevenir o desenvolvimento de adenocarcinoma invasivo, e assim, melhorando a sobrevida do paciente, a qual consiste na aplicação de energia térmica circunferencial e controlada, permitindo a desnutrição da mucosa em que é liberada. Além disso, a eletrocoagulação multipolar, terapia fotodinâmica são outras técnicas para o tratamento nessas situações (RAMÍREZ; FLUXÁ, 2015).

Em outra análise, em situações com displasia de alto grau ou adenocarcinoma esofágico em estágio T1a, ou seja, limitado à mucosa, sem extensão para a submucosa, é recomendada a ressecção endoscópica da mucosa seguida de ablação por radiofrequência. A ressecção é um procedimento proposto a remover a mucosa e o tecido submucoso superficial e serve tanto para diagnósticos quanto para tratamentos. No entanto, se houver características avançadas, como nodularidade, úlceras ou estenoses observadas no segmento do esôfago de Barrett, a ressecção endoscópica da mucosa dessas lesões deve ser realizada por primeiro e o tratamento baseado na avaliação histológica (RAMÍREZ; FLUXÁ, 2015).

Os pacientes com estágio T1b (tumor com extensão para submucosa) ou adenocarcinoma esofágico mais avançado devem ser tratados por uma equipe

multidisciplinar, e com indicação de quimiorradiação adjuvante e consideração de esofagectomia, a qual é a ressecção da área displásica e dos linfonodos. (BUJANDA; HACHEM, 2018),

Por fim, é essencial realização de endoscopias de vigilância, e são determinadas pela presença e grau da displasia. Em pacientes com esôfago de Barrett não displásico é recomendado o exame com biópsia a cada 3 a 5 anos (CHINZON et al., 2020). Já os pacientes com displasia de baixo ou alto grau ou adenocarcinoma esofágico em estágio T1a devem ser diretamente tratados com terapia endoscópica, e após a eliminação completa da metaplasia, a vigilância subsequente é baseada na gravidade da doença inicial: pacientes com displasia de baixo grau, a endoscopia de vigilância é realizada a cada seis meses no primeiro ano e, a seguir, anualmente. Em pacientes com displasia de alto grau ou adenocarcinoma esofágico em estágio T1a, é feita a cada três meses no primeiro ano, a cada 6 meses no segundo ano e, a seguir, anualmente (HUERTA-IGA, et al., 2016).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O esôfago de Barrett é uma condição pré-maligna que está entre as doenças mais comuns encontradas pelo gastroenterologista na atualidade e é um importante fator de risco para adenocarcinoma esofágico. Sua ampla prevalência sugere a importância de diagnosticar indivíduos que possuem fatores de risco associados ao seu desenvolvimento, tais como: sexo masculino, idade avançada, raça caucasiana, história familiar, esofagite erosiva, hérnia de hiato, obesidade central, ausência de infecção por *Helicobacter pylori* e DRGE, sendo este último o mais predominante. Uma pesquisa inovadora em que a Genome Wide Association Studies (GWAS) forneceu sobre a genética de DRGE e EB e EAC relacionados a DRGE revelam, através de uma análise, processos celulares distintos de relevância para o desenvolvimento da doença, apesar que nenhum locus de risco significativo em todo o genoma tenha sido identificado para a DRGE. O diagnóstico precoce e o acompanhamento desses pacientes, através de Endoscopia Digestiva Alta e biópsia, são essenciais para evitar a progressão e complicações dessa doença. O uso direcionado de vigilância e intervenção pode impactar a incidência e mortalidade devido ao EAC e é de grande benefício para o subgrupo de pacientes com EB.

REFERÊNCIAS

BÖHMER, A. C.; SCHUMACHER, J. Insights into the genetics of gastroesophageal reflux disease (GERD) and GERD-related disorders. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 29, n. 2, p. e13017, 2017.

BUJANDA, Daniel E.; HACHEM, Christine. Barrett's esophagus. **Missouri medicine**, v. 115, n. 3, p. 211, 2018.

- CALVET, Xavier. Enfermedades esofágicas: enfermedad por reflujo gastroesofágico, Barrett, acalasia y esofagitis eosinofílica. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 38, p. 49-55, 2015.
- CHINZON, Decio et al. BRAZILIAN PHYSICIANS' PRACTICES ON THE MANAGEMENT OF SYMPTOMS SUGGESTING GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: A MULTIDISCIPLINARY SURVEY. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 57, n. 4, p. 404-408, 2020.
- CUAURO RUÍZ, Gabriela et al. Frecuencia del esofago de Barrett por reflujo gastroesofagico en la universidad central de Venezuela. **Revista Científica Ciencia Médica**, v. 21, n. 1, p. 21-25, 2018.
- GOMEZ, Gerard. Factores de riesgo asociados a esófago de Barrett en pacientes hospitalizados. **Revista de la Facultad de Medicina Humana**, v. 21, n. 1, p. 186-198, 2021.
- HARRISON, M. et al. Management of Barrett's esophagus with low-grade dysplasia. **Diseases of the Esophagus**, v. 31, n. 4, p. do004, 2018.
- HUERTA-IGA, F. et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. **Revista de gastroenterología de México**, v. 81, n. 4, p. 208-222, 2016.
- KUIPERS, Ernst J.; SPAANDER, Manon C. Natural history of Barrett's esophagus. **Digestive diseases and sciences**, v. 63, n. 8, p. 1997-2004, 2018.
- LIN, Emery C. et al. Low prevalence of suspected Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease without alarm symptoms. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, n. 5, p. 857-863, 2019.
- MINACAPPELLI, Carlos D. et al. Barrett's metaplasia develops from cellular reprogramming of esophageal squamous epithelium due to gastroesophageal reflux. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 312, n. 6, p. G615-G622, 2017.
- RAMÍREZ, M. ANTONIETA; FLUXÁ, FERNANDO. Esófago de Barrett: revisión de la literatura. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 26, n. 5, p. 557-564, 2015.
- ROSEKRANS, Sanne L. et al. Esophageal development and epithelial homeostasis. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 309, n. 4, p. G216-G228, 2015.
- SHAHEEN, Nicholas J. et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. **Official journal of the American College of Gastroenterology ACG**, v. 111, n. 1, p. 30-50, 2016.
- WEIJENBORG, Pim W. et al. Esophageal sensitivity to acid in patients with Barrett's esophagus is not related to preserved esophageal mucosal integrity. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 29, n. 7, p. e13066, 2017.

CAPÍTULO 7

AÇÕES DA SUPLEMENTAÇÃO COM CASEÍNA SOBRE A OBESIDADE E HOMEOSTASE DA GLICOSE EM RATAS ALIMENTADAS COM DIETA DE CAFETERIA

Data de aceite: 21/06/2021

Data de submissão: 14/04/2021

Dionizia Xavier Scomparin

Universidade Estadual de Ponta Grossa

Ponta Grossa, PR.

ORCID: 0000-0001-8658-2467

Karoline Rodrigues Pasqualotto

Universidade Estadual de Ponta Grossa

Ponta Grossa, PR.

ORCID: 000-0001-8165-5540

Janaini Brunoski

Universidade Estadual de Ponta Grossa

Ponta Grossa, PR.

ORCID: 000-0002-4541-5926

Any Karoline Almeida

Universidade Estadual de Ponta Grossa

Ponta Grossa, PR.

ORCID: 000-0003-1775-0580

Marília Rizzi

Universidade Estadual de Ponta Grossa

Ponta Grossa, PR.

ORCID: 0000-0002-6912-8446

Rosane Aparecida Ribeiro

Universidade Estadual de Ponta Grossa

Ponta Grossa, PR.

ORCID: 0000-0003-0839-8124

Marcelo Paulo Bueno da Silva

Universidade Estadual de Ponta Grossa

Ponta Grossa, PR.

ORCID: 0000-0002-1998-0956

Mário Augusto Cray da Costa

Universidade Estadual de Ponta Grossa

Ponta Grossa, PR.

ORCID: 0000-0001-9377-9495

RESUMO: O aumento do conteúdo proteico na dieta tem sido investigado como potencial estratégia nutricional para aumentar o gasto energético e reduzir a massa corporal. Neste contexto a ingestão de proteínas lácteas, especialmente de caseína, demonstrou regular o metabolismo de lipídeos e a ingestão alimentar em humanos. Porém não há estudos que demonstrem se a suplementação com caseína pode ser estratégia terapêutica contra o ganho de peso, adiposidade ou prejuízos na homeostase da glicose na obesidade induzida pela dieta ocidental, composta por alimentos ultraprocessados e hipercalóricos, e que constitui um dos principais fatores para o avanço da incidência de obesidade. Assim, neste estudo foi avaliado os efeitos da suplementação com caseína sobre a obesidade e homeostase da glicose em ratas obesas por ingestão de dieta de cafeteria. Ratas *Wistar* dos 30 aos 59 dias de vida foram alimentadas com ração padrão [grupo controle (CTL)] ou dieta de cafeteria para indução da obesidade [grupo cafeteria (CAF)]. Dos 60 aos 90 dias de vida, metade das fêmeas que constituíam os grupos CTL e CAF passaram diariamente a ser suplementadas ou não com solução de caseína por via oral (grupos CTL-CAS e CAF-CAS, respectivamente). Aos 91 dias de vida, ratas CAF apresentaram obesidade com elevado peso corporal, maior circunferência

abdominal e gordura abdominal. A suplementação com caseína não impediu o maior ganho de peso corporal e adiposidade no grupo CAF-CAS. Ratas CAF demonstraram resistência à insulina, por menor redução da glicemia após a administração de insulina e por aumento do índice de resistência TyG. O grupo CAF-CAS apresentou resistência à insulina similar ao grupo CAF. Portanto, a suplementação de caseína micelar intacta em ratas alimentadas com dieta de cafeteria não impediu a progressão da obesidade e de prejuízos na homeostase da glicose.

PALAVRAS - CHAVE: Alimentos ultraprocessados, caseína micelar, fisiopatologia, proteínas lácteas, obesidade.

ACTIONS OF CASEIN SUPPLEMENTATION ON OBESITY AND GLUCOSE HOMEOSTASIS IN FEMALE RATS FED ON A CAFETERIA DIET

ABSTRACT: The increase in protein content of diet has been investigated as a potential nutritional strategy to increase energy expenditure and reduce body weight. In this context, the intake of dairy proteins, especially casein, has been shown to regulate lipid oxidation and food intake in humans after a meal. However, there is unknown whether casein supplementation can be a therapeutic strategy against weight gain, adiposity or impaired glucose homeostasis in obesity induced by Western diet, which is composed of ultra-processed and hypercaloric foods and that comprises one of the main factors for obesity progression worldwide. Thus, herein we investigated the effects of casein supplementation on obesity and glucose homeostasis in female rats fed on a cafeteria diet. Female *Wistar* rats fed on a standard chow [control group (CTL)] or a cafeteria diet to induce obesity [cafeteria group (CAF)], from 21-59 days of age. Subsequently, from 60 to 90 days, half of CTL and CAF rats were randomly submitted, or not, to oral casein supplementation (CTL-CAS and CAF-CAS groups, respectively). At 91 days of life, CAF rats showed obesity with increased body weight, abdominal circumference and adiposity. Casein supplementation did not prevent the increase in body weight gain and adiposity in CAF-CAS rats. In addition, CAF rats exhibited insulin resistance as observed by the minor decrease in glycemia, after insulin administration, and also by the increased TyG insulin resistance index. CAF-CAS rats displayed insulin resistance similar to those observed for the CAF rats. Therefore, supplementation with intact casein provided to cafeteria diet-induced obese rats did not prevent the progression of obesity and the impairments in glucose homeostasis.

KEYWORDS: Ultra-processed foods, dairy proteins micellar casein, obesity, physiopathology.

1 | INTRODUÇÃO

O sobrepeso e a obesidade atingiram proporções pandêmicas, sendo constatado em 2015, que um terço dos adultos no mundo era obeso ou tinha sobrepeso (GLOBAL BURDEN OF DISEASE NETWORK, 2017). Esse dado é preocupante visto que o aumento da massa corporal é relacionado com o maior risco para doenças crônicas não transmissíveis como doenças cardiovasculares, renais, musculoesqueléticas, alguns tipos de câncer e *Diabetes mellitus* do tipo 2 (AFSHIN et al., 2017). Dentre os vários fatores que contribuem para o sobrepeso e obesidade está a ingestão de alimentos hipercalóricos associados

à redução da atividade física. Neste contexto a dieta Ocidental composta principalmente por alimentos ultraprocessados, hipercalóricos e com elevada concentração de sódio tem demonstrado contribuir para o avanço da obesidade e de suas comorbidades (ASKARI et al., 2020; KOPP, 2019).

No laboratório, a oferta de alimentos ultraprocessados aos roedores em experimentação, pela denominada dieta de cafeteria, tem contribuído para o avanço na descrição da fisiopatologia da obesidade. Roedores obesos por ingestão de dieta de cafeteria apresentam características similares aos humanos obesos, como hiperfagia, redução da termogênese, aumento da adiposidade, intolerância à glicose, resistência à insulina e dislipidemia (HRISTOV et al., 2019; PLUT et al., 2003; SAMPEY et al., 2011; VANZELA et al., 2010).

Dentre as estratégias nutricionais que visam o aumento do gasto energético e redução do avanço da obesidade está a manipulação do conteúdo proteico da dieta. O aumento da ingestão de proteínas tem sido relacionado ao maior gasto energético e indução da saciedade no período pós-prandial (ACHESON et al., 2011). Neste contexto a ingestão de proteínas lácteas, especialmente de caseína, têm demonstrado aumentar a oxidação de lipídeos (LORENZEN et al., 2012) e reduzir o apetite em humanos (ACHESON et al., 2011). As caseínas são fosfoproteínas de baixo peso molecular que correspondem à 80% das proteínas lácteas e estão dispersas na forma de micelas na suspensão coloidal que constitui o leite (BENDTSEN et al., 2013). Porém, não há estudos que demonstrem se a suplementação com caseína pode ser estratégia para a redução do peso corporal e adiposidade na obesidade induzida por ingestão de dieta de cafeteria. Desta forma, este estudo teve por objetivo verificar os efeitos da suplementação com caseína sobre a obesidade e homeostase da glicose em ratas obesas pela ingestão de dieta de cafeteria.

2 | METODOLOGIA

2.1 Indução da Obesidade e Suplementação com Caseína

Ratas *Wistar* dos 30 aos 59 dias de vida foram alimentadas com ração padrão [Nuvilab CR1, Quimtia S/A, Colombo, PR, BRA; grupo controle (CTL)] ou dieta de cafeteria, para indução da obesidade [grupo cafeteria (CAF)]. A dieta de cafeteria ofertada às ratas foi composta por ração padrão e alimentos ultraprocessados como: refrigerante desgaseificado (Ice Cola, Várzea Grande, MT, BRA), presunto (Frimesa, Medianeira, PR, BRA), salgadinho sabor queijo (Tick Titos Alimentos, Sertanópolis, PR, BRA), salgadinho sabor bacon (Tick Titos Alimentos, Sertanópolis, PR, BRA), marshmallow (Fini Comercializadora Ltda, Jundiá, SP, BRA), bolacha amanteigada (Renata-Selmi, Rolândia, PR, BRA) e wafer com cobertura de chocolate (Casaredo, São Lourenço do Oeste, SC, BRA) (SOARES et al., 2021).

Dos 60 aos 90 dias de vida, metade das fêmeas que constituíam os grupos CTL e CAF passaram a receber diariamente por gavagem 0,3 g de caseína (Gold Standard

Casein, Optimum Nutrition Inc., Downers Grove, IL, EUA) dissolvida em 2 mL de água filtrada (grupos CTL-CAS e CAF-CAS, respectivamente). A dose de caseína administrada às ratas foi corrigida conforme peso e metabolismo desses roedores para se aproximar da quantidade diária recomendada para humanos que varia de 30 a 34 g/dia. Nestas concentrações foi relatado que a ingestão de bebida contendo caseína aumentou a oxidação de lipídeos no período pós-prandial em indivíduos com sobrepeso (LORENZEN et al., 2012). Ao longo de todo o período experimental as ratas foram mantidas no Núcleo Avançado de Estudos da Vida da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) sob condições padronizadas de temperatura ($21 \pm 2^\circ\text{C}$), luminosidade, ciclo claro escuro de 12h (luzes acesas 7h-19h) e livre acesso às suas respectivas dietas e à água filtrada. Todos os procedimentos conduzidos nas ratas foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UEPG sob certificado n.º.: 029/2018.

2.2 Registro do peso corporal

O peso corporal foi registrado semanalmente ao longo de todo o período experimental. O ganho de peso corporal total antes do período de suplementação ou não com caseína, foi obtido pela subtração do peso registrado na 5ª semana do tratamento, pelo peso corporal registrado na 1ª semana do período experimental. O ganho de peso corporal total durante o período de suplementação ou não com caseína, foi obtido pela subtração do peso registrado na 9ª semana do tratamento, pelo peso corporal registrado na 5ª semana do período experimental (OLIVEIRA et al., 2020).

2.3 Teste de tolerância à glicose e à insulina

Na última semana do período experimental, as ratas dos grupos CTL e CAF suplementados ou não com caseína, após 12 h de jejum, foram submetidas ao teste de tolerância à glicose (GTT). A glicemia basal (tempo 0) foi aferida utilizando-se glicosímetro (G-TECH free, Accumed-Glicomed, Duque de Caxias, RJ, BRA). Após as ratas receberam por via intraperitoneal (IP) 1 g/kg de peso corporal de glicose. A glicemia foi novamente medida aos 30, 60 e 90 min após a administração do açúcar.

O teste de tolerância à insulina (ITT) foi realizado 2 dias após o GTT. Após 8 h de jejum, as ratas CTL e CAF suplementadas ou não com caseína tiveram a glicemia aferida (tempo 0) e na sequência receberam por via IP 1 UI/kg de insulina (Humulin R, Eli Lilly do Brasil Ltda, São Paulo, SP, BRA). A glicemia foi registrada após 5, 10, 15, 20 e 25 min da administração da insulina. A sensibilidade à insulina foi estimada pelo cálculo da constante de decaimento da glicose ao longo do ITT (K_{ITT}) por meio da fórmula $0,693/T_{1/2}$. O valor de $T_{1/2}$ foi obtido pelo cálculo da inclinação da curva de decaimento da glicose durante sua fase linear (DA SILVA JÚNIOR et al., 2020).

2.4 Avaliação da obesidade e de parâmetros bioquímicos plasmáticos

Aos 91 dias de vida todas as ratas após 12 h de jejum tiveram o peso corporal final e o comprimento nasoanal (CNA) registrados para obtenção do índice de Lee (peso corporal^{1/3}/CNA x 1000). Em seguida, as ratas foram eutanasiadas por decapitação. O sangue total foi coletado em tubos de ensaio, centrifugado a 3.000 g por 10 min para obtenção do soro que foi utilizado para a dosagem de glicose, triglicerídeos (TG), colesterol (COL) total e lipoproteína de alta densidade (HDL) por métodos colorimétricos utilizando reagentes comerciais e leitura em analisador bioquímico (WIENER LAB CT300i, Rosario, Argentina). Os valores de TG e glicose séricos de cada rata foram utilizados para o cálculo do índice de resistência à insulina, TyG, através da fórmula: $\text{Ln} [\text{TG} (\text{mg/dL}) \times \text{glicemia} (\text{mg/dL})/2]$ (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). Subsequentemente, as ratas foram posicionadas em decúbito dorsal e a circunferência da maior zona abdominal foi medida utilizando fita métrica não extensível (GERBAIX et al., 2010). Após, foi realizada laparotomia e os estoques de gordura retroperitoneal, perigonadal e mesentérica foram dissecados e pesados. A gordura abdominal total foi obtida pelo somatório do peso destes estoques de gordura.

2.5 Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM) para o número (n) de ratas/grupo indicado nas legendas da tabela 1 e figuras. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Prism 5.0 (GraphPad Software, USA). Os resultados foram submetidos ao teste de distribuição de normalidade Kolmogorov-Smirnov e então direcionados para testes paramétricos (ANOVA de uma via seguida de Tukey) ou não paramétricos (Kruskal-Wallis seguido de Dunns) de análise de variâncias. $P < 0,05$ foi adotado como critério de significância.

3 | RESULTADOS

3.1 Avaliação do peso corporal ao longo do período experimental

A Figura 1A mostra a evolução do peso corporal ao longo de todo o período experimental nas ratas CTL e CAF suplementadas ou não com caseína. Nas 5 primeiras semanas do período experimental, as ratas que ingeriram dieta de cafeteria apresentaram aumento de 17% no ganho de peso corporal total, quando comparadas às ratas que ingeriram dieta padrão ($p < 0,05$; Fig. 1B). Contudo, ao analisar o peso corporal semanal, as ratas CAF apresentaram maior peso corporal em relação às CTL somente na 5ª semana ($p < 0,05$; Fig. 1A). Posteriormente, as ratas CAF não suplementadas continuaram a apresentar maior peso corporal até o final do período experimental, em relação às CTL ($p < 0,05$; Fig. 1A). O ganho de peso corporal da 5ª à 9ª semana foi 63% maior no grupo

CAF, quando comparado ao CTL ($p < 0,0001$; Fig. 1C). A suplementação com caseína não modificou o peso corporal semanal e o ganho de peso corporal nas ratas CAF-CAS ou CTL-CAS, quando comparadas às CAF ou CTL, respectivamente (Fig. 1A e 1C).

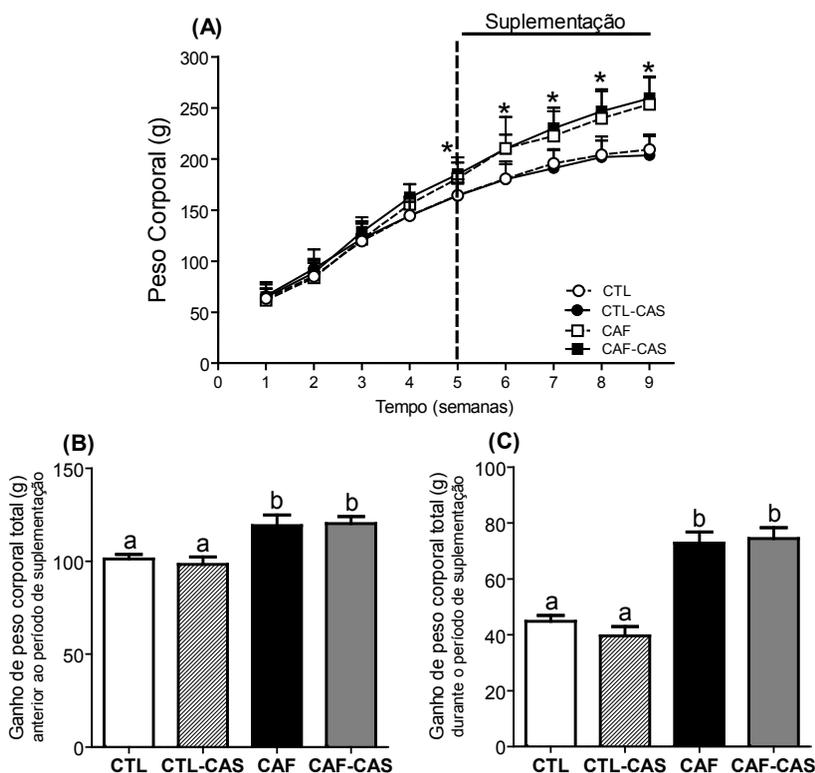


Figura 1: (A) Peso corporal registrado semanalmente antes e durante o período de suplementação ou não com caseína em ratas CTL ($n = 11$), CTL-CAS ($n = 12$), CAF ($n = 12$) e CAF-CAS ($n = 12$). Médias \pm EPM do ganho de peso corporal total obtido antes (B) e após (C) a suplementação ou não com caseína nas ratas CTL e CAF. Letras diferentes representam diferenças estatísticas (ANOVA de uma via seguida de Tukey, $p < 0,05$).

3.2 Avaliação da obesidade

A ingestão de dieta de cafeteria, como esperado (PLUT et al., 2003; SAMPEY et al., 2011), induziu obesidade nas ratas do grupo CAF, sendo observado ao final do período experimental aumento de 32% no peso corporal final (Fig. 2A), de 8% no índice de Lee (Fig. 2C) e de 15% na circunferência abdominal (Fig. 2D), nas ratas CAF em relação às CTL ($p < 0,0001$, $p < 0,01$ e $p < 0,05$). Ratas CAF também apresentaram aumentos de 112%, 100%, 254% e de 136% no peso dos estoques de gorduras retroperitoneal ($p < 0,01$; Fig. 2E), perigonadal ($p < 0,05$; Fig. 2F), mesentérica (0,0001; Fig. 2G) e abdominal total (0,0001; Fig. 2H), em relação às CTL ($p < 0,05$). A suplementação com caseína não modificou o

peso corporal final (Fig. 2A), índice de Lee (Fig. 2C), a circunferência abdominal (Fig. 2D) ou os estoques de gorduras abdominais (Fig. 2E-H) nas ratas CAF-CAS ou CTL-CAS, quando comparadas aos grupos CAF ou CTL, respectivamente. Não foram observadas modificações no CNA pela ingestão de dieta de cafeteria ou suplementação com caseína entre os grupos estudados.

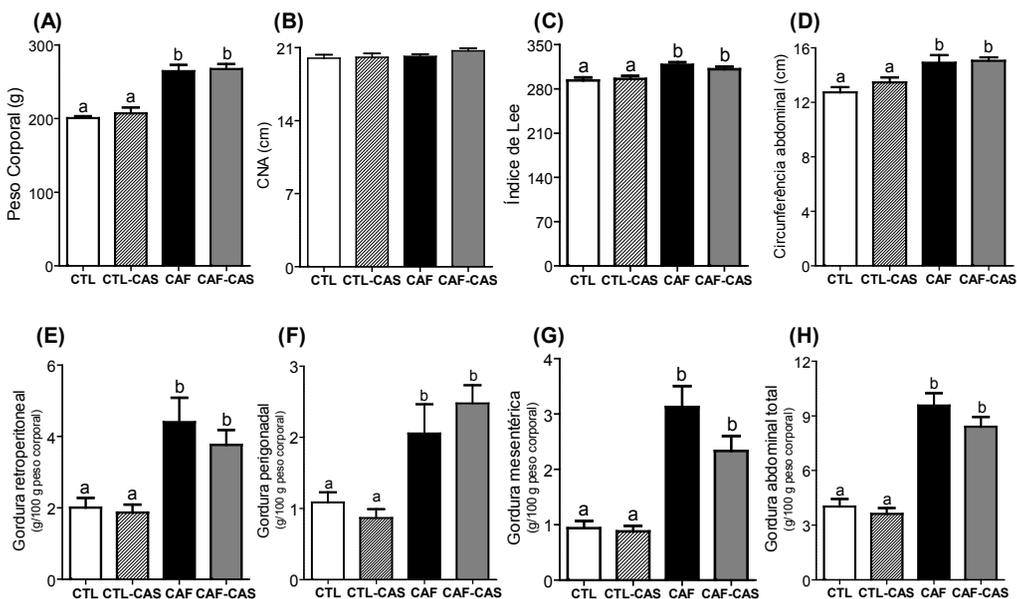


Figura 2: Média \pm EPM do peso corporal final (A), do comprimento nasoanal (CNA; B), índice de Lee (C), circunferência abdominal (D) peso da gordura retroperitoneal (E), perigonadal (F), mesentérica (G) e abdominal total (H) de ratas CTL (n = 11), CTL-CAS (n = 12), CAF (n = 12) e CAF-CAS (n = 12). Letras diferentes representam diferenças estatísticas (ANOVA de uma via seguida de Tukey, exceto para A e D cujos dados foram comparados por Kruskal-Wallis seguido de Dunns, $P < 0,05$).

3.3 Avaliação dos parâmetros bioquímicos plasmáticos, da tolerância à glicose e sensibilidade à insulina

Na Tabela 1 pode-se observar os parâmetros bioquímicos plasmáticos no estado de jejum em ratas CTL e CAF suplementadas ou não com caseína. As ratas CAF apresentaram aumento de 5% no índice TyG, quando comparadas às ratas CTL ($p < 0,05$; Tab. 1). Contudo, não foram observadas modificações na glicemia, trigliceridemia ou colesterolemia entre as ratas CAF e CTL (Tab. 1). A suplementação com caseína não modificou a glicemia, o índice TyG ou o perfil plasmático de lipídeos nas ratas CAF-CAS ou CTL-CAS, quando comparadas aos seus respectivos grupos controles.

	CTL (n = 8)	CTL-CAS (n = 10)	CAF (n = 9)	CAF-CAS (n = 9)
Glicemia (mg/dL)	120,00 ± 2,18	126,60 ± 5,00	122,30 ± 3,25	123,40 ± 4,53
TG (mg/dL)	57,67 ± 6,97	55,00 ± 4,54	77,83 ± 8,96	73,83 ± 4,87
Índice TyG	7,98 ± 0,04 ^a	8,03 ± 0,07 ^a	8,39 ± 0,08 ^b	8,40 ± 0,11 ^b
COL total	75,71 ± 5,43	71,91 ± 4,66	66,00 ± 3,58	65,92 ± 2,28
HDL	29,18 ± 1,29	24,75 ± 0,90	27,00 ± 1,24	26,83 ± 1,48

Dados são médias ± EPM. Letras diferentes representam diferenças estatísticas (ANOVA de uma via seguida de Tukey, $P < 0,05$).

Tabela 1: Parâmetros bioquímicos plasmáticos registrados no estado de jejum em ratas CTL e CAF suplementadas ou não com caseína.

A Figura 3A e 3B apresentam o perfil da glicemia ao longo do GTT em ratas CTL e CAF suplementadas ou não com caseína. A glicemia basal não diferiu entre os grupos estudados. Após a administração de glicose, foi observado pico na concentração plasmática de glicose aos 30 min do GTT, com redução gradativa até os 90 min do teste, em todos os grupos de ratas estudados. Não foram observadas modificações no perfil da glicemia ou glicemia total (Fig. 3C), pela ingestão de dieta de cafeteria, ou suplementação com caseína nas ratas CTL e CAF.

A sensibilidade à insulina também foi avaliada após a administração de insulina no ITT realizado nas ratas CTL e CAF suplementadas ou não com caseína (Fig. 3D e 3E). Apesar da redução da glicemia após a injeção de insulina nas ratas CAF apresentar perfil similar ao grupo CTL (Fig. 3D e 3E), o decaimento da glicemia expressa pela constante K_{ITT} foi 22% menor no grupo CAF, quando comparado ao CTL ($p < 0,05$; Fig. 3F). A suplementação com caseína não modificou a sensibilidade à insulina nos grupos CAF-CAS e CTL-CAS, quando comparados respectivamente aos grupos CAF e CTL.

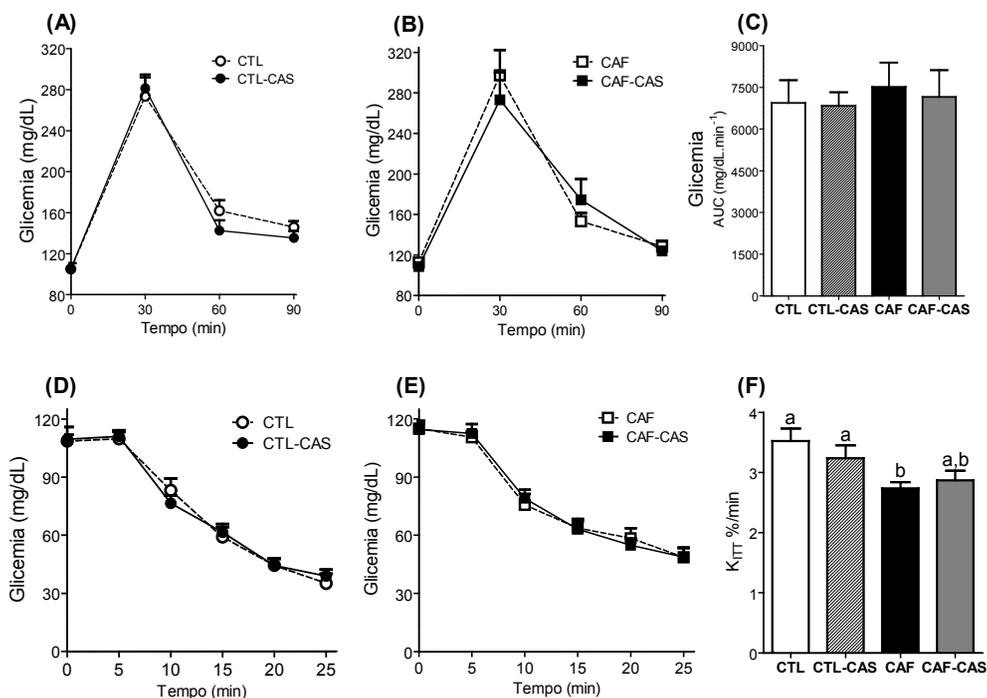


Figura 3: Perfil da glicemia durante o GTT ou ITT em ratos CTL (A e D, respectivamente) e CAF (B e E, respectivamente) suplementadas ou não com caseína. Média \pm EPM do total da glicemia ao longo do GTT, expressa com a área sob a curva da glicemia (AUC, C) e do KITT (F) de ratos CTL (n = 8), CTL-CAS (n = 10), CAF (n = 9) e CAF-CAS (n = 9). Letras diferentes representam diferenças estatísticas (ANOVA de uma via seguida de Tukey, exceto para C cujos dados foram comparados por Kruskal-Wallis seguido de Dunns, $P < 0,05$).

4 | DISCUSSÃO

Nosso estudo observou que a suplementação com caseína por 30 dias em ratos obesos por ingestão de dieta de cafeteria não atenuou/impediu a progressão da obesidade e a maior adiposidade abdominal nas ratas CAF-CAS. Apesar dos estudos utilizando suplementação aguda com caseína em humanos indicar ações anoréticas e pró-termogênicas (ACHESON et al., 2011; LORENZEN et al., 2012), que poderiam contribuir para o aumento do gasto energético e reduzir a massa corporal, as investigações com suplementação com caseína a longo prazo não tem comprovado esta ação potencial. ELLER e REIMER (2010) observaram que o consumo de dieta contendo caseína, em concentração similar à encontrada no leite, não impediu o desenvolvimento da obesidade em ratos alimentados com dieta contendo alto teor de lipídeos e sacarose. Porém, ratos obesos que consumiram dieta contendo 29% de caseína apresentaram redução da ingestão alimentar e do peso corporal (PEZESHKI; FAHIM; CHELIKANI, 2015). Como em nosso estudo buscamos avaliar o efeito da suplementação com caseína em dose

geralmente recomendada à humanos e em solução aquosa, ao invés de adição à dieta, não descartamos que em outras dosagens, bem como pela dieta, as ações da suplementação possam ser diferentes sobre a obesidade induzida por dieta de cafeteria, o que merece maiores investigações.

Ao contrário do observado por investigações anteriores (SAMPEY et al., 2011; VANZELA et al., 2010), as ratas CAF não apresentaram intolerância à glicose ou modificações no perfil de lipídeos plasmáticos. Não sabemos o motivo de não ter sido observadas essas alterações nas ratas CAF, talvez o tempo de consumo à dieta de cafeteria de 8 semanas, que foi inferior ao de outros estudos (SAMPEY et al., 2011; VANZELA et al., 2010), possa ter sido o principal determinante. Porém, é importante destacar, que como esperado (SAMPEY et al., 2011), as ratas CAF apresentaram resistência à insulina, por menor decaimento da glicemia durante o ITT e pelo maior índice TyG. Entretanto, a suplementação com caseína não melhorou a sensibilidade à insulina nas ratas CAF-CAS. Previamente foi demonstrado em ratos obesos por ingestão de dieta hiperlipídica, que a suplementação com 29% de caseína na dieta melhorou a tolerância à glicose, por aumentar a translocação do transportador de glicose 4 para a membrana do músculo esquelético (PEZESHKI; FAHIM; CHELIKANI, 2015). Mas, corroborando com nossos achados, foi observado que a suplementação por 7 dias com solução contendo caseína em pré-adolescentes, não modificou a glicemia, insulinemia e a concentração circulante de peptídeo-C (HOPPE et al., 2009). Além disso, em ratos alimentados com dieta contendo alto teor de lipídeos e sacarose, e suplementada com 0,67% de caseína por 2 meses, também não foram observadas modificações na intolerância à glicose e resistência à insulina nesses roedores obesos (ELLER; REIMER, 2010).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A suplementação com caseína intacta por 30 dias não modificou o aumento do peso corporal e da adiposidade, e os prejuízos na homeostase da glicose, como a resistência à insulina, em ratas obesas por ingestão de dieta de cafeteria. É importante destacar que estes achados fomentam os estudos posteriores que buscam a administração de caseína láctea como objetivo para a melhora do gasto energético e redução do peso corporal, pois a literatura apresenta vários indícios experimentais de que a caseína hidrolisada tem ações preventivas e/ou terapêuticas para a regulação da massa corporal, ingestão alimentar e homeostase da glicose (HEALY et al., 2016; LILLEFOSSE et al., 2013). Esta diferença pode estar relacionada à biodisponibilidade dos peptídeos e aminoácidos derivados da caseína que diferem conforme a oferta da proteína na forma intacta e hidrolisada. Assim, novas abordagens comparando a suplementação com caseína intacta e hidrolisada em roedores submetidos à dieta de cafeteria, poderiam contribuir para a constatação se conforme a forma disponibilizada na suplementação, a caseína pode ter ações contra a obesidade

induzida por ingestão de alimentos ultraprocessados.

REFERÊNCIAS

ACHESON, K. J. *et al.* **Protein choices targeting thermogenesis and metabolism.** American Journal of Clinical Nutrition, v. 93, p. 525–534, 2011.

AFSHIN, A. *et al.* **Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years.** New England Journal of Medicine, v. 377, n. 1, p. 13-27, 2017.

ASKARI, M. *et al.* **Ultra-processed food and the risk of overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies.** International Journal of Obesity, v. 44, p. 2080–2091, 2020.

BENDTSEN, L. Q. *et al.* **Effect of dairy proteins on appetite, energy expenditure, body weight, and composition: A review of the evidence from controlled clinical trials.** Advances in Nutrition, v. 4, n. 4, p. 418–438, 2013.

DA SILVA JÚNIOR, J. A. *et al.* **D-pinitol increases insulin secretion and regulates hepatic lipid metabolism in MSG-obese mice.** Anais da Academia Brasileira de Ciências, v. 92, n. 4, p. e20201382, 2020.

ELLER, L. K.; REIMER, R. A. **Dairy protein attenuates weight gain in obese rats better than whey or casein alone.** Obesity, v. 18, n. 4, p. 704–711, 2010.

GERBAIX, M. *et al.* **Visceral fat mass determination in rodent: Validation of dual-energy x-ray absorptiometry and anthropometric techniques in fat and lean rats.** Lipids in Health and Disease, v. 9, n. 140, p. 1–9, 2010.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE NETWORK. **Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Obesity and Overweight Prevalence 1980-2015 | GHDx.** Disponível em: <http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2015-obesity-and-overweight-prevalence-1980-2015> Acesso em: 8 abr. 2021.

HEALY, N. P. *et al.* **A casein hydrolysate protects mice against high fat diet induced hyperglycemia by attenuating NLRP3 inflammasome-mediated inflammation and improving insulin signaling.** Molecular Nutrition and Food Research, v. 60, n. 11, p. 2421–2432, 2016.

HOPPE, C. *et al.* **Differential effects of casein versus whey on fasting plasma levels of insulin, IGF-1 and IGF-1/IGFBP-3: Results from a randomized 7-day supplementation study in prepubertal boys.** European Journal of Clinical Nutrition, v. 63, p. 1076–1083, 2009.

HRISTOV, M. *et al.* **Central, but not systemic, thermoregulatory effects of leptin are impaired in rats with obesity: interactions with GABAB agonist and antagonist.** Amino Acids, v. 51, p. 1055–1063, 2019.

KOPP, W. **How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases.** Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, v. 12, p. 2221–2236, 2019.

LILLEFOSSE, H. H. *et al.* **Hydrolyzed casein reduces diet-induced obesity in male C57BL/6J mice.** Journal of Nutrition, v. 143, p. 1367–1375, 2013.

LORENZEN, J. *et al.* **The effect of milk proteins on appetite regulation and diet-induced thermogenesis.** *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 66, p. 622–627, 2012.

OLIVEIRA, K. M. *et al.* **Prolonged bisphenol-A exposure decreases endocrine pancreatic proliferation in response to obesogenic diet in ovariectomized mice.** *Steroids*, v. 160, 108658, 2020.

PEZESHKI, A.; FAHIM, A.; CHELIKANI, P. K. **Dietary Whey and Casein Differentially Affect Energy Balance, Gut Hormones, Glucose Metabolism, and Taste Preference in Diet-Induced Obese Rats1-3.** *Journal of Nutrition*, v. 145, p. 2236–2244, 2015.

PLUT, C. *et al.* **Hypothalamic Leptin Receptor and Signaling Molecule Expressions in Cafeteria Diet-Fed Rats.** *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 307, n. 2, p. 544–549, 2003.

SAMPEY, B. P. *et al.* **Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: Comparison to high-fat diet.** *Obesity*, v. 19, n. 6, p. 1109–1117, 2011.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. **The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects.** *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, v. 6, p. 299–304, 2008.

SOARES, E. L. *et al.* **Caloric restriction prevents alveolar bone loss in the experimental periodontitis in obese rats.** *Life Sciences*, v. 265, p. 118747, 2021.

VANZELA, E. C. *et al.* **Pregnancy restores insulin secretion from pancreatic islets in cafeteria diet-induced obese rats.** *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, v. 298, n. 2, p. R320-328, 2010.

SOBRE O ORGANIZADOR

RENAN MONTEIRO DO NASCIMENTO - Possui Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado da Bahia - UNEB (2013). É Especialista em Gestão do Trabalho Pedagógico pela Faculdade Vale do Cricaré - FVC (2013); Especialista em Meio Ambiente e Sustentabilidade pela Faculdade Vale do Cricaré - FVC (2014); Possui Especialização em Análises Clínicas e Microbiologia pela Universidade Candido Mendes - UCAM (2016); Obteve seu Mestrado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Estadual de Santa Cruz - UESC (2016). Em 2012 foi Pesquisador do Laboratório de Biologia da UNEB; De 2014 a 2016 atuou como Pesquisador no Laboratório de Citogenética e Biologia Molecular do Centro de Biotecnologia e Genética (CBG) da UESC. Desenvolveu pesquisas na área de Microbiologia, Genética Molecular e Biologia Evolutiva, atuando principalmente nas seguintes linhas: microrganismos patogênicos presentes na água; citogenética animal de himenópteros; filogenia e evolução molecular de meliponíneos. Foi Docente no Ensino Fundamental no Colégio Alfa da Rede Pitágoras lecionando a disciplina de Ciências (2013-2014). Possui experiência no Ensino Médio ministrando a disciplina de Biologia no Colégio Polivalente de Caravelas (2017). De 2017 a 2020 foi professor no Centro Territorial de Educação Profissional do Extremo Sul (CETEPES) nas seguintes disciplinas: Biologia; Química; Anatomia e Fisiologia Humana; Bioquímica Básica; Imunologia Básica; Histologia; Hematologia; Bacteriologia; Microbiologia; Parasitologia; Biossegurança; Políticas Públicas em Saúde; Físico-Química; Metodologia do Trabalho Científico; Gestão de Qualidade, Saúde e Meio Ambiente; Monitoramento, Controle e Manutenção Ambiental; Aspectos e Impactos Ambientais. Foi Professor Substituto na Universidade Federal do Sul da Bahia - UFSB (2018-2020) atuando como Professor Tutor no Colegiado de Medicina da UFSB e lecionando as seguintes disciplinas: Biologia Celular; Genética Básica; Histologia e Embriologia; Concepção e Formação Humana; Sistemas de Controle Homeostáticos e Alostáticos; Bases Morfofuncionais Humanas. Atualmente cursa o Doutorado em Patologia Molecular na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e é Pesquisador no Laboratório de Bioquímica e Química de Proteínas do Departamento de Biologia Celular e no Laboratório de Biologia e Conservação de Morcegos do Departamento de Zoologia no Instituto de Ciências Biológicas (IB) da UnB. O autor tem se dedicado a desenvolver estudos na linha de pesquisa "Bioquímica e Biologia Molecular de Microrganismos" realizando um estudo do viroma de morcegos para futuras publicações em periódicos nacionais e internacionais.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Alimentos ultraprocessados 67, 68, 69, 77
Allium cepa 6, 1, 2, 3, 11, 13, 15
Ambiente Hospitalar 6, 39, 41, 42
Antibióticos 23, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 35, 37
Apoptose 2, 64

C

Caseína Micelar 68
Células HEP-2 2
Complicações do Diabetes 49, 50
Conduta Expectante 40, 41

D

Diabetes Mellitus Tipo 2 7, 48, 49, 50, 51, 52, 55, 58
Doença 7, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 42, 48, 49, 50, 51, 53, 56, 57, 58, 59, 62, 63, 65

E

Endocardite bacteriana 17, 22, 24
Endocardite Infecciosa 6, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24
Esôfago de Barrett 7, 19, 56, 57, 58, 62

F

Fisiopatologia 39, 51, 54, 59, 62, 68, 69
Flavonóide 1, 2
Fluoroquinolonas 26, 27, 29, 31, 32, 33

G

Gastroenteropatias 19, 56, 57, 58
Gastroesofágico 7, 19, 56, 57, 58, 59, 62, 63, 66
Gestação 6, 26, 28, 29, 30, 31, 33
Glicose 7, 48, 52, 53, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 76

H

Hipertensão 21, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55
Homeostase 7, 67, 68, 69, 76

I

Infecção 18, 20, 22, 26, 33, 43, 60, 61, 65

M

Mucosa esofágica 19, 56, 57, 58

N

Necrose 2

O

Obesidade 7, 48, 49, 52, 53, 58, 60, 61, 65, 67, 68, 69, 71, 72, 75, 76

P

Pacientes Hipertensos 7, 16, 17, 20, 21, 24, 40, 41, 43, 44, 46, 48, 49, 50, 53, 57, 64

Pleura 40, 41, 42, 43, 44

Pneumotórax 6, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47

Proteínas Lácteas 67, 68, 69

Q

Quercetina 1, 2, 15

Quinolonas 6, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 38

R

Refluxo Gastroesofágico 7, 19, 56, 57, 58, 59, 62, 63

S

Serviços Médicos de Emergência 40, 41, 43

Suplementação 7, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 76

T

Trato gastrointestinal superior 19, 56, 57, 58, 59, 63

U

Urinária 26

V

Valvas cardíacas 17, 21



www.atenaeditora.com.br



contato@atenaeditora.com.br



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



[facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

PATOLOGIA

MOLECULAR, HUMANA
& EXPERIMENTAL

 **Atena**
Editora

Ano 2021

 www.atenaeditora.com.br

 contato@atenaeditora.com.br

 @atenaeditora

 facebook.com/atenaeditora.com.br

PATOLOGIA

MOLECULAR, HUMANA
& EXPERIMENTAL

 **Atena**
Editora

Ano 2021