

ORGANIZADORES

HERLLON KARLLOS ATHAYDES KERR  
ANNE MARJORIE DE OLIVEIRA LEITE  
WELLINGTON MOTA GAMA  
SUELÂNIA CRISTINA GONZAGA DE FIGUEIREDO



# Diversidade Científica Na Biomedicina

Volume 1



Editora Poisson



Herllon Karlos Athaydes Kerr  
Anne Marjorie de Oliveira Leite  
Wellington Mota Gama  
Suelânia Cristina Gonzaga de Figueiredo  
(Organizadores)

# Diversidade Científica na Biomedicina Volume 1

1ª Edição

Belo Horizonte  
Poisson  
2021

**Editor Chefe:** Dr. Darly Fernando Andrade

**Conselho Editorial**

Dr. Antônio Artur de Souza – Universidade Federal de Minas Gerais  
Ms. Davilson Eduardo Andrade

Dra. Elizângela de Jesus Oliveira – Universidade Federal do Amazonas  
Msc. Fabiane dos Santos

Dr. José Eduardo Ferreira Lopes – Universidade Federal de Uberlândia

Dr. Otaviano Francisco Neves – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Dr. Luiz Cláudio de Lima – Universidade FUMEC

Dr. Nelson Ferreira Filho – Faculdades Kennedy

Ms. Valdiney Alves de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

D618

Diversidade Científica na Biomedicina - Volume 1/  
Organização: Herllon Karllos Athaydes Kerr; Anne  
Marjorie de Oliveira Leite; Wellington Mota Gama;  
Suelânia Cristina Gonzaga de Figueiredo; Editora  
Poisson - Belo Horizonte - MG: Poisson, 2022

Formato: PDF

ISBN: 978-65-5866-165-8

DOI: 10.36229/978-65-5866-165-8

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

1.Saúde 2.Biomedicina I. KERR, Herllon Karllos  
Athaydes II. LEITE, Anne Marjorie de Oliveira  
III. GAMA, Wellington Mota IV. FIGUEIREDO, Suelânia  
Cristina Gonzaga de V. Título

CDD-610

**Sônia Márcia Soares de Moura - CRB 6/1896**



O conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença de Atribuição Creative Commons 4.0.

Com ela é permitido compartilhar o livro, devendo ser dado o devido crédito, não podendo ser utilizado para fins comerciais e nem ser alterada.

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos seus respectivos autores.

[www.poisson.com.br](http://www.poisson.com.br)  
[contato@poisson.com.br](mailto:contato@poisson.com.br)

# *Comissão Organizadora*

## **Herllon Karillos Athaydes Kerr**

Possui Graduação em Biomedicina pela Faculdade Literatus Unicel (2014) e Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas (2016) pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) em parceria com a Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD). Especialização em Imaginologia (2020) pela Faculdade Unyleya. Atualmente é docente do Instituto Metropolitano de Ensino - IME.

## **Anne Marjorie de Oliveira Leite**

Possui graduação em Biomedicina pela Faculdade Literatus (2013), mestre em Imunologia Básica e aplicada da Universidade Federal do Amazonas - UFAM (2016). Atualmente, está a frente da coordenação do curso de Biomedicina do Instituto Metropolitano de Ensino - IME, responsável por todas as atividades acadêmico-administrativas do setor, além de possuir expertise em documentos regulatórios de laboratórios e práticas clínicas.

## **Wellington Mota Gama**

Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário FAMETRO - CEUNI FAMETRO (2016). Possui mestrado em Imunologia Básica e Aplicada pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM (2018). Doutorando no Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas - UFAM. Atualmente é membro do Laboratório de Diagnóstico e Controle de Doenças Infecciosas na Amazônia (DCDIA) do Instituto Leônidas e Maria Deane/ Fiocruz Amazônia (ILMD/ Fiocruz Amazônia), integrando o grupo de pesquisas voltado à investigação imunológica e microbiológica para a população HIV e HIV/AIDS, sendo responsável pelo desenvolvimento de técnicas e abordagens gerais voltados à avaliação e diagnóstico dos aspectos imunológicos nesta população e professor do Instituto Metropolitano de Ensino (IME).

## **Suelânia Cristina Gonzaga de Figueiredo**

Possui graduação em Economia, mestrado em Desenvolvimento Regional e doutorado em Ciências da Educação. Atualmente é Coordenadora de Pesquisa e Extensão do Instituto Metropolitano de Ensino-IME, atuando principalmente nos seguintes temas: Sustentabilidade, Pesquisa, Iniciação Científica, Articulação entre Pesquisa, Ensino e Extensão. Autora do Projeto Produzir e Publicar.

## *Prefácio*

A Biomedicina teve seu início em 1966, com o objetivo inicial de formação de docentes especializados nas áreas básicas da escola de medicina e odontologia, assim como pesquisadores científicos na saúde. No entanto, desde de sua criação a Biomedicina já passou e tem passado por diversas modificações curriculares permitindo ao profissional uma grande ampliação em suas áreas de atuação, possibilitando ao biomédico 31 habilitações para atuação no mercado. Sendo necessário reconhecimento na habilitação na área específica de atuação.

O biomédico é reconhecido por sua capacidade técnica para desempenhar atividades atreladas diretamente ao avanço ciência em todos os âmbitos, de inovações tecnológicas voltadas ao diagnóstico, estético, industrial ou até mesmo do agronegócio, visando a elevação dos padrões e conhecimentos estabelecidos e já descobertos. A Obra Diversidade Científica na Biomedicina apresenta artigos sobre as mais variadas áreas onde o biomédico de forma exemplar pode exercer e ter influência significativa a evolução da mesma.

Agora, aos antigos alunos que se tornam colegas de trabalho dessa classe tão maravilhosa e desafiadora, são os autores dos trabalhos aqui apresentados. Longa foi nossa jornada até aqui, passando por momentos de altos e baixos, por vezes mais baixos que altos onde a luz no fim do “túnel” parecia ser inalcançável. Ao olharmos para trás e recordarmos de todos os momentos e experiências vividas nessa jornada é possível dizer com muita certeza que valeu a pena, cada uma das noites que foram passadas em claro, cada lágrima silenciosa derramada por achar que não tinha mais as forças necessárias para finalizar mais um semestre, e como um ciclo que quase nunca se chega a um fim, hoje aqui temos a conclusão de toda essa caminhada, que por meio de palavras escritas que nunca poderão descrever essa sensação de poder gritar e dizer Venci, Cheguei na linha de chegada, linha essa que muitos não puderam alcançar. Que nessa nova trajetória que segue para cada de um de vocês meus amados, possamos nos lembrar de forma saudosa de nossa evolução e transformação, da nossa resiliência e das pessoas que estiveram ao nosso lado durante todos esses anos.

Desejamos a todos uma boa leitura !

# SUMÁRIO

**Capítulo 1:** Desordem dos eventos trombóticos ocasionados pela resposta imune na COVID-19 ..... 10

Breno de Castro Colares, Bárbara Barroso Bulcão Paes, Adriel Nery Rodrigues

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.01

**Capítulo 2:** As principais bactérias causadoras de intoxicações alimentares oriundas de produtos enlatados ..... 18

Bruna Kellen Fernandes Ximenes, Teylor Abucater De Barros

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.02

**Capítulo 3:** Terapia gênica na hemofilia ..... 26

Ana Paula Mathias, Catherine Bianca Oliveira do Rego, Eron Carlos Roberto Pinto

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.03

**Capítulo 4:** Resistência bacteriana a antibióticos – *pseudomonas aeruginosas*..... 31

Kemily da Silva Dinelly, Tainá Xavier Lopes

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.04

**Capítulo 5:** Estudo da água potável da bacia do Rio Guandu – RJ – Brasil..... 37

Maria Iolanda Monteiro do Nascimento Bandeira, Raquel do Nascimento Bandeira

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.05

**Capítulo 6:** Diagnóstico laboratorial da Leucemia Linfóide Aguda ..... 46

Isabelly Ferreira Silva, Kallyandra Marly Cunha de Almeida, Lucas Lima de Oliveira

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.06

**Capítulo 7:** A importância do exame de Papanicolau na detecção de lesões precursoras do câncer de colo de útero ..... 58

Alessandra Yara Souza Articlino, Elibergson de Souza Lima, Karine Souza dos Santos

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.07

**Capítulo 8:** Criopreservação de gametas e embriões..... 65

Ana Herlen Maciel Mota, Rayra da Silva Garcez

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.08

# SUMÁRIO

**Capítulo 9:** Importância do teste de avidéz de IGG para o diagnóstico de fase aguda da toxoplasmose em gestantes..... 74

Ciely da Cruz de Melo, Cleiciane Rodrigues da Silva, Josiete Lopes de Alcântara

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.09

**Capítulo 10:** Toxina botulínica: Erros de aplicações e as reações adversas..... 87

Ana Caroline Oliveira da Silva, Rebeqa Barros Rodrigues

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.10

**Capítulo 11:** Fisiologia de pacientes obesos infectados pelo COVID-19..... 97

Rhuany Bruna Guimarães de Medeiros, Samilles Epifânio Farias

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.11

**Capítulo 12:** A implicância da vacinação no controle epidemiológico das meningites bacterianas ..... 105

Kevyn Gabriel Castelo Branco de Souza, Thamires Bastos Pinheiro

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.12

**Capítulo 13:** A importância do diagnóstico precoce da Anemia Falciforme em crianças ..... 115

Ana Carolina de Lima Souza, Andreza da Silva Ferreira, Silvany da Silva Moura

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.13

**Capítulo 14:** Parasitose intestinal: A relação do *Diphyllobothrium latum* como parasita causador da Difilobotríase Humana ..... 123

Álvaro Silva Souza, Erik Bruno Portela da Silva, Isabelli Nogueira da Matta

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.14

**Capítulo 15:** Atividade da telomerase em melanomas na população negra..... 131

Eduardo da Silva Queiroz, Ana Claudina da Costa Monteiro

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.15

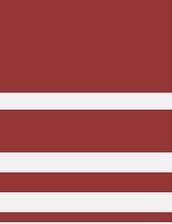
**Capítulo 16:** Comparação de técnicas com o uso do PRP (plasma rico em plaquetas) para tratamento estético e preenchimento ..... 139

Layla Cristinne Aguiar Viana, Caroliny Carvalho da Silva

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.16

# SUMÁRIO

- Capítulo 17:** As linhagens da SARS-COV-2 no Amazonas e suas características ..... 148  
Hâmilly Shaielly de Holanda Coelho, João Vitor Silva de Almeida, Lizandra Natasha Paz Barroso  
**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.17
- Capítulo 18:** Impactos do vírus influenza A (H1N1) na saúde pública no Brasil, no período de 2009 a 2021 ..... 160  
Brenda Farias Tavares, Cristiane Lima Magno  
**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.18
- Capítulo 19:** Bactérias resistentes – *Staphylococcus aureus*..... 168  
Fernando Luís Cunha Oliveira da Silva, Francinaldo Alves da Silva, Wallace Faustino da Silva  
**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.19
- Capítulo 20:** Anemia megaloblástica associada a pacientes submetidos à gastrectomia ..... 176  
Karen Liara Moya de Souza, Maria Julia da Silva Aguiar  
**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.20
- Capítulo 21:** Relação entre parasitoses e anemias ..... 185  
Lucas Costa Canuto, Mateus Costa Maciel  
**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.21
- Capítulo 22:** Biomarcadores: Analisando a importância do diagnóstico do Alzheimer pela proteína Tau ..... 194  
Estela Nogueira da Silva, Isabela Prestes Farias, Rondienny Andrade Filgueiras  
**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.22
- Capítulo 23:** A radiofrequência no rejuvenescimento facial (RF) em mulheres de 25 a 50 anos..... 201  
Francinete Rodrigues da Silva, Thales Eduardo de Castro, Anaivanessa Ferreira Batista Xisto  
**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.23



# SUMÁRIO

**Capítulo 24:** Os desafios no combate à malária no estado do Amazonas ..... 211

Douglas Viana Bragança, Fernanda Sampaio da Silva

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.24

**Capítulo 25:** Ozonioterapia como terapia integrativa no tratamento de sequelas e  
intercorrências pós-cirúrgicas ..... 216

Ariana Maia Leal, Cecília Pereira Sales Neta, Raquel Albuquerque dos Reis, Sheila Cristina Torres da Silva  
Meireles

**DOI:** 10.36229/978-65-5866-165-8.CAP.25

# Capítulo 1

## *Desordem dos eventos trombóticos ocasionados pela resposta imune na COVID-19*

*Breno de Castro Colares*

*Bárbara Barroso Bulcão Paes*

*Adriel Nery Rodrigues*

**Resumo:** A infecção originada pelo SARS-CoV-2 é uma complexa doença acometida ao homem, o sistema imunológico pode ser considerado fator determinante no combate à contaminação viral, visto que quando age de forma eficiente, a doença é cerceada e sem sintomas aparente. Pacientes que possuem síndromes metabólicas ou vasculares, com a patogênese viral, retratam grande chance de evoluir para sintomas graves apresentando resposta imune exacerbada. Doenças pré-existentes em pacientes, culminando com a infecção estão associadas a processos inflamatórios crônicos e disfunção endotelial. Em razão de, à atuação viral e à processos pró-inflamatórios do sistema imunológico, estados de inflamação intensa, trombocitose, distúrbio no endotélio e na coagulabilidade sanguínea se agregam, predispondo possíveis trombozes nas vias venosas e vias arteriais. Abordaremos a relação entre o SARS-CoV-2, citocinas pró-inflamatórias, o endotélio vascular e fatores da coagulação, uma vez que, em pacientes com síndromes metabólicas ou doenças vasculares estão correlacionada negativamente na progressão da COVID-19.

**Palavras-chave:** Sistema imunológico; endotélio vascular; doenças metabólicas; citocinas pró-inflamatórias; trombocitoses.

## 1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, denominado como vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é responsável pela doença COVID-19 (Coronavírus Disease 2019), Teve seu início a partir de um surto de pneumonia viral atípica na cidade chinesa de Wuhan ao final de 2019 e que rapidamente se espalhou acometendo países, o vírus se difere em apresentações clínicas com gravidade variável. (NASCIMENTO et al., 2020)

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre principalmente através de gotículas respiratórias produzidas por uma pessoa infectada ao tossir ou espirrar, se deposita em objetos e superfícies, além de aerossol por pacientes submetidos a intubação ou aspiração de vias aéreas, o vírus infecta inicialmente células epiteliais localizadas no pulmão, além de ser capaz de penetrar no interior de macrófagos e células dendríticas, onde pode ser de fator crítico. Levando a uma infecção abortiva importante na produção de citocinas e conseqüentemente quimiocinas inflamatórias que contribuem para a patogênese da infecção. (ERRANTE et al., 2020)

Proteínas pró-inflamatórias geram resposta imunológica aos locais de infecção e lesão como em todo processo inflamatório. Ainda assim, quando ocorre produção com desequilíbrio imune destas, tem potencial de realizar-se variabilidade hemodinâmica ou distúrbios metabólicos. Posteriormente lesões ou infecções graves podem ocorrer em órgãos específicos, a resposta do sistema imune desregulada e persistente de citocinas pró-inflamatórias pode contribuir para que aconteça. (ZAKI et al., 2021)

Distúrbios metabólicos resultante da infecção pela COVID-19 provoca inflamação pulmonar, implica a troca de oxigênio e gera hipoxemia. Pacientes em casos clínicos graves da doença apresentam altos níveis de Lactato Desidrogenase (LDH), hiperglicemia e gradação do lactato sanguíneo, propondo que o desequilíbrio do metabolismo pode estar relacionado a uma pior evolução da doença. (GIACAGLIA, 2020)

FONSECA et al. (2021), A síndrome respiratória aguda grave (SRAG) com sua grande infecção ao tecido epitelial, é responsável claro pelo acúmulo de fibrina insolúvel no espaço alveolar. Visto que o fibrinogênio pode extravasar do plasma devido à elevação da penetrabilidade vascular e causando danos ao alvéolos, esse, difundido, juntamente com, supressão inconclusa motivando a um estado de hipofibrinólise. De modo crítico, essa fibrina insolúvel colabora para que conceba fibrose pulmonar e segmentações desfavoráveis. MAREI et al. (2021), Condições essas que elevam os níveis de citocinas pró-inflamatórias, gerando assim, uma resposta imune desregulada mediada pelo aumento dessa proteína.

A ativação endotelial gerada pela infecção do vírus pode ocorrer devido ao comprometimento do glicocálice, e como consequência, células endoteliais e capilar-alveolares recebe grande quantidade de citocinas em resposta ao SARS-CoV-2. Infectando pneumócitos e sob essas condições pró-inflamatórias, a quebra do glicocálice promove disfunção endotelial e trombose. Devido as complicações na COVID-19, tende-se a um melhor estudo sobre as proteínas mediadoras da resposta imune frente ao vírus. (NAGASHIMA et al., 2020)

Este estudo tem como objetivo, descrever a desordem dos eventos trombóticos ocasionados pela resposta imune na COVID-19, Analisar biomarcadores pró-inflamatórios como IL-6 e TNF-a, e sua correlação com a disfunção endotelial em pacientes com COVID-19, Avaliar a relação entre doenças pré-existentes em pacientes

com COVID-19, com a Disfunção endotelial e eventos trombóticos, Demonstrar o acidente vascular cerebral isquêmico acometidos em pacientes com COVID-19.

## 2. METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão bibliográfica com a finalidade de descrever gradualmente pesquisas pelos trabalhos acadêmicos utilizando-se da biblioteca virtual, com uma busca direcionada a literaturas sobre lesões vasculares, citocinas, trombocitoses, biomarcadores inflamatórios e doenças metabólicas relacionadas à infecção por SARS-CoV-2. Para o presente trabalho utilizou-se o método qualitativo dos dados apurados durante o levantamento bibliográfico, em que os temas abordados nas referidas obras pudessem descrever as principais consequências na desordem dos eventos trombóticos ocasionados pela resposta imune na COVID-19.

## 3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Os dados analisados nos artigos, mostram que em 77% a infecção pelo SARS-CoV-2 apresentam em sua maioria sintomas leves à moderados, no estudo foi incluído idosos com doenças pré-existentes a partir de 60 anos, pacientes sem ou com comorbidades acima de 40 anos para comparação. Nos dados analisados, 18% progredem para uma infecção grave (comorbidos acima de 40 anos) e 5% resultam em doentes críticos com elevado risco a vida (comorbidos a partir de 60 anos).

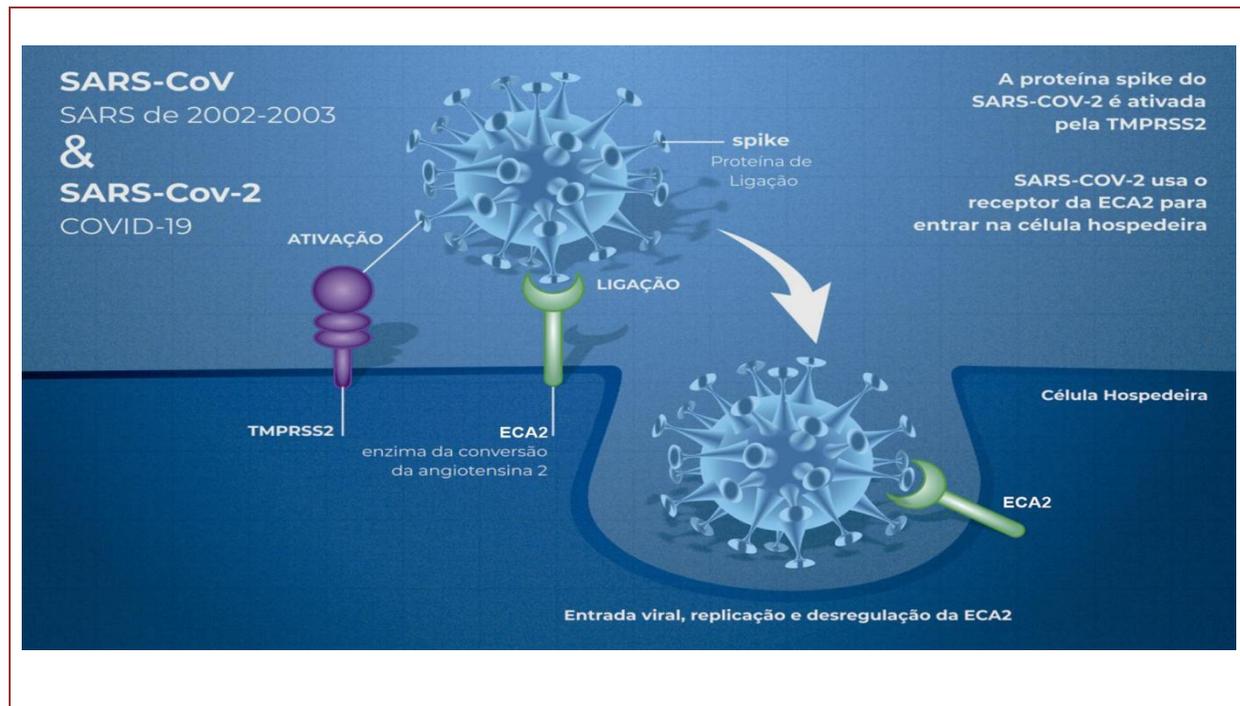
NAPOLEÃO et al. (2021), O acesso do agente infeccioso na célula do hospedeiro tem início a partir da ligação da proteína S do envelope viral, no sistema receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) que está presente na membrana das células, localizadas no epitélio do trato respiratório e órgãos como; rim, intestino e coração. AGONDI et al. (2020), A associação da proteína S ao receptor ACE2 figura um agrupamento que é clivado pela protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), ocasionando no estímulo da proteína S e a junção do envelope viral com a membrana da célula, resultando em liberação do genoma viral para o citoplasma, esse acesso sugere um tropismo sistêmico do vírus e uma explicação para as manifestações da COVID-19.

O sistema imunológico inato tem como encargo impossibilitar a entrada de agentes infecciosos no organismo, contando com as barreiras físicas (pele, mucosas do trato respiratório e gastrointestinal), também, peptídeos antimicrobianos (defensinas e catelicidinas) secretados por células epiteliais e por específicos leucócitos. O sistema imune apresenta células que detectam e fagocitam o patógeno (macrófagos tecido, neutrófilos e monócitos), e células sentinelas que sinalizam o sistema imunológico (mastócitos e células dendríticas). (OLIVEIRA et al., 2011)

Segundo XING et al. (2021), Reconhecimento da resposta imune ocorre através de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) via receptores, estimulando a liberação de citocinas, sobretudo, de interferon do tipo 1 e citocinas pró-inflamatórias. Proteínas essas que geram respostas antivirais e ativação da imunidade adaptativa. A resposta do sistema imune é essencial para exclusão do vírus, porém, é preciso um equilíbrio frente ao vírus sem agredir os órgãos e tecidos do hospedeiro de modo demasiado. SORDI et al. (2020), O desequilíbrio imune se relaciona com quadros mais graves da infecção, a escapula de respostas iniciais são levantada como possibilidade

para um prognóstico relativamente grave de COVID-19 em comparação a condições leves ou quando não obtém sintomas.

**Figura 1:** representa o processo de ligação da proteína S do SARS-CoV-2 ao receptor.



**Fonte:** COSTA et al. (2020) Arquivo Brasileiro de Cardiologia, O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber.

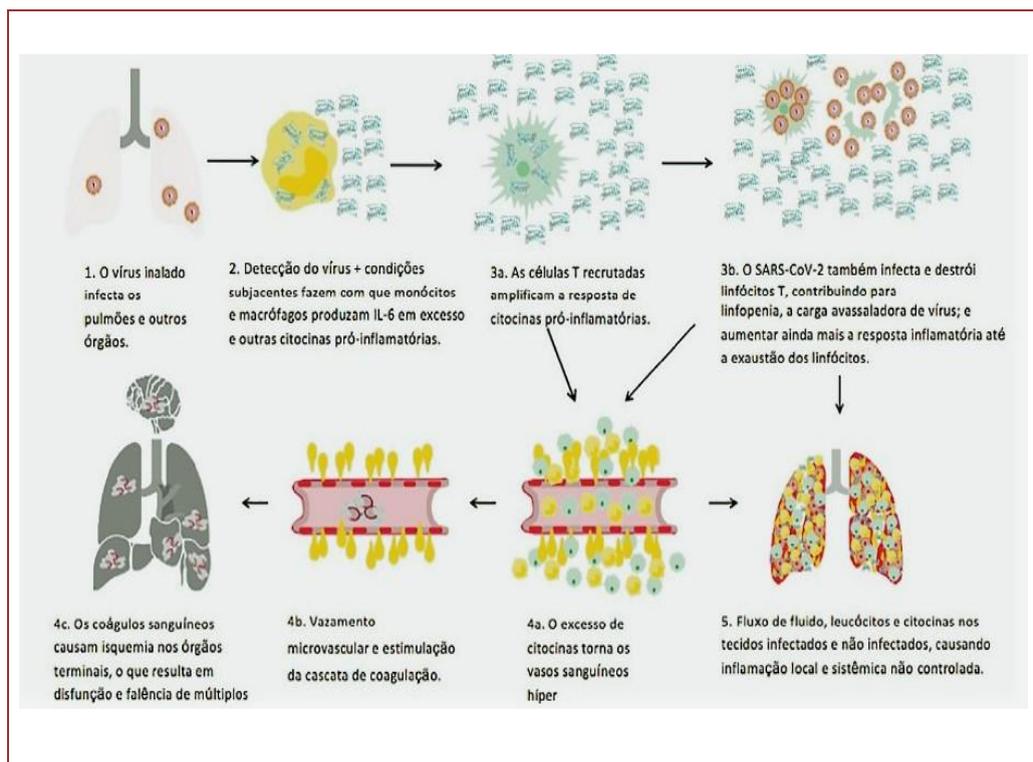
Doentes críticos, os fatores de risco que o cometem, tem como comorbidades pré-existentes, ligados à evolução e à gravidade da doença. Portanto, avaliar o risco de mortalidade em pacientes com doenças crônicas acometidos pela infecção ao SARS-CoV-2 é fundamental para o reconhecimento precoce designada a um melhor prognóstico. Investigações mostram que o endotélio vascular é um potencial alvo da patogênese viral, indicativo primordial da gravidade do quadro infeccioso. (ARRUDA et al. ,2021)

MOREIRA et al. (2020), Afirma que em ocasiões que não processa-se um melhor prognóstico, o SARS-CoV-2 pode infectar o endotélio vascular iniciando uma inflamação abundante. O recrutamento de leucócitos para combater, seja pela agressão direta da patogênese viral ao endotélio, ou mediado por citocinas, gera uma desregulação endotelial disseminado agregado à morte celular, processando a fluidez sanguínea e consequente oxigenação tecidual.

BRANDÃO et al. (2020), Com a agressão da infecção viral, o sistema imune inato e depois o adaptativo reconhecem, e principiam a produção de citocinas. As citocinas ativadas e analisadas como marcadores imunológicos, sobressaem o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). O TNF- $\alpha$  é executor da ativação neutrofílica, estimulador da coagulação e atua de forma essencial para geração de hipertermia, IFN- $\gamma$  persuade na ação macrófaga de eliminação do agente infeccioso e desenvolvendo a liberação de proteínas (pró-inflamatórias, pró-fibróticas e regulatórias da resposta imune).

Sem estímulo de IFN- $\alpha$  a ação do vírus de difusão acontece, decorrente de um aumento da carga viral. Elevada carga viral irregular o sistema imune inato, gerando acentuada sinalização de citocinas pró-inflamatórias que estão como principais (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1- $\beta$ , IL-12 e quimiocinas) excitados por macrófagos e células dendríticas. A inflamação intensa tipifica a fisiopatologia na forma grave da infecção pelo SARS-CoV-2, propiciando variações patológicas em órgãos afetados. Menciona-se que a geração de citocinas pró-inflamatórias em grande escala é inerentemente relacionada com o quadro clínico do paciente, sendo um fator preditor de intensidade da infecção. (NAPOLEÃO et al., 2021)

**Figura 2:** Acentuada sinalização de citocinas pró-inflamatórias causando eventos trombóticos e disfunção endotelial.



**Fonte:** Revista LAES&HAES. Edição 247: Síndrome de Tempestade de Citocinas na Covid-19 – O Papel da IL-6, 16 de Março 2021.

Segundo VOLP et al. (2008), A instabilidade imunológica e o elevado nível de citocinas pró-inflamatórias, é um indicativo primordial para lesão tecidual, pesquisas apontam que pacientes com doenças cardiovasculares (DCV) manifestam grave risco de morte pela infecção. MOREIRA et al. (2020), Afirma que a existência de comorbidades como hipertensão, dislipidemias, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares (DCV) está associada a um agravamento da COVID-19, pacientes com doenças metabólicas têm um risco alto para essas comorbidades e para pneumonia pré-dispondo à hipoventilação, hipertensão pulmonar e estresse cardíaco.

Com a replicação viral nas células, ocorre um alto consumo de ATP, despertando excessivo lactato, agravando metabolicamente as vias hepáticas os elevados níveis circulantes de lactato e LDH. Também, a baixa produção de ATP induz a quantidade de oxigênio transportada para o tecido, afeta desenvolvimento celulares no organismo,

incluindo absorção de glicose em nível celular, advém degradação do glicogênio nas células hepáticas e transformação de glicose em aminoácidos e ácidos graxos. Á vista disso, pacientes acometidos pela COVID-19 manifestam aumento excessivo de glicemia secundária à baixa oxigenação sanguínea e declínio da eficiência funcional celular, causando possível transtorno do complexo de proteção antioxidativo. (LI et al., 2020)

COSTA; HAJJA (2020), Com a resposta inflamatória sistêmica e distúrbios do sistema imunológico ao decorrer da doença, pacientes com COVID-19, tem uma alta incidência de sintomas cardiovasculares. Logo, pacientes com doenças cardiovasculares pressuposto que são infectados por COVID-19 costumam apresentar prognóstico grave. FERRARI (2020), Outras incidências que ocorrem são em manifestações clínicas que contribuem para o estabelecimento da relação entre a infecção e o acidente vascular cerebral (AVC), e suas possíveis consequência diagnóstica.

Implicações neurológicas podem ocorrer causadas pelo SARS-CoV-2 e a possibilidade de ser relacionadas com as variações de genes típicos e à inter-relação entre vírus e hospedeiro com ligação direta ao tropismo neurológico e virulência. A agregação de eventos suspeitos relacionado à infecção com acometimentos respiratórios graves e ocorrência de distúrbios neurológicos vincula-se ao principal processo sistemático. (NETO et al., 2021)

Pacientes infectados ao SARS encaminhados com AVC em lesão graves nas emergências hospitalares tem seu prognóstico crítico, a elevação do D-dímero que indica o carecimento de isolamento com viável ligação à COVID-19, onde é analisado por profissionais e comprovação por exames específicos. Demonstra em análise ascendência do D-dímero e de marcadores inflamatórios não citado anteriormente como a proteína C-reativa e o fibrinogênio, obteve relação à maior gravidade do acidente vascular cerebral isquêmico. (FERRARI, 2020)

SAVIOLI; ROCHA (2020), Os níveis de D-dímero e fibrinogênio são avaliados também em condição grave da COVID-19, situação que se tornam elevados, níveis esses que mostram uma ocorrência de coagulopatia induzida por infecção generalizada. Com isso, ocorre associação de mecanismos de transporte de oxigênio para o tecido insuficiente, inflamação e coagulação intravascular difusa para doença tromboembólica, validando o acometimento de doenças metabólicas, vasculares e as principais são de AVC e cardiovascular em pacientes com a COVID-19. RAMOS (2020), Evidenciando que marcadores como o dímero D que é um produto de degradação da fibrina costuma aparecer em níveis elevados devido estímulos simultâneo da fibrinólise durante a formação dos trombos, pode-se afirmar que a infecção viral causa desregulação imune, mediada por proteínas pró-inflamatórias, agride células endoteliais, gerando também, desregulação hemostática e tromboembolismo.

#### **4. CONCLUSÃO**

O SARS-CoV-2 disseminado e na forma agressiva com nível elevado de contágio, agrupa mutações diversas com relação em comum, chamadas variantes, mutações virais vem ocorrendo e o surto do vírus implica em ações de prevenção, controle populacional em locais fechados, anulação de *Fake New*, e favorecimento a vacina que tem como principal controle da infecção e amenização de cepas, com potencial ao anticorpo neutralizante. Fatos esses, que devem ser tomadas pelos governos para reduzir a

dispersão da infecção.

A COVID-19 em circunstâncias clínicas pode manifestar além do respiratório, problemas vasculares e associado a síndromes metabólicas pode ser razão de pacientes evoluírem a fases críticas, proteínas pró-inflamatórias mediadas principalmente por TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1- $\beta$ , IL-12 e quimiocinas estão ligadas ao agravamento da patogênese viral. Onde, não ocorre a resposta imunológica de forma adequada a infecção e causando um stress ao endotélio vascular e possíveis eventos trombóticos que chegam a órgão específicos junto a infecção viral.

Quando complicações imunológicas como a exacerbação de citocinas na COVID-19 ocorrem, terapia antiviral somente não será eficaz. Com isso, deve ter uma terapia anti-inflamatória apropriada. Reconhecer e tratar precocemente irá diminuir a morbidade. Pacientes com doenças predispostas devem ser avaliados de forma especial quando afetados a COVID-19, para que não ocorra um prognóstico grave futuramente ao mesmo. O estudo acerca de fatores predisposto associado ao SARS-CoV-2 e suas variantes, tratamentos, medicamentos e vacinas devem estar em constante evolução para o benefício a nível mundial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AGONDI, R. C.; AUN, M. V.; BIANCHI, P. G. COVID-19, enzima conversora da angiotensina 2 e hidroxiquina. Revista oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ASBAI, Janeiro de 2020.
- [2] ARRUDA, D. É. G.; MARTINS, D. D. S.; SILVA, I. F. M.; SOUSA, M. N. A. Prognóstico de pacientes com COVID-19 e doenças crônicas: uma revisão sistemática. Revista Comunicação em Ciências da Saúde, 09 de Abril 2021.
- [3] BRANDÃO, S. C. S.; GODOI, E. T. A. M.; RAMOS, J. O. X.; MELO, L. M. M. P.; SARINHO, E. S. C. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. Jornal Vascular Brasileiro, 17 Ago 2020.
- [4] COSTA, I. B. S. S.; HAJJA, L. A. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Maio 2020.
- [5] ERRANTE, R. P.; SANTOS, P. S. G.; ROCHA, S. V. Coronavírus: Do SARS-COV e MERS-COV ao SARS-COV-2 (COVID-19). Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 17, n. 47, p. 141-155. abr./jun. 2020.
- [6] FERRARI, F. COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 03 Abril 2020.
- [7] FONSECA, A.; LIMA, R.; LADEIRA, I.; GUIMARÃES, M. Avaliação da função pulmonar em pacientes pós-COVID-19 - quando e como devemos realizá-la?, Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2021.
- [8] GIACAGLIA, L. R. Síndrome Metabólica e COVID-19: onde as vias se cruzam. Sociedade Brasileira de Diabetes, 15 de Maio 2020.
- [9] LI, Z.; LIU, G.; WANG, L.; LIANG, Y.; ZHOU, Q.; WU, F.; YAO, J.; CHEN, B. Do insight do distúrbio do metabolismo da glicose: a oxigenoterapia e o monitoramento da glicose no sangue são cruciais para pacientes com COVID-19 em quarentena. Science Direct, 01 de Julho 2020.

- [10] MAREI, H. E.; ALTHANI, A.; AFIFI, N.; POZZOLI, G.; CACELI, T.; ANGELINI, F.; CENCIARELLI, C. Pandemia de COVID-19 causada por SARS-CoV-2: estrutura genética, vacinação e abordagens terapêuticas. *Relatórios de biologia molecular*, 16 Agosto 2021.
- [11] MOREIRA, G. S.; REIS, L. B. S. M.; FREIRE, P. B. Obesidade e agravamento da COVID19 –Artigo de revisão. *Health Residencies Journal*, 07 Ago 2020.
- [12] NASCIMENTO, J. H. P.; GOMES, B. F. O.; JÚNIOR, P. R. C.; PETRIZ, J. L. F.; RIZK, S. I.; COSTA, I. B. S. S.; LACERDA, M. V. G.; BACAL, F.; HAJJAR, L. A.; OLIVEIRA, G. M. M. COVID – 19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 01 Jun 2020.
- [13] NAGASHIMA, S.; MENDES, M. C.; MARTINS, A. P. C.; BORGES, N. H.; GODOY, T. M.; MIGGIOLARO, A. F. R. S.; DEZIDÉRIO, F. S.; SOUZA, C. M.; NORONHA, L. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19—Brief Report. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, October 2020.
- [14] NAPOLEÃO, R. N. M. A.; SANTIAGO, A. N. G.; MOREIRA, M. A.; SILVA, S. L.; SILVA, S. F. R. COVID-19: Compreendendo a “tempestade de citocinas”. *Research, Society and Development*, 12 maio 2021.
- [15] NETO, J. C.; FEITOSA, E. M. S.; CUNHA, B. S.; NASCIMENTO, M. N. R.; FÉLIX, N. D. C. Acidente Vascular Cerebral em Pacientes com COVID-19: Scoping Review. *Revista Texto & Contexto – Enfermagem*, 11 Fev 2021.
- [16] OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GEROLA, L. R.; SALOMÃO, R. S. Citocinas e dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 13 abril 2011.
- [17] RAMOS, R. P.; OTA-ARAKAKI, J. S. Trombose e anticoagulação na COVID-19. *Jornal Brasileiro Pneumologia*, 2020.
- [18] SAVIOLI, F.; ROCHA, L. L. Perfil de coagulação em pacientes com COVID-19 grave: o que sabemos até aqui?. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, JUN 2020.
- [19] SORDI, L. H. S.; MAGALHÃES, I. S. O.; CASSELHAS, D. A.; ANDRADE, M. C. O papel da imunidade inata na COVID-19. *Revista Ciências em Saúde*, 02 de julho 2020.
- [20] VOLP, A. C. P.; ALFENAS, R. C. G.; COSTA, N. M. B.; MINIM, V. P. R.; STRINGUETA, P. C.; BRESSAN, J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 14 maio 2008.
- [21] FAN.; XING.; SONG.; JIN-WEN.; WANG.; SI-YU.; CAO.; WEN-JING. et al. Alterações de padrões moleculares associados a danos em pacientes com COVID-19. *Infectious Diseases & Immunity*, Abril de 2021.
- [22] ZAKI, M. M. Estratégias de terapia celular para COVID-19: abordagens atuais e aplicações potenciais. *Science Advances*, 11 Agosto 2021.

# Capítulo 2

## *As principais bactérias causadoras de intoxicações alimentares oriundas de produtos enlatados*

*Bruna Kellen Fernandes Ximenes  
Teylor Abucater De Barros*

**Resumo:** As doenças oriundas de alimentos podem vir de diferentes agentes etiológicos, sendo: vírus, bactérias, bolores e parasitas, sem esquecer da contaminação química causada por agentes biológicos ativos sendo classificados em: infecções, intoxicações e Toxinfecções. Portanto, o objetivo deste artigo é descrever as principais bactérias causadoras de intoxicações alimentares oriundas de enlatados. Sendo assim, este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica como pesquisa exploratória realizada na Biblioteca Científica Eletrônica Online (SCIELO) e PubMed com publicações entre 2014 a 2020. Conclui-se que a contaminação dos alimentos pode ocorrer a qualquer instante, caso não ocorra cuidados e higienização necessárias quanto ao manuseio, produção, armazenamento e comercialização dos mesmos, quando se fala em manipulação, percebe-se que o uso de matérias-primas cruas e contaminadas, a contaminação e/ou crescimento microbiano, uso inadequado de aditivos químicos, adição acidental de produtos químicos, poluição ambiental e degradação de nutrientes são riscos oriundas da contaminação de alimentos

**Palavras-chave:** Intoxicação Alimentar; Bactérias Alimentares; Enlatados.

## 1 INTRODUÇÃO

Doenças transmitidas por alimentos (DTA) normalmente são ocasionadas pelo consumo de alimentos ou água consequentemente contaminados. Pesquisas informam a existência de mais de 250 variações de DTA em todo o mundo, e a maioria dessas infecções geralmente são ocasionadas por bactérias e suas toxinas produzidas. O aumento das ocorrências é consideravelmente significativo e notificado como um surto, quando dois ou mais indivíduos começam apresentar a doença, e seus sintomas aparentemente semelhantes após a ingestão destes alimentos ou água proveniente da mesma origem, e por este motivo é relatada a grande importância de sua morbidade e mortalidade por todo o mundo (BVS, 2020).

É considerado pela organização mundial da saúde (OMS), que as DTA são apresentadas como uma grande preocupação quando falamos de saúde pública global e situação crescente em relação a situações econômicas, é estimada que, por ano é ocasionado o estado de adoecimento de um a cada 10 indivíduos. As DTA possivelmente podem ser fatais, apresentando uma frequência maior em crianças com uma idade inferior a 5 anos, e por sua vez causando o óbito de mais de 420 mil crianças infectadas. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Centro de Vigilância de Doenças dos Estados Unidos notifica-se que por ano 48 milhões de indivíduos podem se apresentar doentes, e 128 mil precisam ser hospitalizados e 3 mil morrem pela doença causada pelos alimentos contaminados (MS, 2019).

Em território brasileiro a Vigilância Epidemiológica de DTA (VE-DA), é responsável por monitorar os surtos de infecções por DTA e definição de casos e legislação específica. Em relação aos dados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em média são notificados todos os anos, 700 surtos por DTA, com 13 doentes envolvidos e 10 óbitos (SVS, 2018).

Intoxicação alimentar é conceituada como uma patologia, e ocasionada após o consumo de alimentos contaminados por microrganismos como: bactérias, fungos, vírus ou outros agentes existentes, e pela produção de toxinas (ALTEKRUSE, 1996). Em relação a todas as diferentes variedades dos agentes causadores de DTA, estão os microrganismos considerados patogênicos e suas perspectivas toxinas, seus agentes químicos, físicos, e também biológicos (MARINHO, 2015).

Na maioria dos casos de intoxicação alimentar são apresentados, sintomas clínicos súbitos e na maior parte dos indivíduos contaminados, se relaciona ao trato digestivo, apresentando sintomas como: náuseas, vômitos e diarreia. Uma ampla variedade de microrganismos pode ser responsável por ocasionar as intoxicações nos seres humanos, e as manifestações clínicas em relação à intensidade irão depender de diversos fatores como: a virulência do agente etiológico, a inoculação da infecção e a competência imunológica de seu hospedeiro (ACHESON, 2000).

Normalmente o diagnóstico para intoxicação alimentar costuma ser clínico, e levam-se em conta todos os sinais e sintomas, tendo a importância de verificar a se há existência de pessoas próximas com os mesmos sinais clínicos de infecção, procurando identificar qual o tipo de microrganismo e também a toxina, que se encontra presente nos alimentos envolvidos com a suspeita da contaminação. Podem ser incluídos exames complementares laboratoriais, como o hemograma, e exames microscópicos de fezes que nele poderá observar as normalidades nos dejetos do paciente, e temos também o exame a fresco de fezes que servirá para a detecção de possíveis leucócitos, que podem

indicar inflamação com decorrência ao combate do organismo ao microrganismo causador da doença e por fim o exame de cultura de fezes, que também servirá para ser verificado se há presença de bactérias enteropatogênicas em todos os resíduos fecais (ALMEIDA, 2008).

Na maior parte dos casos, a intoxicação alimentar pode ser considerada leve e resolvida sem algum tipo de tratamento, no qual consiste somente na utilização de fármacos para diminuir os sintomas secundários da infecção e podem ser utilizados, analgésicos e antitérmicos, e podendo ser recomendável a ingestão de bastante líquido, para que o indivíduo evite desidratação decorrente da situação diarreica, tendo a utilização de probióticos, para a equilibrar a microbiota intestinal, mantendo sempre uma alimentação leve, e em casos considerados mais graves, a utilização de antibióticos para a eliminação do patógeno (BERNARDES, 2018).

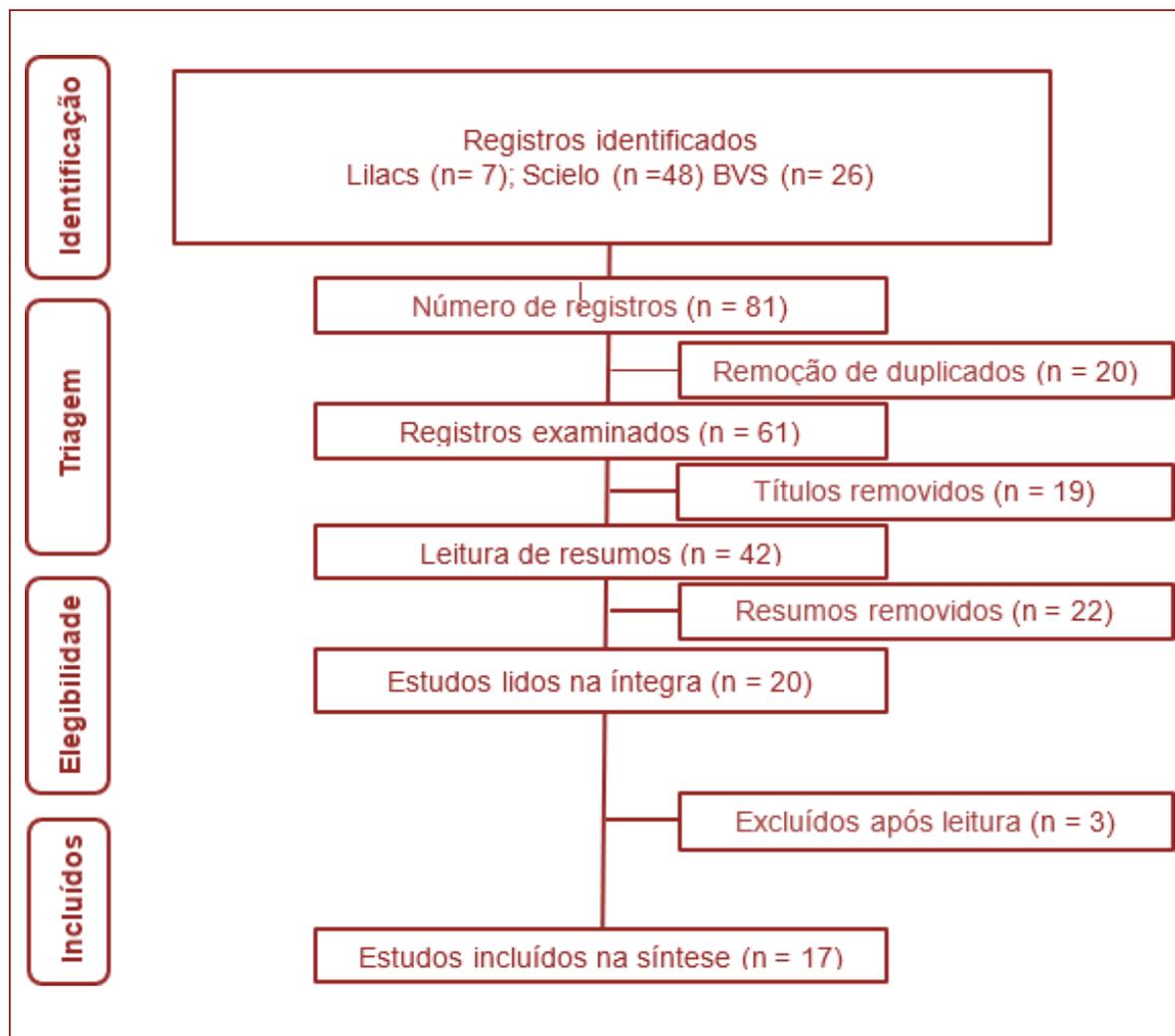
Dentro deste conceito, as doenças transmitidas por alimentos, provocadas pela ingestão das toxinas produzidas por bactérias representam um perigo a saúde pública. Por isso, se faz necessário estudos de quais as principais bactérias e alimentos envolvidos, no processo de intoxicação alimentar, tendo à finalidade de dar conhecimento à população e aos riscos inerentes aos processos e produtos que podem colocar em risco a saúde. Tendo como objetivo descrever as principais bactérias causadoras de intoxicações alimentares, avaliando as bactérias envolvidas, e relacionando os alimentos associados às intoxicações, explicando as principais formas de contaminação e descrevendo os impactos sociais causados pela contaminação por alimentos enlatados. Objetivou-se com o presente artigo descrever as principais bactérias causadoras de intoxicações alimentares oriundas de enlatados.

## **2. METODOLOGIA**

Esta pesquisa analisará quais são as principais bactérias viventes capazes de causar intoxicações alimentares nas pessoas que consomem produtos enlatados, nas bases de dados Scielo e PubMed com as palavras chaves “intoxicação alimentar”; “bactérias alimentares”; “enlatados”.

Como critérios de inclusão leitura de títulos e resumos publicados durante os anos de 2014 a 2020, e como critérios de exclusão estudos e revisões escritas em outros idiomas diferente do português e inglês e artigos duplicados.

Ao aplicar estas palavras chaves no PubMed foram encontrados 37 artigos, ao aplicar o filtro de anos foram encontrados 16 artigos. No Scielo foram encontrados 30 artigos, ao aplicar o filtro de anos foram encontrados 7 artigos. Após a leitura foram excluídos 21 artigos por não atenderem aos critérios previamente estabelecidos. Assim, o total de estudos utilizados para esta revisão sistemática foi de 17 estudos como mostra no fluxograma da Figura 1.



### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os estudos foram publicados entre os anos de 2014 a 2020, na maioria dos estudos avaliaram-se os critérios de intoxicação alimentar oriunda de bactérias. Os alimentos são passíveis de sofrer contaminação por diferentes agentes etiológicos, podendo levar a doenças acarretadas pela ação de microrganismos patogênicos ou suas toxinas.

**Tabela 1.** Dados extraídos dos estudos incluídos na revisão integrativa

Título	Autores	Resultados
Avaliação da contaminação por <i>Staphylococcus aureus</i> em queijo coalho artesanal elaborado com leite de cabra produzido no estado de Pernambuco	Aragão, BB; Trajano, SC; Silva, JG; Oliveira, JMB et al. (2020)	Objetivou-se neste estudo avaliar o nível de contaminação por <i>Staphylococcus aureus</i> em amostras de queijo coalho artesanal produzido com leite de cabra cru no estado de Pernambuco, Brasil.
Ocorrência de bactérias patogênicas e deteriorantes em Sashimi de salmão: avaliação de histamina de susceptibilidade a antimicrobiano	Costa, FN. (2020)	O estudo das condições higiênicas sanitárias de alimentos cárneos consumidos crus, como o Sashimi, é necessário para definir sua qualidade e possíveis consequências para a saúde humana.
A ingestão de pescado e as concentrações de mercúrio em familiar de pescadores de Imperatriz (MA)	Filho, EOM; Baltazar, CSet al. (2016)	Realizou-se um estudo transversal envolvendo famílias de pescadores da comunidade Beira Rio, localizada às margens do Rio Tocantins no município de Imperatriz, Maranhão.
Os riscos das aminas biogênicas nos alimentos	Gomes, MB; Pires, BADet al. (2014)	Aminas biogênicas são bases orgânicas de baixo peso molecular com atividade biológica, produzidas a partir da ação da enzima descarboxilase. Microrganismos utilizados na fermentação de alimentos são capazes de produzi-las.
Doenças veiculadas por alimentos: Estudo da qualidade microbiológica de amostras de leite, ovos, carnes bovina e de frango encontradas em algumas feiras e açougues no Distrito Federal.	Nascimento, IR; Sena, TL; Castro, FF. (2015)	As intoxicações alimentares são ocasionadas pela ingestão de alimentos que apresentam toxinas, que são originadas pela alta proliferação dos microrganismos no alimento, que muitas das vezes não é identificado nem por odor e sabor.
Estafilococos em alimentos	Antana, EHW; Beloti, V; Alegro, LC et al. (2015)	As principais características do <i>Staphylococcus aureus</i> e a relação deste micro-organismo com as doenças transmitidas por alimentos. <i>S. aureus</i> é a principal espécie do gênero e o homem e os animais são os reservatórios.
Perfil epidemiológico das intoxicações alimentares notificadas no Centro de Atendimento Toxicológico de Campina Grande, Paraíba	Almeida, CF; Araújo, ESet al., (2018)	As intoxicações por alimentos registradas no Ceatox-CG representam 11,2% dos casos atendidos e notificados neste Centro, ocupando o terceiro lugar em relação aos outros agentes tóxicos.
Os produtos de origem animal e as Toxinfecções alimentares	Santos, TM; Ornellas, CBD; Soares, DFM (2019)	Os mais conservadores preferem usar os termos infecção e intoxicação alimentar. A relevância relativa de cada uma varia, entretanto, de tempos em tempos e de lugar a lugar.
Botulismo por <i>Clostridium botulinum</i> na intoxicação alimentar animal e humana. Uma Revisão	Silva, BRTC; Pessoa, NO (2015)	Dentre os alimentos envolvidos nos surtos destacam-se os processados e armazenados em casa. Considerando a gravidade desta enfermidade, este trabalho propõe uma revisão de literatura sobre aspectos relevantes a seu respeito
Seleção de peptídeos ligantes A <i>Staphylococcus aureus</i> : Obtenção de novas ferramentas diagnósticas de contaminações alimentares	Rodrigues, FV2013	Nas contaminações de alimentos, a triagem rápida e métodos de identificação de grupos bacterianos permitem estabelecer decisões sobre a comercialização e distribuição e podem prevenir um surto de intoxicação, garantindo a segurança alimentar.

FONTE: Os autores (2021)

- **ALIMENTOS**

Segundo Gomes et al., (2014), o descanso do alimento causa fermentação dos mesmos, devido as aminas biogênicas produzidas após a ação direta da enzima descarboxilase, e os microrganismos presentes nesta fermentação são capazes de produzi-las causando assim, riscos para que consumir.

Portanto, Santos et al., (2019) informa que os produtos de origem animal estão relacionados as toxinfecções alimentares, dessa maneira a contaminação de alimentos microbiana, endógena ou exógena converte-se em veiculadores de agentes que originam infecções ou intoxicações ao homem.

- **SINTOMAS**

Para Aragão et al., (2020), a contaminação pela bactéria *Staphylococcus aureus* apresentada nesse estudo após a avaliação do queijo coalho artesanal oriundo do leite de cabra tornou-se preocupante, visto que é considerado risco para a intoxicação dos consumidores, sendo assim é necessário condições higiênicas quanto a manipulação do queijo, conservação e transporte.

Segundo Costa (2020), no Sashimi de salmão, um alimento cru, nota-se que as bactérias são mais susceptíveis a aparecem, caso as técnicas corretas de higienização do peixe sejam realizadas, pois as más condições higiênicas sanitárias podem trazer riscos e consequências desastrosas aos consumidores.

- **DIAGNÓSTICOS**

Portanto, Filho et al., (2016), em comparativo com o estudo anterior, refere que a ingestão de pescado/peixes na cidade de Imperatriz (MA) está associada a concentração de mercúrio em que esse alimento se expõe, dessa maneira traz consigo contaminação para o ser humano, portanto é necessário evitar ingestão de alimento oriundo dessa localização durante o período de estudo deste rio e peixes.

Segundo Silva et al., (2015), percebe-se com este estudo que os alimentos processados e armazenados em casa revelam o surto de contaminação por *Clostridium botulinum* oriundo da intoxicação alimentar e humana, dessa maneira, entende-se que a gravidade desta doença acomete muitas pessoas que se alimentam consideravelmente mal.

- **EPIDEMIOLOGIA**

Para Santana et al., (2015), o consumo de alimentos contaminados pode causar cepas de *Staphylococcus aureus* e conseqüentemente causar doenças no consumidor, pois, este alimento pode veicular microrganismos toxinas e resíduos antimicrobianos que comprometem a saúde da população e do consumidor local.

Segundo Rodrigues (2013), refere que as contaminações alimentares são agrupadas em categorias denominadas físicas, químicas e biológicas, sendo que a de natureza física é ocasionada por poeira, partículas metálicas e pedaços de vidro. As de

natureza químicas são originadas pela presença de metais pesados diversos, detergentes e pesticidas e antibióticos, enquanto as de natureza biológica são causadas por bactérias, parasitas, vírus, fungos e príons.

#### • **PROGNÓSTICO**

De acordo com Nascimento et al., (2015), refere que tais intoxicações alimentares são ocasionadas pela ingestão de alimentos que contenham toxinas geradas pela alta proliferação dos microrganismos presentes nos alimentos como: ovos, leite, carnes e frango, podem trazer doenças aderidas, visto que estas toxinas são incapazes de serem notadas pelo odor ou sequer sabor que este indivíduo consumir.

Segundo Almeida et al., (2018), neste estudo realizado em Campina Grande – PB, permitiu a compreensão de que as intoxicações alimentares representaram 11,2% dos casos atendidos no pronto socorro, sendo estes casos notificados no seu centro de atendimento toxicológico para possíveis desfechos, dessa maneira tais atendimentos ocuparam o terceiro lugar em relação aos outros agentes tóxicos percebidos neste estudo.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As doenças de origem alimentar são originadas por alimentos que aparentemente possuem características normais, nomeadamente relacionadas com o aspeto e sabor. A capacidade de crescimento e de sobrevivência dos microrganismos patogênicos nos alimentos depende de um conjunto de fatores extrínsecos e intrínsecos ao próprio alimento, tais como a temperatura de conservação, pH, atividade da água e potencial redox. Cada uma destas características pode ser manipulada adequadamente, de modo a impedir a contaminação e o crescimento de microrganismos patogênicos. Recomenda-se a ampliação e continuação deste estudo por quaisquer outros pesquisadores, a fim de sanar esta problemática e permitir que a população possa entender a importância de saber a procedência do alimento que está consumindo.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- [1] ACHESON, D. W. K. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 3ª Edição. 2000 – pp 485-501.
- [2] ALMEIDA, C., Perfil epidemiológico das intoxicações alimentares notificadas no Centro de Atendimento Toxicológico de Campina Grande, Paraíba. *Revista Brasileira de Epidemiologia* [online]. 2008,
- [3] ALTEKRUSE, S. F.. *Emerging Foodborne Diseases*. O Centers for Disease Control and Prevention, 1997. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/3/3/97-0304\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/3/3/97-0304_article). Acesso em: 05 de Maio de 2021.
- [4] BAPTISTA, P. E VENÂNCIO, A. (2003) Os perigos para a segurança alimentar no processamento de alimentos. *Forvisão*, 1(1), pp. 1-109.
- [5] BATISTA, R. D.; PEREIRA, C. F.; OLIVEIRA, A. I. T.; SILVA, J. F. M. Contaminação por *Bacillus cereus* e os riscos gerados através da intoxicação alimentar. *Revista Desafios*,

Palmas, v. 5, n. 2, p. 30-40, 2018. Disponível em: . Acesso em 08 out. 2018.

[6] BERNANDES, N., intoxicação alimentar: Um problema de Saúde Pública. Revista Multidisciplinar e de Psicologia [online]. 2018, v. 12, n.42 Disponível em: <https://revista.pgsskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/3266> Acesso em: 18/06/2020

[7] BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Doenças transmitidas por alimentos: causas, sintomas, tratamento e prevenção. Ministério da Saúde, Brasília, DF, 2018. Disponível em: . Acesso em: 22 set. 2018.

[8] CAPUANO, D. M.; LAZZARINI, M. P. T.; JÚNIOR, E. G.; TAKAYANAGUI, O. M. Enteroparasitoses em manipuladores de alimentos do município de Ribeirão Preto - SP, Brasil, 2000. Revista Brasileira Epidemiologia, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 687-695, Dec. 2008. Disponível em . Acesso em: 08 nov. 2018.

[9] DOENÇAS TRANSMITIDAS POR ALIMENTOS: CAUSAS, SINTOMAS, TRATAMENTO E PREVENÇÃO. Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencastransmitidas-por-alimentos>. Acesso em: 05 de Maio de 2021

[10] FORSYTHE, S.J. (2002). Microbiologia da Segurança Alimentar. Brasil,rtmed. HOUGHTON, J. R.; FREWER, E.; KLEEF, V.; CHRYSOCHOIDIS, G.; KEHAGIA, O.;

[11] LASSEN, J.; PFENNING, U.; STRADA, A. (2008). The quality of food risk management in Europe: Perspectives and priorities. Food Policy, 33(1), pp. 13-26.

[12] MARINHO, G. A., Perfil Epidemiológico das Doenças Transmitidas por Alimentos e seus Fatores Causais na Região da Zona da Mata Sul de Pernambuco. A Journal of Health Sciences [online]. 2015, v.17, n.4. Disponível em: <https://revista.pgsskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/3266> Acesso em: 18 de Maio de 2021.

[13] SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Surtos de Doenças Transmitidas por Alimentos no Brasil, 2018. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/17/Apresentacao-Surtos-DTA-2018.pdf> Acesso em: 05 de Maio de 2021.

[14] TAYLOR, M. R. (2011). Will the Food Safety Modernization Act Help Prevent Outbreaks of Foodborne Illness? The New England Journal of Medicine, 18(1), pp.1-3.

[15] SEGURANÇA DOS ALIMENTOS. Biblioteca Virtual em Saúde, 2020. Disponível em: <http://bvs.saude.gov.br/component/content/article?id=3205>. Acesso em: 05 de Maio de 2021.

# Capítulo 3

## *Terapia gênica na hemofilia*

*Ana Paula Mathias*

*Catherine Bianca Oliveira do Rego*

*Eron Carlos Roberto Pinto*

**Resumo:** A hemofilia é uma doença hereditária e hemorrágica, onde afeta-se o cromossomo X, e onde é reconhecida de anormalidade ou deficiência do fator coagulante VIII e a do fator IX, o método que apresenta uma proposta, tratar a base genética das doenças, onde os procedimentos clínicos já não estão sendo muito eficazes. Objetivo desse artigo e analisar as práticas e aprendizagem da Terapia Gênica atual, os tratamentos de pacientes com hemofilia grave afetados no país, em comunidades desenvolvidas com profilaxia administrativa regular. Este artigo está amparado nas teorias do consumo sociocultural nas plataformas digitais. É adotado uma abordagem etnográfica onde procuramos um meio de aplicarmos a Terapia Gênica a um custo mais acessível aos portadores, e buscando uma nova forma de tratamento ao VETOR. Dentre as conclusões apontamos uma abordagem terapêutica onde foi usado a Terapia Gênica como um tratamento da hemofilia sendo umas das primeiras na venda, onde apresenta-se uma resposta imune.

**Palavras-Chaves:** Terapia gênica, hemofilia, vetor IX e Adeno Associado.

## 1. INTRODUÇÃO

Em 1990 foi autorizado o primeiro protocolo clínico para a aplicação da terapia gênica, documento este, que estabelece critérios para o diagnóstico de doenças e desde então, vem sendo utilizada como terapia para tratamentos de doenças genéticas, como por exemplo as monogênicas, que é quando apenas um único gene pode causar uma alteração genética. (STRAUSS B, STRAUSS E, 2015).

Nas doenças onde mais de um gene é afetado ou em doenças adquiridas, o tratamento seria utilizado para modificar as informações celulares, onde estimulam as respostas terapêuticas como a produção de enzimas, receptores e até proteínas, para inibir e estimular a resposta imune. (FRANÇA, et.al, 2018).

A Terapia Genética tem como foco doenças hereditárias e adquiridas, neste caso o tratamento visa a transferência de genes, que podem ser direcionados para doenças causadas por um único gene defeituoso como por exemplo a hemofilia. (NARDI,SILVA e TEIXEIRA 2002). Essa transferência, inclui procedimentos que visam à entrada de algum material genético em células alvo por meio dos vetores. (ARAÚJO, et.al, 2009).

A hemofilia é uma doença hereditária e hemorrágica que afeta o cromossomo X, e é caracterizada pela deficiência ou anormalidade do fator coagulante VIII (hemofilia A) e do fator IX (Hemofilia B) (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2015). O Brasil tem a segunda maior população do mundo de pacientes com hemofilia, sendo 9.122 os casos de portadores de hemofilia A e 1.801 casos de portadores de hemofilia B. Estes pacientes são atendidos por uma equipe que é responsável por visar os diagnósticos e tratamentos. (SILVA, 2015).

Por motivos éticos, os benefícios da terapia não podem ser transmitidos para descendentes, por serem considerados novos pacientes. (STRAUSS B, STRAUSS E, 2015). Este método apresenta como proposta, tratar a base genética das doenças, cujo procedimentos clínicos já não estão sendo muito eficazes.(FRANÇA, et.al, 2018).

Os organismos de transmissão são chamados de vetores, que são utilizados como um recurso para combater uma doença, eles começam a direcionar a célula com o intuito de elaborar uma nova proteína, que restaura o processo celular defeituoso, não causando nenhum efeito adverso. (STRAUSS B, STRAUSS E, 2015)

Exemplificando, os requerimentos para o vetor utilizado no tratamento de hemofilia, são diferentes dos vetores desenhados para o tratamento do câncer. No caso de hemofilia, o benefício terapêutico depende da expressão duradoura do fator de coagulação, que deve ser preservado mesmo após sucessivas divisões das células tratadas. Em contraste, o tratamento de câncer tem como alvo a morte da célula tumoral, agora a expressão permanente do gene terapêutico não é necessária e pode até ser perigosa e prejudicar as células saudáveis. (STRAUSS B, STRAUSS E, 2015).

Essa abordagem terapêutica apresentou resposta imune nos pacientes, indicando assim, que os obstáculos imunológicos ainda são uma barreira que precisa de cautela na transição de estudos pré-clínicos para ensaios clínicos, cruciais para o avanço da aplicação clínica da terapia. O objetivo é analisar a terapia gênica como uma alternativa clara de tratamento para a hemofilia, e ressaltar algumas das técnicas disponíveis para a aplicação em tratamento avaliando os problemas de segurança na eficácia desta terapia. Avaliar a aplicação e mostrar como esse ensaio clínico pode se tornar a mais importante alternativa de primeira instância para o tratamento de pacientes hemofílicos, relatando os procedimentos usados como genes saudáveis, manipulação dos fatores em carência, e seu resultado a respeito da reposição e mostrando como a técnica pode ser benéfica e bastante promissora no tratamento.

## 2. METODOLOGIA

No presente artigo de índole sistemática, integrativa e argumentativa, teve como sua finalidade utilizar pesquisas e estudos já publicados, acerca da Terapia Gênica com a possibilidade de utilizar vetores virais adeno-associados (AAV) para que o fator IX (FIX) venha se tornar uma opção de tratamento com o custo mais acessível, portanto, sendo incluído como uma nova opção de tratamento. Foi realizada a busca em duas bases bibliográficas – PubMed -SciELO. Os critérios para inclusão foram assuntos condizentes com o tema da pesquisa, além de ser utilizadas as palavras-chaves: Gene therapy, Hemophilia, Vector IX, os critérios utilizados para a exclusão dos artigos utilizados foram, assuntos abrangidos que fugiam do direcionamento do enfoque da pesquisa.

## 3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Analisaram-se bases de dados para pesquisa como Scielo e PubMed, para o resultado de cada plataforma foi necessário a utilização de filtros e palavras-chaves. Na Scielo o resultado foi de 0 artigos para as palavras-chaves (Gene Therapy, Hemophilia, Vectorix, Adeno Associated) a partir do ano de 2017 em todos os idiomas. Porém na plataforma Pubmed aplicando somente as palavras-chaves o resultado foi de 141 artigos a partir do ano de 2017 nos idiomas português e inglês. Observou-se que dos 141 artigos (PubMed) haviam temas e resumos que não se encaixavam no tema abordado, onde os conteúdos não eram compatíveis e artigos repetidos, totalizando 15 artigos incluídos onde realmente os temas condizem com as palavras-chaves e com os avanços da terapia, melhorias e desafios.

Enfatiza-se que a hemofilia (HP) é um desajuste hemorrágico em que seu resultado pode ser uma mutação nos genes f8 e f9, onde codificam os fatores da coagulação VIII (FVIII) ou IX (FIX). (ARRUDA e DOSHI, 2020). A terapia recomendada para hemofilia é profilática onde ocorre a administração com os fatores de coagulação endógenos derivados de plasma agrupados com proteína recombinante (Ohmori 2018) Essa terapia seria uma abordagem de tratamento atraente que poderia fornecer variados efeitos terapêuticos de longo prazo com um único tratamento.(Ohmori 2020)

Segundo os autores Reiss, Zhang (et.al, 2020) o tratamento padrão era substituir o fator de coagulação ausente por infusão intravenosa de uma a três vezes na semana desde a infância onde seria necessária também para uma reposição profilática, porém mesmo com as infusões os pacientes ainda apresentavam sangramento. Novos tratamentos surgiram, incluindo os de meia-vida prolongada, onde a administração é menos frequente, porém os pacientes iam depender da fabricação, fornecimento e distribuição.(Ohmori 2020)

Devido às limitações na Terapia, está sendo avaliada por seu potencial de fornecer tratamento de longo prazo, por meio do aumento da atividade do fator de coagulação endógeno. As estratégias da Terapia atualmente em vias de aprovações, tem como objetivo principal o tratamento de doenças causadas por um defeito em um único gene, como exemplo a Hemofilia. Nas últimas décadas, o desenvolvimento de novos tratamentos para a hemofilia progrediu em um ritmo muito rápido. (Miesbach, Mahoy et.al 2019).

Além disso, o autor Miesbach (2018) relata que a reposição de fator intravenoso pela injeção de plasma ou FIX ( Fator IX ), seria um tratamento caro onde nem todos os países

estariam dispostos a ter. O mesmo autor relata que a transferência de genes se destaca para o tratamento da hemofilia, pois mesmo que haja um aumento na atividade do fator da coagulação, tem como diminuir o risco de sangramento. Os problemas mais evidentes até então incluem transaminase hepática devido a uma resposta imune por capsídeo AAV e uma reação febril que pode ser causada dentro de 48 horas após a infusão do vetor, o acompanhamento após a infusão é bastante importante por vias de segurança do paciente. (KONKLEE et al. 2020)

Segundo Reiss (et.al. 2020) o primeiro ensaio de transferência de gene vírus adeno-associados (AAV) dirigido ao fígado para hemofilia usou a administração intra hepática na artéria e indicou uma segurança, porém a expressão do fator não teve uma duração, por apresentar atividade imunológica contra os antígenos causando destruição das células hepáticas e perda de expressão do fator, onde se torna um obstáculo.

Cancio (et al, 2013) apresenta que houve um surgimento de uma nova mutação no gene FIX onde foi descoberto que há uma mutação chamada "Pádua", que aumenta sua atividade catalítica e fornece vetores AAV com potência aumentada. Onde seu potencial é aumentar a eficácia funcional em pacientes em oito ou duas vezes, o que poderia diminuir a dose necessária atingindo um nível terapêutico de atividade de FIX (Cancio et al, 2013).

Pierce (2020) expõe que a transferência mediada por vetor derivado de vírus adeno-associados (AAV) está mais avançada no desenvolvimento clínico. Por este motivo os pacientes com hemofilia que possam ter qualquer histórico de anticorpos neutralizantes para FVIII ou FIX não são selecionados para o tratamento, uma vez que qualquer desenvolvimento possa inibir a terapia. A inovação de tecnologias são de extrema necessidade para reduzir o custo da produção de FVIII, assim a terapia de reposição poderia alcançar 80% dos pacientes em que não recebem o tratamento atualmente, assim podendo aumentar a eficiência da transferência do gene FVIII para que possa se tornar uma possibilidade clínica.(Joshua, 2016).

A terapia gênica é uma área fértil para a pesquisa científica e há muita esperança que se torne uma prática importante nesse novo século, representando mudanças de paradigmas na medicina. Sem dúvida, a revolução genômica também tem contribuído para que muitos genes que apresentam relação casual com determinadas doenças sejam futuramente alvo desta terapia. (Silva et al 2001).

É um ótimo proveito para o Brasil avançar para o desenvolvimento de novos meios terapêuticos, que por meios deste venham a ultrapassar desafios que possam prejudicar nos resultados benéficos desses ensaios clínicos que seriam aplicados. Portanto, dependeria também da melhor formação de profissionais da área habilitados para exercer esses ensaios clínicos, além do excelente histórico Brasileiro em termos de tecnologia, e seus avanços na medicina Mundial.(Costanzi-strauss E, strauss BE et.al 2015).

#### **4.CONCLUSÃO**

Mediante o exposto, a abordagem terapêutica usando a Terapia Gênica como primeira linha de tratamento para pacientes hemofílicos, apresentou resposta imune. Desta forma, mostrou que os obstáculos imunológicos ainda são uma barreira que precisa de bastante cautela nos estudos pré-clínicos, cruciais para alavancar ainda mais e garantir a

segurança dos ensaios e nos avanços quanto às diferentes técnicas mencionadas. Sendo assim, levando esperança de uma cura parcial ou total dos pacientes portadores de hemofilia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] arújo,no; cardoso,sv; veiga,je. Terapia Gênica - Uma Revisão de Literatura.Saúde e Amb.Rev, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Páginas ( 20 - 33 ), Julho-dezembro 2009.
- [2] arruda,vr; doshi,bs. Terapia gênica para hemofilia: fatos e dilemas no século 21; Rev Mediterr J Hematol Infect Dis ; 12, p.(1-17) Agosto, 2020.
- [3] brasil. Ministério da Saúde. Manual de Hemofilia. 2º edição, Páginas(07- 79). Brasília, 2015.
- [4] oliveira,ba; frança,es; souza,vg; vallinoto,acr; Silva,anmr. Vetores Virais para uso em terapia gênica/Viral vectors for gene therapy.Rev Pan-Amaz Saude, Belém, Pará, páginas(55 - 61),2018.
- [5] joshua I; Siner,I; Benjamin J; Jones,S; crudele,j; french,R; lee,bj; zhou,s; merricks,e .et al, Contornar o fator de aumento da furina VIII atividade biológica e melhora fenótipos de sangramento em modelos de hemofilia, Rev JCI Insight. JCI Insight. p.(1-17) Outubro, 2016.
- [6] konkle,ba; recht,m; hilger,a; Peter marks,p. A necessidade crítica de vigilância pós-comercialização em terapia genética para hemofilia, Rev Haemophilia Willey, p.(123-131), Março 2020
- [7] nardi,nb; silva,efá; teixeira,lak. Terapia Gênica/ Gene Therapy. Ciência e Saúde Coletiva, Rio Grande do Sul, Páginas (109 - 116), 2002.
- [8] ohmori,t. Avanços na terapia genética para hemofilia: base, estado atual, e perspectivas futuras, International Journal of Hematology, Japão, p.(31-41) Agosto 2018.
- [9] pierce,gf. Incerteza em uma era de terapia transformadora para hemofilia: Enfrentando as incógnitas, Rev Haemophilia Willey, p. (103-113) Março 2020.
- [10] silva,tps. Avaliação da Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hemofilias A e B atendidos na Fundação Hemominas - Minas Gerais, Brasil. Belo Horizonte, Páginas (02 - 91), 2015.
- [11] strauss,e; strauss,be. Perspectiva da terapia gênica.Rev Med, São Paulo, páginas(211 - 222), outubro-dezembro, 2015.
- [12] ulrike,mr;zhang,l;ohmori,t. Terapia genética para hemofilia - Novas iniciativas de países; Rev Wiley, p.(132-141.) Maio, 2020.
- [13] wolfgang,m; meijer,k; Coppens,m; kampmann,p; klamroth; Schutgens,r; tangelder,m. .et.al Terapia gênica com vetor de vírus adeno-associado 5-humano fator IX em adultos com hemofilia B, Rev Blood, p. (1022-1031) Março 2018.
- [14] wolfgang,m; o´mahony,b; key,ns; makris,m. Como discutir a terapia gênica para hemofilia? Uma perspectiva do paciente e do médico. Rev Wiley, p.(545-557) Abril 2019.
- [15] cancio,m; reiss,um; nathwani,a; davidoff,am; gray,jt. Desenvolvimento no tratamento da hemofilia B: foco em terapia gênica emergente, Rev The Application of Clinical Genetics, p.(91-101), outubro de 2013.

# Capítulo 4

## *Resistência bacteriana a antibióticos – pseudomonas aeruginosas*

*Kemily da Silva Dinelly*  
*Tainá Xavier Lopes*

**Resumo:** A resistência a antibióticos é uma consequência natural da adaptação da célula bacteriana a exposição a certos tipos de antibióticos. A resistência é causada por alguns fatores básicos: inativação do antibiótico diretamente na molécula bioativa por alterações químicas, geralmente promovidas por enzimas bacterianas; a modificação do alvo que leva à perda de sensibilidade ao antibiótico; mudanças na bomba de efluxo e permeabilidade externa da membrana que promovem a redução da concentração do antibiótico sem sua modificação química; transmissão do alvo - algumas bactérias se tornam insensíveis a alguns antibióticos porque são capazes de transmitir a inativação de uma determinada enzima, ou seja, os antibióticos com mecanismos de ação que envolve a inibição enzimática tornam-se inativos por não terem o alvo para atuar. A automedicação pode também ser um dos fatores que ocasionam a resistência a determinados antibióticos. A bactéria *Pseudomonas aeruginosas* destaca-se por sua ampla resistência aos diversos grupos de antimicrobianos. É um dos principais microrganismos recuperados de efluentes hospitalares. É um patógeno nasocomial frequente, responsável por infecções em diversos sítios do corpo humano, particularmente em pacientes imunocomprometidos. Pacientes hospitalizados na unidade de terapia intensiva (UTI), debilitados e que fazem o uso de ventilação mecânica apresentaram maior susceptibilidade a adquirir a bactéria e serem infectados na própria UTI.

**Palavras-chave:** Resistência bacteriana; Antibióticos; *Pseudomonas aeruginosas*; Automedicação;

## 1. INTRODUÇÃO

As infecções têm sido uma das principais causas de doença ao longo da história da humanidade. Com a introdução dos antibióticos, este problema veio a desaparecer. No entanto, os microrganismos têm vindo a desenvolver mecanismos de resistência que têm contrariado os avanços alcançados no tratamento de infecções. (Goodman & Gilman's, 2008; Katzung, 2007; Tenover, 2006).

Os primeiros antibióticos eram substâncias produzidas por diversas espécies de microrganismos que impediam o desenvolvimento de outros microrganismos. Assim o homem começou a associar os antibióticos a uma forma de tratamento das doenças infecciosas. Estes diferem uns dos outros nas suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas, no espectro e mecanismos de ação. (Goodman & Gilman's, 2008; Katzung, 2007).

Nota-se que uma das consequências mundiais é uso indiscriminado desses medicamentos, o que causa a resistência bacteriana, no qual a terapia antimicrobiana é rotineira, e as cepas multirresistentes são selecionadas e propagadas com mais facilidade, contribuindo com o aumento da mortalidade, morbidade e o prolongamento no tempo de internação, provocando o aumento nos custos do tratamento. (FURTADO; et al, 2019). Os mecanismos de resistência podem ser apresentados de duas formas: intrínsecos do microrganismo ou adquiridos por transmissão de material genético ou mutação. (Rice & Bonomo, 2005; Veiga, 1984).

A resistência acontece através de dois grandes mecanismos: mutação no loci do cromossoma ou transferência horizontal de genes, isto é, por aquisição de genes de resistência anteriormente presentes em outros microrganismos. Os genes responsáveis pela resistência contidos em plasmídeos, normalmente codificam enzimas que inativam os antibióticos ou diminuem a permeabilidade das células. Em contraste, a resistência conferida por mutações cromossomais envolve a modificação do alvo. (Neihardt, 2004).

*Pseudomonas aeruginosa* é uma bactéria gram-negativa aeróbica, não fermentadora, que se apresenta sob a forma de bastonetes isolados ou aos pares, movidos por flagelos polares. Esta espécie geralmente habita o solo, água e vegetais, e faz parte da microbiota normal do ser humano, podendo ser encontrada na pele, garganta e nas fezes de indivíduos saudáveis. Pode ser considerada oportunista, uma vez que causa doença em indivíduos imunocomprometidos (Silva, 1999; Murray et al., 2000).

A bactéria está amplamente distribuída no ambiente e é capaz de persistir por longos períodos em ambientes adversos e desenvolver resistência a agentes antimicrobianos. Além da característica intrínseca de apresentar baixo nível de sensibilidade aos antimicrobianos, diversos mecanismos de resistência têm sido identificados em *Pseudomonas aeruginosa*, como hiper-expressão de bombas de efluxo, produção de  $\beta$ -lactamases, perda ou expressão reduzida de proteínas de membrana externa. Este estudo tem por objetivo analisar a resposta imunológica do indivíduo quando ocorre a resistência ao determinado antibiótico.

## 2. METODOLOGIA

Este estudo é um estudo de revisão bibliográfica que irá utilizar as seguintes palavras chaves, resistance, bacterial, aeruginosas pseudomonas. Para obter os resultados e respostas a cerca dos casos apresentados neste trabalho, será utilizado o modelo bibliográfico através de pesquisas utilizando os seguintes bancos de dados, PubMed e Scielo, no período de 5 anos e também será feito a leitura de títulos e resumos dos artigos selecionados e ao final os trabalhos que não abordarem casos e ensaios clínicos disponibilizados por instituições hospitalares serão excluídos.

## 3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Os dados analisados nos artigos mostram que a resistência antimicrobiana tornou-se o principal problema de saúde pública no mundo, afetando todos os países, desenvolvidos ou não. Ela é uma inevitável consequência do uso indiscriminado e exacerbado de antibióticos. Por conta disso, o impacto das bactérias resistentes, e o uso indiscriminado de antibióticos no meio hospitalar é um problema mundial que vem preocupando o meio científico. (SANTOS, Neuza. 2004)

As bactérias são parte integral e inseparável do ambiente onde vivemos. Elas são encontradas em qualquer lugar, revestem a pele, as mucosas e cobrem o trato intestinal dos homens e também dos animais. Porque as bactérias tem um curto tempo de geração, minutos ou horas, elas podem responder em uma velocidade rápida as mudanças do ambiente. Assim, quando os antibióticos são introduzidos no ambiente, a mesma responde tornando-se resistentes àquelas drogas. (SANTOS, Neuza. 2004)

O uso indiscriminado de antibióticos, sem uma prescrição médica, pode alterar a resistência das bactérias que causam doenças e tornar o medicamento ineficaz. Além de dificultar o tratamento, também pode afetar e modificar outras bactérias que ajudam nosso organismo a funcionar corretamente. O fato das bactérias se tornarem resistentes ao antibiótico é normal e esperado em tratamentos médicos. Mas a maneira com que as pessoas usam esses antibióticos, de forma indiscriminada faz com que acelere o tempo em que estas bactérias levariam para se tornarem resistentes.

A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* é um dos principais microrganismos recuperados de efluentes hospitalares. É um patógeno nosocomial frequente, responsável por infecções em diversos sítios do corpo humano, particularmente em pacientes imunocomprometidos. Está amplamente distribuída no ambiente e é capaz de persistir por longos períodos em ambientes adversos e desenvolver resistência a agentes antimicrobianos. Além da característica intrínseca de apresentar baixo nível de sensibilidade aos antimicrobianos, diversos mecanismos de resistência têm sido identificados em *Pseudomonas aeruginosa*, como hiper-expressão de bombas de efluxo, produção de  $\beta$ -lactamases, perda ou expressão reduzida de proteínas de membrana externa. Frequentemente, isolados de *Pseudomonas aeruginosa* apresentam um amplo espectro de resistência, podendo ser resistentes a diferentes classes de agentes antimicrobianos. Por estas razões, as infecções causadas por cepas de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes estabelecem um substancial desafio para a terapia antimicrobiana. (FUENTEFRÍA, Daiane et al. 2008).

A susceptibilidade da *P. aeruginosa* aos antimicrobianos vem sendo relatada em artigos publicados no Brasil e em outros países, destacando-se a diminuição de sensibilidade aos antibióticos de maior espectro de ação como os carbapenêmicos e as cefalosporinas anti-pseudomonas. Entre as mutações que levam o aumento da resistência, a produção de enzimas beta-lactamases e metallo-beta-lactamases são as de maior importância e ocorrem em pacientes com maior tempo internação e uso prévio de antimicrobianos. Outra característica marcante e preocupante desta bactéria, é a resistência cruzada aos antimicrobianos, que resulta da co-resistência, ou seja, da presença de múltiplos mecanismos de resistência em um único hospedeiro levando à resistência a inúmeros fármacos. (DE FIGUEIREDO, Eduardo et al. 2007).

Sua ampla resistência aos diversos grupos de antimicrobianos garante a este microrganismo um papel de destaque entre as bactérias mais prevalentes quando se estiver falando da infecção nosocomial. Pode infectar qualquer região do corpo em um paciente susceptível, podendo causar infecções de pele em queimados e neonatos, oculares, em feridas, ossos e articulações, no trato urinário e, mais frequentemente, infecções do trato respiratório, ou ainda em qualquer região onde os processos de defesa do organismo estejam debilitados. Dessa forma, pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) são particularmente mais susceptíveis a infecções pela *P. aeruginosa*. Esta bactéria pode espalhar facilmente em ambientes hospitalares, além de ser resistente a desinfetantes químicos e antissépticos. (PIRES, Eduardo et al. 2009).

A bactéria mais isolada de secreções diversas do Hospital das Clínicas de Pernambuco foi *P. aeruginosa*, seguida de *S. aureus*. Lisboa et al., realizando um estudo de prevalência em 16 unidades de terapia intensiva do Estado do Rio Grande do Sul, determinaram que 122 pacientes estavam infectados e 51(29%) desses adquiriram a infecção na própria UTI. Os microrganismos mais relatados foram o *S. aureus* (42%) e a *P. aeruginosa* (31%).

A *P. aeruginosa* é um patógeno substancialmente oportunista e o indivíduo hospitalizado encontra-se debilitado não só pela condição do mesmo, mas também por fatores hospitalares como ventilação mecânica, medicações e a própria condição emocional de internação. A superfície do trato respiratório é protegida por uma malha de muco rica em fibronectina, para colonizá-lo a *P. aeruginosa* libera proteases que quebram aquela estrutura expondo os receptores onde as fímbrias podem se ligar. Tecidos danificados ou irritados por uma virose, por exemplo, facilitam o processo de colonização e esse mecanismo recebe o nome de aderência oportunista.

As opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por *P. aeruginosa* são limitadas e incluem penicilinas com atividade antipseudomonas, cefalosporinas de amplo espectro, monobactâmico, carbapenêmicos, e fluoroquinolonas, particularmente a ciprofloxacina. Para amostras multirresistentes, incluindo aos carbapenêmicos, a única opção terapêutica disponível tem sido as polimixinas (colistina e polimixina B). Apesar de raros já existem relatos de amostras também resistentes a esses antimicrobianos. (FERNANDES, Thais et al. 2010)

#### 4. CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise de que a resistência bacteriana ao antibiótico tem se apresentado como um problema na saúde do mundo. Várias bactérias têm se adaptado aos mecanismos de ação de certos antibióticos, isso tem feito com que tratamentos de doenças venham a estar mudando com constância, pois as bactérias se tornam resistentes aos antibióticos utilizados no tratamento.

A bactéria *Pseudomonas aeruginosa* se mostrou uma das principais no quesito resistência podendo desenvolver resistência a antibióticos por meio de uma série de mecanismos, incluindo a expressão de uma beta-lactamase de espectro estendido ou bombas de efluxo e regulação negativa das porinas da membrana externa. Acredita-se que a multirresistência em *P. aeruginosa* seja secundária às bombas de efluxo na superfície bacteriana.

O estudo mostrou que pacientes que estão em UTI com o uso de ventilação mecânica estão mais susceptíveis a contrair a bactéria. Pesquisas estão sendo feitas para assim encontrar uma forma de diminuir os números de pacientes infectados pela bactéria se torne resistente ao medicamento que está sendo administrado em seu tratamento.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Fernandes, Thais; Pereira, Carlos; Petrili, Antonio; Pignatari, Antônio. Caracterização Molecular De *Pseudomonas Aeruginosa* Resistentes a Carbapenêmicos e Produtoras De De Metalo- $\beta$ -Lactamase Isoladas Em Hemoculturas De Crianças e Adolescentes Com Câncer. Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical, Agosto De 2010.
- [2] Fuentefria, Daiane; Ferreira, Alessandra; Graf, Tiago; Corção, Gertrudes. *Pseudomonas Aeruginosa*: Disseminação De Resistência Antimicrobiana Em Efluente Hospitalar e Água Superficial. Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical, Outubro De 2008.
- [3] De Figueiredo, Eduardo; Ramos, Heloisa; Maciel, Maria; Vilar, Maria; Loureiro, Noel; Pereira, Rodrigo. *Pseudomonas Aeruginosa*: Frequência De Resistência a Múltiplos Fármacos e Resistência Cruzada Entre Antimicrobianos No Recife/Pe. Revista Brasileira De Terapia Intensiva, Dezembro De 2007.
- [4] Pires, Eduardo; Júnior, Valdemir; Lopes, Ana; Veras, Dyana; Leite, Larissa; Maciel, Maria. Análise Epidemiológica De Isolados Clínicos De *Pseudomonas Aeruginosa* Provenientes De Hospital Universitário. Revista Brasileira De Terapia Intensiva, Dezembro De 2009.
- [5] Santos, Neuza. a Resistência Bacteriana No Contexto Da Infecção Hospitalar. 2004.
- [6] Neves, Patrícia; Mamizuka, Elsa; Levy, Carlos; Lincopan, Nilton. *Pseudomonas Aeruginosas* Multirresistentes: Um Problema Endêmico No Brasil. Jornal Brasileiro De Patologia e Medicina Laboratorial, Agosto De 2011.
- [7] Goodman & Gilman's. (2008). Manual Of Pharmacology And Therapeutics. Nova

Iorque: Mcgraw Hill. Katzung, b. (2007). Farmacologia Básica e Clínica (10a Ed.). Brasil: Mcgraw Hill. Tenover, f. (2006). Mechanisms Of Antimicrobial Resistance In Bacteria. The American Journal Of Medicine. 119(6a), s3-s9.

[8] Goodman & Gilman's. (2008). Manual Of Pharmacology And Therapeutics. Nova Iorque: Mcgraw Hill. Katzung, b. (2007). Farmacologia Básica e Clínica (10a Ed.). Brasil: Mcgraw Hill.

[9] Rice, l., Bonomo, r. (2005). Genetic And Biochemical Mechanisms Of Bacterial. Em Victor Lorian, m. d. (Eds), Antibiotics In Laboratory Medicine (5a Ed., Pp. 441-476). Nova Iorque. Veiga. (1984). Os Antibióticos Na Prática Clínica. Lisboa: Infecon.

[10] Neihardt, f. (2004). Bacterial Genetics. Em Mcgraw Hill (Eds.), Sherris Medical Microbiology - An Introduction To Infectious Diseases (4a Ed., Pp. 53 - 74). Nova Iorque.

# Capítulo 5

## *Estudo da água potável da bacia do Rio Guandu – RJ – Brasil*

*Maria Iolanda Monteiro do Nascimento Bandeira<sup>1</sup>*  
*Raquel do Nascimento Bandeira<sup>2</sup>*

**Resumo:** O Rio Guandu é o maior manancial do estado do Rio de Janeiro, sendo a principal origem de suprimento de água, atualmente ele vem apresentando degradações devido ao despejo de esgotos residenciais, pluviais provenientes das indústrias, e dejetos na área. As correntes d'água que passam pelo manancial chega à Estação de Tratamento de Água do Guandu (ETA Guandu) suja e imprópria para consumo, passando por diferentes formas de tratamentos, tornando-a límpida e pura para distribuição e consumo da população. Em 2020 reclamações começaram a surgir sobre a presença de turbidez, gosto e cheiro de terra, proveniente do aparecimento de cianotoxinas, geosmina e 2MIB na água tratada, ocasionando doenças na população devido ao consumo. Para amenizar o aparecimento de algas produtoras de geosmina e 2MIB, visto que proliferam em charco e climas quentes, foram realizados alguns tratamentos na ETA, usando carvão ativado, argila ionicamente modificada no manancial, assim como um novo sistema de bombeamento, para assim cumprir a lei de padrão para potabilidade. Dados atuais do início de janeiro de 2021 indica que continua a apresentar os padrões de não conformidade conforme a portaria de consolidação nº5, do MS.

**Palavras chaves:** Bacia do Rio Guandu; Cianotoxina; Geosmina e 2MIB; Tratamentos.

---

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário FAMETRO

<sup>2</sup> Graduanda do Curso de Bacharelado em Biomedicina do Centro Universitário FAMETRO

## 1. INTRODUÇÃO

A Bacia do Rio Guandu, composta pelos rios Guandu, Guarda e Guandu- Mirim, está localizada a oeste da Bacia de Guanabara e colabora para a Baía de Sepetiba. Sua extensão ocupa uma área de 3.600 km<sup>2</sup> e cobre 15 municípios: Rio de Janeiro, Engenheiro Paulo de Frontin, Seropédica, Nova Iguaçu, Barra, Itaguaí, Paracambi, Mendes, Japeri, Miguel Pereira, Piraí, Queimados, Rio Claro, Mangaratiba, Vassouras e Barra do Piraí, com uma população aproximada de 1 milhão de habitantes. (TUBBS et al, 2012) 18

A cidade do RJ fornece água para 9 milhões de cidadãos. Devido à ocupação humana, atividades de mineração e agricultura, o rio é atualmente afetado por graves problemas ambientais, como poluição de esgotos através de seus afluentes, mineração ilegal de areais e remoção da cobertura vegetal (SALAMENE et al, 2011) 16

Por consequência ele é afetado por águas externas dos seus afluentes, e areais que apresentam turbidez, devido ao transporte de sedimentos em enlevação, que afeta no processo de limpeza da água da ETA e acaba exigindo maiores custos. O balanço anual da CEDAE mostra que o valor gasto é o maior “item” do orçamento. (TUBBS, 2012)18

A ETA guandu foi inaugurada em 1955, sendo a maior estação do mundo, que está localizada ao lado da rodovia BR 465, em Nova Iguaçu, capaz de suportar 43 m<sup>3</sup>/s, sendo ela responsável pelo abastecimento de 85% da metrópole e cerca de 70% dos municípios da Baixada Fluminense (BRITTO et al, 2016)2

Segundo os dados do Sistema Único de Informação em Saúde (SNIS, 2019) divulgados em fevereiro de 2019, mas com base em 2018, cada morador carioca consome em média 328,22 dm<sup>3</sup> de água potável por dia. Segundo dados do Instituto (IBGE, 2019), se tem uma população estimada de 6.718.903 milhões, que consomem cerca 2,19 bilhões por dia, apenas na capital. (LOPES,2020)13

A água tratada até chegar à torneira de cada cidadão, ela passa por um longo processo, que pode levar vários dias, pois inclui certas etapas, como captação, tratamento, adução, elevação, reservação e, enfim distribuição. De essencial importância a ETA é responsável pela transformação da chamada água bruta (não tratada e não adequada para ingerir) na chamada água potável (tratada e adequada para beber). (ÁGUA BRASIL,2021)1

Para produzir água de alta qualidade, a ETA consome energia que supre uma cidade de 600 mil habitantes. Para garantir o tratamento com eficácia, é realizada uma análise diária, trimestral e semestral, incluindo os parâmetros e quantidade da análise, conforme os requisitos da legislação (LIRA, 2014)12 Para tratar grandes proporções de água, são utilizadas em média 100 toneladas de sulfato de alumínio, 100 de cloreto férrico, 15 de cloro gasoso (responsável pela desinfecção da água), 20 de cal virgem (para ajuste do pH da água), 200 kg de polieletrólitos (para a etapa de floculação). Como prevenção de cárie dentária, a água contém cerca de 7000 kg de ácido fluorsilícico. (CEDAE, 2020)4

Mesmo diante dos procedimentos realizados na água, ainda assim pode aparecer cianobactérias produzindo metabólitos como a geosmina e o 2-MIB que ocasionam odor e sabor desagradáveis, mas não implicam na saúde, porém libera metabólitos altamente tóxicos chamados cianotoxinas, os seres racionais são expostos a ela através da ingestão,

ocasionando algumas complicações como os efeitos psicossomáticos. (MARTINS, 2021)<sup>14</sup> Após a adversidade em 2020, a CEDAE implementou o uso de carvão ativado como tratamento. Pois ele tem por função absorver seletivamente impurezas de fontes orgânicas, se a carga for elevada, o tratamento pode não atingir o efeito esperado (MICRO, 2021)<sup>15</sup>

Em decorrência dos achados de geosmina e cianotoxinas na Bacia do Rio Guandu e seus afluentes, apresentando turbidez, gosto e cheiro de terra, é de importância e tem como finalidade fazer mais estudos para melhoria da qualidade da água, visto que seu consumo está implicando diretamente na saúde. Este estudo visa analisar dados de monitoramento da Bacia do Rio Guandu na cidade do Rio de Janeiro no período de 2020, avaliar a qualidade da água potável para o consumo, identificar os compostos presentes na água e suas implicações e discutir sobre os tratamentos que a CEDAE está realizando para a melhoria da água.

## **2. METODOLOGIA**

Este trabalho tem o intuito de identificar a resultância acerca da problematização apresentada na água do Guandu, será utilizado o procedimento de revisão bibliográfica, através de pesquisas utilizando como base de dados Scielo, CEDAE, Fiocruz e INEA para traçar uma linha metodológica que auxilia para a compreensão do tema abordado. Após os dados coletados, através dos sites acima se pode verificar a incidência de critérios e conceitos através das palavras chaves que refletem as maiores preocupações ou problemas selecionados e enfrentados pela população carioca.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### **3.1 LOCALIZAÇÃO DO RIO GUANDU**

Este rio percorre uma área de 1.395 km<sup>2</sup>, formada pelo rio Ribeirão das Lajes, que após se fundir com o rio Santana, passa a ser denominado Rio Guandu. Seus principais afluentes são os Rios Ribeirão das Lajes, Santana e Queimados, tendo como afluentes menores os Rios São Pedro, Ipiranga e Poços. Todo o seu percurso, até a foz do rio, totaliza 48 quilômetros de extensão e despeja na Baía de Sepetiba. (KLIGERMAN et al,2021)<sup>10</sup> Sua estrutura natural era de pequeno volume, sem capacidade de distribuição para a capital. Em 1950, com o intuito de gerar energia elétrica, as águas do Rio Paraíba do Sul e do Rio Pirai foram transferidas para esta bacia, aumentando assim sua vazão. (BRITTO et al,2016)<sup>2</sup>

Sua transposição foi realizada da seguinte forma: foi construído um bloqueio para captar água em Santa Cecília, que bombeia água até chegar em Pirai, onde outra barreira impede seu percurso normal invertendo seu fluxo de origem do rio. O rio Paraíba juntamente ao rio Pirai, é novamente bombeada por 35 metros até o tanque de Vigário. A começar deste percurso, há uma queda de 310 m e 303 m, gerando energia nas usinas de Fontes e Nilo Peçanha. Toda água gerada de utilização para energia vai para a reserva de Ponte Coberta, logo após há um novo proveito energético para usina de Pereira Passos. (CEDAE,2021)<sup>7</sup>

Desde a usina Pereira Passos começa o rio Ribeirão das Lages, que ao encontrar-se com o rio Santana, em Paracambi, denomina-se rio Guandu. Na sua trajetória final reconhecido como canal de São Francisco. Cortando 8 municípios: Itaguaí, Japeri, Nova Iguaçu, Piraí, Paracambi, Queimados, Rio de Janeiro e Seropédica e despeja na baía de Sepetiba. Após 43 km de percurso do rio, a água é coletada para tratamento no Município de Nova Iguaçu. (CEDAE,2021)7

### **3.2 DA CAPITAÇÃO AO TRATAMENTO E ABASTECIMENTO NO ETA GUANDU**

A ETA pertence a CEDAE (companhia Estadual de Águas e Esgotos) que foi criada no dia 1º de agosto em 1975, com a junção das Empresas: CEDAG (Águas do Estado da Guanabara), ESAG (Empresa de Saneamento da Guanabara) e da SANERJ (Companhia de Saneamento do Estado do Rio de Janeiro). (CEDAE,2021)8

### **3.3 CAPTAÇÃO**

A água suja do manancial, é ejetada por duas entradas de túneis com 270 m de comprimento por gravidade, até aos desarenadores. Nestes canais, a seção transversal é bastante aumentada e a velocidade é bastante reduzida, resultando no assentamento de sedimentos pesados especialmente de areia do manancial. O removedor de areais antigo do baixo recalque do Guandu (BRG), são constituídos por quatro passagens, e o novo é composto por duas passagens. (CEDAE,2021)7

Em seguida, segue para o poço de sucção das elevatórias e outro sistema de grade protege a bomba. As bombas denominadas BRG e Novo Baixo Recalque do Guandu (NBRG), possuem 22 grupos de bombas, 17 de 2,5 m<sup>3</sup> e 5 com 3,5 m<sup>3</sup> por segundo. Esses elevadores geram energia suficiente no duto de aço com 3 km de percurso para transportar a água bruta até ao local de repouso para ser tratada. (INEA,2021)9

### **3.4 ETAPAS PARA TRATAMENTO**

Na caixa de tranquilização, ocorre os seguintes passos de tratamento:

- 1 – Coagulação Química: É adicionado o sulfato de alumínio e/ou cloreto férrico, um produto químico que aglutina as partículas mais finas contidas na água;
- 2 – Floculação: Neste passo, a agitação é controlada para ajudar na aglutinação das partículas e formar flocos, tornando-as mais pesadas para a próxima etapa;
- 3 – Decantação: Após se agruparem em partículas maiores, com a sedimentação dos flocos, que ficam pesados, assentam nos decantadores, formando uma camada de lodo. Através de raspadores de fundo e de descargas hidráulicas, o lodo é retirado do fundo do decantador;
- 4 – Filtração: É retirada as partículas finas que ainda possam estar presentes. A água passa por uma filtragem que, geralmente, é feita de areia e/ou carvão antracitoso;
- 5 – Desinfecção: É utilizado o cloro, para eliminar bactérias ainda presentes que causam

doenças;

6 – Fluoretação: Aplicação de sal de flúor, não faz parte do processo, porém é recomendado pelo MS (Ministério da saúde) para auxílio no combate a cárie dentária;

7 – Correção de PH: É adicionado cal hidratada ou cal virgem, tornando-a próximo ao PH neutro (7,0). Evitando assim a corrosão das tubulações (que ocorre quando o PH é baixo, tornando a água ácida) e as incrustações (que ocorre quando o PH é alto, tornando a água alcalina). (CEDAE,2021)<sup>3</sup>

### 3.5 DISTRIBUIÇÃO PARA CONSUMO

A água pura sai do ETA Guandu por dois subsistemas: Marapicu e Lameirão. O de Marapicu, é bombeada por três elevadores de forte compressão denominados ARG (Planalto do Guandu), NARG (Planalto do Guandu) e NEZR (Elevação da Área Rural) até a reserva de Marapicu, com armazenamento de 50%, sendo bombeada para este reservatório. Dela, seis dutos levam água para as regiões norte, sul, leste e oeste. (INEA, 2021)<sup>9</sup>

No Lameirão, a distribuição é alimentada por gravidade, por um canal seguro, até o elevador do Lameirão, localizado no bairro de Santíssimo. Este elevador subterrâneo possui sete conjuntos motobombas, cinco com vazão de 4,6 m<sup>3</sup> e dois com vazão de 2,3 m<sup>3</sup> por segundo. O bombeamento da água ocorre através de dois dutos (túneis verticais) feitos na rocha até o início do túnel. Desde então, volta a ser impulsionada pela gravidade, abastecendo mais de 32 quilômetros dos blocos oeste, norte, centro e sul da capital, além de Nilópolis na Baixada Fluminense. (CEDAE,2021)<sup>6</sup>

### 3.6 RIOS QUE DEGRADAM A BACIA DO GUANDU

Os esgotamentos domésticos, vazamentos industriais e resíduos sólidos na rede hidrográfica dos rios Cabuçu, Ipiranga, Poços e Queimados tem causado elevados e crescentes índices de poluição. O problema ocorre há mais de duas décadas e vem se agravando, tendo em vista que o crescimento urbano e industrial ocorre sem planejamento territorial adequado às normas ambientais. (KLIGERMAN et al,2021)<sup>10</sup>

O Rio Guandu vem sofrendo poluição de seus afluentes sem rede de esgotamento, sendo importante que o provimento de água seja incluído para a compreensão desde a distribuição até o domicílio, considerando o ponto de vista da justiça ambiental, direitos humanos e promoção da saúde e dos bens públicos. (LEONEL et al,2020)<sup>11</sup>

### 3.7 CIANOTOXINA, GEOSMINA E 2MIB

Mal gosto e cheiro desagradável nas torneiras, foi o problema enfrentado pela grande produtora de abastecimento CEDAE, demora de resoluções, investigações sobre às substâncias presentes na água, reclamações dos consumidores rondam o processo que abrange a maior fornecedora de despoluição, ETA Guandu. (TAVARES,2020)<sup>18</sup>

Em decorrência desses acontecimentos uma execução de busca de achados se iniciou, a fim de obter resultados. Os principais causadores do problema enfrentado pela concessionária produtora de água foi o surgimento de metabólitos odíferos, como 2 Metilisoborneol (2MIB) e geosmina, por cianobactérias que causam gosto e odor nas águas, assim prejudicando a sua distribuição. (MARTINS et al, 2021)<sup>14</sup>

A água impura sem condições de uso proveniente dos mananciais completamente eutrofizadas, consequência devido à escassez de sanidade por toda extensão do Rio. Além de luz, calor ocasionado pelo verão e pouco movimento nas águas favorece o crescimento de algas e microrganismos. (MARTINS et al,2021)<sup>14</sup>

### **3.8 DOENÇAS OCASIONADAS PELA INGESTÃO DA ÁGUA**

Diante da água apresentar irregularidades para uso, ela tem ocasionado doenças na população, o não investimento em esgoto doméstico tem levado ao aumento significativo de enfermidades como hepatite A, vermes, diarreia e leptospirose, que geralmente afetam pessoas de classe baixa. No começo do mês de 2020, o aparecimento de geosmina, apresentou um aumento significativo de diarreia e náusea em pessoas que consumiram a água distribuída pela CEDAE. Conforme a empresa distribuidora de água declarou que tal substância não apresentaria risco nenhum à saúde caso fosse ingerida, mas dados obtidos das clínicas de saúde, conhecidas como UPAS indicaram que houve muitos casos de gastroenterites, vômitos e aumento nos casos de diarreia. Além de complicações como Efeitos psicossomáticos (efeitos físicos no corpo, devido a desestabilidade emocional), levando a ter dores de cabeça, estresse e náuseas (KLIGERMAN et al,2021)<sup>10</sup>

### **3.9 TRATAMENTOS REALIZADOS PARA MELHORIA DA ÁGUA**

Conforme a Portaria de Consolidação nº 5, anexo XX do MS estipula o controle da vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. (CEDAE,2020)<sup>4</sup>

Para dar início ao processo o tratamento primário deve ocorrer através das fossas sépticas para evitar assim a poluição na margem ribeira, instalação de caixas de gordura para não ser despejado em natura no Rio, sumidouros para fazer a absorção da água evitando que ela contamine o solo, que podem levar a várias categorias de doenças. (CEDAE,2021)<sup>3</sup>

Na entrada do ano de 2020, começou altas concentrações perceptíveis de Geosmina e 2 MIB, tanto no manancial, quanto na saída da ETA, então nesse período se iniciou uma contestação dos moradores, dando início ao tratamento, usando carvão ativado dentro do tanque de entrada e a aplicabilidade de argila ionicamente modificada no manancial tendo uma pequena parcela de redução. (MARTINS et al, 2021)<sup>14</sup>

Em 2021 com o problema ainda não resolvido no dia 07 do mês de abril houve um novo sistema de bombeamento do Rio Guandu para a Lagoa Grande, onde será implantado bombas antes da água ser captada, que irá renovar o fluído reduzindo a geosmina e 2 MIB ocasionado pela elevação de algas, esperando-se que a CEDAE possa conter a proliferação de algas. Porém a resolução definida para esta problemática de

geosmina e 2 MIB será com uma obra de proteção na ETA, que tem data para licitação: 1 de junho em 2021 que construirá uma represa para impedir que as águas do Rio queimados, Ipiranga e poços se misturem ao Rio Guandu e tem duração prevista para 24 meses. (CEDAE,2021)<sup>5</sup>

### 3.10 ÁGUA POTÁVEL ATUALMENTE

Dados atuais mostraram que continuou a apresentar a situação de não conformidade com a portaria, apresentando gosto e odor, ocasionando desconfiança a população sobre a propriedade da água distribuída, aumentando a compra pela água mineral pelas pessoas de alta renda, já as de baixo rendimento diminuir a ingestão de água nos dias de não conformidade. (MARTINS et al, 2021)<sup>14</sup>

## 4. CONCLUSÃO

A precariedade de saneamentos, ocasionaram um quadro grave de contaminação nas águas brutas do manancial, sendo necessário passar por uma rede de tratamento chamada ETA Guandu, diante disso o tratamento que era realizado ha anos atrás não está mais suprindo os padrões de uma água apropriada para consumo.

Segundo o estudo e informações coletadas através da CEDAE, implantaram diferentes formas de tratamentos, para obter resultados na anulação de microrganismos como geosmina e 2 MIB na água distribuída, que leva a inúmeros casos de doenças devido ao consumo. A última tentativa de tomada e definitiva para estabilidade da água será construído uma represa que impedirá que alguns Rios se misturem ao Rio Guandu que tem uma data para licitação: 1 de junho de 2021 e tem previsão para 24 meses de obra.

Por fim, ainda neste ano de 2021 iremos fechar esse estudo com o mesmo problema que agrava as águas do Rio Guandu, esperando que essa obra de intervenção licitada resolva essa contaminação nas águas, pois os Rios que serão represados são os que mais contaminam o Rio Guandu por falta de investimento na sanidade pública, certo de que futuramente a distribuição da água potável seja de uso adequado para a população carioca.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ÁGUA BRASIL, Sistema de avaliação da qualidade da água, saúde e saneamento. Glossário Saneamento e Meio Ambiente, 2021. Disponível em: <https://www.aguabrasil.icict.fiocruz.br/index.php?pag=sane>. Acesso em: 23/05/2021
- [2] BRITTO, Ana Lúcia; JONHSSON, Rosa Maria Formiga; CARNEIRO, Paulo Roberto Ferreira. Abastecimento público e escassez hidrossocial na Metrópole do Rio de Janeiro. Ambiente & Sociedade. São Paulo v. XIX, n. 1 n p. 185-208 n jan.-mar. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-4422ASOC150159R1V1912016>. Acesso em: 23/05/2021
- [3] CEDAE. Como funcionam, tratamento de água e esgoto. Rio de Janeiro. Disponível em: [https://cedae.com.br\\_funcionam](https://cedae.com.br_funcionam). Acesso em:20/10/2021

- [4] CEDAE. Informativo anual sobre a qualidade da água distribuída para a população do estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: 2020
- [5] CEDAE. Notícias, CEDAE inicia renovação de água da lagoa próxima a ETA Guandu. Rio de Janeiro, 06/04/2021. Disponível em: <https://cedae.com.br/noticias/detalhe/cedae-inicia-renovacao-de-agua-da-lagoa-proxima-a-eta-guandu/id/833>. Acesso em: 29/10/2021
- [6] CEDAE. Elevatória do lameirão, 2021. Rio de Janeiro. Disponível em: [https://cedae.com.br/elevatoria\\_lameirao](https://cedae.com.br/elevatoria_lameirao). Acesso em: 02/11/2021
- [7] CEDAE. GUANDU, 2021. Rio de Janeiro. Disponível em: [https://www.cedae.com.br/portals/0/livreto\\_guandu.pdf](https://www.cedae.com.br/portals/0/livreto_guandu.pdf). Acesso em: 29/10/2021
- [8] CEDAE. Apresentação, 2021. Rio de Janeiro. Disponível em: <https://cedae.com.br/apresentacao>. Acesso em: 29/10/2021
- [9] INEA. Sistema de abastecimento público de água. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.inea.rj.gov.br/ar-agua-e-solo/seeguranca-hidrica/sistemas-de-abastecimento/guandu-lages-acari/>. Acesso em: 02/11/2021
- [10] KLIGERMAN, Debora Cynamon; SANCARINI, Sandra Novellino; NOGUEIRA, Joseli Maria Rocha. Caminhos para viabilização da convergência de interesses na despoluição do Rio Guandu, Rio de Janeiro, Brasil. Caderno de saúde pública. v. 37, p. e00234420, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/yHJkCHFkQRVQxgz4DzyFRp/?lang=pt>. Acesso em: 20/10/2021
- [11] LEONEL, Filipe; LANG, Pamela. Fiocruz participa de vistoria na estação do Guandu, 15/01/2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-participa-de-vistoria-na-estacao-do-guandu>. Acesso em: 20/10/2021
- [12] LIRA, Osman de Oliveira. Manual de controle da qualidade da água para técnicos que trabalham em ETAS. 1ª Edição. Brasília: FUNASA, fundação nacional de saúde, 2014
- [13] LOPES, Eduardo Amim Mota; FERNANDES, Fatima Maria Monteiro; NÓBREGA, Marcelo de Jesus Rodrigues. IJDRI international Journal of Development Researc. Tratamento convencional de águas para abastecimento público da cidade do Rio de Janeiro: Poluição e crise hídrica no fornecimento. Rio de Janeiro, junho de 2020, pg 36626
- [14] MARTINS, Adriana Sotero; CARVAJAL, Elvira; SANTOS, José Augusto Albuquerque; MOURA, Priscila Gonçalves; HANDAM, Natasha Berendonk; KOTOWSKY, Nelson Peixoto Filho; JARDIM, Rodrigo. Eventos atrelados a Geosmina e 2-metilisoborneol (2-MIB) em Manancial de Abastecimento do Estado do Rio de Janeiro, Brasil: estudo de caso. Ciências da saúde. 08/04/2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2091>. Acesso em: 23/05/2021
- [15] MICRO AMBIENTAL, Análises de Água Notícias. Entenda o problema da Geosminana água de consumo do RJ, 2021. Disponível em: <https://microambiental.com.br/analises-de-agua/entenda-o-problema-da-geosmina-na-agua-de-consumo-do-rj/>. Acesso em: 24/05/2021

[16] SALAMENE, Samara; FRANCELINO, Márcio Rocha; VALCARCEL, Ricardo; LANI, João Luiz; SÁ, Mariana Médice Firme. Estratificação e caracterização ambiental da área de preservação permanente do Rio Guandu/RJ. Revista *Árvore*. Viçosa-MG, v.35, n.2, p.221-231, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-67622011000200007>. Acesso em: 11/05/2021

[17] TAVARES, Viviane. Fiocruz. Geosmina: a ponta do iceberg, 2020. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/noticias/reportagem/geosmina-a-ponta-do-iceberg>. Acesso em: 29/10/2021

[18] TUBBS, Décio filho; ANTUNES, Julio Cezar Oliveira; VETORAZZI, Janaina Silva. Bacia hidrográfica dos Rios Guandu, da Guarda Mirim e Guandu Mirim: Experiências para a gestão dos recursos hídricos. Edição Inea. Rio de Janeiro: Instituto estadual do ambiente: 2012

# Capítulo 6

## *Diagnóstico laboratorial da Leucemia Linfoide Aguda*

*Isabelly Ferreira Silva*

*Kallyandra Marly Cunha de Almeida*

*Lucas Lima de Oliveira*

**Resumo:** Nesta revisão, abordamos o diagnóstico laboratorial da leucemia linfoide aguda que consiste em explicar as técnicas laboratoriais utilizadas para diagnosticá-la, tais como: Hemograma, Mielograma, Citoquímica, Citogenética e Imunofenotipagem. Estas técnicas tem como objetivo detectar alterações precoces nos casos com suspeitas clínicas. Tendo em vista que o diagnóstico precoce é um fator essencial no tratamento e na evolução de acordo com o tipo de leucemia detectada. O prognóstico e a classificação das leucemias agudas baseiam-se, em grande parte, na análise morfológica e citoquímica das células neoplásicas. Assim, na atualidade, o diagnóstico e a classificação das leucemias agudas apoiam-se, em grande parte, nos estudos imunofenotípicos por citometria de fluxo, permitindo avançar na identificação de determinados subgrupos dificilmente classificáveis no ponto de vista morfológico.

**Palavras-Chave:** Leucemia linfoide aguda, diagnóstico laboratorial da leucemia, diagnóstico.

## 1. INTRODUÇÃO

As Leucemias são um grupo de neoplasias malignas da medula óssea (MO), caracterizada pelo aumento de células leucêmicas, resultando na insuficiência da MO e infiltração de órgãos (ILLNESSES, 2016). A leucemia linfóide aguda (LLA) destaca-se por ser a doença maligna mais prevalente na infância, correspondendo a 75% dos casos de todas as leucemias agudas em idade pediátrica (SILVA, 2009).

Sua etiologia ainda não está bem elucidada, contudo, fatores de risco incluem síndromes congênitas, neurofibromatose, anemia fanconi e radiações ionizantes, explicando menos de 10% dos casos (WIEMELS, 2012). Os mecanismos imunológicos em pacientes com LLA ainda não foram totalmente estabelecidos, entretanto, sabe-se que o desenvolvimento da doença pode estar relacionado a um transtorno imunológico (SMITH et al., 2004).

Dentre as hipóteses, encontra-se a de Leo Kinlen que sugere um papel patológico direto de uma infecção específica, supostamente viral, no desenvolvimento da LLA e a de Mel Greaves que sugere um modelo baseado no tempo de exposição e na estimulação do sistema imunológico, onde, uma mutação genética produzida no útero, originaria um clone pré-leucêmico e a partir da baixa estimulação do sistema imunológico ao nascer, frente a infecções culminaria em um estado de estresse nesse sistema despreparado, desencadeando atividades exacerbadas, como processo inflamatório, e assim aumentando as chances de desenvolver LLA (GREAVES, 2018; INABA; GREAVES; MULLIGHAN, 2016; SILVA, 2009).

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) afirmou que o número de casos novos de leucemias esperados para o Brasil, a cada ano do triênio 2020-2022, será de 5.920 casos em homens e de 4.890 casos em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,67 casos novos a cada 100 mil habitantes homens e 4,56 casos novos a cada 100 mil habitantes mulheres (AZEVEDO-SILVA; DE CAMARGO; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2010).

De acordo com o Registro de Câncer de Base Populacional (PCBP), a região Norte apresenta as maiores taxas de incidência do país, correspondendo 5 a cerca de 39% dos casos. Um estudo realizado na capital do estado do Amazonas demonstrou que a maioria dos casos de LLA foi proveniente dos municípios de Tefé e Maués. Além disso, o subtipo B (79,55%) foi predominante em relação ao subtipo T (9,01%), bem como o gênero masculino, baixo grau de escolaridade e renda (SILVA et al., 2019).

As manifestações clínicas da LLA derivam do acúmulo de clones defeituosas na medula óssea e em outros órgãos, prejudicando ou impedindo a produção das células sanguíneas normais, caracterizando assim, os primeiros sintomas da doença, descritos como fadiga, anemia, aumento de gânglios, desconforto abdominal, vômitos e dor de cabeça sugestivo de envolvimento do sistema nervoso central (INCA, 2021).

O diagnóstico e a classificação das leucemias agudas apoiam-se, em grande parte, nos estudos imunofenotípicos por citometria de fluxo, devido a falta de reprodutibilidade da análise morfológica e citoquímica e a dificuldade para classificar alguns pacientes a partir destes critérios, visto que a citometria de fluxo permite avançar na identificação de determinados subgrupos dificilmente classificáveis do ponto de vista

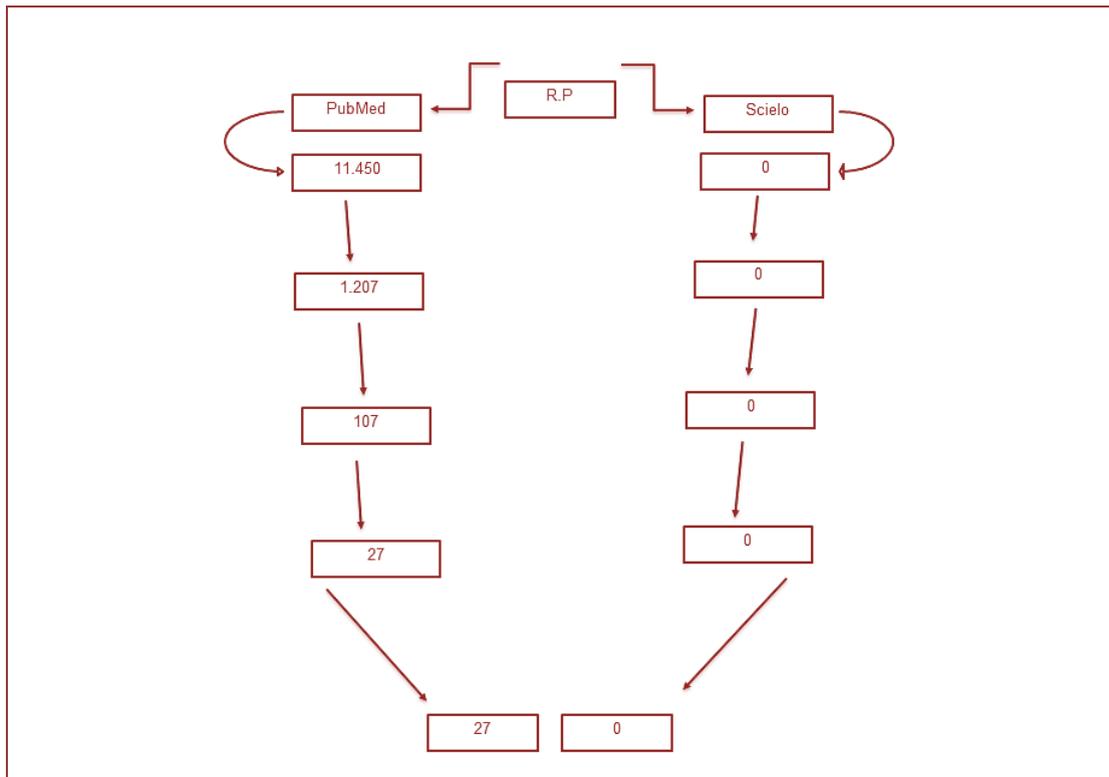
morfológico (MARQUES, 2011).

Apesar de possuir tratamento, a leucemia não possui uma cura plausível, sendo necessário um diagnóstico precoce e um tratamento rápido. Possuindo assim, o diagnóstico laboratorial que é um diferencial e conseqüentemente uma melhor compreensão da contribuição desses elementos para indicar novos alvos e novas estratégias de tratamento. Desta forma, o objetivo deste artigo será elucidar o diagnóstico laboratorial da leucemia linfóide aguda.

## 2. METODOLOGIA

Esse trabalho é um estudo de revisão bibliográfica, utilizando o banco de dados Pubmed e Scielo, contendo os critérios de inclusão que consistem em filtros de um período de 10 anos e, texto completo, como também a leitura dos resumos para a contribuição do tema, abordando O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, possuindo as seguintes palavras chaves: Leucemia linfóide aguda, Diagnóstico laboratorial da leucemia, diagnóstico.

A pesquisa incluiu artigos originais na língua inglês. Ao aplicar as palavras chaves no banco de dados Pubmed e Scielo, com as combinações: Leucemia linfóide aguda, Diagnóstico laboratorial da leucemia, diagnóstico, foram encontrados 11.450 artigos no Pubmed e 0 no Scielo. Utilizamos filtros de um período de 10 anos, e texto completo, possuindo artigos que abordassem o diagnóstico da leucemia linfóide aguda. Aplicado os filtros, os artigos caíram para 1.207, passando por uma seleção onde foi feita a leitura de todos os títulos. Restando 107 artigos, foi efetuada outra leitura de títulos e agora resumos, sendo selecionados 27 desse total que atendeu às necessidades do nosso tema.



## 3. RESULTADOS

### 3.1 CLASSIFICAÇÃO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Para a identificação das anemias, utiliza-se os critérios morfológicos estabelecidos por Romanowsky e pela coloração de Wright, Wright-Giemsa ou May-Grunwald-Giemsa. A LLA (leucemia linfóide aguda) é morfológicamente classificada pelo Friend American British (FAB) em três categorias: LLAL1, LLAL2 e LLAL3. Cada um desses subtipos tem leucopenia com características próprias. Em crianças, cerca de 85% dos Csubtipo LLAL3 (MELO et al., 2015).

Na ALL1, predominava a presença de pequenos linfócitos com núcleos muito regulares com núcleos difíceis ou ausentes e cromatina homogênea. Além disso, a relação núcleo / citoplasma é elevada, com o citoplasma exibindo basofilia baixa e vacúolos raros (MELO et al., 2015). Na LLA2, dimensão do blasto, organização da cromatina, a relação núcleo / citoplasma, vacúolo e basofilia citoplasmática são as alterações neste subtipo de LLA. O núcleo se mostra irregular, podendo ser clivado. O núcleo é numeroso e proeminente (MELO et al., 2015). No entanto, em LLAL3 a predominância é uma grande franja com um padrão de cromatina alterado. A forma do núcleo também pode variar, mas geralmente é oval. Por sua vez, os nucléolos costumam ser numerosos e proeminentes. A relação nuclear / citoplasmática é baixa e a basofilia citoplasmática é forte, além disso, a vacuolização citoplasmática é frequente.

Na LLAL3, os blastos se assemelham as células do linfoma de Burkitt (MELO et al., 2015). As LLAL3 correspondem a menos de 3% LLA em crianças e a menos de 5% em adultos. Estão associadas às alterações citogenéticas que ocasionam as translocações t(8; 1)(q2; q23) ou, menos comumente, t(2; 8)(q12; q2) ou t(8; 22)(q2; q11) (OLIVEIRA, 2015). Imunologicamente, os blastos de L3 possuem expressão de cadeia pesada de imunoglobulina de superfície e monoclonada para cadeia leve kappa ou lambda, ou seja, LLA (B IV). Casos raros podem demonstrar imunogenicidade preB (BII) ou LLA preB (BIII). Os estudos relatam uma morfologia típica da linha T L3 ou das linhas híbridas T e B (fenótipo hermafrodita). Há descrições de casos com morfologia L3 e cariótipo t(8; 1)(q2; q32), mas sem imunoglobulinas de superfície e cadeias leves kappa ou lambda (compatível com células B precursoras de LLA imunofenotípica), o que demonstra a importância e necessidade de que mesmo uma morfologia tão bem caracterizada seja avaliada segundo os critérios de análise imunofenotípica e fenotípica (OLIVEIRA, 2015).

Morfológicamente, as variantes podem aparecer em LAL, uma variante granular equivalente a LLA L2, porém os grânulos se apresentam azurófilos brutos, negativos para peroxidase. Alguns desses casos foram relatados em crianças portadoras de síndrome de Down, estando associados ao cromossomo Filadélfia (Ph), correspondendo a t(9; 22). Casos raros de LLA foram acompanhados por trombocitopenia e hipoplasia da medula. Inicialmente, pode não haver linfoblastos no sangue. Em algumas semanas, a medula se torna hiperplásica e o sangue fica particularmente leucêmico. Também há casos de LLA com eosinofilia, que desaparecem em remissão, mas podem retornar em caso de recidiva (OLIVEIRA, 2015).

### 3.2 CLASSIFICAÇÃO DA OMS

A classificação da OMS (Organização Mundial da Saúde), com base em dados imunofenotípicos, cariotípicos e de biologia molecular, permite a classificação pela linhagem B ou T. A OMS classifica todas as leucemias em células B, precursoras da leucemia de células T ou câncer de células B adulto, subtipo Lymphoma / Burkitt Leukemia (PEDROSA e LINS, 2002). As classificações da OMS, tanto a primeira quanto a revisão de 2008 (VANDMAN et al., 2009), contribuíram diretamente para esse evento, pois se baseiam principalmente em resultados genômicos e imunofenotípicos. De acordo com os novos critérios da OMS de 2008, TALL permaneceu indivisível, apenas o termo original de 2001, leucemia aguda de células T precursoras, foi substituído pelo termo leucemia linfoma linfoblástica / tumoral de células T (OLIVEIRA et al., 2016).

### 3.3 DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA)

Devido as manifestações clínicas inespecíficas e retardamento do início das alterações hematológicas, pode haver um retardo no diagnóstico da leucemia, pelo período de 2 semanas a 13 meses (OSTROV, 1993; BARBOSA et al. 2002). Portanto, as contagens sanguíneas sequenciais são indicadas para detectar alterações precoces em casos de leucemia clinicamente suspeita. Como o diagnóstico precoce é um fator crítico no tratamento e progressão da leucemia, o intuito é chamar a atenção de pediatras e reumatologistas para essa possibilidade em pacientes com artralgia e / ou dor nas extremidades, para examinar quais fatores são relevantes para orientar nosso diagnóstico (GREENBERG, 1989)

O diagnóstico e a classificação da LLA são amplamente baseados em análise morfológica e citoquímica das alterações celulares. Porém, devido à falta de critérios reprodutíveis e a dificuldade de classificar determinados pacientes, foi necessário fazer a busca de outros parâmetros. Tendo em vista atualmente, o diagnóstico e a classificação das LA (Leucemias agudas) amplamente baseados em estudos por imunofenotipagem por citometria de fluxo, permitindo o progresso na identificação de vários subtipos difíceis classificados do ponto de vista morfológico (OKADU et al., 1995).

Nos últimos anos, muitos avanços também foram feitos no campo da biologia molecular, possibilitando um melhor entendimento da doença e uma identificação mais precisa dos grupos de risco (FARIAS et al., 2004). A bioquímica da LLA também mostrou várias alterações, incluindo hiperfosfatemia e hipocalcemia por conta da alta destruição celular, aumento do ácido úrico devido ao alto metabolismo e aumento do HDL em resposta à alta produção celular (MELO e al. 2015) LCR deve ser investigado em todos casos no momento do diagnóstico, como em 5% dos pacientes com infiltração do LCR, a maioria dos quais não relacionada a sintomas neurológicos. Os sinais e sintomas incluem: cefaleia, náuseas, vômitos, coma, rigidez da nuca e outras manifestações de aumento da pressão intracraniana (PIZZO et al., 2011)

O diagnóstico e a classificação das Leucemias agudas (LAs) são um ponto a favor de uma evolução contínua, uma vez que permitir a identificação do tipo de célula envolvida na formação da leucemia, o que é fundamental, pois orienta a terapia e, em certa medida, a identificação do prognóstico (CAVALCANTI, 1997).

### 3.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Astenia (perda de força muscular), palidez, petéquias, taquicardia, equimoses, manifestações hemorrágicas como epistaxe, febre por neutropenia, dispneia por massa mediastinal, cefaleia relacionada ao sistema nervoso, hepatomegalia e dor óssea em crianças é o sintoma mais comum para o diagnóstico de LLA (MELO et al., 2015). Alguns casos de LLA correspondem à fase aguda da LMC, com sua clássica alteração citogenética presente: o cromossomo Ph1. Isso ocorre com mais frequência na LLA adulta e mostra consistentemente um pior prognóstico (TEREZINHA et al., 2003)

Certos vírus da infância frequentemente provocam uma resposta linfocitária intensa, uma pequena porcentagem de linfócitos circulantes jovens (linfoblastos e pro linfócitos) e atípicas celulares predis põem à suspeita de LLA. Quando o tumor está acentuadamente aumentado e há aumento palpável do baço associado a purpúrico (plaquetopenia), o mielograma é indicado para o diagnóstico diferencial entre reação linfocitária e LLA (TEREZINHA et al., 2003).

Além dos achados clínicos e da história do paciente, o diagnóstico de leucemia é apoiado por vários tipos de exames que podem confirmar a suspeita médica.

### 3.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- **Hemograma**

Com base no exame morfológico das células sanguíneas e da medula óssea, é encontrada uma alta porcentagem de linfócitos mais ou menos anormais. Esse exame deve ser sempre complementado pela observação das células por meio de testes de citoquímica e imunofenotipagem (VERRASTRO, 1996). Geralmente, são observados vários graus de anemia e plaquetopenia. Na maioria dos casos, há leucocitose, mas em alguns pacientes a contagem de leucócitos podem estar normal ou diminuída, com episódios de linfadenopatia.

O hemograma mostra distúrbios cromossômicos e globulares, trombocitopenia, contagem de leucócitos às vezes muito alta, mas geralmente normal ou diminuída. Os blastos são raros ou ausentes em pacientes leucêmicos, mas nos casos de leucocitose podem ser numerosos e predominantes (RIZZATTI et al., 2002). Cerca de 60% dos pacientes apresentam contagem de leucócitos superior a  $100.000 / \text{mm}^3$ . No entanto, 25% dos pacientes com LLA tinham leucócitos menores que  $4000 / \text{mm}^3$  (NAOUM, 2006), caso em que os blastos foram escassos ou ausentes (FARIAS et al. 2004). Manchas na gengiva também são observadas. Por outro lado, os indivíduos com leucopenia podem ter um número pequeno ou nenhum linfoblastos, situações descritas por alguns autores como “aleucemica” (NAOUM, 2006).

Para hemograma, cuidado extra, deve ser tomado se apenas as características morfológicas dos blastos forem descritas, como tamanho, proporção do núcleo citoplasmático, padrão cromossômico, nucléolos (se regulares e homozigotos), a maioria ou são irregulares ou clivados), padrão de coloração citoplasmática (seja leve, moderadamente basofílico ou intensamente), aspiração a vácuo (somente se presente) e presença ou ausência de grânulos azurófilos citoplasmáticos, ou no máximo sua linhagem provável (OLIVEIRA et al., 2016).

Em crianças, os hemogramas são bastante heterogêneos e as diferenças de diagnóstico estão mais relacionadas ao imunofenótipo (se B ou T) do que ao aspecto morfológico (L1 ou L2). Em geral, a LLA T apresentou maior contagem de leucócitos, em média 93.000 / mm<sup>3</sup>, em comparação à LLA B, em média 11.700 / mm<sup>3</sup> (OLIVEIRA, 2015).

- **Mielograma**

Na maioria dos pacientes com LLA, o perfil do mielograma inclui medula óssea hiperclular com forte infiltração linfoblástica (NAOUM, 2006) com substituição de espaços gordurosos normais e fator mielógeno por leucócitos, com precursores mielóides e eritróides residuais normais e reduzidos ou ausentes megacariócitos (FARIAS et al., 2004). A mielofibrose pode ocorrer em 10 a 15% dos casos. A amostra aspirada da medula óssea deve ser corado por citologia (negro do Sudão, mieloperoxidação, PAS e esterase) (SCHWARTSMANN, 1991).

O diagnóstico de LLA é baseado na demonstração de mais de 25 osteoblastos na medula óssea (FALCAO, 2002, LEE et al. 1998, MAUER, 1995). A medula é hiperclular com substituição dos espaços adiposos normais e elementos mielóides por leucócitos, com precursores mielóides e eritróides residuais de forma normal e megacariócitos diminuídos ou ausentes (LEE, et al 1998).

- **Citoquímica**

Os testes citogenéticos nas leucemias agudas correspondem a uma resposta celular específica ao rompimento de uma linha. Se algumas células forem positivas, isso serve como um critério diagnóstico para leucemia aguda para aquela cepa. Por outro lado, ser negativo não exclui o diagnóstico de leucemia para essa cepa (OLIVEIRA et al., 2016).

A citoquímica é uma técnica de coloração que tem sido amplamente utilizada como auxílio diagnóstico, a coloração usada para diferenciar a leucemia linfóide aguda (LLA). Eles são essenciais para definir os tipos que dependem de cada um desses grandes grupos. As reações de mieloperoxidase e Sudan Black são úteis para estabelecer e confirmar o diagnóstico de LMA, uma vez que os linfomas são todos negativos (LEE et al. 1998, UCKUN et al., 1998). Os linfócitos T exibem atividades paranucleares em esterases não específicas assim que são realizados em pH ácido, tendo uma atividade superior a 75% nas fosfatases ácidas (UCKUN et al., 1998).

No Teste Periódico de Ácido de Schiff (PAS), todos os linfócitos são geralmente de cor clara e na forma de anéis concêntricos de grânulos grossos ou grandes massas. Uma PAS é mais frequentemente negativo na linha T do que na linha B (LEE et al. 1998, LORENZI, 1999). Os mieloblastos podem ser positivos ou negativos; mas quando são positivos, não têm a aparência granular observada nos linfócitos (LEE et al. 1998). A fosfatase ácida é positiva em vários graus na maioria dos glóbulos brancos normais e anormais. Os linfócitos contêm pouca atividade; As células T reativas são positivas, as células B são geralmente negativas (HENRY, 1995).

Finalmente, uma mancha grossa e uma coroa para ácido de Schiff periódico (PAS) são características de linfomas; portanto, blastos PAS-positivos, quando combinados com peroxidase negativo, diagnosticam leucemia linfoblástica (LLA), mas uma resposta negativa a PAS em blastos não exclui a possibilidade de LLA (e não inclui mais o diagnóstico de LMA). Assim, a citoquímica contribui pouco para o diagnóstico da linhagem de leucemia aguda (OLIVEIRA et al. 2016).

- **Citogenética**

Certas anormalidades citogenéticas são encontradas com mais frequência na LLA. Alguns representam uma indicação de baixo risco de falha do tratamento. A linha de linfócitos em proliferação é quase sempre do tipo B, conforme evidenciado pelos marcadores CD10, CD19 e CD20 (TEREZINHA et al., 2003). Por exemplo, a hiperdiploidia é considerada um bom fator de prognóstico, embora com a normodiploidia também sejam obtidos bons resultados terapêuticos. Verificou-se que quando o número de cromossomos aumenta de 54 para 58, o resultado do tratamento é muito melhor do que nos casos em que o número é inferior a 51 em pacientes hiperdiploides (TEREZINHA et al., 2003). Cerca de 90% no total apresentam alterações no cariótipo no momento do diagnóstico (AZEVEDO, 2013).

- **Imunofenotipagem**

Para diagnosticar a leucemia aguda, três pontos básicos devem ser enfocados: Encontrar a população de interesse (blastos), caracterizar a imunofenótipo de blastos e interpretar esse imunofenótipo no contexto morfológico e clínico da classificação dos subtipos de leucemia aguda (OLIVEIRA et al., 2016).

Na década de 1970, quando as características imunológicas das células blásticas começaram a ser estudadas, os pesquisadores observaram casos de células T progenitoras imunes ou células B maduras que tinham uma resposta fraca ao tratamento quimioterápico. Vários autores propuseram uma classificação imunológica da LLA de acordo com a expressão de antígenos específicos. Inicialmente, essas leucemias podem ser classificadas em linhagens T ou B, dependendo das características imunofenotípicas dos linfócitos, que permitem detectar com grande precisão, além da linhagem celular, o grau de diferenciação em que se encontram os processos leucocitários (CAVALCANTE, 1997). A imunofenotipagem é necessária para adicionar ao diagnóstico morfológico as determinações da linhagem de LLA (B ou T) e o estágio de maturação linfoblástica (NAOUM, 2006). Também auxilia na classificação prognóstica, tratamento e investigação da doença residual mínima (MELLO, 2007). Com base em suas características imunofenotípicas durante a maturação normal, os blastos são definidos como células que se diferenciam de outras células pela expressão de marcadores imaturos (antígenos originais) (como CD34 e HLA-DR) e nenhum marcador de linha específica (OLIVEIRA et al., 2016). Além disso, os blastos geralmente têm fluorescência de CD45 fraca a moderada e têm baixo nível de detalhe ou complexidade interna.

De acordo com as diretrizes de classificação da OMS de 2008 para neoplasias hematológicas agudas (VARDIMAN et al., 2009), a determinação da porcentagem de tumores por análise imunológica de CD34+ não é recomendada como um substituto para a contagem de tumores microscopicamente morfológicos, devido à perda de expressão do CD34 em alguns casos, e a tendência à hemodiluição das amostras de medula óssea usadas para a medição em relação as primeiras amostras coletadas para formar um esfregaço de medula óssea (OLIVEIRA et al., 2016). Os blastos linfóides são subdivididos

em linfócitos B e T. Os linfoblastos B podem ser distinguidos de linfóides B mais maduras pela expressão de marcadores imaturos, como CD34+, TdT+, sem imunoglobulina de superfície, mIgM e sem CD20 em seu início (OLIVEIRA et al., 2016). Por outro lado, os blastos de células T se distinguem das células T mais maduras porque possuem marcadores imaturos, como CD34+ e TdT+. São particularmente positivos para CD3 no citoplasma (citCD3+) e negativos para CD3 na membrana (mCD3-). Dependendo de seu estágio de maturação no timo, podem ou não expressar CD1a+ (OLIVEIRA et al., 2016).

A correlação entre o perfil imunológico e a citogenética na neoplasia linfóide, ou seja, o reconhecimento de anormalidades citogenéticas de células tumorais por imunofenotipagem, tornou-se relevante, pois demonstrou excelente sensibilidade e especificidade, além de permitir a identificação mais rápida de tumores, tendo em conta a maior facilidade técnica de imunofenotipagem, em particular por citometria de fluxo. Em geral, o diagnóstico é feito quase exclusivamente por achados de imunofenotípicos (AZEVEDO, 2013).

#### 4. DISCUSSÃO

Em 1895, o médico patologista, John Hughes Bennet, na Escócia, descreveu pela primeira vez a Leucemia como uma doença relacionada ao sangue de forma completa e científica, a partir do uso da microscopia clínica. Na análise, ele observou grande quantidade de glóbulos brancos e diversidade morfológica, sendo as primeiras imagens de células do sangue de um paciente com leucemia (CRUMP et al., 2015)

As leucemias são um grupo heterogêneo de neoplasias caracterizadas pelo comprometimento funcional da célula-tronco hematopoiética. O diagnóstico e a classificação das leucemias necessitam de uma abordagem multidisciplinar, interagindo morfologia, imunofenotipagem, citogenética, citotóxica e mielograma (GREAVES, 2018).

Devido aos achados específicos e ao retardo no aparecimento de alterações hematológicas, existe a possibilidade de atraso no diagnóstico da leucemia. No entanto, ao longo do tempo, houve um desenvolvimento significativo no diagnóstico das doenças malignas do sistema hematopoiético, principalmente devido aos avanços nas áreas de imunologia, citogenética e biologia molecular. Esses avanços permitem uma melhor classificação dessas doenças, um melhor acompanhamento clínico e uma identificação dos fatores prognósticos associados a essas doenças (LORENZI, 2005).

Por meio de avanços em técnicas como imunofenotipagem, citotóxica, mielograma, hemograma e citogenética, aumentaram drasticamente a capacidade de diagnosticar alterações neoplásicas nas células progenitoras, que em muitos casos podem elucidar os mecanismos subjacentes à etiologia, patogênese, como também classificar esses tumores (QUIXABEIRA, 2008).

Portanto, o desenvolvimento de tais técnicas tem possibilitado uma contribuição no diagnóstico laboratorial de uma série de doenças que afetam o sangue e seus hemoderivados, principalmente a LLA, resultando em descobertas importantes, como a de novos genes e anormalidades. O estudo desses genes aumenta a compreensão das trajetórias críticas de transformação da leucemia, ajudando assim a melhorar o diagnóstico e a compreensão da LLA (FARIAS, 2004).

## 5. CONCLUSÃO

Com base nesta revisão da literatura, diversos testes devem ser realizados para diagnosticar a leucemia linfóide aguda. A aplicação da história médica, a verificação das condições socioeconômicas e o diagnóstico clínico podem ser critérios subjetivos para o diagnóstico de leucemia. Exames laboratoriais, hemograma, mielograma, citoquímica e classificação imunológica são os exames para a conclusão do diagnóstico. O hemograma mostra discromia e distúrbios das células sanguíneas, trombocitopenia, contagem de leucócitos, às vezes muito alta, mas geralmente normal ou diminuída. Nem todos os cânceres do sangue têm leucocitose. Cerca de 60% dos pacientes apresentam leucometria superior a  $100.000/\text{mm}^3$ , entretanto, 25% dos pacientes com LLA são leucopênicos, leucócitos abaixo de  $4.000/\text{mm}^3$ . Nos casos com leucocitose, os linfoblastos são as células predominantes e são observadas também sobras nucleares ou manchas de Gumprecht.

O diagnóstico de LLA é baseado na detecção de mais de 25 linfoblastos na medula óssea. As amostras aspiradas da medula óssea devem ser submetidas à citocoloração (negro do Sudão, mielotoxicidade, PAS e esterase). Atualmente, quase nenhuma citoquímica é utilizada, o diagnóstico é morfológico, imunológico e citogenético.

Técnicas citoquímicas são usadas para diferenciar a leucemia linfóide da leucemia não linfóide. As reações de mieloperoxidase e sudan Black são úteis para estabelecer e confirmar o diagnóstico de LMA, pois os linfócitos são todos negativos. PAS negativo foi mais comum em LLA de células T do que em B. A fosfatase ácida foi positiva em vários graus na maioria dos glóbulos brancos normais e anormais. Se dependendo da morfologia e da citoquímica, houver suspeita de compatibilidade da medula óssea com LLA, subtipo morfológico FAB LLA L1, a imunofenotipagem é proposta para identificar a sublinha B ou T e o estágio adulto. No entanto, os testes imunofenotípicos são importantes e considerados essenciais para o diagnóstico da leucemia linfoblástica aguda.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AZEVEDO, M. R. A. Hematologia básica e diagnóstico laboratorial.-5° Ed.- Rio de Janeiro: Revinter, 2013.
- [2] AZEVEDO-SILVA, F.; DE CAMARGO, B.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. Implications of infectious diseases and the adrenal hypothesis for the etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 43, n. 3, p. 226–229, 2010.
- [3] BARBOSA, C. M. P. L.; NAKAMURA, C.; TERRERI, M. T.; LEE M. L. M.; PETRILLI, A. S.; HILÁRIO, M. O. E. Manifestações músculo-esqueléticas como apresentação inicial das leucemias agudas na infância. J. Pediat, Porto Alegre, v. 78, n. 6. p. 481-484, nov./dez. 2002.
- [4] CAVALCANTI JR., GERALDO. B., MAIA, R. C; DOBBIN, J. A.; CARRICO. M. K.; HERAB. R. C.; SAVINO. W; OLIVEIRA, M. S. P. Importância da aplicação de anticorpos monoclonais no diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. Rev Bras Anal Clin, v. 29, n. 3, p. 159-67, 1997.

- [5] CRUMP C, SUNDQUIST J, SIEH W, WINKLEBY MA, SUNDQUIST K. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish national cohort. *Cancer*. 2015; 121 (7): 1040-7.
- [6] FALCAO, ROBERTO PASSETTO, EDUARDO MAGALHÃES. Leucemia linfóide aguda em adultos e crianças: características morfológicas e imunofenotípicas. *Ser Monogr. ESC Bras Hemat* v. 9, p. 25-35, 2002
- [7] FARIAS, M. G.; CASTRO, S. M. Diagnóstico Laboratorial das leucemias linfóides agudas. *Jornal Brasileiro de Patologia Médica e Laboratorial*, volume, 40, nº02, Rio de Janeiro, Brasil, 2004.
- [8] GREENBERG AS, KAZAK AE, MEADOWS AT- Psychologic functioning in 8-16 year old cancer survivors and their parents. *J Pediatr* : 1989; 114-488.
- [9] GREAVES, M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Reviews Cancer*, v. 18, n. 8, p. 471–484, 2018.
- [10] ]HENRY J.B. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. ed. 18º Editora Manole LTDA , São Paulo,1995, pág.814-816.
- [11] INCA. Leucemia. Instituto Nacional do Câncer, 2021
- [12] ILLNESSES, S. *Leukemia*. v. 43, p. 87–100, 2016.
- [13] INABA, H.; GREAVES, M.; MULLIGHAN, C. G. Acute lymphoblastic leukemia Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, v. 6736, n. March 2013, p. 2–14, 2016.
- [14] LEE, R, G.; THOMAS, C. B.; JOHN, F.; JOHN. W. A.; JOHN. N. L. Wintrobe *Hematologia clinica*. I. Ed. São Paulo : Manole, 1998
- [15] LORENZI, T. *Manual de Hematologia*. Rio de Janeiro: MEDSI , 1999
- [16] LORENZI, T.F.; D'AMICO, E.; DANIEL, M. M.; SILVEIRA, P.A.A.; BUCCHERI, V.; *Manual de Hematologia-Propedêutica e Clínica*, Ed. Medsi, São Paulo- Brasil, 2005.
- [17] MAUER, A, M. Acute lymphocytic Leukemia, In; WILLIAM, W. J. *Hematology*. 5. Ed. McGraw-Hil, Publishing company 1995.P.1004-101
- [18] MELO; SILVEIRA. *Laboratorio de hematologia : teóricas, técnicas e atlas*. 1. Ed.- RIO DE JANEIRO: Rubio, 2015.
- [19] MELLO, M. R. B. Avaliação imunofenotípica, estudo do índice de DNA e de alterações moleculares em células blásticas de pacientes portadores de leucemia linfóide aguda diagnosticados na Fundação Hemope. 2007. 68f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP.
- [20] MARQUES, P. 9o Congresso de Pós-Graduação DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS LEUCEMIAS LINFÓIDES AGUDAS. p. 2–4, 2011.
- [21] NAOUM F. A.; NAOUM P. C. *Hematologia Laboratorial - Leucócitos* 1 ed. Academia de Ciências e Tecnologia, São Jose do Rio Preto, pag.91-98. 2006,
- [22] OKUDA T, SHURTLEFF SA, VALENTINE MB, RAIMONDI SC, HEAD DR, BEHM F, CURCIO-BRINT AM, LIU Q, PUI CH, SHERR CJ. Frequent deletion of p16INK4a/MTS1 and p15INK4b/MTS2 in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, v. 9, n. 85, p. 2321-30, May 1 1995.
- [23] OLIVEIRA, R. A. G: *Hemograma como fazer e interpretar*. 2. Ed.- São Paulo, Red Publicações, 2015.

- [24] OLIVEIRA, R. A.; PEREIRA, J. BEATRIZ, B. Mielograma e imunotipagem por citometria de fluxo em hematologia: prática e interpretação -1, Ed. –Rio de Janeiro: Roca, 2016.
- [25] OSTROV BE, GOLDSMITH DP, ATHREYA BH. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukemia near the onset of disease. *J Pediatr* 1993; 122:595-8.
- [26] PEDROSA, F; LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* vol.2 no.1 Recife Jan./Apr. 2002
- [27] PIZZO PA, Poplack DG, principles and practice of pediatric oncology 6<sup>o</sup> edition, Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins; 2011
- [28] QUIXABEIRA, V. B. L.; SADDI, V. A.. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: uma revisão da literatura. *RBAC*, volume 40, Nº03, 2008.
- [29] RIZZATTI, E. G.; ZAGO, M. A. Aplicações da biologia molecular às leucemias agudas. *Ser Monog Esc Bras Hemat*, n. 9, p. 1-14, 2002.
- [30] SCHWARTSMANN. G. *Oncologia Clínica: Princípios e práticas*. 1<sup>a</sup>ed. Editora Artes Medicas Sul LTDA, Porto Alegre, 1991, pg.153-157.
- [31] SILVA-JUNIOR AL, ALVES FS, KERR MWA, XABREGAS LA, GAMA FM, et al. Acute lymphoid and myeloid leukemia in a Brazilian Amazon population: Epidemiology and predictors of comorbidity and deaths. *PLoS ONE*, v. 14, n. 8, p. 1–16, 2019.
- [32] SILVA, F. A. Avaliação epidemiológica das leucemias linfoblásticas em crianças brasileiras e implicação de infecções na sua patogênese. *Inca*, p. 1– 123, 2009.
- [33] KC SMITH, AC BATEMAN, HM FUSSELL, WM HOWELL. Cytokine gene polymorphisms and breast cancer susceptibility and prognosis. *European Journal of Immunogenetics*, v. 31, n. 4, p. 167–173, 2004.
- [34] TEREZINHA F. LORENZI, ELBIO D´AMICO MAURO MIGUEL DANIEL, PAULO AUGUSTO A. SILVEIRA, VALERIA BUCCHERI. *Manual de hematologia propedêutica e clínica*. 3<sup>o</sup> edição MEDSI, Editora Guanabara Koogan S.A . Rio de Janeiro, 2003
- [35] UCKUN, F.M.; HATTEN, K. H.; CROTTY, M. L.; SENSEL, M. G.; SATHER, H. N.; AHLGREN, L. T. SARQUIS, M. B.; BOSTROM, B.; NASHMAN, J. B. ; STEINHERZ, P. G.; GAYNON, P. S.; HEEREMA, N. clinical significance MLL-AF4 fusin transcript expression in the absence of cytogenetically detectable, t(4;11)(q<sup>2</sup>1;q<sup>2</sup>3) cromosomal translocation *Blood*, v, 3, n92 p.810-21, Aug 1 1998.
- [36] VERRASTRO, T. *Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica*. São Paulo: Atheneu, 1996.
- [37] VARDIMAN JW, THIELE J, A.; BRUNNING, RD.; BOROWITZ, WJ. PORWIT, A.; HARRIS, NL. ; LE, B. MN. ;HELLSTROM, L. E.; TEFFERI, A.; BLOOMFIELD, CD. The 2008 revision of the health organization (HWO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51
- [38] WIEMELS, J. Perspectives on the causes of childhood leucemia *Chemico-Biological Interactions*, v. 196, n. 3, p. 59–67, 2012.

# Capítulo 7

## *A importância do exame de Papanicolau na detecção de lesões precursoras do câncer de colo de útero*

*Alessandra Yara Souza Articlino*

*Elibergson de Souza Lima*

*Karine Souza dos Santos*

**Resumo:** O câncer de colo de útero (CCU) é visto como um problema na saúde pública. **Objetivo:** Avaliar a importância do exame de Papanicolau na detecção de lesões precursoras do câncer de colo do útero no Brasil. **Método:** Revisão Bibliográfica, levantamento dos artigos foram feitos na base de dados Scielo e PubMed. **Resultados e Discussão:** o fator de risco mais importante para o câncer de colo de útero, é o HPV este por sua vez, altera as células da cérvix; Os subtipos mais prevalentes do HPV são o 16 e 18; Fatores socioeconômicos, sociais e culturais contribuem para a menor participação das mulheres em programas de rastreio. **Conclusão:** Neste estudo ficou evidente a necessidade de mais reforço, aprimoramento e investimentos nas ações e programas de detecção precoce, bem como a rede de cuidado, investindo em campanhas e na qualificação dos profissionais envolvidos, possibilitando o acesso ao exame de Papanicolau de qualidade e ao tratamento adequado nos casos de resultados alterados. Os gestores devem incentivar a população participar do planejamento, da execução e da avaliação das políticas públicas para obter melhores resultados.

**Palavras chave:** Exame de Papanicolau, Câncer de Colo de Útero, Neoplasia Intraepitelial Cervical.

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo de útero (CCU) é visto como um problema na saúde pública. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica como o quarto tipo de câncer que mais afeta as mulheres no mundo. Aproximadamente cerca de 570 mil casos novos no mundo que demonstra 3,2% de todos os cânceres, que corresponde a 15,1/100mil mulheres, com uma alta frequência em países em desenvolvimento (INCA, 2021).

No Brasil, em 2019, ocorreram cerca de 6.596 mortes, correspondendo um índice de letalidade de 5,33 a cada 100 mil mulheres. A estimativa do INCA, que nos anos de 2020/2022, sejam identificados 16.590 novos casos de CCU, com um risco previsto de 15,443 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2020). A taxa de incidência e de letalidade do câncer cervical são mais altas em países em desenvolvimento quando comparadas à países desenvolvidos, pois possuem programas de detecção precoce (AMORIM, 2012).

Quando há o crescimento de células e tecidos malignos descontrolados e de forma autônoma o termo usado é câncer. Crescimentos de células anormais, por consequência formará tumores, destruindo tecidos normais e competindo por nutrientes e oxigênio; talvez possam invadir órgãos próximos ou distante do local de origem (ALMEIDA et al., 2005).

O órgão acometido no câncer cervical é o colo de útero, que fica próximo à vagina. O revestimento do colo de útero é feito por células epiteliais pavimentosas e de forma ordenada. Nas neoplasias intra-epiteliais, as células ficam bastante desordenadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O local do revestimento externo (ectocérvice) e interno (endocérvice) onde esses dois epitélios se unem é chamado de junção escamocolunar. As lesões precursoras ou neoplasias cervicais são resultantes de alterações no processo de diferenciação celular para gerar as camadas do tecido (WHO, 2006). O desenvolvimento do câncer de colo de útero, geralmente é lenta, as alterações/evoluções das células com transformações intra-epiteliais progressivas são denominadas como lesões precursoras do câncer de colo de útero, essas lesões serão classificadas em Neoplasia Intraepitelial Cervical (MELO, 2010).

Neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) podem ser divididas em graus de gravidade e esta diretamente ligado à dimensão em que o epitélio cervical é substituídos por células atípicas: (NIC I) displasia leve, (NIC II) displasia moderada e (NIC III) displasia acentuada ou carcinoma in situ (KLEIHUES, 2008). NIC I ou displasia leve, quando a desordem decorre nas camadas mais basais do epitélio estratificado; as células incomuns estão limitadas ao terço inferior do epitélio, enquanto o restante apresenta dois terços superiores de diferenciação e sazonalidade normais com achatamento das células (PIATO, 1997).

NIC II ou displasia moderada, as células incomuns invadem dois terços do epitélio inferior, mas na parte superior nota-se maturação e caracterização com achatamento das células, preservando as camadas mais superficiais. As anormalidades nucleares podem se expandir por todo o epitélio (SANTOS, 2014). NIC III ou carcinoma in situ, a desordem é notada em todas as camadas, as células incomuns apresentam-se por toda a espessura do epitélio, com um mínimo de distinção e maturação na superfície. Dispõe-se completamente sem polaridade ou à semelhança da camada basal e às vezes queratinizadas (SANTOS et al., 2003).

Necessariamente o câncer invasivo não irá passar por todas as Neoplasias Intraepiteliais Cervicais ou lesões precursoras. Células incomuns se espalham pelo colo do útero alcançando o tecido conjuntivo, o grau de desarranjo de células aumentará e se tornará intensas levando ao câncer invasor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). O exame preventivo ou Papanicolau é um tipo de exame eficiente para detectar o CCU. O câncer cervical tem uma progressão lenta e pode passar anos para se desenvolver, por isto é de grande importância que esse exame seja feito periodicamente, assim detectando as lesões precursoras ou nic precocemente, antes que evolua para o câncer invasor (HALBE, 2000).

Em 1940, Dr. George Papanicolaou, criou esse exame e por isso recebeu o nome de “Papanicolau”. É um exame simples e rápido, por conta da eficiência desse exame o número de mortes por CCU reduziu 70% e as chances de um diagnóstico precoce do câncer é fundamental para o êxito do tratamento (MEDEIROS, 2017). O exame de Papanicolau colhe células do colo do útero, da ectocérvice e da endocérvice com uma espátula. O objetivo desse exame é prevenir o CCU, detectar alterações do tecido uterino (HPV), pois sua infecção é responsável pela maioria dos cânceres uterinos. E assim é de fundamental importância, pois oferece informações sobre a saúde ginecológica da mulher (BRINTTON, 1992).

As lesões precursoras do CCU podem passar anos para evoluir para o câncer, dessa forma o Papanicolau se mostra eficaz, na detecção e acompanhamento da lesão. Sendo assim, destaca-se a relevância dessa pesquisa por fornecer informações que ajudarão na conscientização da necessidade do exame precoce e que pode auxiliar a melhoria das Políticas voltadas para a Saúde da mulher.

Este trabalho tem como objetivos, avaliar a importância do exame de Papanicolau na detecção de lesões precursoras do câncer de colo de útero no Brasil, analisar a eficiência das Políticas Públicas que ajudam na prevenção do câncer de colo de útero, determinar os principais fatores de risco para o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer de colo de útero, identificar fatores associados que levam as mulheres a não realizarem o exame de Papanicolau.

## **2. METODOLOGIA**

Para a realização deste trabalho, foi feita uma pesquisa de Revisão Bibliográfica. Os levantamentos dos artigos na literatura foram realizados nas bases de dados: Scielo e PubMed. Na busca de artigos, foram utilizados os seguintes descritores reconhecidos pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Exame de Papanicolau”, “Câncer de Colo de Útero” e “Neoplasia Intraepitelial Cervical”. E foi utilizado o operador booleano “AND” para associar os descritores nas bases de dados. Como critérios para a seleção dos artigos foram incluídos todos os artigos com resumo e textos completos disponíveis para análise, entre os anos de 2016 a 2021 e estrutura de título e resumo. E foram excluídos artigos de revisão e as publicações que não estejam no formato de artigo científico, como livros, teses, dissertações, resenhas, cartas e editoriais.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As Políticas Públicas no Brasil para o Câncer de colo de útero vem sendo desenvolvida desde a década de 80, e um avanço muito importante foi a criação do Programa Viva Mulher, em 1988. O MS em 2011 priorizou o câncer cervical no Plano de Ações de Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) (ABREU, 2019).

Um das principais estratégias do programa é a prevenção do CCU, assim garantindo o acesso a realização do exame de Papanicolau, do diagnóstico até o tratamento preventivo de lesões precursoras priorizando mulheres da faixa etária de 25 a 64 anos, mesmo tendo vida sexual precoce (LIMA, 2020).

Segundo a OMS, Lesões de baixo grau prevalecem em mulheres antes dos 25 anos de idade e geralmente regredem espontaneamente. A ocorrência de lesões de alto grau aumenta em mulheres de 30 a 39 anos por este motivo a faixa etária priorizada é a partir de 25 anos. Mais vale destacar que mulheres mais jovens ou mais velhas, que não estejam na faixa etária priorizada, não são impedidas de fazer o exame de Papanicolau ou participar de programas de rastreamento (GAMAOUN, R, 2018).

O Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo de Uterino (PNCCC) incluiu a vacina contra o HPV como estratégia de prevenção, foi um avanço muito importante em 2014, destacando a sua eficácia contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18. Sendo a população alvo da vacina meninas de 11 a 13 anos e posteriormente expandido para meninos. Assim, essa estratégia de rastreamento e a profilaxia do HPV reduz as taxas de mortalidade por CCU nas mulheres (SIMONA, 2018).

LOPES VAS e RIBEIRO JM (2019), relatam que o CCU quando diagnosticado precocemente têm maior probabilidade de cura, pois detecta as lesões precursoras antes de evoluírem para o câncer. Em contrapartida, o diagnóstico tardio ocorre geralmente em mulheres com idades a partir de 50 anos, visto que não aderem os programas pelo fato de não possuírem parceiros sexuais; por este motivo observou-se o diagnóstico mais graves nessa faixa etária.

SIMONA et. al, 2018, relatou que o fator de risco mais importante para o câncer de colo de útero, é o HPV este por sua vez, altera as células da cérvix. Os subtipos mais prevalentes do HPV são o 16 e 18 que provocam 70% dos casos de câncer de colo de útero. Outro fator de risco é o histórico sexual, como o início precoce sexual, vários parceiros sexuais, uso prolongado de anticoncepcionais e múltiplas gestações. As mulheres que fumam têm grande risco de desenvolver CCU, pois a defesa imunológica se torna menos eficaz no combate de infecções, e também o corpo é exposto à vários produtos químicos cancerígenos.

Apesar do empenho do Ministério da Saúde em reforçar os programas de rastreamento do CCU, não se houve o resultado almejado na adesão do público alvo, mostrando que os programas não são eficientes. Estudos mostram que CCU apresenta uma taxa elevada de morbimortalidade no Brasil. As mulheres não realizam o exame de Papanicolau que faz parte de programas de prevenção e rastreamento do CCU. Apesar desse exame ser oferecido nas unidades básicas de saúde muitas mulheres não tem acesso ou não aderem (RODRIGUES, 2016).

Fatores socioeconômicos, sociais e culturais contribuem para a menor participação das mulheres em programas de rastreio. Segundo (RIBEIRO et al., 2019),

mulheres com baixa escolaridade são as que menos aderem a realização do exame, demonstrando a falta de conhecimento e informação no que diz à respeito sobre a importância do Papanicolau. Mulheres que residem em municípios de zonas rurais podem ter um impasse no diagnóstico precoce, pois o acesso nas unidades de saúde fica comprometido.

Outros principais motivos foram vergonha, medo e falta de tempo. (FERNANDES et. al, 2021) relatam que as mulheres sentem vergonha ou medo de se exporem ao profissional, a mulher com vergonha não consegue relaxar tornando um exame doloroso, o medo das mulheres é em relação ao resultado de descobrirem alguma doença e em razão da correria do dia a dia a mulher acaba ficando sem tempo para realizar o exame.

A educação em saúde é de suma importância na atenção primária, pois as práticas relacionadas na divulgação como palestras, panfletos, folhetos, e cartazes promovem um impacto de prevenção positivo, ligando o público com as informações necessárias que viabiliza e incentiva o acesso aos programas estimulado o autocuidado e a identificação de sinais e sintomas, incentivando a busca antecipada pelo serviço de saúde e assim uma boa qualidade de vida (RODRIGUES CF, et al., 2016).

#### 4. CONCLUSÃO

Apesar das implementações das políticas públicas desenvolvidas para combater o CCU, observa-se um decréscimo das mulheres na adesão dos programas de rastreamento por diversos fatores como: Socioeconômicos, sociais, culturais, medo vergonha, falta de tempo e principalmente falta de informações.

Neste estudo ficou evidente a necessidade de mais reforço, aprimoramento e investimentos nas ações e programas de detecção precoce, bem como a rede de cuidado, investindo em campanhas e na qualificação dos profissionais envolvidos, possibilitando o acesso ao exame de Papanicolau de qualidade e ao tratamento adequado nos casos de resultados alterados. Os gestores devem incentivar a população participar do planejamento, da execução e da avaliação das políticas públicas para obter melhores resultados.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ABREU, Geane Pereira de; NASCIMENTO, Rita de Cassia de Sousa. Reflexos das políticas públicas sobre a mortalidade por câncer do colo uterino. Rev. baiana saúde pública, p. 152-168, 2019.
- [2] ALMEIDA, VLD, Leitão, A., Reina, LDCB, Montanari, CA, Donnici, CL, & Lopes, MTP. Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular não Específicos que Interagem com o DNA: Uma Introdução. Rev. Quím. Nov. Brasil, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/9wKB9z7fFmnVTZtGYbzhj5F/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 13 de maio de 2021.
- [3] AMORIM, BARROS, Marilisa. Equidade no acesso ao exame de Papanicolau: Estudo de Base Populacional, no município de Campinas, São Paulo, Brasil. Rev. Bras

Epidemiol, p. 136-149, 2012. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/dmgmK58s8JV8trCZbqmtRqr/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 7 de maio de 2021.

[4] BRINTON, L.A., 1992, “Epidemiology of cervical cancer – overview”. In: The Epidemiology of cervical cancer and human Papillomavirus. Ed: N. Muñoz, F.X.Bosch, K.V.Shah and A. Meheus, Lyon, International Agency for Research on Cancer, IARC.

[5] FERNANDES, N. F. S., Almeida, P. F. D., Prado, N. M. D. B. L., Carneiro, Â. D. O., Anjos, E. F. D., Paiva, J. A. C., & Santos, A. M. D. (2021). Desafios para prevenção e tratamento do câncer cervicouterino no interior do Nordeste. Revista Brasileira de Estudos de População, 38.

[6] SIMONA, Gabrielli; MAGGIONI, Elena; FIESCHI, Laura. Prevenção do câncer cervical no senegal: um relatório de projeto de cooperação internacional. Acta Bio Medica: Atenei Parmensis , v. 89, n. Suplemento 6, pág. 29, 2018.

[7] GAMAOUN, R. Conscientização e conhecimento sobre métodos de prevenção do câncer do colo do útero entre mulheres tunisianas. Jornal de medicina preventiva e higiene , v. 59, n. 1, pág. E30, 2018.

[8] HALBE, H. W. Tratado de Ginecologia. 3. ed. São Paulo: Roca, 2000, p. 2120- 2198.

[9] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 29 de abril de 2021.

[10] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Atlas da Mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: 29 de abril de 2021.

[11] KLEIHUES, P, Elias C. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical. Manual para principantes. Rev. Soc Bras Med Trop. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?chap=2&lang=4> . Acesso em: 30 de abril de 2021.\*

[12] LIMA, Sampaio. Tendências do câncer do colo do útero e suas formas precursoras para avaliar políticas de rastreamento em uma cidade de médio porte do Nordeste brasileiro. PLoS One , v. 15, n. 5, pág. e0233354, 2020.

[13] LOPES VAS, RIBEIRO JM. Fatores limitadores e facilitadores para o controle do câncer de colo de útero, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, 2019; 24(9): 3431-3442.

[14] MEDEIROS, Sued.; PIRES, Luzimere. Fatores relacionados a não adesão ao preventivo de colo uterino, 2017. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso Bacharel em Enfermagem da Universidade do Estado do Amazonas), Parintins, 2017.

[15] MELO, M. Cristina.; QUEIROZ, Ana Beatriz. Lesões Precursoras do Câncer Cérvico-uterino: Evolução Histórica e subsídios para consulta de enfermagem ginecológica, Rio de Janeiro. Rev. Esc Anna Nery, v. 14, n 3, p. 617-624, jun./set. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ean/a/DSchTvmBb9hW3GvTrQXCgRm/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 30 de abril de 2021.

[16] MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002, Falando sobre câncer e seus fatores de risco. 2º ed., Rio de Janeiro, Instituto Nacional de Câncer, Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo e Prevenção Primária de Câncer (Contapp). Disponível

em:<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo-e-outros-fatores-de-risco-de-cancer>. Acesso em: 2 de junho de 2021.

- [17] PIATOS, Sebastião. Tratado de ginecologia. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
- [18] RIBEIRO, C. M., Dias, M. B. K., Pla, M. A. S., Correa, F. M., Russomano, F. B., & Tomazelli, J. G. (2019). Parâmetros para a programação de procedimentos da linha de cuidado do câncer do colo do útero no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 35.
- [19] RODRIGUES, Aldenora Maria Ximenes; BARBOSA, Maísa Lacerda; MATOS, Michelle Diana Leal Pinheiro. Importância do Exame Papanicolau no Diagnóstico Precoce de Câncer do Colo de útero/Importance of Pap Test for Early Diagnosis of Cancer of Cervical Uterus Cancer. *Revista multiprofissional em saúde do hospital São Marcos*, v. 1, n. 1, p. 58-63, 2016.
- [20] SANTOS, JA; Canno, VAC. Conhecimento de Mulheres Universitárias em Relação à Importância do Exame Citopatológico de Papanicolau. São Paulo, 2014. Monografia. 99 f. UNISALESIANO - Centro Universitário Católico Salesiano.
- [21] SANTOS, ALF, Derchain, SFM, Martins, MR, Sarian, LOZ, Martinez, EZ, & Syrjänen, KJ (2003). Carga viral do papilomavírus humano na predição de NIC de alto grau em mulheres com esfregaços cervicais mostrando apenas células escamosas atípicas ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. *São Paulo Medical Journal*, 121, 238-243.
- [22] WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004. World Health Organization, Planning and Implementing Cervical Cancer Prevention and Control Programs: a Manual for Managers, ACCP. Disponível em: [http://www.rho.org/files/ACCP\\_mfm.pdf](http://www.rho.org/files/ACCP_mfm.pdf). Acesso em: 04 maio. 2021.

# Capítulo 8

## *Criopreservação de gametas e embriões*

*Ana Herlen Maciel Mota*

*Rayra da Silva Garcez*

**Resumo:** Criopreservação refere-se ao congelamento de células e armazenamento das mesmas em temperaturas muito baixas em nitrogênio líquido, conservando-as de forma que células germinativas possam ser descongeladas para uso posterior. Apesar de ser importante o início das pesquisas científicas sobre criopreservação de gametas e embriões, foram selecionados artigos mais recentes, com o objetivo de apresentar informações atuais sobre o referido tema e analisar as técnicas da criopreservação. Contudo, mesmo a medicina reprodutiva estando em constante avanço e ainda apresentar uma porcentagem de resultados de gestações sem sucesso pela criopreservação, pode-se dizer que a criopreservação de gametas e embriões já é considerada uma das melhores opções para beneficiar pacientes com problemas de infertilidade.

**Palavras chave:** Reprodução assistida; Fertilização In Vitro; Criopreservação de gametas; Criopreservação de embriões; Técnicas de criopreservação.

## 1. INTRODUÇÃO

A concepção de um bebê geralmente é um marco valioso, cujo muitos tem a vontade de sentir esse sentimento tão delicado e ao mesmo tempo explosivo, porém, nem todos tem capacidade para isso, sendo por: oligospermia (baixa concentração de espermatozoides), azoospermia (ausência de espermatozoide), fatores ambientais (fumo, álcool e sedentarismo), fatores imunológicos, obstrução na trompa, endometriose, idade (falência ovariana) e etc. O diagnóstico da causa da infertilidade muitas vezes são mais de uma, e por isso, foram desenvolvidos diversos métodos na tentativa de proporcionar ao indivíduo, a experiência da fertilidade de modo seguro e eficaz. (LIMA,2018; MUNHOZ,2018)

A Reprodução Assistida é um conjunto de técnicas utilizadas por médicos especializados que tem como objetivo a tentativa de viabilizar uma gestação onde em certas condições não seria possível ou teria baixa probabilidade de sucesso, inclusive, no Brasil o número de casais que procuram clínicas especializadas em Reprodução Humana Assistida vem aumentando consideravelmente. As técnicas consistem na inseminação artificial, fertilização in vitro e na criopreservação, que é uma técnica que consiste em congelar e conservar gametas e embriões nos tratamentos de Fertilização In vitro (FIV). (DALLAZEN,2016)

A criopreservação de esperma é utilizada desde os anos 40, é recomendada para pacientes que desejam ser submetidos à vasectomia, objetivando preservar a fertilidade futura, também indicada para homens que desenvolveram alguma condição patológica que eventualmente podem torná-los estéreis, como o câncer, podendo ser coletado antes do início do tratamento (radioterapia ou quimioterapia), assegurando a integridade dos espermatozoides. Os bancos de esperma são um recurso importante para ajudar casais cujo homem é estéril, mulheres solteiras ou até mesmo casais homossexuais que desejam ter um filho. (BORGES,2006)

Congelar óvulos tem sido uma opção para as mulheres adiarem os planos de gravidez com mais segurança, já que os riscos da infertilidade por maternidade tardia estão principalmente associados à qualidade dessas células, que envelhecem rapidamente. Assim como no caso de preservação de esperma, também podem ser doados para realizar o desejo de outros casais terem filhos e para preservar a fertilidade em casos de tratamentos como o câncer. (ESTANISLAU,2015)

O procedimento para criopreservação de embriões é realizado quando há embriões supranumerários e de boa qualidade após uma tentativa de fertilização in vitro ou fertilização in vitro com gametas. É possível fazer uma melhor avaliação destas e identificar aquelas com alto potencial de desenvolvimento e até diminuir as chances de uma gravidez múltipla. (LIMA,2018)

A medicina reprodutiva está em constante avanço desde a Inseminação Intrauterina de Espermatozoides (IIU) até a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), com o foco no aumento da fecundidade implantação e desenvolvimento embrionário. Apesar de ter índice de insucesso por diversos fatores como Dissecção Parcial da Zona Pelúcida (PZD), Inseminação Subzonal de Espermatozoide e entre outros (SUZI), os aprimoramentos das técnicas vem dando resultados desde 1978, com o marco do nascimento do primeiro bebê à partir da técnica de Fertilização In vitro (FIV). (CAROLINE,2015)

A regulamentação nacional da prática de Reprodução Assistida se dá pela ética médica desde 1992, a primeira resolução sobre padrões éticos para utilização das técnicas no Brasil (CFM nº 1.358/1992). As resoluções do Conselho Federal de Medicina (CFM) preenchem lacuna legal, mas não existia legislação específica que regulamentasse a prática da Reprodução Assistida no Brasil, pois há anos, diversos projetos a respeito do assunto transitavam no Congresso Nacional, mas nenhum deles chegara a termo até 2010 (CFM nº 1.957/10), desde então, o Conselho Federal de Medicina vem revisando as resoluções e adaptando-a à evolução tecnológica e modificações de comportamento social, cujo a mais recente é a de 2020 (CFM Nº 2.283/2020).

Nesse contexto, o biomédico, neste campo, atua na área de reprodução humana, podendo, junto com um médico, exercer as técnicas de criopreservação, assim como atuar na área da embriologia, realizando a manipulação dos gametas (1º Conselho Regional de Biomedicina - CRBM1ª, 2015).

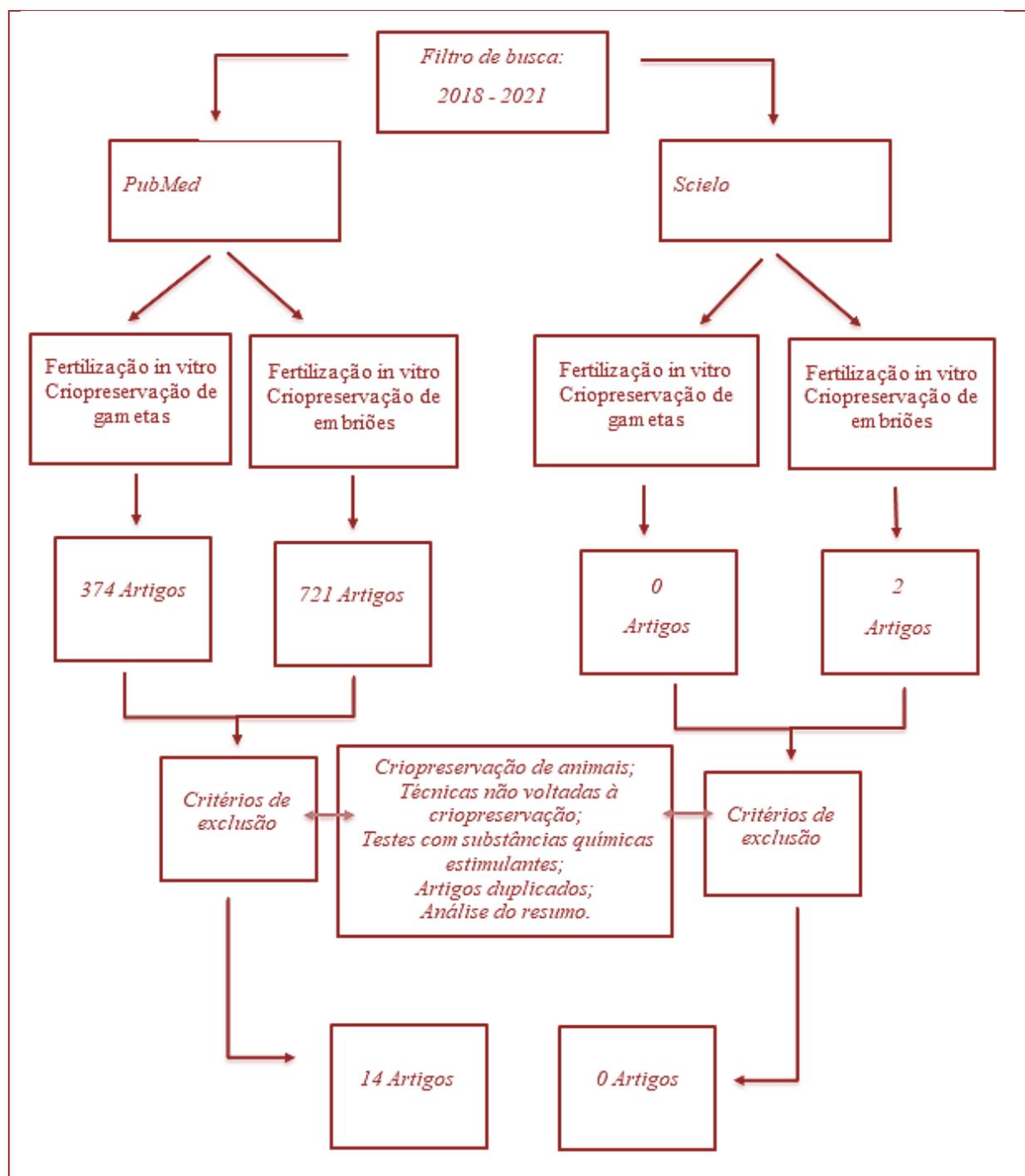
A criopreservação é um método eficaz que os cientistas encontraram para que as possibilidades de gravidez não se limitem apenas à óvulos ou espermatozoides saudáveis para o desenvolvimento de um embrião, o índice de eficácia por este modo é significativo, fazendo deste a melhor opção para casais com problemas de infertilidade ou mulheres que desejam postergar a maternidade. Tem-se como objetivo, analisar as técnicas de criopreservação de gametas embriões.

## **2. METODOLOGIA**

Este presente trabalho se trata de uma revisão bibliográfica sistemática, que, para seu desenvolvimento, foram realizadas pesquisas nos sites PubMed e Scielo, com as palavras-chaves: Fertilização In Vitro, Criopreservação de Gametas, Criopreservação de Embriões e Técnicas de Criopreservação. Os critérios de exclusão inclui, criopreservação de animais, técnicas não voltadas à criopreservação, testes com substâncias químicas estimulantes, artigos duplicados e análise do resumo. Apesar de ser importante o início das pesquisas científicas sobre criopreservação de gametas e embriões, foram selecionados artigos mais recentes, com o objetivo de apresentar informações atuais sobre o referido tema.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

As pesquisas foram realizadas nos sites PubMed e Scielo, onde no início da pesquisa havia mais de mil artigos selecionados. Após filtrar a pesquisa para os últimos 3 anos, foram encontrados 1095 artigos no PubMed e apenas 2 artigos no Scielo relacionado às palavras-chave, logo foram aplicados os critérios de exclusão, sendo eles: Criopreservação de animais, Técnicas não voltadas à criopreservação, Testes com substâncias químicas estimulantes, artigos duplicados, críticas religiosas, e análise do resumo. Contudo, sobraram 14 artigos a serem explorados.



Gametas e embriões têm características únicas em relação às células somáticas, como número limitado, impacto geracional e diferenças na criosensibilidade entre as espécies, a criopreservação preserva as células vivas e os tecidos estruturalmente intactos, apesar da letalidade por congelamento. Os efeitos de resfriamento são produzidos pelo congelamento da água, principalmente pela concentração dos solutos na fase líquida. (SCIORIO, 2020)

Atualmente existem três principais técnicas de criopreservação de espermatozoides, sendo: congelamento lento, congelamento rápido e vitrificação. Na maioria dos casos, as amostras de espermatozoides necessárias para a criopreservação são obtidas por meio da masturbação, as raras exceções incluem casos de azoospermia obstrutiva, casos em que os pacientes são incapazes de produzir uma amostra, ou onde uma vasectomia foi realizada anteriormente, técnicas cirúrgicas podem ser empregadas. Apesar da variedade de métodos de criopreservação de espermatozoides, a base de todos os procedimentos é armazenar o sêmen em temperatura ambiente por 2 - 3 dias, os espermatozoides devem ser analisados quanto à sua morfologia e motilidade, o processo de congelamento do espermatozoide começará se os resultados da análise forem aceitáveis. Nesta etapa, o tampão de gema Tris (20% de gema de ovo + 12% de glicerol) é adicionado à amostra, os crioprotetores (glicerol e gema de ovo) reduzem a pressão osmótica e mantêm a integridade da membrana celular. Na solução preparada, citrato ou um diluente de sal fisiológico e antibióticos são agitados em vórtex e a solução dividida em criotubos para armazenamento em nitrogênio líquido (-196°C) até que seja necessário. (AZIZI, 2021)

No processo de congelamento, a formação de cristais de gelo intracelulares é problemática e a sobrevivência das células congeladas depende do tipo de célula, da velocidade de congelamento, do tipo de anticongelante e do método de congelamento. O mecanismo de congelamento é baseado no fato de que a água nas células congela após uma redução de calor adequada, mas sem qualquer dano celular, o movimento molecular é interrompido, os processos bioquímicos da célula são atrasados ou interrompidos de forma eficaz e, como resultado, a sobrevivência celular aumenta. (LIU, 2020)

As técnicas de criopreservação de oócitos avançaram dramaticamente nos últimos anos, facilitando o tratamento eficaz sem aumentar o risco de resultados adversos, porém taxa de conversão de oócito para bebê permanece baixa e deve ser citada para o paciente em potencial como parte da prática clínica ética. A criopreservação lenta de taxa controlada e a vitrificação são as duas técnicas de congelamento que são clinicamente aplicadas à criopreservação de oócitos. (BEBBER, 2021; SUCCU, 2021)

O congelamento lento requer principalmente uma concentração relativamente baixa de agente crioprotetor (CPA), aplicado com taxas de resfriamento suficientemente lentas para garantir um controle fino sobre vários fatores, o que contribuem para o dano celular. Ao diminuir gradualmente a taxa de resfriamento supra a sub-zero, o CPA permite a desidratação celular adequada levando a um mínimo de gelo intracelular. Com uma abordagem de congelamento lento, a água intracelular é convertida em uma fase vítrea composta de pequenos cristais de gelo intracelulares. Portanto, o aquecimento super-rápido é necessário para o processo de descongelamento para evitar cristalização extensa e danos às células. (ANTTILA, 2009)

A vitrificação requer uma concentração extremamente alta de CPA e também uma taxa de congelamento ultrarrápida. Durante a criopreservação, as células são expostas a vários ambientes desconhecidos, como toxicidade química, alterações osmóticas e baixa temperatura, todos os quais potencialmente perturbam as funções celulares e resultam em morte celular assim como vários fatores, incluindo idade e fertilidade da doadora, estágio de maturação do oócito e protocolos de criopreservação, foram relatados como afetando o sucesso da criopreservação de oócitos. (WILLMAM, 2020)

A primeira criopreservação de embriões em humanos foi alcançada em 1983, e os primeiros nascimentos vivos foram relatados em 1984, todas as realizações empregaram o método de congelamento lento. Em 1995 embriões humanos com 2 dias de vida foram vitrificados, com sobrevivência *in vitro*, e 30 anos após a introdução clínica da criopreservação de espermatozoides, representou um salto quântico em ART (Técnicas de Reprodução Assistida) e passou a melhorar as opções, eficácia e segurança para pacientes em potencial. (ANASTÁCIO, 2019)

Por serem estruturas multicelulares grandes, os embriões são mais resistentes aos danos do congelamento-descongelamento. As primeiras tentativas de preservá-los a  $-196^{\circ}\text{C}$  usando o congelamento lento foram amplamente bem-sucedidas, em protocolos de congelamento lento, a temperatura é gradualmente diminuída a uma taxa controlada após o pré-equilíbrio com crioprotetores para reduzir a formação de gelo intracelular. Embora esse método tenha sido usado com segurança e extensivamente em laboratórios de FIV em todo o mundo, ele não evita totalmente a formação de cristais de gelo e seus danos associados. Portanto, houve a necessidade de desenvolver uma técnica mais nova, a vitrificação, que se tornou favorecida. (DEBROCK, 2015)

A vitrificação atinge uma taxa de resfriamento extremamente alta por meio da exposição ao nitrogênio líquido e produz um estado semelhante ao de vidro com formação de cristal de gelo amplamente reduzida. Apesar de exigir concentrações extremamente altas de crioprotetor, a toxicidade dessa técnica é contida em um nível aceitável através do uso de pequenos volumes e curtos tempos de exposição. (ESTUDILLO, 2020; VALESCO, 2020)

Jiménez (2021), ressalta que estudos anteriores sugerem que a criopreservação de embriões por meio de congelamento lento diminui o metabolismo do embrião quando comparada com a vitrificação. As taxas de sobrevivência de embriões e o número de blastômeros intactos são maiores quando os embriões são criopreservados por vitrificação, um estudo clínico mostrou que a vitrificação produziu menos efeitos prejudiciais do que o congelamento lento, uma vez que procedimentos de congelamento-descongelamento realizados em embriões humanos e submetidos a procedimentos de congelamento lento mostraram morfologia, sobrevivência e taxas de gravidez prejudicadas quando comparados com a vitrificação.

Embora a vitrificação apresente várias vantagens sobre os procedimentos de congelamento lento, algumas aplicações diferentes da criopreservação de embriões e células germinativas podem responder melhor às técnicas de congelamento lento. (RIENZI, 2016; ARSHAD, 2021)

Selmam (2010), relata um estudo de gestações e partos de embriões derivados de oócitos aquecidos, vitrificados e injetados com espermatozoides congelados e descongelados, onde 11 pacientes, com idades entre 31 e 37 anos, foram submetidos a tratamento de fertilização assistida por causa da infertilidade devido à azoospermia não obstrutiva. A gestação clínica foi estabelecida em quatro pacientes: três únicas e uma gemelar, conforme determinado pelos níveis séricos de  $\beta$ -hCG e confirmado pela presença de saco gestacional e batimento cardíaco fetal detectado por ultrassonografia de 6 semanas. O resultado foi de duas gestações, uma única e uma gemelar levadas a termo com sucesso, culminando no parto de três bebês saudáveis, enquanto as outras duas gestações ainda ficaram em andamento.

Young (1998), relata uma gravidez tripla ocorrida após injeção intracitoplasmática de espermatozoides em oócitos criopreservados em uma paciente infértil de 36 anos com falência ovariana prematura. A gravidez intrauterina com batimentos cardíacos fetais ativos foi confirmada por ultrassom na oitava semana de gestação, porém a paciente decidiu interromper a gestação.

Hirata (2009), descreve um caso uma mulher grávida de 1 para 1 de 34 anos de idade que foi submetida a indução da ovulação seguida por ICSI (injeção intracitoplasmática) e substituição do embrião. A análise do esperma de seu marido mostrou astenozoospermia e sua gravidez anterior foi obtida por ICSI e transferência de embrião (TE). Um bebê saudável nasceu de parto normal na 39ª semana de gestação.

#### 4. CONCLUSÃO

Atualmente, diferentes métodos são estudados para melhorar os resultados da criopreservação, modificando o CPA, a taxa de congelamento e o aquecimento, tentando evitar as mudanças abruptas no nível molecular e assim, melhorar a viabilidade. Contudo, apesar da medicina reprodutiva estar em constante avanço e ainda apresentar uma porcentagem de resultados de gestações sem sucesso pela criopreservação, pode-se dizer que a criopreservação de gametas e embriões já é considerada uma das melhores opções para beneficiar pacientes com problemas de infertilidade (seja por genética ou pessoas submetidas à algum tratamento quimioterápico) ou desejam postergar a maternidade.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] MUNHOZ, L; SILVA, B; MAIA, T. Reprodução Assistida Um guia fácil e descomplicado de Saúde e Direito. Maia&Munhoz Consultoria e Advocacia, 1. ed, 2018.
- [2] LIMA, R; VERCEZE, J; GUIMARÃES, F. Criopreservação de gametas e embriões, Regulamentação e Legislação Percurso Acadêmico, Belo Horizonte, v. 8, n. 18, jan./jun. 2018.
- [3] DALLAZEN, N; ARAUJO, T. Caracterização das técnicas relacionada à avaliação da viabilidade celular dos espermatozoides criopreservados e sua aplicabilidade nos procedimentos de reprodução assistida. CENTRO UNIVERSITÁRIO CATÓLICA DE SANTA CATARINA, Joinville, nov. 2016.
- [4] Borges, M; Graça, A; Oliveira, D; Pacelli. Criopreservação de sêmen humano – comparação entre métodos de congelamento e tipos de envase. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. vol.28. Rio de Janeiro Dec. 2006.
- [5] Estanislau, É. Criopreservação de embriões humanos no contexto da saúde sexual e reprodutiva. Revista Pistis & Praxis: Teologia e Pastoral. vol. 7, núm. 3. Curitiba PR, set/dez. 2015.
- [6] CAROLINE, A; Criopreservação em Reprodução Humana Assistida. CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS. 15ª EDIÇÃO DO CONGRESSO NACIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA – CONIC-SEMESP. São Paulo, 2015.

- [7] CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Adota as Normas Éticas para a Utilização das Técnicas de Reprodução Assistida, anexas à presente Resolução como dispositivo deontológico a ser seguido pelos médicos. Publicada no D.O.U. 19 de novembro de 1992, Seção I, p.16053. Resolução nº 1.358/1992, 11 de novembro de 1992.
- [8] CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Adota as normas éticas para a utilização das técnicas de reprodução assistida sempre em defesa do aperfeiçoamento das práticas e da observância aos princípios éticos e bioéticos que ajudarão a trazer maior segurança e eficácia a tratamentos e procedimentos médicos. Publicada no D.O.U. 24 de setembro, 2015. Seção I, p.117. Resolução CFM nº 2.121/2015.
- [9] CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Altera a redação do item 2 do inciso II, “Pacientes das técnicas de RA”, da Resolução CFM nº 2.168/2017, aprimorando o texto do regulamento de forma a tornar a norma mais abrangente e evitar interpretações contrárias ao ordenamento jurídico. Publicada no D.O.U. 27 de novembro, 2020. Seção I, p. 391. Resolução CFM Nº 2.283/2020.
- [10] SCIORIO, Romualdo; Criopreservação de embriões e oócitos humanos para preservação da fertilidade em câncer e não câncer pacientes: uma mini revisão; *Gynecological Endocrinology*; 31 de janeiro de 2020.
- [11] RIENZI, Laura; GRACIA, Clarisa; MAGGIULLI, Roberta; LABARBERA, Andrew; FILIPPO, Kaser; Criopreservação de oócitos, embriões e blastocistos em ART: revisão sistemática e meta-análise comparando congelamento lento versus vitrificação para produzir evidências para o desenvolvimento de orientação global; *Atualização de reprodução humana, Edição 2; Volume 23, Pág. 139–155; Março-Abril/2017.*
- [12] ARSHAD, Usman; SAGHEER, Masroor, GONZÁLEZ, Fátima B; HASSAN, Mubbashar; SOSA, Froylan, A vitrificação melhora a sobrevivência embrionária in vitro em embriões *Bos taurus* sem aumentar a taxa de gravidez pós-transferência de embriões quando comparados ao congelamento lento: uma meta-análise sistemática; *Criobiologia, Volume 101 Pág. 1-11; 2021.*
- [13] AZIZI, Faezeh; ALIAKBARI, Fereshteh, TAGHIZABET, Neda., REZAEI-TAZANGI, Fatemeh; Uma revisão dos métodos de preservação da fertilidade masculina; *Zigoto, 22 de outubro de 2021.*
- [14] LIU, Shasha; LI, Fuping; Criopreservação de espermatozoide único: onde estamos hoje; *Reproductive Biology and Endocrinology*; 2020.
- [15] BEBBER, THARASANIT, T.; THUWANUT, P.; Criopreservação de oócitos em animais domésticos e humanos: princípios, técnicas e resultados atualizados; *Animals*; 13 de outubro de 2021.
- [16] ANTTILA, Söderström; WENNERHOLM, U.-B; BERGH, C.; AITTOMÄKI, K; HAZEKAMP, J; Crianças nascidas após criopreservação de embriões ou oócitos: uma revisão sistemática de dados de resultados; *Reprodução Humana, Volume 24, Edição 9, Páginas 2158–2172; Setembro de 2009.*
- [17] ESTUDILLO, Enrique; JIMÉNEZ Adriana; EDSON Pablo; NIEVES Bustamante; PALACIOS Carmen; VALESCO Iván; Criopreservação de gametas e embriões e suas mudanças moleculares; *International Journal of Molecular Sciences*; 2021.

- [18] WILLMAM, Sami; SEIKKULA, Jaana; HALLAMA, Marianne; Potencial de gravidez e resultados perinatais de embriões criopreservados duas vezes: um estudo de caso-controle; *Reproductive Biomedicine Online*; volume 43, edição 4, pág. 607-613,01 de Outubro de 2021.
- [19] ANASTÁCIO, Amandine; KENNY, Alexandra; MAX, Waterstone; Idade do gelo: criopreservação na reprodução assistida - uma atualização; *Reproductive Biology*, Volume 19, Pág. 119-126, edição 2; Junho de 2019.
- [20] DEBROCK, S.; PEERAER, K.; FERNANDEZ, E; NEUBOURG, D.; SPIESSENS, C.; Vitriificação de embriões do dia 3 de estágio de clivagem resulta em taxas de nascidos vivos mais altas do que o congelamento lento convencional: um RCT; *Reprodução Humana*, Volume 30, Edição 8; agosto de 2015, Páginas 1820–1830.
- [21] SELMAM, Helmy; RINALDI, Leonardo; PACCHIAROTTI, Arianna; FLOCCARI, Attilia; Gravidez e partos após injeção de oócitos aquecidos vitrificados com esperma testicular criopreservados; *Fertility and Sterility*, volume 94, edição 7; 02 de agosto de 2010.
- [22] YOUNG, Edgardo; KENNY, Alberto; PUIGDOMENECH, Elisa; THILLO, Van Thillo; Gravidez trigemelar após injeção intracitoplasmática de espermatozoides criopreservados: relato de caso; *Fertility and Sterility*, volume 70, edição 2, pág. 360-361; 01 de Agosto de 1998.
- [23] HIRATA, Tetsuya; OSUGA, Yutaka; FUJIMOTO, Akihisa; Gêmeos unidos em uma gravidez de trigêmeos após injeção intracitoplasmática de esperma e transferência de blastocisto: relato de caso e revisão da literatura; *Fertility and Sterility*, volume 91, edição 3; 03 de novembro de 2008.
- [24] JIMÉNEZ Adriana; EDSON Pablo; NIEVES Bustamante; PALACIOS Carmen; VALESCO Iván; Criopreservação de gametas e embriões e suas mudanças moleculares; *International Journal of Molecular Sciences*; 2021

# Capítulo 9

## *Importância do teste de avidéz de IgG para o diagnóstico de fase aguda da toxoplasmose em gestantes*

*Ciely da Cruz de Melo*

*Cleiciane Rodrigues da Silva*

*Josiete Lopes de Alcântara*

**Resumo:** A toxoplasmose é uma infecção antropozoonótica causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. A infecção em gestantes é uma das mais temidas devido ao risco de acometimento fetal. Este estudo objetiva avaliar a importância do teste de avidéz de IgG para o diagnóstico de fase aguda da toxoplasmose durante o período pré-natal. Trata-se de uma revisão bibliográfica, realizada através de livros, documento científico e bibliotecas virtuais. Devido ao risco de transmissão placentária, a toxoplasmose gestacional pode ter consequências graves para o feto e o recém-nascido. A prevalência de IgG anti-*T. gondii* em gestantes no Brasil foi de 62,08%. O teste de avidéz de IgG é utilizado para ajudar a diferenciar infecção crônica e aguda. Portanto, conclui-se que o teste de avidéz de IgG é um importante método para diagnosticar toxoplasmose em gestantes, sendo particularmente eficaz durante o primeiro trimestre de gestação.

**Palavras-chave:** Toxoplasmose; gravidez; prevalência; avidéz de IgG

## 1. INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção antropozoonótica causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Este parasito foi descoberto coincidentemente em 1908 em dois países, na Tunísia por Nicole e Manceaux e no Brasil por Splendore, mas a descrição do parasito, bem como a criação do gênero e espécie foi realizada por Nicole e Manceaux em 1909 (REZENDE,1998).

A infecção por *T. gondii* é de prevalência mundial. Em certos países o protozoário pode atingir mais de 80% da população, mas as manifestações clínicas da doença são menos frequentes (NEVES, 2016). Mesmo em um único país, a infecção causada por esse parasito pode sofrer variação devido às disparidades nas regiões, pois entre as tais pode ocorrer diferenças alimentares, climáticas e culturais (PASSOS et al., 2018).

O *T. gondii* é um protozoário intracelular obrigatório e possui um ciclo de vida complexo. Humanos, roedores, pássaros e outros animais, são parasitados por este microorganismo e são considerados hospedeiros intermediários, ao passo que os hospedeiros definitivos são gatos e felídeos (AMENDOEIRA; CAMILLO-COURA, 2010).

De acordo com Frenckel (1971) felinos não imunes são infectados pela ingestão de presas contendo cistos teciduais ou ainda por ingerirem oocistos esporulados de ambientes contaminados. É no epitélio intestinal que acontece o ciclo sexuado do parasito, ocorrendo a eliminação de milhões de oocistos nas fezes, as quais contaminam o meio ambiente.

A infecção pelo *T. gondii* em gestantes é uma das mais temidas, devido ao risco de acometimento fetal (ISABEL; COSTA; SIMÕES, 2007) e a pior época para ocorrer a infecção materna é o segundo trimestre de gravidez, devido ao grande risco de transmissão vertical e à grande possibilidade de acometimento fetal grave, incluindo manifestações neurológicas (DUNN et al., 1999). O diagnóstico clínico é de difícil realização, pois os sintomas da toxoplasmose podem ser confundidos com os de outras doenças como HIV, rubéola, herpes simples, citomegalovírus, Epstein Barr, dentre outras, havendo a necessidade de confirmação laboratorial (COSTA et al., 2008).

O diagnóstico laboratorial mais utilizado baseia-se na pesquisa de anticorpos anti-*T. gondii*. Existem marcadores sorológicos que têm a capacidade de detectar se a infecção é pregressa ou aguda, isso é de grande importância na gravidez, pois dependendo da fase gestacional em que a doença ocorrer, maiores serão os riscos de sequelas fetais (AMENDOEIRA, CAMILLO-COURA, 2010). Para que não haja infecção congênita é de extrema importância o diagnóstico de infecção aguda e o tratamento materno (CARVALHO et al., 2014).

Gestantes com testes reativos para anti-*T. gondii* da classe IgM e anti-*T. gondii* da classe IgG, apresentam diagnóstico inconclusivo quanto à fase da doença, diante disso, há a necessidade de uma investigação sorológica mais acurada para se chegar a um diagnóstico satisfatório. Este estudo tem como objetivos avaliar a importância do teste de avididade de IgG para o diagnóstico de fase aguda da toxoplasmose durante o período pré-natal, ampliar o conhecimento sobre a toxoplasmose gestacional e congênita, demonstrar a prevalência de IgG anti-*T. gondii* em gestantes no Brasil e descrever as medidas profiláticas da toxoplasmose gestacional e congênita.

## 2. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica e foi construído através de pesquisa qualitativa, com fundamento em artigos científicos, livros acadêmicos e documento científico. Os artigos científicos foram extraídos através de pesquisa eletrônica na biblioteca virtual PubMed (*National Library of Medicine, Bethesda, MD*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e LILACS (Lilacs Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), utilizando-se as seguintes palavras-chave: toxoplasmose, gravidez, prevalência e avidéz de IgG. Os critérios de inclusão utilizados para o trabalho, foram artigos publicados entre 1989 e 2020 em periódicos nacionais e internacionais, documento científico e livros acadêmicos que apresentaram informações referentes aos objetivos já mencionados, destacando a importância do teste de avidéz para o diagnóstico da toxoplasmose em gestantes.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 AGENTE ETIOLÓGICO

O *T. gondii* possui três formas distintas: taquizoíto, bradizoíto e esporozoíto. O taquizoíto, encontrado durante a fase aguda da infecção, possui forma móvel de rápida multiplicação e é encontrado dentro do vacúolo intracitoplasmático em várias células, bem como em líquidos orgânicos e excreções. O bradizoíto é encontrado nos tecidos na fase crônica da infecção e multiplica-se lentamente dentro do cisto podendo permanecer viável nos tecidos por vários anos. Já o esporozoíto está localizado no oocisto, que é a forma de resistência do parasito. A produção do oocisto ocorre nas células intestinais de felídeos não imunes. Ele é eliminado imaturo junto com as fezes e sua esporulação ocorre no meio ambiente (REMINGTON *et al.*, 2006; VERONESI; FOCACCIA, 2015).

### 3.2 TRANSMISSÃO

De acordo com Neves (2016), os mecanismos de transmissão ocorrem através de várias formas do parasito: oocistos em fezes de gato jovem infectado, cistos presentes em carnes e taquizoítos no sangue de gestantes, atingindo a placenta. A principal via de transmissão do *T. gondii* é através da ingestão de oocistos (DUBEY *et al.*, 1995), principalmente, pelo consumo de água e alimentos contaminados. Também pode se dar por carnes mal cozidas, que contém cistos teciduais, além de transplante de órgãos sólidos, transfusões sanguíneas e acidentes com materiais biológicos (MONTROYA; LIESENFELD, 2004; TENTER, 2009).

A transmissão placentária é considerada a forma mais grave, devido às possíveis anomalias fetais. Na infecção primária, os taquizoítas atravessam a placenta, infectando o feto. Mesmo as mulheres que possuem imunidade adquirida ao *T. gondii* antes da gravidez, podem infectar seus fetos caso apresentem imunocomprometimento durante a gestação, pois os cistos teciduais dormentes de infecções passadas podem reiniciar o ciclo de vida do parasito (REIS; TESSARO; D'AZEVEDO, 2006; NEVES, 2016).

Idade gestacional que a infecção ocorre, tratamento pré-natal, genótipo de *T. gondii*, virulência da cepa, tamanho do inóculo, estado imunológico materno e parasitemia materna são os fatores que influenciam a transmissão congênita (CARNEIRO

*et al.*, 2013; KRAVETZ, 2013).

### 3.3 PATOGENIA

O *T. gondii* causa manifestações clínicas graves em pouquíssimas ocasiões. No geral, quando parasita seus hospedeiros, não são notados sinais clínicos. A disseminação dos taquizoítos livres ou intracelulares acontece pela linfa ou sangue, do local de infecção para os linfonodos mesentéricos e outros órgãos distantes. Podem ocorrer vários sintomas, porém a gravidade depende de quantas formas infectantes foram obtidas, do tipo de cepa e da vulnerabilidade do hospedeiro. Com a evolução da doença, o hospedeiro, principalmente fetos e indivíduos imunocomprometidos com o parasitismo de órgãos vitais, pode vir a óbito devido a áreas de necrose em diferentes órgãos, ocasionadas pelo crescimento intracelular de taquizoítos. Na maioria dos casos, quando houver aparecimento de resposta imune específica, a proliferação de taquizoítos será reduzida e interrompida (NEVES, 2016).

Os taquizoítos começam a se diferenciar em bradizoítos e se multiplicar lentamente no interior do cisto após 10 dias, aproximadamente, da infecção, podendo escapar do sistema imune do hospedeiro e da maioria dos agentes terapêuticos. A fase crônica da infecção se dá em decorrência da conversão de taquizoítos em bradizoítos e quando acontece o inverso (conversão bradizoíto-taquizoíto), ocorre a reativação da doença em pacientes imunodeficientes. Quando os bradizoítos estão em latência no interior do cisto, há prevenção de danos significativos ao hospedeiro causados pelo *T. gondii*, ou seja, o parasito persiste de forma benigna no organismo (NEVES, 2016).

### 3.4 TOXOPLASMOSE CONGÊNITA E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, a toxoplasmose não causa sintomas nem alterações significativas (GÓMEZ, 2000). No entanto, pelo risco de transmissão placentária, a toxoplasmose gestacional exige atenção das autoridades sanitárias, pois pode ter consequências graves para o feto e o recém-nascido (ROBERT-GANGNEUX; DARDÉ, 2012). Cerca de 40 a 50% dos fetos com toxoplasmose congênita podem chegar a óbito e os que sobrevivem podem apresentar várias manifestações como prematuridade, convulsões, espasticidade, icterícia, erupções cutâneas, microcefalia, hidrocefalia, meningoencefalomielite, calcificação cerebral, retardamento mental, coriorretinite e hepatoesplenomegalia (AVELINO et al., 2004; PRUSA et al., 2012; REMINGTON et al., 2006).

A frequência de transmissão transplacentária é inversamente correlacionada à gravidade da doença fetal. Devido ao desenvolvimento ontogenético do feto, nas primeiras semanas de gestação as infecções tendem a ser mais graves, e 20% dos casos de concepções infectadas podem apresentar lesões do sistema nervoso central ou morte intrauterina. À medida que a idade gestacional progride, o risco de transmissão para o feto vai aumentando, com variação de 4,5-17% no primeiro trimestre a 65-75% no terceiro trimestre. As lesões neurológicas podem não estar presentes, nos casos em que a transmissão se dá no terceiro trimestre, porém, pode ocorrer de os infectados apresentarem infecção subclínica e correrem o risco de desenvolver lesões oculares a qualquer momento (SILVA; OKAZARI, 2012; WILSON *et al.*, 2015; AVELAR *et al.*, 2018). A toxoplasmose congênita pode permanecer latente nos neonatos por um longo período de tempo, podendo ser reativada na puberdade, provavelmente devido à influência

hormonal, sendo os distúrbios oculares e neurológicos alterações comuns na reativação clínica (LIU *et al.*, 2015).

### 3.5 PREVALÊNCIA

Idade materna, localização geográfica e estado socioeconômico da população, são fatores que influenciam a prevalência de soroconversão do *T. gondii* (MONCADA; MONTOYA, 2012). Os países da América do Sul, Oriente Médio e África são os que possuem mais casos de toxoplasmose congênita, sendo os países da América do Norte e da Europa os com menor prevalência (TORGERSON; MASTROIACOVO, 2013).

No Brasil, cerca de 60 a 75% das mulheres em idade fértil estão infectadas e estima-se que a infecção congênita ocorra em 0,2 a 2 recém nascidos vivos por 100 nascimentos no ano (TABILE *et al.*, 2015). Estudos realizados no Brasil, em gestantes expostas ao parasito, demonstraram a prevalência de IgG anti-*T. gondii* em diferentes estados e regiões. No estado do Pará, a prevalência foi de 78% (CARMO, 2011); em Tocantins, de 71% (ROCHA *et al.*, 2015); no Maranhão, de 77,9% (CAMARA; SILVA; CASTRO, 2015); na Bahia, de 67,9% (OLIVEIRA *et al.*, 2019); em Goiás, de 67,7% (SARTORI *et al.*, 2011); em São Paulo, de 64,4% (MATTOS *et al.*, 2011); no Rio de Janeiro, de 58,5% (MOURA *et al.*, 2013); no Paraná, de 51,7% (LOPES-MURI *et al.*, 2013) e em Santa Catarina, de 16% (QUADROS *et al.*, 2015). As taxas médias contidas na tabela 1 foram encontradas a partir dos estudos já referidos acima, os quais foram realizados no intervalo de 2011 a 2019. A somatória realizada a partir desses estudos mostrou que a prevalência de IgG em gestantes no Brasil foi de 62,08%. A região norte apresentou a maior prevalência, com 74,5%, e a região sul, a menor, com 33,85%.

**Tabela 1-** Prevalência de anticorpos IgG anti-*T. gondii* em gestantes no Brasil

Pará	78,0% (2011)	Região Norte	74,50%	Brasil 62,08% (2011-2019)
Tocantins	71,0% (2015)			
Maranhão	77,9% (2015)	Região Nordeste	72,90%	
Bahia	67,9% (2019)			
Goiás	67,7% (2011)	Região Centro-Oeste	67,70%	
São Paulo	64,4% (2011)	Região Sudeste	61,45%	
Rio de Janeiro	58,5% (2013)			
Paraná	51,7% (2013)	Região Sul	33,85%	
Santa Catarina	16,0% (2015)			

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2021)

Os dados coletados estão em concordância com os citados por Tabile e colaboradores (2015), mostrando que não houve avanço significativo na diminuição dessa doença.

### 3.6 IMUNIDADE HUMORAL

Após a exposição ao antígeno, ocorre a diferenciação dos linfócitos T virgens em plasmócitos secretores de anticorpos e alguns são estabelecidos como células de memória. Esses plasmócitos secretam anticorpos da classe IgM que se elevam rapidamente de forma exponencial (VAZ; TAKEI; BUENO, 2018) e após alguns meses, começam a declinar progressivamente, mas podem persistir por um ano ou mais na circulação (SOUZA-JUNIOR et al., 2010). Logo após o início da produção dos anticorpos IgM, os anticorpos da classe IgG são detectados, elevando-se a níveis máximos, nos quais se mantém por mais tempo que o IgM. Seu declínio é lento e, geralmente, persiste por anos ou por toda a vida (VAZ; TAKEI; BUENO, 2018).

A maturação da afinidade ocorre por causa do grande número de mutações somáticas ocorridas nos linfócitos B, em decorrência da expansão seletiva de clones que sintetizam anticorpos de alta afinidade. A avidéz dos anticorpos expressa a força resultante de ligações entre os sítios de combinação dos anticorpos e os determinantes antigênicos. Quanto maior a avidéz, mais estável é a ligação. O imunocomplexo formado é reversível e pode se dissociar quando os anticorpos são de baixa avidéz. Isso constitui a base da determinação de IgG de baixa avidéz nas fases iniciais da infecção (VAZ; TAKEI; BUENO, 2018).

### 3.7 DIAGNÓSTICO

Como as gestantes são predominantemente assintomáticas, os testes sorológicos são de grande utilidade para o diagnóstico de toxoplasmose (WALLON; PEYRON, 2018), visto que, demonstram a soroconversão dos anticorpos IgG e IgM anti-*T. gondii* (VALENTINI et al., 2015).

Gestantes com resultados de IgG e IgM não reativos, ainda não soroconverteram, portanto não possuem nenhuma forma da infecção. As gestantes com IgG reativo e IgM não reativo apresentam infecção de forma crônica. Quando o IgG é não reativo e o IgM é reativo, a gestante possui uma infecção aguda, em que aconselha-se que após 15 dias o teste seja refeito para descartar a hipótese de falso-positivo. Já em casos de IgG reativo e IgM reativo, a gestante possui uma possível infecção aguda (BITTENCOURT, 2011). Porém, os níveis de IgM podem permanecer por meses após a infecção, o que pode gerar um resultado falso-positivo para toxoplasmose aguda. Diante disso, há necessidade de outros testes para diferenciar infecção aguda e crônica, como o teste de avidéz de IgG (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005; MARGONATO et al., 2007).

Já o diagnóstico da infecção fetal é mais difícil, pois necessita de procedimentos mais especializados e invasivos como a cordocentese e a amniocentese, podendo ser realizada a pesquisa de IgM anti-*T. gondii* ou a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) (FRENCKEL, 2002; DUBEY, 2008), sendo que a PCR do líquido amniótico (amniocentese) é o teste padrão ouro para esse diagnóstico (TABILE et al., 2015).

### 3.7.1 TESTE DE AVIDEZ

O teste de avides de IgG, originalmente desenvolvido por Hedman e seus colaboradores (1989) é utilizado para ajudar a diferenciar infecção crônica e aguda. Seus resultados se baseiam na medição da avides dos anti-*T. gondii* da classe IgG (REMINGTON; THULLIEZ; MONTOYA, 2004).

Para avaliação da avides, a metodologia básica utilizada baseia-se na ligação fraca de IgG de baixa avides a uma mistura de antígeno *T. gondii*. O formato de teste mais comum é o imunoenzimático (ELISA) que utiliza a ureia como agente de dissociação. Na presença da ureia, a IgG de baixa avides é facilmente dissociada do antígeno, enquanto que a IgG de alta avides permanece ligada a este (PRINCE; LAPE-NIXON, 2014). O título resultante é determinado através das razões de densidade ópticas de amostras tratadas e não tratadas com ureia, onde a partir disso, obtêm-se os títulos de IgG total e IgG resistente à ureia (REMINGTON; THULLIEZ; MONTOYA, 2004).

O resultado final é expresso como um índice de avides (IA), calculado usando a seguinte fórmula:  $IA (\%) = (\text{leitura do poço lavado com ureia} / \text{leitura do poço lavado com solução de lavagem regular}) \times 100$ . Valores de avides menores que 30% são considerados de baixa avides, valores entre 31 a 69% são considerados intermediários ou zona cinza, e valores maiores que 70% são considerados de alta avides. Esses valores podem sofrer variação pois dependem da padronização do ensaio (VAZ; TAKEI; BUENO, 2018).

Estudos de Reis, Tessaro e d’Azevedo (2006) demonstraram que a baixa avides de IgG em gestantes pode ser indicativo de infecção recente, aumentando o risco de toxoplasmose congênita. Dessa forma, para minimizar os riscos de toxoplasmose congênita, o teste de avides poderia prestar auxílio na conduta clínica dessas pacientes. Além disso, estudos demonstram que gestantes com avides elevada têm menos chance de infecção fetal (HAERI; JALALIZADEGAN; TABATABAIE, 2014; REIS; TESSARO; D’AZEVEDO, 2006). Em suma, pacientes com infecção aguda por *T. gondii* apresentam baixo índice de avides e pacientes com infecção crônica apresentam elevada avides (EMELIA et al., 2014).

Quando ocorre a presença de anticorpos IgG e IgM em uma mesma amostra, é sugestivo de infecção por *T. gondii*, mas não é possível distinguir o momento da aquisição da infecção (LIU et al. 2015). Contudo, sabe-se que geralmente a avides de IgG muda de baixa para alta num período de 5 a 6 meses após a infecção primária e por esse motivo, o teste de avides é particularmente eficaz em gestantes que apresentam reatividade para anticorpos IgG e IgM durante o primeiro trimestre de gestação (REMINGTON; THULLIEZ; MONTOYA, 2004), onde a alta avides pode indicar que a infecção primária ocorreu antes da gravidez (FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005).

Já a avides elevada na fase tardia da gestação não exclui infecção adquirida no primeiro e segundo trimestre (LIESENFELD et al., 2001; REMINGTON et al., 2006; PEYRON et al., 2019), portanto, o ideal é que a triagem sorológica seja realizada no primeiro trimestre (VERONESI; FOCACCIA, 2015). Também recomenda-se que, ao ser detectado IgM em uma amostra, o teste de avides seja realizado nessa mesma amostra, a fim de evitar demora na realização do teste (SPALDING; AMENDOEIRA; RIBEIRO, 2003; GROUP et al., 2007).

Para fins de avaliação de risco, os achados de avidéz que se encontram na zona cinza (intermediária) foram considerados difíceis de interpretar (BERREDJEM et al., 2017), por isso, esses valores exigem cautela quanto à sua interpretação (TEIMUORI et al., 2020).

Muitos laboratórios que realizam o teste de avidéz de IgG, seguem um algoritmo diagnóstico em que apenas amostras positivas para IgG, e que também são positivas para IgM devem ser testadas para avidéz de IgG (VILLARD et al., 2016; DARD et al., 2016). Porém, em casos raros, pacientes podem demonstrar baixa avidéz de IgG mesmo sem a presença de IgM (FRICKER-HIDALGO et al., 2013). Dessa forma, esse algoritmo pode deixar de detectar algumas infecções primárias. Diante disso, recomenda-se que após o teste de IgM e IgG, as amostras IgG positivas sejam testadas para avidéz de IgG independentemente dos resultados de IgM (VILLARD *et al.*, 2016).

Ainda que apresente limitações, o teste de avidéz, até o momento, é a ferramenta diagnóstica mais confiável para diferenciar entre toxoplasmose aguda e crônica em um único soro (GARNAUD *et al.*, 2020).

### 3.8 TRATAMENTO

O tratamento da gestante objetiva a prevenção da transmissão transplacentária e/ou o tratamento do feto infectado, reduzindo as sequelas (ANTCZAK; DZITKO; DLUGONSKA, 2016).

Quando ocorre suspeita de infecção por *T. gondii* adquirida durante a gestação, as gestantes devem ser imediatamente tratadas com espiramicina para prevenir a transmissão do parasito para o feto. Seguidamente, deve ser investigado se ocorreu ou não a infecção fetal e caso esta seja confirmada, o tratamento da mãe deverá ser com pirimetamina, sulfadiazina e ácido fólico. A pirimetamina, por ser potencialmente teratogênica, não deve ser administrada no primeiro trimestre de gestação (MONCADA; MONTOYA, 2012). Quando a infecção fetal não for confirmada o tratamento com espiramicina deve continuar até o final da gestação (AMENDOEIRA; CAMILLO-COURA, 2010). A espiramicina alcança níveis altíssimos de tecidos na placenta e foi visto, em estudos usando controles históricos, que a incidência de toxoplasmose congênita teve redução de 60% com o uso deste medicamento (MONCADA; MONTOYA, 2012).

### 3.9 PROFILAXIA

De acordo com o Departamento Científico de Neonatologia (2020), são formas de prevenção da toxoplasmose gestacional e congênita: triagem sorológica no primeiro trimestre de gestação, triagem sorológica mensal das gestantes suscetíveis, tratamento de gestantes infectadas, posterior triagem neonatal, educação com relação à higiene dos alimentos (lavar cuidadosamente frutas, verduras e legumes antes do consumo), não consumir carne crua ou mal passada, lavar faca e utensílios de cozinha após o uso, evitar beber água não filtrada ou fervida, evitar contato com fezes de gato e evitar mexer em areia e jardins.

#### 4. CONCLUSÃO

Apesar do grande impacto e gravidade da toxoplasmose congênita, a taxa de prevalência de toxoplasmose em mulheres grávidas e mulheres em idade fértil no Brasil continua aumentada mostrando que não houve melhora no controle dessa doença. Diante disso, faz-se necessário o acompanhamento sorológico durante a gestação, visto que nesse período apenas o controle sorológico é capaz de identificar as gestantes com risco de infecção congênita. O teste de avidéz de IgG é um importante método para diagnosticar toxoplasmose em gestantes, pois identifica quando há infecção aguda e direciona ao tratamento necessário; mas esse teste é particularmente eficaz durante o primeiro trimestre de gestação, por isso, é importante que se inicie o pré-natal tão logo seja diagnosticado a gravidez. Uma boa assistência pré-natal, além de diagnosticar precocemente a toxoplasmose, seria capaz de fornecer orientações quanto às formas de transmissão e prevenção da doença às gestantes suscetíveis.

#### REFERÊNCIAS

- [1] AMENDOEIRA, M. R. R.; CAMILLO-COURA, L. F. C. Uma Breve revisão sobre toxoplasmose na gestação. *Scientia Medica*, Porto Alegre, v. 20, n. 1, pg. 113-119, 2010.
- [2] ANTCZAK, M.; DZITKO, K.; DLUGONSKA, H. Toxoplasmose humana: em busca de novos quimioterápicos. *Biomed Pharmacother*, 82: 677-84, 2016.
- [3] AVELAR, J. B.; SILVA, M. G.; REZENDE, H. H. A.; STORCHILO, H. R.; AMARAL, W. N.; XAVIER, I. R.; AVELINO, M. M. et al. Epidemiological factors associated with *Toxoplasma gondii* infection in postpartum women treated in the public healthcare system of Goiânia, State of Goiás, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 51:57-62, 2018.
- [4] AVELINO, M. M.; CAMPOS JUNIOR, D.; PARADA, J. B.; CASTRO, A. M. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in women of childbearing age. *BJID*, 8: 164-174, 2004.
- [5] BERREDJEM, H.; AOURAS, H.; BENLAIFA, M.; BECHEKER, I.; DJEBAR, M. R. Contribution of IgG avidity and PCR for the early diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women from the North-Eastern region of Algeria. *Afr Health Sci*, 17(3):647–656, 2017.
- [6] BITTENCOURT, L. H. F. B. Dissertação em Epidemiologia da Toxoplasmose em gestantes atendidas no serviço público de saúde dos municípios de Palotina e Jesuítas, Paraná, Brasil. Universidade Estadual de Londrina - UEL: 2011.
- [7] CAMARA, J. T.; SILVA, M. G.; CASTRO, A. M. Prevalência de toxoplasmose em gestantes atendidas em dois centros de referência em uma cidade do Nordeste, Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 37(2):64-70, 2015.
- [8] CARMO, E. L. Aspectos epidemiológicos da toxoplasmose na região metropolitana de Belém, Pará, Brasil [Tese]. Belém: Universidade Federal do Pará, 2011.
- [9] CARNEIRO, A. C. A. V.; ANDRADE, G. M.; COSTA, J. G. L.; PINHEIRO, B. V.; VASCONCELOS-SANTOS, D. V.; FERREIRA, A. M.; SU, C.; JANUARIO, J. N. et al. Genetic characterization of *Toxoplasma gondii* revealed highly diverse genotypes for isolates from newborns with congenital toxoplasmosis in Southeastern Brazil. *J Clin Microbiol*, 51:901-7, 2013.
- [10] CARVALHO, A. G. M. A.; LIMA, J. S.; LIMA, M. S. P. R.; MOTA, C. A. X. Diagnóstico Laboratorial da Toxoplasmose Congênita. *Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança*, 12(1): 88-94, 2014.

- [11] COSTA, T. L.; SILVA, M. G.; AVELAR, J. B.; AMARAL, W. N.; AVELINO, M. M.; CASTRO, A. M. *Toxoplasma gondii*: toxoplasmose, com ênfase no diagnóstico. *Rev. de Patologia Tropical*, v. 37, n. 3, p. 191-208, 2008.
- [12] DARD, C.; FRICKER-HIDALGO, H.; BRENIER-PINCHART, M. P.; PELLOUX, H. Relevance of and New Developments in Serology for Toxoplasmosis. *Trends Parasitol*, 32(6): 492–506, 2016.
- [13] DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE NEONATOLOGIA (2019-2021). Sociedade Brasileira de Pediatria. Toxoplasmose congênita. Documento Científico, n. 6, 2020.
- [14] DUBEY, J. P.; WEIGEL, R. M.; SIEGEL, A. M.; THULLIEZ, P.; KITRON, U. D.; MITCHELL, M. A.; MANNELLI, A. et al. Sources and reservoirs of *Toxoplasma gondii* infection on 47 swine farms in Illinois. *Toxoplasma gondii J Parasitol*, 81(5):723-729, 1995.
- [15] DUBEY, J. P. The History of *Toxoplasma gondii*: The first 100 years. *J Eukaryot-Microbiol*, 55(6):467-75, 2008.
- [16] DUNN, D.; WALLON, M.; PEYRON, F.; PETERSEN, E.; PECKHAM, C.; GILBERT, R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *The Lancet*, 343: 1829- 1833, 1999.
- [17] EMELIA, O.; RAHANA, A. R.; FIRDAUS, A. M.; CHENG, H. S.; NURSYAIRAH, M. S.; FATINAH, A. S.; AZMAWATI, M. N. et al. IgG avidity assay: A tool for excluding acute toxoplasmosis in prolonged IgM titer sera from pregnant women. *Trop Biomed*, 31(4):633-640, 2014.
- [18] FIGUEIRÓ-FILHO, E. A.; LOPES, A. H. A.; SENEFONTE, F. R. A.; SOUZA-JUNIOR, V. G.; BOTELHO, C. A.; FIGUEIREDO, M. S.; DUARTE, G. Toxoplasmose aguda: estudo da frequência, taxa de transmissão vertical e relação entre os testes diagnósticos materno-fetais em gestantes em estado da Região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 27(8):442-9, 2005.
- [19] FRENCKEL, J. K. Toxoplasmose. In: VERONESI, R. *Tratado de infectologia*. 2a ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 1310-25.
- [20] FRENCKEL, J. K. Toxoplasmosis: Mechanisms of infection, laboratory diagnosis and management. *Current Topics in Pathology*, v. 54, p. 28-75, 1971.
- [21] FRICKER-HIDALGO, H.; CIMON, B.; CHEMLA, C.; DARDE, M. L.; DELHAES, L.; L'OLLIVIER, C.; GODINEAU, N. et al. *Toxoplasma* seroconversion with negative or transient immunoglobulin M in pregnant women: myth or reality? A French multicenter retrospective study. *J Clin Microbiol*, 51(7): 2103–2111, 2013.
- [22] GARNAUD, C.; FRICKER-HIDALGO, H.; EVENGARD, B.; ALVAREZ-MARTINEZ, M. J.; PETERSEN, E.; KORTBEEK, L. M.; ROBERT-GANGNEUX, F. et al. *Toxoplasma gondii*-specific IgG avidity testing in pregnant women. *Clin Microbiol Infect*, 26(9):1155-1160, 2020.
- [23] GÓMEZ, J. E. Diagnóstico da toxoplasmose humana: novos conceitos e técnicas. *Medicine and Laboratory Journal*, 9:3-4, 2000.
- [24] GROUP, S. S.; THIEBAUT, R.; LEPROUST, S.; CHENE, G.; GILBERT, R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: A meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, 369:115–122, 2007.

- [25] HAERI, M. R.; JALALIZADEGAN, B.; TABATABAIE, F. Recognition of Acute Toxoplasmosis with IgG Avidity ELISA Test in the Pregnant Women (The First Trimester) in Qom Province, Iran, during Two Years (2012-2013). *Am J Life Sci*, 2:18-21, 2014.
- [26] HEDMAN, K.; LAPPALAINEN, M.; SEPPAIA, I.; MAKELA, O. Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis*, 159(4): 736–740, 1989.
- [27] ISABEL, T. F.; COSTA, P. I.; SIMOES, M. J. S. Toxoplasmose em gestantes de Araraquara/SP: análise da utilização do teste de avidéz de IgG anti-Toxoplasma na rotina do pré-natal. *Scientia Medica*, Porto Alegre, v. 17, n. 2, p. 57-62, 2007.
- [28] JOYNSON, D. H. M.; GUY, E. C. *Laboratory Diagnostic of Toxoplasma Infection*. Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido, p. 296-318, 2001.
- [29] KRAVETZ, J. Congenital toxoplasmosis. *BMJ Clin Evid*, 2013.
- [30] LIESENFELD, O.; MONTOYA, J. G.; KINNEY, S.; PRESS, C.; REMINGTON, J. S. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis*, 183(8):1248–1253, 2001.
- [31] LIU, Q.; WANG, Z. D.; HUANG, S. Y.; ZHU, X. Q. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasites & Vectors*, 292(8):1-14, 2015.
- [32] LOPES-MURI, F. M. R.; MITSUKA-BREGANO, R.; BITTENCOUT, L. H. F. B.; DIAS, R. C. F.; GONÇALVES, D. D.; CAPOBIANGO, J. D.; REICHE, E. M. V. et al. Gestational toxoplasmosis in Paraná State, Brazil: prevalence of IgG antibodies and associated risk factors. *Braz J Infect Dis*, 17(4):405-409, 2013.
- [33] MARGONATO, F. B.; SILVA, A. M. R.; SOARES, D. A.; AMARAL, D. A.; PETRIS, A. J. Toxoplasmose na gestação: diagnóstico, tratamento e importância de protocolo clínico. *Rev Bras Saúde Matern Infant*, 7(4):381-6, 2007.
- [34] MATTOS, C. C. B.; SPEGIORIN, L. C. J. F.; MEIRA, C. S.; SILVA, T. C.; FERREIRA, A. I. C.; NAKASHIMA, F.; PEREIRA-CHIOCCOLA, V. L. et al. Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women and their newborn infants in the region of São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. *Sao Paulo Med J*, 129(4):261-62, 2011.
- [35] MONCADA, P. A.; MONTOYA, J. G. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence, diagnosis and treatment. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, (7):815-828, 2012.
- [36] MONTOYA, J. G.; LIESENFELD, O. Toxoplasmosis. *The Lancet*, 363(9425):1965–76, 2004.
- [37] MOURA, F. L.; AMENDOEIRA, M. R. R.; BASTOS, O. M. P.; MATTOS, D. P. B. G.; FONSECA, A. B. M.; NICOLAU, J. L.; NEVES, L. B. et al. Prevalence and risk factors for *Toxoplasma gondii* infection among pregnant and postpartum women attended at public healthcare facilities in the City of Niterói, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 46(2):200-207, 2013.
- [38] NEVES, D. P. *Parasitologia humana*. 13. ed., São Paulo: Atheneu, 2016. 588 p.
- [39] OLIVEIRA, G. M. S.; SIMOES, J. M.; SCHAER, R. E.; FREIRE, S. M.; NASCIMENTO, R. J. M.; PINHEIRO, A. M. C. M.; CARVALHO, S. M. S. et al. Frequency and factors associated with *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women and their pets in Ilhéus, Bahia,

Brazil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v. 52, 2019.

[40] PASSOS, A. D. C.; BOLLELA, V. R.; FURTADO, J. M. F.; LUCENA, M. M.; BELLISSIMO-RODRIGUES, F.; PAULA, J. S.; MELO, L. V. L. et al. Prevalence and risk factors of toxoplasmosis in adults from a small Brazilian town. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, n. 6, p. 781-787, 2018.

[41] PEYRON, F.; L'OLLIVIER, C.; MANDELBROT, L.; MARTINE, W.; PIARROUX, R.; KIEFFER, F.; HADJADJ, E. et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*, 8(1):24, 2019.

[42] PRINCE, H. E.; LAPE-NIXON, M. Papel do teste de avidéz de IgG por citomegalovírus (CMV) no diagnóstico de infecção primária por CMV durante a gravidez. *Clin Vaccine Immunol*, 21: 1377-1384, 2014.

[43] PRUSA, A. R.; HAYDE, M.; POLLAK, A.; HERKNER, K. R.; KASPER, D. C. Evaluation of the Liaison Automated Testing System for diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Clin Vaccine Immunol*, 19(11):1859-1863, 2012.

[44] QUADROS, R. M.; ROCHA, G. C.; ROMAGNA, G.; OLIVEIRA, J. P.; RIBEIRO, D. M.; MARQUES, S. M. T. *Toxoplasma gondii* seropositivity and risk factors in pregnant women followed up by the Family Health Strategy. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 48(3):338-342, 2015.

[45] REIS, M. M.; TESSARO, M. M.; D'AZEVEDO, P. A. Perfil sorológico para toxoplasmose em gestantes de um Hospital Público de Porto Alegre. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 28(3):158-64, 2006.

[46] REMINGTON, J. S.; KLEIN, J. O.; WILSON, C. B.; NIZET, V.; MALDONADO, Y. A. *Toxoplasmosis*. In: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.

[47] REMINGTON, J. S.; THULLIEZ, P.; MONTOYA, J. G. Desenvolvimentos recentes para o diagnóstico de toxoplasmose. *J Clin Microbiol*, 42: 941-945, 2004.

[48] REZENDE, J. *Obstetrícia*. 8. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

[49] ROBERT-GANGNEUX, F.; DARDÉ, M. L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*, 25:264-96, 2012.

[50] ROCHA, E. M.; LOPES, C. W. G.; RAMOS, R. A. N.; ALVES, L. C. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women from the State of Tocantins, Northern Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 48(6):773-775, 2015.

[51] SARTORI, A. L.; MINAMISAVA, R.; AVELINO, M. M.; MARTINS, C. A. Triagem pré-natal para toxoplasmose e fatores associados à soropositividade de gestantes em Goiânia, Goiás. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 33(2):93-8, 2011.

[52] SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO. Coordenadoria de Planejamento em Saúde. Assessoria Técnica em Saúde da Mulher. Atenção à gestante e à puérpera no SUS – SP: manual técnico do pré-natal e puerpério – São Paulo: SES/SP, 2010. 234 p.

[53] SILVA, L. R.; OKAZAKI, E. L. Enfermagem e a prevenção da Toxoplasmose durante a gestação. *Rev Enferm UNISA*, 13:43-7, 2012.

[54] SOUZA-JÚNIOR, V. G.; FIGUEIRO-FILHO, E. A.; BORGES, D. C.; OLIVEIRA, V. M.;

COELHO, L. R. Toxoplasmose e gestação: resultados perinatais e associação do teste de avidéz de IgG com infecção congênita em gestantes com IgM anti-Toxoplasma gondii reagente. *Scientia Medica*, 20(1):45-50, 2010.

[55] SPALDING, S. M.; AMENDOEIRA, M. R. M.; RIBEIRO, L. C. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*, 36:483-91, 2003.

[56] TABILE, P. M.; TEIXEIRA, R. M.; PIRES, M. C.; FUHRMANN, I. M.; MATRAS, R. C.; TOSO, G.; ASSMANN, L. L. et al. Toxoplasmose Gestacional: uma revisão da literatura. *Rev Epidemiol Control Infect*, 5(3):158-162, 2015.

[57] TEIMUORI, A.; MOHTASEBI, S.; KAZEMIRAD, E.; KESHAVARZ, H. Role of Toxoplasma gondii IgG Avidity Testing in Discriminating between Acute and Chronic Toxoplasmosis in Pregnancy. *J Clin Microbiol*, 58(9):505-20, 2020.

[58] TENTER, A. M. Toxoplasma gondii in animals used for human consumption. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104(2):364-9, 2009.

[59] TORGERSON, P. R.; MASTROIACOVO, P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*, 91(7):501-508, 2013.

[60] VALENTINI, P.; BUONSENSO, D.; BARONE, G.; SERRANTI, D.; CALZEDDA, R.; CECCARELLI, M.; SPEZIALE, D. et al. Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *Journal Of Perinatology*, 35(2): 90-94, 2015.

[61] VAZ, A. J.; TAKEI, K.; BUENO, E. C. *Imunoensaios: fundamentos e aplicações*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018, 372 p.

[62] VERONESI, R; FOCACCIA, R. *Tratado de infectologia*. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

[63] VILLARD, O.; CIMON, B.; L'OLLIVIER, C.; FRICKER-HIDALGO, H.; GODINEAU, N.; HOUZE, S.; PARIS, L. et al. Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 84: 22-33, 2016.

[64] WALLON, M, PEYRON, F. Congenital Toxoplasmosis: A Plea for a Neglected Disease. *Pathogens*, 7(1): 25, 2018.

[65] WILSON, C.; NIZET, V.; MALDONADO, Y.; REMINGTON, J.; KLEIN, J. *Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015.

# Capítulo 10

## *Toxina botulínica: Erros de aplicações e as reações adversas*

*Ana Caroline Oliveira da Silva  
Rebeka Barros Rodrigues*

**Resumo:** A Toxina botulínica ou Botox vem da toxina tipo A, a mesma trás a autoestima para mulheres e homens que como objetivo manter a aparência jovial com um procedimento comprovado e seguro, sendo cada vez mais utilizada hoje em dia para evitar o aparecimento de linhas de expressão, as famosas rugas, em procedimentos de prevenção. A *Clostridium botulinum* é uma bactéria Gram-positiva que pertence à família *Bacillaceae*, as espécies desta bactéria são divididas em quatro subgrupos. Quando aplicadas erroneamente trazem efeitos indesejados, como face “engessada”, além de dificultar movimentos como, deglutir e mastigar. Podemos concluir que o uso da toxina botulínica pode ser de grande ajuda para a autoestima de pacientes, principalmente quando o existe um diagnóstico adequado e uma indicação confiável.

**Palavras - Chave:** Toxina Botulínica; Erros de aplicações; Reações adversas; *Bacillaceae*; Botox.

## 1. INTRODUÇÃO

A toxina botulínica é uma neurotoxina altamente eficaz produzida pelo *Clostridium botulinum*. Eles têm sido usados na prática desde o final dos anos 1970. *Clostridium botulinum* é uma bactéria gram-positiva produtora de esporos anaeróbicos. As neurotoxinas botulínicas são um grupo de sete sorotipos A a G e são preparadas em quatro tipos para uso prático. O sorotipo A é de três tipos e o sorotipo B é um. (PADDA et al., 2020).

A toxina botulínica atua sobre o sistema nervoso periférico fazendo com que seja bloqueada a transmissão neuromuscular ao atingir as membranas pré-sinápticas, onde atua impedindo a liberação da acetilcolina nas terminações nervosas. (Truong Dd, 2009). A aplicação desta toxina para a atenuação das rugas faciais é um procedimento bastante utilizado no mundo. Fazendo a aplicação, em pequenas doses em áreas específicas, ocasiona o relaxamento muscular, proporcionando assim, o rejuvenescimento nos pontos específicos. (MARQUES, 2014)

Essas aplicações resultam, por vezes, em reações que podem causar danos ao paciente, são várias as reações adversas relatadas. Na face, o local onde esteticamente é mais usado, as reações adversas são: ptose palpebral (dor ao levantar a pálpebra), edema local e a cefaleia (dor de cabeça). (CRID, 2015)

Este intervalo de segurança pode causar efeitos adversos relacionados ou não à desnervação química em seu uso, esses efeitos geralmente aparecem de forma moderada e transitória e são de baixa frequência. (ZAGUI, et al., 2008).

Este estudo tem como objetivo fazer uma revisão que aborda a utilização da toxina em tratamentos de rejuvenescimento facial, e evidenciar os benefícios da aplicação da toxina botulínica para a eliminação de linhas de expressão e esclarecer os erros de aplicação, bem como as complicações resultantes da aplicação da toxina botulínica.

## 2. METODOLOGIA

Com o propósito de explorar trabalhos já abordados, especificando detalhes a respeito da Toxina Botulínica e assim abrangendo o conhecimento dos erros de aplicações e suas reações adversas, foi utilizado um método de revisão bibliográfica. Compreendendo-se os fenômenos a partir da perspectiva de especialistas, a forma de abordagem do trabalho foi qualitativa. Os procedimentos técnicos utilizados foram: pesquisa bibliográfica, as informações obtidas foram retiradas de documentos científicos do Google Acadêmico, PubMed e SciELO. As palavras-chave utilizadas durante a pesquisa foram: Toxina Botulínica; Erros de aplicações; Reações adversas; *Bacillaceae*; Botox.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ao pesquisar “Toxinas botulínicas e reações adversas” na plataforma Google Acadêmico, 1.080 artigos foram exibidos, ao aplicar o filtro para buscar artigos publicados nos últimos de 16 anos, 1.100 artigos foram exibidos. Dos 1.100 artigos encontrados após a aplicação dos filtros, 1.083 foram descartados, pois não contém informações que agregassem ou complementam a revisão. Na ferramenta da SciELO, 44

artigos foram encontrados, apenas 2 artigos foram utilizados, pois os demais não seriam necessários. Na plataforma da PubMed, 4 artigos foram encontrados, apenas um artigo foi descartado por não agregar na revisão.

### **3.1 HISTÓRIA DA *CLOSTRIDIUM BOTULINUM***

No século XVIII surgiu uma doença chamada de Botulismo, derivada da bactéria gram-positiva *Clostridium botulinum*, anaeróbia e esporulada encontrada nos intestinos de animais silvestres e domésticos, que devido a sua ingestão, causou vários óbitos na Europa. (CERESER et al, 2008)

O botulismo é uma doença causada pela ação de uma poderosa neurotoxina derivada de uma proteína produzida pelo *Clostridium botulinum*, toxina previamente processada por bactérias. (POLAQUINI et al., 1997)

Inicialmente ela foi descoberta pelo físico Justinus Kerner, ele foi o primeiro a referenciar o Botulismo no ano de 1822, no qual atribuiu a designação de “envenenamento por salsicha por ter se dado ao fato de a “salsicha” ter sido a causadora desta intoxicação”. Justinus Kerner obteve a conclusão de que seria um “veneno” a causa da doença, sendo especulado mais tarde, um uso terapêutico para esta toxina (PANICKER,2003).

As mortes causadas pela intoxicação com uma substância tóxica ao organismo humano, em salsichas defumadas e concluiu que a substância interfere na excitabilidade motora do sistema nervoso motor e autônomo. Foi relatando alguns dos sintomas causados pela toxina, inclui estes: vômitos, espasmo do trato gastrointestinal, ptose, disfagia, dilatação de pupilas e falha no mecanismo respiratório. (CRID, 2015)

Tal como referido anteriormente, J. Kerner produziu um uso terapêutico para esta toxina. Portanto, ele sugeriu que isso pode ser usado para reduzir a atividade do sistema nervoso simpático quando ela está relacionada à discinesia, secreção excessiva de fluidos corporais, úlceras causadas por doenças malignas, delírios e raiva. (TING, 2004).

### **3.2 ASPECTOS BIOLÓGICOS DA BACTÉRIA**

A *Clostridium botulinum* é uma bactéria Gram-positiva que pertence à família *Bacillaceae*. Suas células têm forma de bacilos, movimentam-se por flagelos peritricos, formadoras de esporos e produtoras de neurotoxinas. De acordo com as suas características sorológicas, as espécies desta bactéria são divididas em quatro subgrupos. (ASAE, 2005)

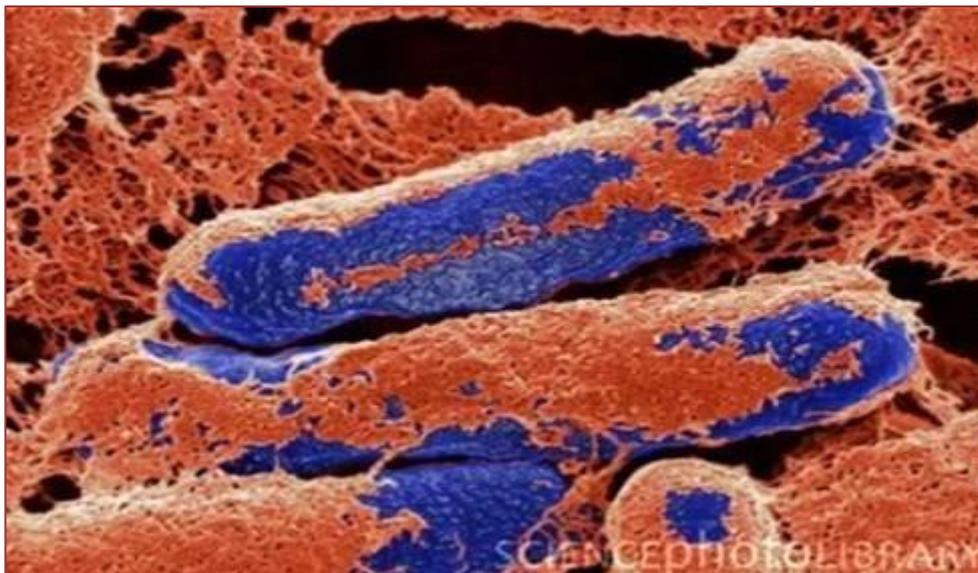
Baseado em sua especificidade sorológica, sete tipos de toxinas são considerados, classificadas de A a G. São encontradas em solo, em intestinos de peixes e crustáceos e em alimentos como embutidos e conservas, onde há ausência de oxigênio. As cepas desta bactéria podem ser ou não, proteolíticas (é a degradação de proteínas por intermédio de enzimas). (MARTINS, 2019)

Foram descritos oito tipos de toxinas provenientes da *Clostridium botulinum*, são elas: A, B, C 1 e 2, D, E, F e o tipo G, nas quais, são neurotoxinas, com exceção da C2, onde sua importância clínica é ainda desconhecida. Dentre elas, os tipos A, D e E podem causar a doença no ser humano, a G está associada a mortes súbitas e as dos tipos C e D, causam doenças somente em animais. (RODRIGUES, 2014)

### 3.3 ESTRUTURA DA BACTÉRIA

É uma bactéria em formato de bastão encontrada com frequência no solo e possui oito tipos, sendo que cada um possui características antigênicas diferentes. O esporo da *Clostridium* é constituído por estrutura que contém no centro o material genético da bactéria, com camadas muco peptídeos e de natureza proteica, existem algumas que em fases mais avançadas, corem em Gram negativo. As ligações da toxina botulínica nos nervos são seletivas e saturáveis. Dependendo do tecido alvo, local onde foi utilizado, eles podem bloquear inervação colinérgica de glândulas exócrinas e músculos lisos. (Dürre, 2014)

**Figura 1** *Clostridium botulinum*



Fonte: MOTZKO, 2012

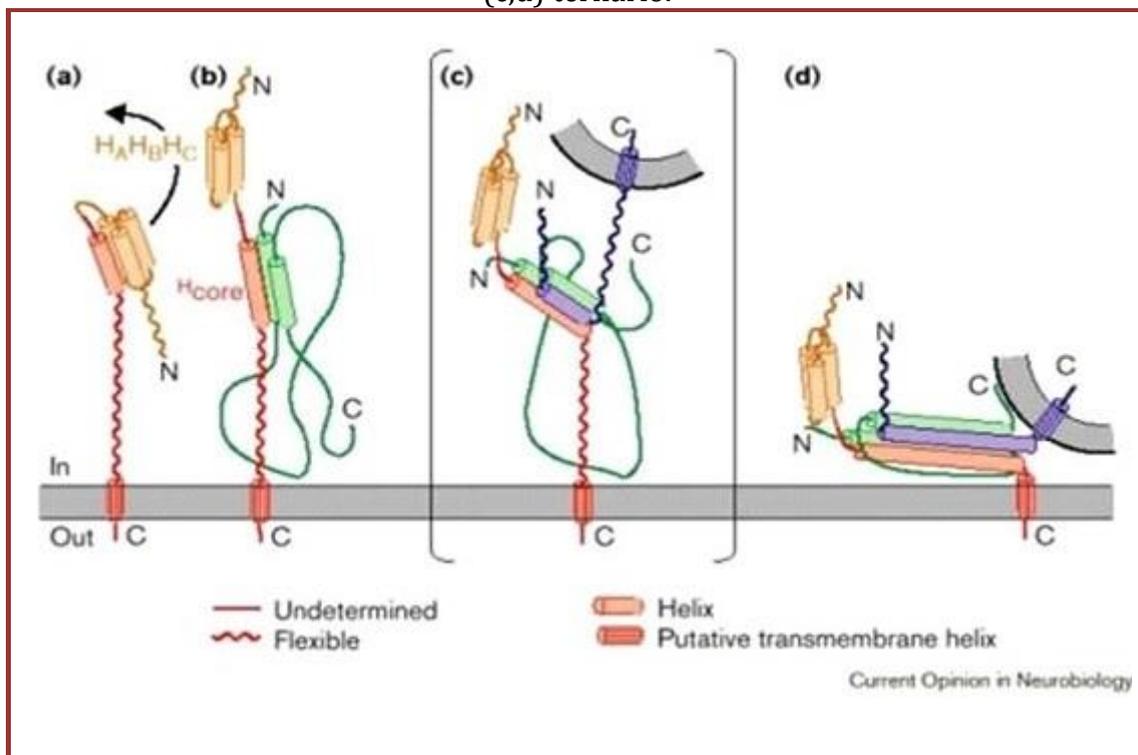
A parte ativa é formada por duas cadeias: leve e pesada. A cadeia leve possui atividade catalítica e seu sítio ativo contém íon zinco e acomoda 16 aminoácidos e a cadeia pesada é dividida em porções. Ela possui estrutura helicoidal e é responsável pela ligação dos receptores extracelulares, internalização das células nervosas e ajuda na translocação para o citoplasma do neurônio. (SPOSITO, 2009)

### 3.4 MECANISMO DE AÇÃO

Os mecanismos de ação da toxina botulínica têm se mostrado muito eficazes em vários ramos da saúde e estética em casos relacionados ao excesso de contração muscular. Suas estruturas primárias, secundárias e terciárias, formam ligação que bloqueia a acetilcolina em junções neuronais do Sistema Nervoso Periférico (SNP). (MARQUES, 2014)

O local de ação da toxina botulínica é no complexo SNARE e foi proposta em 1993 por Söllner e colaboradores. Para que ocorra o bloqueio da acetilcolina, são necessárias várias etapas que começam na ligação até a degradação proteolítica de alvos intracelulares específicos. (Figura 1) (MORAES, 2005)

**Figura 2:** Eventos envolvendo as proteínas SNAREs (a) fechado; (b) binário; (c,d) ternário.



Fonte: MORAES, 2005

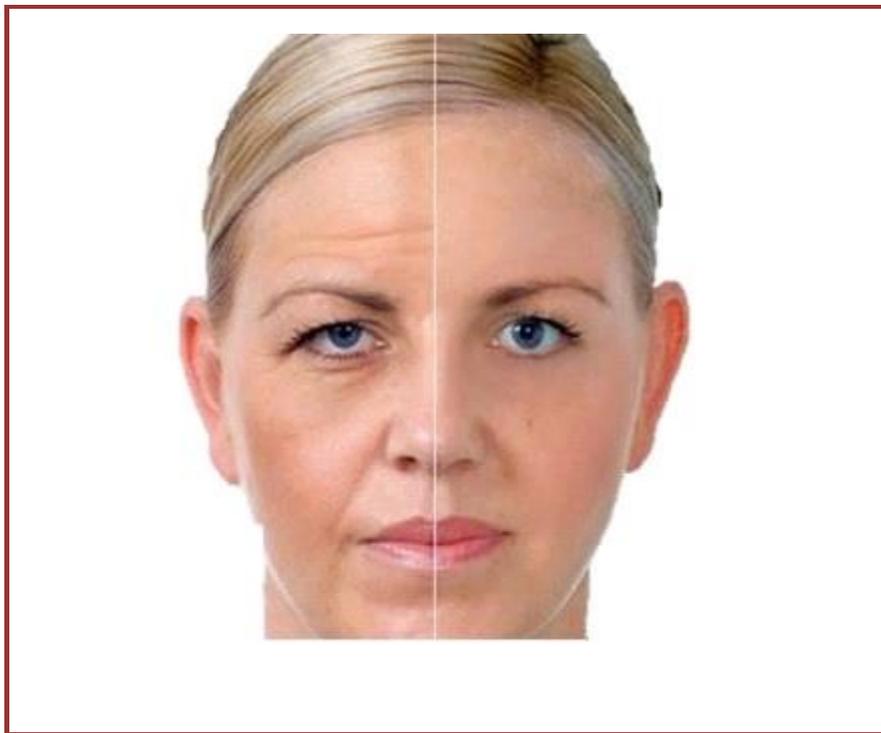
Para que ocorra o processo de bloqueio da acetilcolina, é necessário que as vesículas envolvidas sofram uma determinada interrupção de suas funções. Quando a TB é injetada no músculo, o processo começa quando ela se liga à célula neuronal para ser intermediado para um receptor de endocitose. Para a inibição da exocitose, acontece uma atividade proteolítica de cadeia leve que irá quebrar as ligações peptídicas da proteína SNARE que é importante para a liberação de neurotransmissor que depende de cálcio para completar o trabalho. Após terminado o efeito, o músculo voltará ao normal. (CONTOX, 2020)

### 3.5 ERROS DE APLICAÇÃO

Os erros de aplicação começam quando pessoas não preparadas se dispõem a fazer determinado trabalho. Muitas pessoas procuram por procedimentos estéticos quando o assunto são marcas de expressão e com isso acabam procurando por qualquer pessoa, sem primeiro analisar o currículo destes e acabam acontecendo problemas ao paciente, causando sequelas visíveis ou não e também trazendo consequências como maus resultados que muitas vezes acabam descreditando o tratamento com TB. (BARROS, 2018)

Para trabalhar em determinada área, é necessário muito estudo e dedicação da parte de quem tem interesse em trabalhar principalmente com pessoas. Um ponto muito citado são os erros cometidos na aplicação da toxina botulínica. Esta toxina, é hoje muito falada nos meios de comunicação por devolver a jovialidade ao rosto de pessoas de variadas idades e sexos. (PINTO, 2014)

**Figura 3** Antes e depois do procedimento com Toxina Botulínica



**Fonte:** Cuidar da Pele, 2020.

Embora seja uma técnica muito conhecida, a falta de atenção e profissionais não qualificados podem trazer erros nas aplicações que podem resultar em erros leves que se dão por erros na avaliação das rugas, no perfil da paciente, na diluição, falta de conhecimento anatômico, na técnica de injeção e também erros mais graves que comprometem a aparência do paciente são perda de expressão, assimetria, edema e dor. (SANTOS, 2015)

Apesar do pânico ocasionado ao paciente, os efeitos são reversíveis, ou seja, após o término da ação da toxina, o local onde foi feita a aplicação voltará ao normal pois o corpo absorverá todo e qualquer resíduo da toxina, não trazendo malefícios à saúde desde que administrada em doses corretas. (RIBEIRO, 2014)

### 3.6 REAÇÕES ADVERSAS

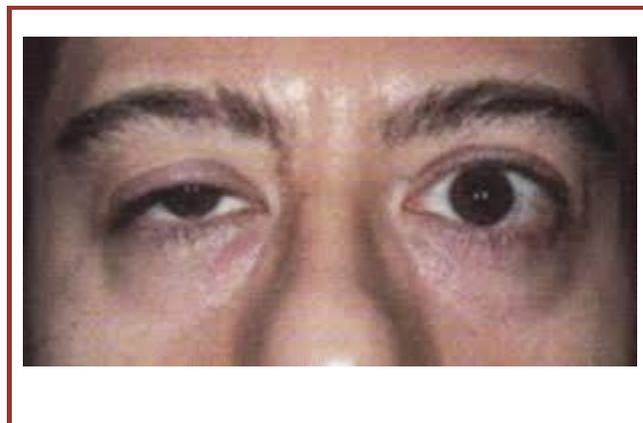
Com o uso cada vez mais falado, as reações adversas têm a se tornar bem mais frequentes, porque com o aumento da procura, se torna superimportante identificá-las visando o cuidado antes, durante e após a aplicação no paciente e também assegurando que outros não passarão por problemas semelhantes, Pois o bem estar do cliente deve sempre estar em primeiro lugar. (OLIVEIRA, 2019)

Em artigos publicados, podemos ver que na maioria das vezes, ocorrem basicamente os mesmos efeitos e geralmente ocorrem na primeira semana da aplicação podendo durar meses. É muito importante salientar que, a ocorrência de reações nas aplicações vai depender muito do profissional, da dosagem de TB, da saúde do paciente, sendo necessários sim alguns exames prévios para assegurar que tudo ocorrerá bem. (FERREIRA, 2019)

Alguns autores conseguem classificar essas reações como leves a graves. Essas classificações levam em conta, como já citado, erros na avaliação do paciente ou mesmo erro na manipulação do produto como manipulação pelo perfil do cliente em questão. (GUERRA NETO, 2016)

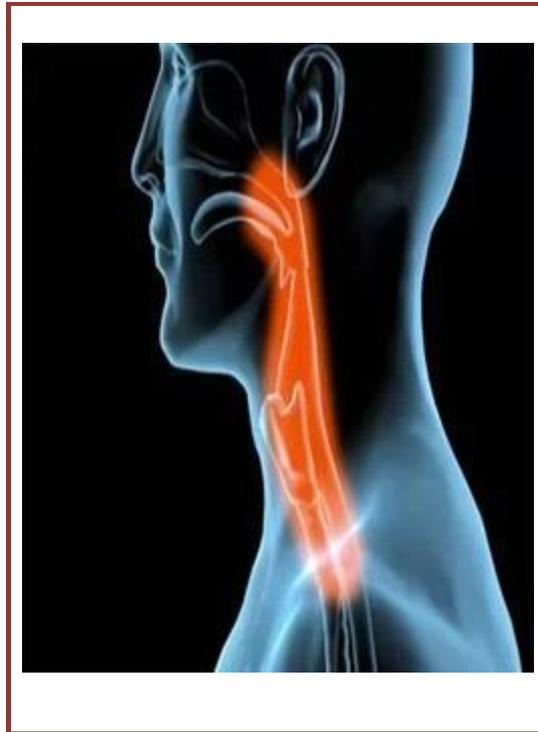
As reações leves citadas em artigos lidos são náuseas, vômitos, dificuldade na fala, hipotensão, dor, edema e eritema e as mais graves são fraqueza muscular, parestesia, inflamação, ardor tanto no local da aplicação quanto em músculos, ptose palpebral e hipoestesia, onde também em casos raros podem vir ocorrer arritmia, disfalgia e pneumonia. (CORREA E SILVA, 2018)

**Figura 4** Ptose palpebral



Fonte: SANTOS, 2015.

**Figura 5** Disfagia



**Fonte:** CLÍNICA VITA, 2020.

Dado o exposto, os cuidados sempre são importantes, com o intuito de evitar com que tais reações venham acontecer, causando um mal estar entre paciente e profissional e também à reputação da clínica onde foi realizado o procedimento, agir corretamente e sempre com boa índole, nos faz crescer e levar contentamento a várias pessoas. (LACORDIA, 2011).

#### **4. CONCLUSÃO**

Este estudo teve como objetivo descrever sobre alguns efeitos da toxina botulínica no ramo da estética. Com isso, é importante salientar os cuidados necessários antes, durante e após o procedimento sempre pensando no bem estar do paciente.

A Toxina Botulínica está sendo cada vez mais utilizada hoje em dia para evitar o aparecimento de linhas de expressão, as famosas rugas, em procedimentos de prevenção, feito em pessoas mais jovens quanto cuidar de pessoas de pele madura que já possuem marcas aparentes, sendo este tratamento usado em diversas idades e sexos.

O Botox, como é popularmente conhecido, advém da toxina tipo A e é responsável pela autoestima de mulheres e de homens que procuram manter a aparência jovial com um procedimento seguro e comprovado.

Com as pesquisas feitas, pode-se observar que podem ocorrer problemas tanto por conta de falta de qualificação, quanto da falta de atenção nas diluições necessárias e pelo organismo do paciente, sendo indispensáveis exames para constatar que ele não tenha nenhum tipo de alergia ao produto.

Todos os artigos devidamente citados têm sua importância na elaboração deste trabalho, pois estes trouxeram várias informações de grande importância referente ao tema. As informações são ligadas à precaução e protocolos que devem ser seguidos à risca. E que todo procedimento sem profissional qualificado ou qualquer outro tipo de problema possa ser denunciado, assim não causará efeitos e reações graves o suficiente para causar a morte, ocasionando má fama ao tratamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] PADDA IS, TADI P. BOTULINUM TOXIN. IN: STATPEARLS. TREASURE ISLAND (FL): STATPEARLS PUBLISHING; JULY 8, 2020
- [2] MARQUES Joana Raquel Santos. A Toxina Botulínica: O seu uso clínico. Universidade Fernando Pessoa, Porto 2014.
- [3] CRID, Toxina botulínica: uso na dor de forma promissora, 2015.
- [4] ZAGUI, Roberta Melissa Benetti; Matayoshi, Suzana; Moura, Frederico Castelo. Efeitos adversos associados à aplicação de toxina botulínica na face: revisão sistemática com meta-análise. Arq. Bras. Oftalmol. vol.71 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2008
- [5] CERESER, et al., Botulismo de origem alimentar. Ciência Rural, Santa Maria, v.38, n.1, p.280-287, jan-fev, 2008
- [6] MORAES, Viviane Rodrigues Alves de, 1963- Imunodeteção em frações proteicas de cérebro de abelha *Apis mellifera* de proteínas associadas a vesículas sinápticas, miosina-V e CA2+ calmodulina quinase II (CaMKII) / Viviane Rodrigues Alves de Moraes – Uberlândia, 2005.
- [7] ASAE, *Clostridium botulinum*. Escola Superior de Biotecnologia Universidade Católica, 2005
- [8] Martins, Bárbara; Carraro, David; Souza, Débora, Duarte, Elaine; Ribeiro, Shenia; Gomes, Vanessa. Tipos de botulismo: uma revisão bibliográfica/ Braz. J. Surg. Clin. Res. Vol.26, n.2, pp.43-48. Minas Gerais, 2019.
- [9] Rodrigues, Luciana Teixeira de Siqueira. Atividade antimicrobiana de óleos essenciais sobre *Clostridium botulinum* inoculado em mortadela / Luciana Teixeira de Siqueira Rodrigues. – Lavras: UFLA, 2014.
- [10] Bratz, Pâmela Dominik; Mallet, Emanuelle Kerber, TOXINA BOTULÍNICA TIPO A: ABORDAGENS EM SAÚDE (2004).
- [11] BOTULISMO: TÁ NA MÍDIA, TÁ NO BLOG, Botulismo. Hospital São Matheus.
- [12] Dürre, P. (2007). Clostridia, Encyclopedia Of Life Sciences. Em eLs, (Ed.).
- [13] SPOSITO, Maria Matilde de Mello. Toxina Botulinica do tipo A Mecanismo de ação. FMUSP, São Paulo, 2009.
- [14] BARROS, Amanda Feitosa de, Principais erros e suas consequências na aplicação da toxina botulínica / Amanda Feitosa de Barros. – Recife: Ed. do Autor, 2018.
- [15] Comparin, Dr<sup>a</sup> Cristiane. CUIDADOS DA PELE, Botox: O que é? Quanto Custa, Resultados Antes e Depois..

- [16] SANTOS, Caroline Silva; Mattos,; Msc Rômulo; Fulco,Dr<sup>a</sup> Tatiana de Oliveira, TOXINA BOTULÍNICA TIPO A E SUAS COMPLICAÇÕES NA ESTÉTICA FACIAL. V.9, N.2, 2015
- [17] PINTO, Diana Couto, A toxina botulínica: passado, presente e futuro. Universidade Fernando Pessoa / Faculdade de Ciências da Saúde, 2014.
- [18] OLIVEIRA, Gabriel. Toxina botulínica e as suas complicações: uma revisão de literatura / Gabriel Oliveira; orientador, Beatriz Dulcineia Mendes de Souza, coorientador, Ligia Figueiredo Valesan, 2019.
- [19] Ferreira AM, Maciel EP. REAÇÕES ADVERSAS EM APLICAÇÕES
- [20] FACIAIS DE TOXINA BOTULÍNICA E ÁCIDO HIALURÔNICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA. Anais do 18º Simpósio de TCC e 15º Seminário de IC do Centro Universitário ICESP. 2019(18); 213-220
- [21] CORREA E SILVA, Karem Christine; Mendes, Angela Valeria; Maurino, Samara Muniz; Fajardo, Flavia; Filogonio, Oliva, Reação alérgica após aplicação toxina botulínica. V.20, supl., out.2018. 35º Congresso da SUMEP
- [22] LACORDIA, Marta Halfeld Ferrari Alves, JANUÁRIO, Flávia Sotto-Maior, PEREIRA, Júlio César Costa. Estrabismo após toxina botulínica para fins estéticos. Rev. bras.oftalmol. vol.70 no.3 Rio de Janeiro May/June 2011.
- [23] Santos, Caroline Silva ; Msc Rômulo Medina , Dr<sup>a</sup> Tatiana de Oliveira. TOXINA BOTULÍNICA TIPO A E SUAS COMPLICAÇÕES NA ESTÉTICA FACIAL. V.6 n.2 (2015).

# Capítulo 11

## *Fisiologia de pacientes obesos infectados pelo COVID-19*

*Rhuany Bruna Guimarães de Medeiros  
Samilles Epifânio Farias*

**Resumo:** O surgimento do novo COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar uma nova pandemia. Diferentes países em torno do mundo passaram um desafio importante da obesidade nas últimas quatro décadas, como consequência de uma esfera obesogênica. Essa patologia tem princípio multifatorial e está correlacionada a várias comorbidades, abrangendo diabetes tipo 2, hipertensão, osteoartrite e síndrome metabólica. Realizou-se no mês de abril a novembro de 2021 uma busca de artigos publicados recentemente e relevantes em diferentes situações epidemiológicas a respeito de obesidade e agravamento da COVID-19, buscando elucidar os fatores fisiopatológicos dessa relação. Ressaltou-se a importância da prevenção da COVID-19 nesse grupo e as possíveis lacunas encontradas sobre o tema. Essas pesquisas enfatizam a primordialidade de intervenções eficientes por parte dos indivíduos, do público e dos governos para expandir a conscientização acerca dos riscos na repercussão da obesidade e em como eles crescem na atual pandemia.

**Palavras chave:** COVID-19; Obesidade; Imunidade; Mortalidade; Metabolismo.

## 1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma sequência de ocorrências de pneumonia com causas desconhecidas surgiu em Wuhan na China, com aparição clínica muito similar à pneumonia viral. A investigação de sequenciamento profundo de amostras do trato respiratório inferior apontou um novo vírus que foi denominado de SARS-CoV-2 (COVID-2019 ou CORONAVIRUS). O coronavírus é um vírus de RNA positivo não segmentado, respectivos à família Coronaviridae e à ordem Nidovirales, extensivamente distribuídos em humanos e entre outros mamíferos (HUANG et al., 2020).

Encontram-se múltiplos artifícios potenciais que colocam a obesidade como fator de risco rígido para infecção crítica por SARS-CoV-2. Estudos indicam que a degradação ectópica de gordura reprima a reserva cardiorrespiratória protetora, tendo repercussões prejudiciais sobre a função pulmonar, com minoração do volume expiratório forçado e capacidade vital forçada. Ocasiona ainda contrapeso cardíaco e irregularidade imunológica que, associando-se ao comprometimento da resistência à insulina e à abreviação da função das células beta, encerram a capacidade de evocar um metabolismo de resposta oportuno ao desafio imunológico (HALES et al., 2020).

Existe um claro reconhecimento de que a obesidade aumenta o risco de pneumonia com pré-disposição a hipoventilação, hipertensão pulmonar, estresse cardíaco, desequilíbrio imunológico com grandes índices de marcadores inflamatórios circulantes que são congruentes à resistência à insulina que pacientes obesos dispõem (SATTAR et al., 2020).

Por via de regras, a obesidade é discernida por uma diminuição da complacência total do sistema respiratório. Em função disso, moderadamente há uma diminuição na complacência pulmonar, que pode estar referente ao aumento do volume de sangue pulmonar observado em pacientes obesos. A razão principal, contudo, é a mingua da complacência da parede torácica que se deve ao acúmulo de gordura nas costelas, no diafragma e no abdome, isso apenas na fisiologia respiratória (PARAMESWARAN et al., 2006).

Estudos têm apresentado que indivíduos obesos são eventualmente mais contagiosos do que pacientes magros na circunstância de infecções virais. Pacientes obesos sintomáticos concedem o vírus 42% mais tempo do que pessoas que não dispõem obesidade. Em segundo lugar, a condição da obesidade é descrita por um potencial retardado de produzir interferons em estudos em humanos (MAIER et al., 2018).

Em revisão de várias aquisições sobre o ônus da obesidade para a saúde, as aferições variam de 5% a 15% para mortalidade de todas as causas, menos 0,2% a 8% sobre a incidência de todos os cânceres, 7% a 44% sobre a incidência de doença cardiovascular (DCV) e 3% a 83% sobre a incidência de diabetes mellitus (WANNMACHER, 2016)

O índice de massa corporal (IMC) superior a 35, indicando maior obesidade, colaborou significativamente a maior mortalidade de todas as causas do que peso normal. Obesidade de menor grau (IMC de 30 a 35) não se associou com o acréscimo de mortalidade, e sobrepeso vinculou-se significativamente com menor mortalidade de todas as causas. O Ministério da Saúde do Brasil evidencia que 51% da população brasileira está acima do peso, homens compõem 54%, enquanto as mulheres 48%. O

estudo também indica que a obesidade aumentou no país, alcançando o percentual de 17% da população (APOVIAN, 2016).

O precedente fundamental de obesidade e sobrepeso é a instabilidade entre a obtenção de calorias e o desgaste calórico. Isso sucede da ingestão de dietas repletas em carboidratos, gorduras e do aumento do sedentarismo na população urbana. A obesidade é apontada como doença multifatorial, dá-se pela interação de fatores genéticos e condições do ambiente. Muitos dos mecanismos fisiopatológicos que levam à obesidade são ainda desconhecidos. As estimativas dos gastos anuais com a obesidade são alarmantes e dão uma ideia da proporção do problema para os cofres públicos (KLINKHAMMER et al., 2018).

Em virtude dos fatos mencionados, as ocorrências mais críticas têm sido observadas em pacientes com idade avançada e em pacientes com doenças subjacentes, como complicações cardiovasculares, diabetes e doenças pulmonares. Com isso, recentes e críticos dados têm revelado sinais graves e até um prognóstico negativo para aqueles com obesidade. Surgem, nesse cenário, uma meditação sobre a pandemia e a obesidade, que teve um enorme crescimento nas últimas três décadas, atingindo mais de 650 milhões de pessoas no mundo. Relaciona-se a uma doença crônica inflamatória, provocada pelo aumento da massa adiposa, atentando em perda de homeostase metabólica e portanto, operando como antecessores de doenças como a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus tipo 2, alguns tipos de câncer, dentre outros, estimulados pelo crescente e sólido corpo de evidências que conectam essas pandemias. Isto tem como propósito executar uma análise reflexiva sobre a conexão da obesidade como fator de risco para o agravamento dos quadros de COVID-19, retratando os mecanismos fisiológicos envolvidos, principalmente aqueles intensificados pela obesidade na infecção pelo SARS-Cov-2 (BOLSONI-LOPES et al., 2021).

A obesidade é um agravante que pode aumentar até quatro (4) vezes o risco de mortalidade e determinados estudos indicam que 90% dos óbitos por covid-19 foram em países com altas taxas de obesidade e buscando analisar a associação entre obesidade e COVID-19, tem-se a importância de mais estudos investigando esse fator. Este estudo tem como objetivo, investigar a fisiologia de pacientes obesos e sua disposição para o vírus da COVID-19.

## **2. METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão de literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados SciELO e PubMed; sendo selecionados artigos publicados entre os anos de 2006 a 2021, abordando a Fisiologia de pacientes obesos infectados por COVID-19. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão e editoriais, utilizando os seguintes descritores: COVID-19; Obesidade; Imunidade; Mortalidade; Metabolismo.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O presente artigo dispõe informações sobre a fisiologia de pacientes obesos infectados pela COVID-19, assim como mostrado anteriormente, a pandemia da COVID-19 expõe imenso risco para indivíduos com comorbidades, tais como obesidade, diabetes e hipertensão. A obesidade é uma condição de risco para a evolução de DCV e

metabólicas, desta forma, obesos dispõem maior capacidade a apresentar múltiplas comorbidades. De acordo com a OMS, a preponderância mundial da obesidade triplicou desde 1975 (BRANDÃO et al., 2020).

No ano de 2016, acima de 1,9 bilhão de adultos continuam sobrepeso, cujo 650 milhões eram obesos, e, entre as crianças e adolescentes de 5 a 19 anos, 340 milhões achavam-se com sobrepeso ou obesidade. Em 2019, 38 milhões de crianças com idade inferior a 5 anos apresentavam sobrepeso ou obesidade. Desta maneira, de acordo com alguns estudiosos, a obesidade é vista como pandemia desde o século XXI (FERREIRA et al., 2019).

Dessa forma, é viável compreender que, no período de 2020, o mundo foi submetido a encarar duas graves pandemias supostamente não relacionadas, contudo, aptas a causar resultados temíveis. Ao analisarem 150 pacientes colocados em três hospitais chineses, observaram que a presença de obesidade era relativa a um perigo três vezes superior ao progresso da COVID-19 crítica. A cada, uma unidade, de acréscimo do IMC, considerou-se um aumento de 12% no perigo para COVID-19 crítica. A combinação entre obesidade (ou aumento do IMC) e seriedade da COVID-19 se susteve consideravelmente mesmo após regulação para idade, sexo, tabagismo, hipertensão, diabetes e dislipidemia. Somado a isso, Kass et al., investigaram dados chineses, italianos e estadunidenses, alçaram a possibilidade de que a obesidade seria capaz de alterar o perfil de idade acometido pela COVID-19 crítica. Antes de regressar nas Américas, a infecção sérica por SARS-CoV-2 era ativamente conexas a pessoas mais idosas, emitindo uma enganadora impressão de segurança aos mais jovens. Todavia, ao alcançar os Estados Unidos, país em que a obesidade dispõe prevalência de 40%, numerosos pacientes jovens começaram a ser colocados em unidades de terapia intensiva (UTI) (GAO et al., 2020).

Pesquisadores analisaram mais 265 pacientes colocados em hospitais estadunidenses e encontraram a existência de uma correlação encontrada entre IMC e idade, nas quais indivíduos mais novos colocados no hospital dispõe probabilidade superior de serem obesos. Desta forma, foi constatado que, em países com prevalência maior de obesidade, a COVID-19 irá acometer mais profundamente populações mais jovens do que foi reportado anteriormente. Em associação à imunidade inata, em pacientes obesos, sucede uma modificação do ambiente imune no tecido adiposo. A obesidade induz uma alteração no perfil de macrófagos, com ampliação do fenótipo M1 (pró-inflamatório). Esse resultado corresponde a um “upregulation” em genes inflamatórios, e um “downregulation” em genes anti-inflamatórios. Contudo, não é somente no tecido adiposo que decorre essa modificação em células do sistema imune inato. Ghanim et al., demonstraram que as células mononucleares circulantes de obesos localizam-se, também, em uma condição pró-inflamatória, com o aumento do fator intranuclear e, por decorrência, com o aumento da reprodução de genes pró-inflamatórios controlados por ele. Consequentemente, nota-se que a resposta imune inata em pacientes com obesidade apresenta-se modificada, findando em um desbalanço na linha de proteção contra infecções, no aumento da resposta inflamatória e em uma intensificação diferente dos linfócitos T. Destaca-se, também, que o aumento precedente da resposta inflamatória, respectivo da obesidade, é provável ser um fator contribuidor para a condição hiper inflamatória constatada na COVID-19 crítica. Esse aumento antecedente pode ser aumentado pela infecção viral pelo SARS-CoV-2, amplificando a geração de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 (PINHEL et al., 2021).

Indivíduos obesos gastam uma energia significativa para ultrapassar a atenuação da complacência da parede torácica (a função elástica). Aliás, uma energia notável também é possível ser gasta para vencer a contenção do fluxo de ar e a resistência das vias aéreas (a função não elástica), desigual à alta do gasto total de oxigênio ao serviço respiratório, mesmo no espaço de respiração tranquila. Essa relativa ineficiência aponta uma retenção ventilatória reduzida e uma inclinação à insuficiência respiratória, mesmo na circunstância de insultos sistêmicos ou pulmonares moderados. Em união, o sistema respiratório já reduzido de pacientes obesos pode ser seriamente envolvido por todos os agravos respiratórios, o que revela que esses indivíduos possuirão necessidade em se reabilitar caso tenham produzido alguma doença séria que consegue acometer duramente o trabalho respiratório, como a COVID-19 (ALBASHIR, 2020).

Em regra, a obesidade é retratada como uma condição de inflamação crônica e de grau mediano e os pacientes obesos são acometidos em inúmeros graus de suas respostas imunes inatas e adaptativas. O tecido adiposo desenvolvido, notado em adultos obesos é principalmente devido à hipertrofia dos adipócitos, e não à hiperplasia dos adipócitos. Tais adipócitos hipertróficos com distensão lipídica, têm possibilidades maiores de estimular o retículo endoplasmático e as respostas de exaustão mitocondrial associado com cisalhamento formador de tensão mecânica no ambiente extracelular (SAXTON et al., 2019).

A associação entre obesidade e prognóstico desfavorável para COVID-19 é discorrida à luz da repercussão de doenças crônicas e caráter de vida no sistema imunológico. Múltiplas condições de estilo de vida alteráveis tornam-se suscetíveis a infecções virais. Obesidade, doença crônica adicional e estilo de vida pobremente saudável afetam interativamente o serviço imunológico e amplificam o risco de doenças infecciosas críticas. Em circunstâncias metabólicas e endócrinas divergentes, o sistema imunológico é voltado para a inflamação. O empenho coletivo é fundamental para aprimorar os fatores de risco alteráveis para obesidade e doenças crônicas em uma equivalência global e estender a persistência ao vírus como o SARS-CoV-2. A obesidade está visivelmente correlacionada à COVID-19 em termos de predomínio de doença sintomática, intensidade da doença e mortalidade. Pacientes com obesidade têm risco elevado com cerca de 3 vezes de COVID-19 crítica. Cada adição de unidade no IMC foi ligada a um acréscimo de 12% no risco de doença delicada e a obesidade aumentou a escassez de ventilação mecânica invasora. Além disso, em indivíduos com menos de 60 anos, comumente vistas com menor risco para doença grave, a obesidade assemelha-se a um fator de risco para internação hospitalar e urgência de cuidados intensivos. Surpreendentemente, combinações similares foram percebidas em outras infecções (virais). Em conjunto, essas modificações movem a uma condição pró-inflamatória do sistema imunológico em pacientes com obesidade, definidos por níveis aumentados de citocinas, tanto localmente no tecido adiposo quanto sistemicamente. Consta-se que esta disposição inflamatória cronicamente elevada induza as vias regulatórias, visto que limitam a resposta a um gatilho agudo, como o SARS-CoV-2. Isso é descrito pela resposta dificultada do interferon antiviral tipo I em pacientes com obesidade (FREL et al., 2020).

Informações da literatura atestam que existe uma relação metabólica direta entre a condição da inflamação (como aquele associado ao diabetes e à síndrome metabólica) e a “tempestade de citocinas”, cooperando para o decaimento respiratório dos pacientes com COVID-19. A introdução do vírus na célula é mediada pela ectoenzima ACE2 localizada na superfície da célula nos pulmões e pela serina protease TMPRSS2; assim, a conexão com o sistema renina-angiotensina é evidente. A despesa de doença da

obesidade é perceptível em indivíduos com COVID-19 hospitalizados e tem relação resistente com o aumento de complicações letais e graves relacionadas à obesidade. Comorbidades obesogênicas se tornam grandes problemas de saúde em pacientes hospitalizados, englobando aumento da resistência à insulina e diabetes tipo 2, enfermidades do fígado engorduradas, inflamação vascular e doença cardíaca coronária, doenças imunológicas, risco de isquemia cerebral e lesão cerebral, doença vascular aterosclerótica e infarto do miocárdio, bem como cânceres. O tecido adiposo e os adipócitos produzem leptina e outras moléculas que afetam a função cardiovascular. A produção dessas substâncias é realizada por mecanismos endócrinos, autócrinos e parácrinos distintos e entende-se que leva a modificações inflamatórias no fígado mediadas por citocinas e inflamação sistêmica e aterosclerose (PETRAKIS et al., 2020).

Pacientes obesos críticos exibem considerável diversidade para a sua mobilização no leito e, por este motivo, retratam um desafio avantajado para a equipe de enfermagem e de fisioterapia. Nessas circunstâncias, a mobilização do paciente e a sua colocação na posição prona carece um grande esforço e de modo algum é realizada sem o envolvimento de um número superior de profissionais que o imposto para os pacientes não obesos. Desta forma, em UTIs com escassos recursos humanos, ou com grupos sem treinamento específico, esses indivíduos podem não obter o tratamento adequado e, deste modo, apresentam maior risco de morte (AQUIM et al., 2019).

As consequências da pronação no trabalho respiratório de indivíduos com síndrome respiratória aguda grave estão bem definidos na literatura científica. Esta condição melhora o vínculo ventilação/perfusão e a oxigenação arterial, utilizando os efeitos da gravidade e o reposicionamento do coração no tórax para ampliar a capacidade de alvéolos pulmonares funcionantes. Além de que o uso da posição prona reduz a mortalidade em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (ARAÚJO et al., 2021).

#### **4. CONCLUSÃO**

Conclui-se que tão importante quanto o estudo para futuras intervenções terapêuticas é a comunicação do risco à população sem censurar a obesidade, estimulando o estilo de vida saudável e melhor es escolhas alimentares, salientando sempre a necessidade de realizar novas pesquisas que possam relacionar a prevalência de morbimortalidade da obesidade em pacientes infectados pela COVID-19, nas diferentes faixas etárias e a sua real dimensão nos diferentes países e continentes. Dentre os fatores de risco para a evolução com piora dos indivíduos infectados por SARS-CoV-2, a obesidade surge como uma condição comum entre os pacientes hospitalizados com maior gravidade, o que torna relevante compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos da correlação entre obesidade e agravamento da COVID-19. Observa-se que a obesidade está ligada ao prognóstico grave da COVID-19, bem como pacientes obesos com SARS-CoV-2 tem maior risco de serem hospitalizados, admitidos em uma UTI, necessitando do uso de ventilação mecânica invasiva (VMI) e resultando em óbito.

Ser um paciente com obesidade está relacionado a inúmeras condições de perigo subjacentes para COVID-19, englobando dislipidemia, hipertensão, diabetes, tipo 2 e doença renal ou hepática crônica, é necessário considerar a amplificação exponencial na prevalência de pacientes com obesidade, compreender como ser um indivíduo com

obesidade e o crescimento do risco de COVID-19 crítica é crucial para garantir terapias intervencionistas e profiláticas apropriadas contra esse novo coronavírus. A obesidade está ligada a resultados desagradáveis para COVID-19, com probabilidade superior de mortalidade. A medida das características antropométricas para obesidade é vital tanto no ambiente de atenção primária quanto no ambiente hospitalar para uma melhor estimativa do risco de complicações em pacientes com COVID-19. Essas pesquisas enfatizam a primordialidade de intervenções eficientes por parte dos indivíduos, do público e dos governos para expandir a conscientização acerca dos riscos na repercussão da obesidade e em como eles crescem na atual pandemia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ALBASHIR, A. A. D. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clinical Medicine*, v. 20, n. 4, jul., 2020.
- [2] APOVIAN, C. M. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *The American journal of managed care* v. 22,7 jun. 2016
- [3] AQUIM, E. E.; BERNARDO, W. M.; BUZZINI, R. F. et al. Diretrizes Brasileiras de Mobilização Precoce em Unidade de Terapia Intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 31, n. 4, out., 2019.
- [4] ARAÚJO, M. S.; SANTOS, M. M. P.; SILVA, C. J. A. et al. Prone positioning as an emerging tool in the care provided to patients infected with COVID-19: a scoping review\*. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 29 jan., 2021.
- [5] BOLSONI-LOPES, A.; FURIERI, L. B.; ALONSO-VALE, M. I. C. Obesidade e a covid-19: uma reflexão sobre a relação entre as pandemias. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 42, 2021.
- [6] BRANDÃO, S. C. S.; GODOI, E. T. A.; CORDEIRO, L. H. O. et al. Obesidade e risco de covid-19 grave. [livro eletrônico], 1. ed., Recife, 2020.
- [7] FERREIRA, A. P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; DAMACENA, G. N. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 22, 2019.
- [8] FREL, D. L.; ATSMAN, D. E.; PIJL, H. et al. The Impact of Obesity and Lifestyle on the Immune System and Susceptibility to Infections Such as COVID-19. *Frontiers in Nutrition*, nov., 2020.
- [9] GAO, F.; ZHENG, K. I.; WANG, X. et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care*, v. 43, n. 7, jul., 2020.
- [10] HALES, C. M.; CARROLL, M. D.; FRYAR, C. D. et al. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017- 2018. *NCHS Data Brief*, p.1-8, fev., 2020.
- [11] HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, v. 395, p. 497, fev., 2020.
- [12] KLINKHAMMER, J.; SCHNEPF, D.; YE, L.; SCHWADERLAPP, M.; GAD, H. H.; HARTMANN, R.; GARCIN, D.; MAHLAKÖIV, T.; STAEHEL, P. IFN- $\lambda$  prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *Elife*, v. 7, abr. 2018.

- [13] MAIER, H. E.; LOPEZ, R.; SANCHEZ, N. et al. Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 218, n. 9, p. 1378-1382, sep., 2018.
- [14] PARAMESWARAN, K.; TODD, D. C.; SOTH, M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J*, v. 13, n. 4, p. 203-210, may-jun., 2006.
- [15] PETRAKIS, D.; MARGINĂ, D.; TSAROUHAS, K. et al. Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*, v.22, n. 1, p. 9-19, jul., 2020.
- [16] PINHEL, M.; WATANABE L. M.; NORONHA N. Y.; JUNIOR W. S.; NONINO C. B. The intersection between COVID-19 and obesity in the context of an emerging country. *Clin Nutr ESPEN*. v. 44(472-474) mai. 2021.
- [17] SATTAR, N.; MCINNES, I. B.; MCMURRAY, J. J. V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*, v. 142, n. 1, p. 4-6, jul., 2020.
- [18] SAXTON, S. N.; CLARK, B. J.; WITHERS, S. B. et al. Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure: Role of Perivascular Adipose Tissue. *Physiological reviews*, v. 99, n. 4, oct., 2019.
- [19] WANNMACHER, L. Obesidade como fator de risco para morbidade e mortalidade: evidências sobre o manejo com medidas não medicamentosas. ISBN: 978-85-7967-108-1, v. 1, n. 7, maio, 2016.

# Capítulo 12

## *A implicância da vacinação no controle epidemiológico das meningites bacterianas*

*Kevyn Gabriel Castelo Branco de Souza*

*Thamires Bastos Pinheiro*

**RESUMO:** A *meningite bacteriana* é considerada uma doença endêmica no Brasil. A mesma é ocasionada devido a inflamação nas meninges ou por meio da ação do agente etiológico *N. meningitidis* (meningite bacteriana) que assoma como resultado o aparecimento de sintomas como febre, dor de cabeça e rigidez na nuca, sua transmissão ocorre por meio do contato direto, de pessoa para pessoa, por meio de gotículas das secreções respiratórias do meio nasal ou da cavidade oral da pessoa infectada. A prevalência é em neonatos/crianças e idosos, por terem o sistema imunológico mais imaturo ou enfraquecido. No entanto, seu diagnóstico pode ser realizado através da análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) para verificar e identificar a presença de bactérias, após o resultado positivo do paciente se inicia a realização de um antibiograma com o objetivo de verificar qual o melhor antibiótico para tratar a infecção, porém é possível ser feita a prevenção da *meningite bacteriana* por meio de imunização vacinal, que é indicada a partir dos 6 meses aos 2 anos de idade. Objetivo: Associar como melhor remediador de uma epidemia de *meningite bacteriana* o controle epidemiológico por meio de rastreamento de casos e vacinação. Metodologia: Este trabalho é uma revisão bibliográfica que buscou descrever as vantagens da imunização contra meningite bacteriana. Utilizando artigos que comprovaram através de dados epidemiológicos que afirmam os benefícios da vacinação como método de prevenção. Resultado: Foi registrado a eficiência da introdução das vacinas conjugadas como melhor meio de redução de casos de meningite em países desenvolvidos após a ação de vacinação em neonatos e crianças mais jovens. Em países industrializados se pode notar a redução de até 90% após administração de múltiplas vacinas pneumocócicas conjugadas e uma queda de 33% em jovens adultos. Baseados nesses dados pode se afirmar que a campanha de vacinação é essencial para redução de casos e epidemias, gerando um controle contra a propagação dos patógenos causadores da meningite bacteriana. Conclusão: É comprovado que necessitamos de um aumento da campanha vacinal para assim haver uma redução da morbidade e mortalidade em crianças, e trabalhar com o rastreamento dos patógenos para que se faça um rápido prognóstico e assim evitar que crianças/adultos e idosos venham sofrer com as sequelas deixadas pela doença ou venham a óbito, tendo em vista que o controle epidemiológico tem eficácia sobre os índices de morbidade e mortalidade da doença.

**Palavras-chave:** *Meningite bacteriana; Estreptococo do grupo b.; vacinação contra meningite; Neisseria Meningitidis, Haemophilus influenzae.*

## 1. INTRODUÇÃO

A meningite é um processo inflamatório que ocorre nas meninges, em especial nas leptomeninges. Apesar de poder ocorrer uma irritação causada por um agente não infeccioso (meningite química), é majoritariamente causada por um patógeno, podendo ser dividida em piogênica aguda (geralmente bacteriana), asséptica (geralmente viral) e crônica (tuberculosa, por espiroquetas ou criptocócica). O exame do líquido cefalorraquidiano é útil para distinguir entre as formas de meningite (KUMAR, ABBAS & ASTER, 2013).

Segundo o Ministério da Saúde (2020), casos da doença são esperados durante todo o ano, com surtos e epidemias ocasionais. As meningites bacterianas são mais comuns no inverno, e as virais na primavera-verão, acometendo mais o sexo masculino. A *meningite bacteriana* é frequentemente mais grave que os demais tipos, sendo os sintomas mais comuns: febre, dor de cabeça e rigidez na nuca. Outros sintomas como náuseas, vômito, fotofobia e confusão mental podem aparecer. Com a progressão da doença, há ocorrência de sintomas graves como: convulsões, delírios, tremores, alterações psicomotoras e coma.

A incidência de *meningite bacteriana* é de aproximadamente 5 casos por 100.000 adultos em países desenvolvidos, podendo ser até 10 vezes maior em países menos desenvolvidos (van de Beek et al., 2006a). Conforme VanDemark (2013), os patógenos comumente causadores de *meningite bacteriana* incluem *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus B*, *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae*. Sendo *S. pneumoniae* e *N. meningitidis* os maiores causadores da doença.

As estratégias de vacinação mudaram significativamente a epidemiologia da *meningite bacteriana* durante as últimas duas décadas (HECKENBERG et al., 2014 apud WHITNEY et al., 2003; HSU et al., 2009; BROUWER et al., 2010a). *Streptococcus pneumoniae* tornou-se o agente etiológico mais comum da *meningite bacteriana* fora do período neonatal. Entretanto, segundo Whitney et al. (2003) a introdução de vacinas conjugadas contra sete sorotipos de *S. pneumoniae* que são mais prevalentes em crianças de 6 meses a 2 anos, reduziu a frequência de infecções pneumocócicas invasivas em crianças e idosos.

*Meningite bacteriana* aguda ainda permanece relevante como agente causador de morbidade e mortalidade em crianças, especialmente menores de 2 anos de idade, que são particularmente suscetíveis a infecções por bactérias encapsuladas devido a reposta imatura a antígenos polissacarídeos (MAKWANA, ANDREW & RIORDAN, 2007). *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) é um dos principais agentes etiológicos causadores de meningite em crianças menores de 5 anos de idade. No geral, a fatalidade da meningite Hib é 5%, com 11% dos sobreviventes tendo sequelas neurológicas. A vacina conjugada contra a Hib se mostrou bem tolerada e eficaz em todas as idades (RIORDAN, 2010).

De acordo com Snape e Pollard (2005), a integração das vacinas polissáridicas meningocócicas conjugadas em programas de vacinação reduziu a incidência da doença em países de média e baixa renda. Dos mais de 90 sorotipos pneumocócicos, alguns poucos são predominantes como causas de meningite. Mundialmente o aumento de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a antibióticos é um problema emergente. Com importantes consequências para o tratamento (HECKENBERG et al., 2014 apud

WHITNEY et al., 2000).

Este trabalho tem como objetivo relatar como bactérias multirresistentes são um problema de saúde pública persistente. Algumas dessas bactérias como a *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *H. influenzae* são patógenos conhecidos por causar infecções invasivas e meningites, principalmente em crianças e idosos, mas são preveníveis por meio de imunização. Por essa razão, é de suma importância que haja um austero monitoramento da cobertura vacinal.

## 2. METODOLOGIA

O estudo realizado foi do tipo revisão bibliográfica, com o intuito de produzir uma síntese literária que tem por objetivo trazer à luz determinado tema, relatando seu curso e perspectivas futuras.

A questão principal estabelecida aqui para guiar a pesquisa foi: “Qual a importância da vacinação na redução dos índices de morbimortalidade da meningite bacteriana?”

Para o levantamento de dados foi utilizado as bases de dados NCBI, PubMed, Scielo e os sítios eletrônicos da Organização Mundial da Saúde e Ministério da Saúde. Foi aplicado filtros de 20, 10, 5 e 1 ano respectivamente em conjunto com as seguintes palavras chaves: meningitis bacterial; meningococcal infections; epidemiology; *Haemophilus influenzae*; meningitis vaccination, *Neisseria meningitidis*.

## 3. RESULTADOS

Após a identificação das fontes, foi necessário analisar o material, iniciando da seguinte forma: leitura dos títulos encontrados e exclusão dos que não se enquadram em qualquer dos critérios de inclusão, leitura dos resumos dos estudos selecionados na etapa anterior, excluindo os que não estavam de acordo com o tema abordado. Após todas as análises executadas, os resultados obtidos foram compilados em forma de revisão sistemática e apresentados neste trabalho.

A *meningite bacteriana* é um relevante causador de morbidade e mortalidade infantil. Menores de 2 anos possuem uma resposta imunológica imatura à cápsulas polissacarídicas de algumas bactérias. Por isso são especialmente susceptíveis a meningites causadas por esse tipo de bactéria. Vacinas eficientes contra esses microorganismos poderiam prevenir muitos casos de meningite (RIORDAN, 2010). Na meningite, ocorre inflamação das meninges ou dos espaços subaracnóides. As meninges consistem em membranas que são responsáveis em envolver e proteger o sistema nervoso central, que é composto pelo encéfalo e pela medula espinhal. As meninges são denominadas em: dura-máter, aracnoide e pia-máter, a primeira é a meninge mais externa, a segunda uma meninge mediana, e a pia-máter é uma membrana vascularizada localizada mais internamente. A meningite como um processo inflamatório atinge as membranas cerebrais pia-máter e aracnóide, e o líquido cefalorraquidiano (LCR), estendendo-se pelo espaço subaracnóideo do cérebro e da medula espinhal. (TEIXEIRA, 2018).

Segundo Kumar et al. (2013) muitas bactérias podem causar meningite bacteriana, porém a reação dos organismos mais prováveis variam com a idade do paciente. Organismos como *Escherichia coli* e os estreptococos do grupo B são mais comuns em neonatos; *Neisseria meningitidis* costumam ser mais prováveis de aparecer em adolescentes e adultos; nos pacientes mais velhos, o *Streptococcus pneumoniae* e a *Listeria monocytogenes* são mais comuns. No entanto, é em todas as faixas etárias que os pacientes apresentam sinais sistêmicos de infecção junto com irritação das meninges e déficit neurológico.

Para os patógenos causadores de meningite, alguns fatores específicos de virulência como componentes especializados de superfície são essenciais para aderência em epitélios, evasão de mecanismos imunológicos e consequente invasão da corrente sanguínea. A ligação de bactérias a receptores upregulation permite a migração entre os epitélios respiratório e vascular, resultando em bacteremia. Encapsulação é uma característica comum entre os principais patógenos causadores da meningite bacteriana, para sobreviver às diversas condições do hospedeiro, ocorre uma série de mudanças espontâneas e reversíveis da quantidade de componentes importantes na superfície da cápsula. Sendo assim a cápsula é capaz de inibir fagocitose por neutrófilos e atividade bactericida, como sugere Heckenberg (2014).

De acordo Pereira (2014), a replicação das bactérias no espaço subaracnóideo, há liberação de componentes subcapsulares ativos (como por exemplo lipopolissacarídeos, ácido teicóico e peptidoglicano no caso de *Streptococcus pneumoniae* e endotoxina lipopolissacarídeo (LOS), no caso de *Neisseria meningitidis*) responsáveis pela inflamação das meninges. Estes vão estimular a produção de IL-1 pelos monócitos e produção de TNF pelos macrófagos, astrócitos, células microgliais e endoteliais do SNC, que agem de uma forma sinérgica de forma a induzir as respostas inflamatórias.

A meningite bacteriana tem um alto índice de incidência infecciosa em crianças. Diante disso, a melhor saída para conter a incidência é o diagnóstico precoce para o início do tratamento. O quadro clínico pode mudar de acordo com a idade e duração da doença. Sintomas inespecíficos podem aparecer, como mialgia, taquicardia, hipotensão, artralgia e manifestações respiratórias. Podem surgir também manifestações cutâneas como, petéquias, púrpura e exantema maculopapular. Na ausência de sinais de meningite outras manifestações passam a ser analisadas como hipotermia, letargia ou hipoatividade, recusa alimentar, vômitos, diarreia, dificuldade respiratória, fontanela abaulada, convulsões e alterações do nível de consciência (DAS NEVES, 2012).

Os mecanismos envolvidos na lesão cerebral permanente, ainda não foram completamente compreendidos. Entretanto, a isquemia cerebral é um fator provável para subsequentes danos ao córtex. Entre 15 ~ 20% há complicações cerebrovasculares em pacientes com a doença, outras anormalidades incluem: derrame subdural ou empiema, trombose séptica, hematoma subaracnóide, compressão de estruturas intracranianas devido a hipertensão intracraniana e herniação encefálica nos lobos temporais ou cerebelo (HECKENBERG, 2014). São estimadas taxas de mortalidade de 5% a 15% em grupos pediátricos. Entre as sequelas frequentes incluem: perda auditiva, ataxia por lesão vestibular, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor, parestesia, epilepsia, diabetes insipidus e cegueira (BLANCO; BRANAS; YOSHIOKA & FERRONATO, 2020).

O *Hib* é um patógeno de grande relevância que, além da *meningite bacteriana* aguda, ocasiona outras infecções invasivas como epiglote, pneumonia, artrite séptica e bacteremia em crianças, (BLANCO et al 2020). No Brasil, a vacina anti-*Hib* tornou-se parte da rotina do programa nacional de imunizações (PNI) em 1999. Em fevereiro de 2002 foi disponibilizado através dos imunobiológicos oferecidos na rede pública a Vacina Combinada contra Difteria, Tétano, Coqueluche e *Haemophilus influenzae* tipo b, disponíveis apenas em menores de um ano de idade como complemento ou início do esquema básico de vacinação (SCHOSSLER et al. 2013).

De acordo com Schossler, Beck, Campos & Farinha (2013), dentro dessa realidade, o Hib é um importante agente causador de infecções invasivas em crianças. Nos países latinos e em desenvolvimento, causa cerca de 30% dos casos de pneumonia (cultura positiva) e de 20 a 60% dos casos de meningite bacteriana, atingindo uma taxa de 40% de letalidade. No Brasil, descartando o período neonatal, as bactérias frequentemente encontradas e responsáveis por quase 90% dos casos são: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) (BLANCO et al. 2020). De acordo com Blanco et al. (2020) em 2010 a doença meningocócica pelo sorogrupo C (MDC) era a mais prevalente no estado de São Paulo, representando 81% dos casos. A origem da explicação para a redução da incidência nos anos posteriores pode estar no impacto positivo da vacina meningocócica C conjugada (MCC) desde 2010.

Segundo Riordan (2010) vacinas conjugadas que combinam tanto proteínas quanto antígenos polissacarídeos, promovem proteção imunológica a crianças mais jovens. Em neonatos, todavia, a proteção pode ser de curto prazo, tendo a necessidade de doses de reforço aos 12 meses de idade. Estas vacinas oferecem proteção contra doenças causadas por Hib e alguns sorogrupos/sorotipos de *N. meningitidis* e *S. pneumoniae*. Sendo assim, Riordan (2010) defende que a introdução das vacinas conjugadas (Hib, meningocócica C e pneumocócica heptavalente) foi eficiente na redução da meningite em países desenvolvidos.

Em países industrializados, após a adesão a programas de vacinação contra o Hib, foi averiguada uma queda de aproximadamente 90% de infecções invasivas causadas pelo patógeno. nos EUA, após administração de múltiplas vacinas pneumocócicas conjugadas, foi obtido um resultados de 66% de redução no percentual médio anual de meningite pneumocócica em crianças abaixo dos 2 anos, e 33% de redução em adultos em idade maior ou igual a 65 anos. Recentemente, a adesão de vacinas contra alguns sorogrupos de *N. meningitidis* (A e C, tetravalente A,C,Y e W135) culminou na redução dos casos desses sorogrupos. Estes achados indicam que estratégias de prevenção contra estes patógenos podem ser mais robustas, além da utilização de dados epidemiológicos específicos poderem ajudar na elaboração de políticas de vacinação (OORDT-SPEETS, BOLIJN, VAN HOORN, BHAVSAR & KYAW, 2018).

No RS (Rio Grande do Sul), desde os anos 2000, a *S.pneumoniae* passou a ser a maior causa de meningites bacterianas em crianças menores de 1 ano. Por volta de 2006 as meningites por *S.pneumoniae* ocuparam o primeiro lugar em incidência. (SCHOSSLER et al. 2013). A respeito da meningite pneumocócica, quatro de dez sorotipos identificados foram incluídos na vacina pneumocócica 10-valente (PCV10). Estudos têm demonstrado os efeitos da vacina contra a meningite, reduzindo a incidência e letalidade, em especial nas crianças entre 6 e 11 meses. Outro benefícios importante foi a baixa colonização nasofaríngea pelos sorotipos cobertos pela vacina, o que leva a uma menor transmissão desses sorotipos, reduzindo as infecções invasivas,

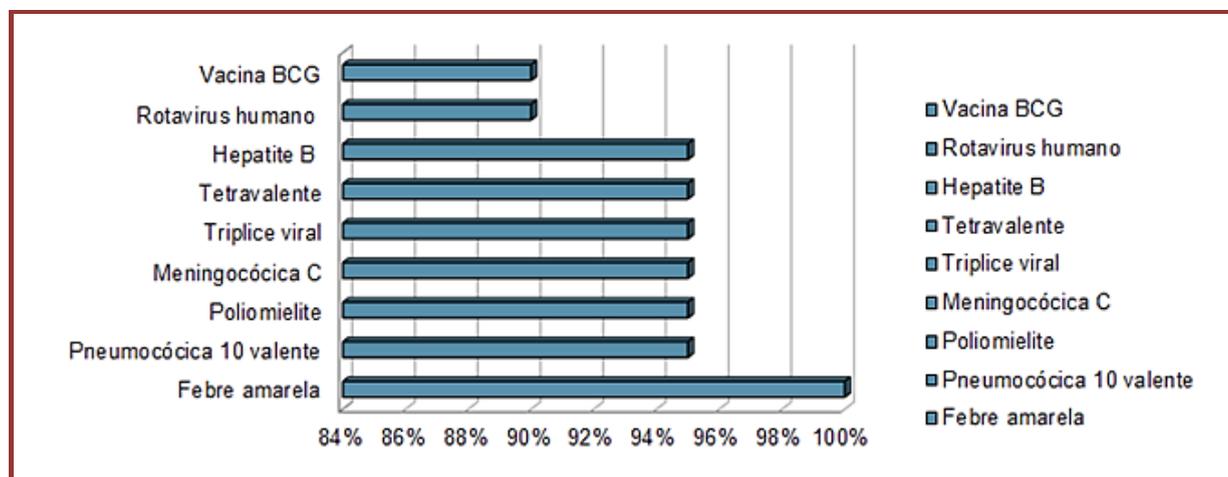
consequentemente levando a um fenômeno conhecido por “imunidade de rebanho” (BLANCO et al. 2020).

No Brasil, o acesso à vacinação é gratuito pelo PNI (Programa Nacional de Imunização), que segue determinados parâmetros de cobertura vacinal estabelecidos para o cumprimento do Calendário Nacional de Vacinação da Criança (Gráfico 1). O monitoramento das coberturas vacinais é indispensável para averiguar se as metas estão sendo cumpridas, como previsto pelo Ministério da Saúde (2014).

Dados de um inquérito vacinal realizado entre 2007 a 2008 em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, com crianças de 18 a 30 meses de idade indicaram que apenas duas vacinas alcançaram as metas estabelecidas pelo Ministério da Saúde, sendo que, 17,4% das crianças não tomaram as vacinas recomendadas até os 18 meses de idade (Gráfico 2). Devido a introdução das vacinas meningocócica C e pneumocócica 10 valente para o primeiro ano de vida, surgiu a necessidade de averiguar incompletudes vacinais, além de analisar as causas associadas à incompletude das vacinas disponibilizadas recentemente (SILVA et al., 2018).

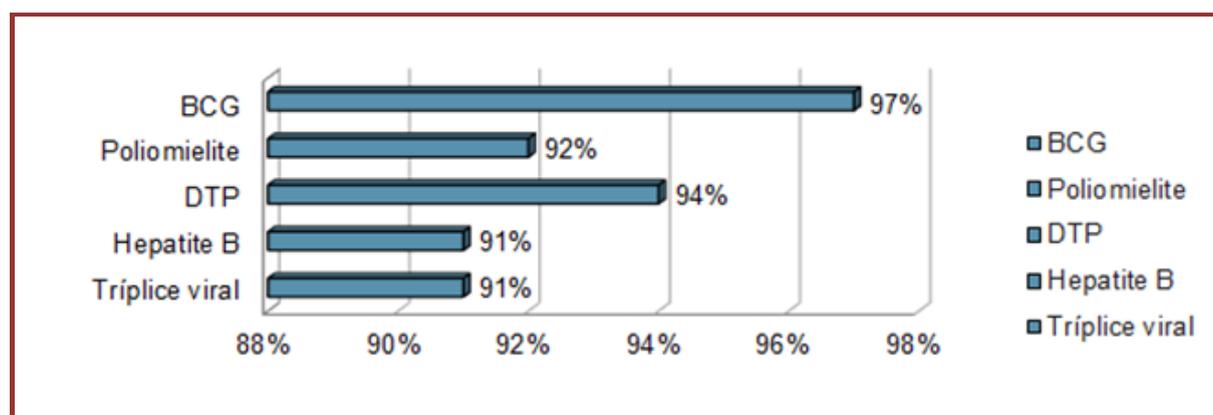
O esquema básico completo de vacinação é caracterizado pelo recebimento de todas as doses necessárias para imunização, sendo assim: BCG, 1 dose, DPT, Hepatite B, poliomielite, contra o hemófilo B, 3 doses e tríplice viral, 1 dose. As doses válidas são as aplicadas respeitando a idade mínima e o intervalo igual ou maior que o mínimo recomendado. A cidade de Manaus apresentou ótimos resultados quanto a precisão das pesquisas, no geral foi observada boa cobertura vacinal, sem considerar intervalos apropriados entre doses e idade, alcançando 90% de doses aplicadas, a exceção foi a vacina contra o hemófilo B. Apesar da boa cobertura vacinal, ao analisar as doses válidas, foi identificado uma porcentagem menor, cerca de 47,6% com o esquema completo, em outras palavras, metade das crianças aos 18 meses, na cidade de Manaus, possuía incompletude para algumas vacinas (MORAES, 2007).

**Gráfico 1.** Parâmetros estabelecidos pelo PNI em 2014, para cobertura vacinal do Calendário Nacional de Vacinação da Criança.



Nacionalmente falando, 68% das crianças possuem o esquema completo, considerando somente as doses válidas. Neste inquérito, Manaus e Macapá obtiveram coberturas abaixo dos 50%. Acima dos 80%, estão Brasília, Teresina e Curitiba. As maiores discrepâncias entre doses aplicadas e esquemas completos (com doses válidas) foram observadas em Manaus e São Luís com porcentagens acima dos 40%, sendo um indicativo do não cumprimento do calendário de vacinação (MORAES, 2007).

**Gráfico 2.** Estimativa de inquérito vacinal referente a agosto de 2007 a maio de 2008 realizada nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal. Onde apenas as vacinas BCG e Poliomielite alcançaram os parâmetros recomendados pelo Ministério da Saúde.



#### 4. DISCUSSÃO

Estudos realizados no Brasil, Canadá, Israel e no Nordeste e Sudeste da Europa demonstraram similaridades no quesito epidemiologia, aos observados nos EUA. Sendo assim, os agentes etiológicos comuns entre adultos e crianças são o *S. pneumoniae* e *N. meningitidis*, uma vez que a meningite por *Hib* foi virtualmente eliminada por vacinação em massa (BROUWER, TUNKEL & VAN DE BEEK, 2010). De acordo com Ettekoven, van de Beek & Brouwer (2017), a epidemiologia da doença meningocócica varia ao redor do mundo. A introdução da vacina conjugada acarretou em uma drástica redução do sorogrupo C, a diminuição da doença ocasionada por esse grupo foi tanto nos indivíduos vacinados quanto nos não vacinados. Entretanto, apesar da eficácia na redução da meningite meningocócica permanecer não comprovada até determinado ponto, o programa nacional de vacinação do Reino Unido adotou a vacina. Uma pesquisa recente demonstrou uma redução de 50% no índice de incidência desde a introdução da vacina, sugerindo boa eficácia da campanha de vacinação.

Apesar da cobertura vacinal, no Brasil a meningite meningocócica continua sendo uma doença endêmica, ocasionando surtos periódicos apesar dos índices estáveis nos últimos anos. Boa parte dos casos notificados de meningite não possuem o agente etiológico identificado, o que pode indicar que a real incidência é maior. Todavia um recente estudo em hospitais de São Paulo, se valeu de técnicas de biologia molecular (RT-PCR) para identificação dos agentes etiológicos (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* e *Haemophilus influenzae* tipo b) em amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes diagnosticados com meningite, evidenciando um aumento de 52, 85 e 20% na identificação desses agentes comparado a métodos tradicionais de cultura. Estes

dados comprovam a necessidade de ampliação da disponibilidade dessas técnicas a outros locais para verificar com melhor precisão a real incidência da doença meningocócica no Brasil (SÁFADI, BEREZIN & OSELKA, 2012).

Sáfadi et al. (2012) defende que a introdução da vacina meningocócica C (MCC) ao Programa Nacional de Imunizações (PNI), tem grande impacto na redução da morbidade e mortalidade em crianças menores de 2 anos de idade, grupo etário este que comporta o maior índice de incidência no Brasil. No estado do Amazonas, desde 1976 o serviço de vigilância epidemiológica registrou casos todos os anos, durante os anos de 1990 a 2012, foram registrados cerca de 3.850 casos de meningite e meningococemia. Dos quais 3.009 (82,1%) com etiologia definida, foram classificados como sendo meningite bacteriana, excluindo os casos de meningite tuberculosa (3,5%), 873 (23,8%) foram por *N. meningitidis*, 192 (5,2%) por *H. influenzae* tipo b, 175 (4,8%) causados por *S. pneumoniae* e 1.769 (48,3%) não identificados. No período do estudo, foi observado um alto índice de morbimortalidade em crianças abaixo dos cinco anos, sendo que, em alguns anos dentro do período observado, a mortalidade alcançou 50%. Estes casos configuram um problema de saúde pública no estado, principalmente considerando as taxas altas de letalidade da doença (SARAIVA et al., 2014).

Apesar disso, Brouwer et al. (2010), sugere que a adesão às vacinas conjugadas e tratamentos preventivos para gestantes infectadas, teve considerável repercussão na epidemiologia da meningite bacteriana. Mesmo assim, esse sucesso ainda é limitado majoritariamente a países em desenvolvimento ou desenvolvidos. Enquanto isso, mundialmente a *meningite bacteriana* continua com índices devastadores, além da crescente resistência às drogas nas bactérias causadoras da doença, promovendo tratamentos pouco eficazes.

Slack et al. (2020) calcula um risco de 9,5% para a ocorrência de ao menos uma seqüela expressiva em meningites causadas por *Hib*, que pode incluir perda auditiva, convulsões e comprometimento intelectual. O crescente surgimento de cepas de *Hib* multirresistentes ao redor do mundo é um fator limitante para as opções de tratamento, a rotina de imunização em crianças é uma estratégia indispensável para a redução da incidência.

Atualmente, o desenvolvimento global de vacinas mais acessíveis contra *Hib* e pneumococos, bem como a inclusão dessas vacinas nos programas de vacinação, demonstrou significativo impacto nas meningites e infecções invasivas causadas por esses patógenos. Apesar de significativa a redução de casos de doença pneumocócica e *Hib*, outros sorotipos tornaram-se emergentes, resultando em casos residuais. Vacinas com valência maior estão em processo de desenvolvimento, mas a acessibilidade ainda permanece incerta considerando os desafios envolvendo fabricação e licenciamento para tais imunizantes (ALDERSON, WELSCH, REGAN, NEWHOUSE, BHAT & MARFIN, 2021).

Alderson et al. (2021) descreve uma dicotomia em relação às vacinas meningocócicas, a quadrivalente NmCV-ACWY e meningocócica sorogrupo B produzidas por fabricantes multinacionais possuem um custo muito elevado para serem comercializadas em larga escala, enquanto que a vacina de baixo custo NmCV-A, que obteve excelente resultado na África, se mostrou limitada em outras partes do mundo. Procedimentos para aumento do custo-efetivo e redução do custo per dose estão em desenvolvimento. Atualmente a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda dose

única da vacina meningocócica conjugada (NmCV-A) dos 9 aos 18 meses de idade para imunização de rotina. Estudos com o objetivo de verificar se para alcançar a imunidade de rebanho, seria necessário um esquema de 2 (1 + 1) ou 3 doses contra pneumococo estão em andamento.

## 5. CONCLUSÃO

Cepas multiresistentes de bactérias capazes de causar infecções invasivas como determinadas cepas de *H. Influenzae* e *S. pneumoniae*, são um problema de saúde pública em diversos países. Nessa realidade, pacientes diagnosticados com *meningite bacteriana* sofrem com a possível baixa eficácia do tratamento, mesmo com a expectativa de cura, as sequelas ainda são uma infeliz realidade dessa doença. Novas vacinas estão em desenvolvimento, todavia, para alguns países o custo pode ainda ser um fator proibitivo, mesmo com essa condição as vacinas disponíveis atualmente se mostraram eficazes na redução da incidência da doença, da morbimortalidade e aumento da imunidade de rebanho.

No Brasil, é evidente a necessidade da ampliação de técnicas para identificação dos patógenos causadores de meningite bacteriana, isso daria luz ao verdadeiro índice de incidência da doença, além de permitir o rastreamento de cepas resistentes e sorotipos emergentes. Intensificação de campanhas de vacinação são um forte baluarte contra sua disseminação. O controle epidemiológico deve ser uma prioridade do governo, considerando se tratar de uma doença tão devastadora.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ALDERSON MR; WELSCH JA; REGAN K; NEWHOUSE L; BHAT N; MARFIN AA. Vaccines to Prevent Meningitis: Historical Perspectives and Future Directions. *Microorganisms*. 2021;9(4):771. Published 2021 Apr 7.
- [2] BROUWER MC; TUNKEL AR; VAN DE BEEK D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):467-92.
- [3] BLANCO BP; BRANAS PCAA; YOSHIOKA CRM; FERRONATO AE. Pediatric bacterial meningitis and meningococcal disease profile in a Brazilian General Hospital. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2020.
- [4] DAS NEVES SZTAJNBOK, Denise Cardoso. *Meningite bacteriana* aguda. *Revista de pediatria SOPERJ*, v. 13, n. 2, p. 72-76, 2012.
- [5] KUMAR V. (ed.); ABBAS A.K. (ed.); ASTER J.C (ed). *Robbins Patologia Básica*. 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- [6] Meningite. Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z-1/m/meningite>. Acesso em: 18/05/2021.
- [7] MAKWANA, N; RIORDAN FA. Bacterial meningitis: the impact of vaccination. *CNS Drugs*. 2007;21(5):355-66.
- [8] MORAES, JCR. Inquérito de cobertura vacinal nas áreas urbanas das capitais,

Brasil: cobertura vacinal 2007. São Paulo: Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão; 2007.

[9] OORDT-SPEETS AM; BOLIJN R; VAN HOORN RC; BHAVSAR A; KYAW MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018 Jun 11;13(6):e0198772.

[10] PEREIRA, Diana Nogueira. Meningites bacterianas. 2014. Tese de Doutorado. [sn].

[11] VAN DE BEEK D; DE GANS J; TUNKEL AR; WIJDICKS EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. N Engl J Med. 2006 Jan 5;354(1):44-53.

[12] VANDEMARK, M. Acute bacterial meningitis: current review and treatment update. Crit Care Nurs Clin North Am. 2013 Sep;25(3):351-61. doi: 10.1016/j.ccell.2013.04.004. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23981452.

[13] WHITNEY CG; FARLEY MM; HADLER J; HARRISON LH; BENNETT NM; LYNFIELD R; REINGOLD A; CIESLAK PR; PILISHVILI T; JACKSON D; FACKLAM RR; JORGENSEN JH; SCHUCHAT A. Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med. 2003 May 1;348(18):1737-46.

[14] Heckenberg, SG, Brouwer, MC e van de Beek, D. (2014). Meningite bacteriana. Handbook of Clinical Neurology , 121 , 1361-1375

# Capítulo 13

## *A importância do diagnóstico precoce da Anemia Falciforme em crianças*

*Ana Carolina de Lima Souza*

*Andreza da Silva Ferreira*

*Silvany da Silva Moura*

**Resumo:** As hemoglobinopatias são doenças gênicas que atingem cerca de 5% da população mundial. Sendo que a variante com maior distribuição no globo é a Anemia Falciforme (AF). Este trabalho consiste em uma revisão sistemática com objetivo de compreender a importância do diagnóstico precoce da AF em crianças. Foram analisados artigos selecionados entre os anos 2011 e 2021, disponíveis nas bases de dados Scielo e PubMed, que conferem a importância de destacar que o desenvolvimento de testes diagnósticos locais de atendimento baratos e confiáveis com alta sensibilidade e especificidade poderia facilitar consideravelmente o rastreamento da Doença Falciforme (DF). Dados indicam que infecções, como bacteremia, é menos frequente em pacientes rastreados, possivelmente devido ao uso sistemático de antibióticos e imunização generalizada com vacinas conjugadas. A qualidade de vida desses pacientes baseia-se em medidas gerais e preventivas, sendo que várias mudanças ocorrem em pacientes com DF, fazendo com que sofra limitações. Portanto, para que a vida de um portador da anemia falciforme seja facilitada de forma que as complicações da doença não comprometam sua saúde, o diagnóstico prévio e tratamento adequado é imprescindível.

**Palavras-chave:** Hemoglobinopatia, Anemia falciforme, crianças, diagnóstico, qualidade de vida.

## 1. INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), são doenças gênicas que atingem cerca de 5% da população mundial. Estudos indicam que essas doenças possuem maior prevalência em algumas etnias, como negros e pardos. Pondera-se que haja 370,000 casos a cada ano de hemoglobinopatias no mundo. (SILVA et al, 2018).

A variante com maior distribuição no globo é a Anemia Falciforme (AF) que segundo o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), do Ministério da Saúde, aproximadamente 3,500 crianças nascem por ano com doença falciforme (DF) e 200.000 com traço falciforme, estimando-se que 7.200.000 sejam portadoras do traço (HbS) no mundo. (FELIX, SOUZA, RIBEIRO 2010).

Yoong e Tuck (2002) identificaram que as pessoas mais acometidas pela doença, são por falta de informação genética de aconselhamento da saúde pública, e com baixa renda familiar. A doença falciforme envolve um grupo de anemias hemolíticas hereditárias que têm em comum a presença da hemoglobina S (HbS) dentro dos eritrócitos (hemácias), acometendo a população humana.

As hemoglobinopatias resultam de mutações nos genes que codificam as cadeias globínicas alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ ) da molécula de hemoglobina, originando uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (HbS), ao invés da hemoglobina normal denominada hemoglobina A (HbA). Estabelecendo uma mutação de um ácido glutâmico por uma valina na posição da cadeia beta ( $\beta$ ), com conseqüente modificação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

As alterações físico-químicas na hemoglobina vão afetar não somente sua característica proteica de ligação ao oxigênio, mas também no formato da célula que carrega a molécula da hemoglobina. Em geral, pais são portadores assintomáticos de um único gene afetado (heterozigoto), produzindo HbA e HbS, transmitindo cada um deles gene alterado para a criança, resultando no gene anormal em dose dupla HbSHbS (homozigoto). (KATO, 2017).

Os recém-nascidos não apresentam sintomas, devido ao efeito protetor da hemoglobina fetal. A doença começa a aparecer a partir do 4º ao 6º mês de vida. Os sintomas mais comuns são as crises dolorosas que são causadas pelo dano tissular isquêmico secundário à obstrução do fluxo sanguíneo pelas hemácias falcizadas. Além disso são observadas dores nos ossos e articulações, nas mãos e nos pés, seguido de inchaços e vermelhidão. (FERRAZ MHC et al, 2007).

Tendo em vista os agravantes conseqüentes dessa doença em crianças, principalmente pelo desconhecimento dos portadores, tem-se a necessidade de mais informações referente ao diagnóstico precoce, visando uma melhora na qualidade de vida da criança. Este estudo tem como objetivos demonstrar a importância da análise precoce da anemia falciforme como doença hereditária em crianças, compreender o diagnóstico antecipado da doença falciforme em recém-nascidos e avaliar a qualidade de vida dos portadores da doença.

## 2. METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática a fim de agrupar e avaliar, de forma seletiva, os principais dados sobre Triagem Neonatal (TN), importância do diagnóstico precoce da anemia falciforme (AF) em crianças e a qualidade de vida dos portadores. A abordagem do tratamento da coleta de dados da pesquisa de revisão será qualitativa, uma vez que a pesquisa sistemática implica em que os dados e informações necessárias para realização da pesquisa sejam obtidos a partir do apuramento de autores especializados através de livros, artigos e revistas científicas. Para fundamentar o trabalho foram consultadas as bases de dados Scielo e PubMed a fim de obter os registros necessários. Para os descritores foram utilizados em língua portuguesa, anemia falciforme e hemoglobinopatias, anemia falciforme e triagem neonatal e anemia falciforme em crianças. Para a inclusão de artigos aplicaram-se os seguintes critérios: período entre 2011 a 2021 (10 anos) e a leitura de título e resumo, artigos duplicados e de revisão foram excluídos. Com todo esse método totalizaram 34 artigos dos quais após leitura completa em 20 artigos verificaram-se a falta de assunto concernente ao tema do trabalho.

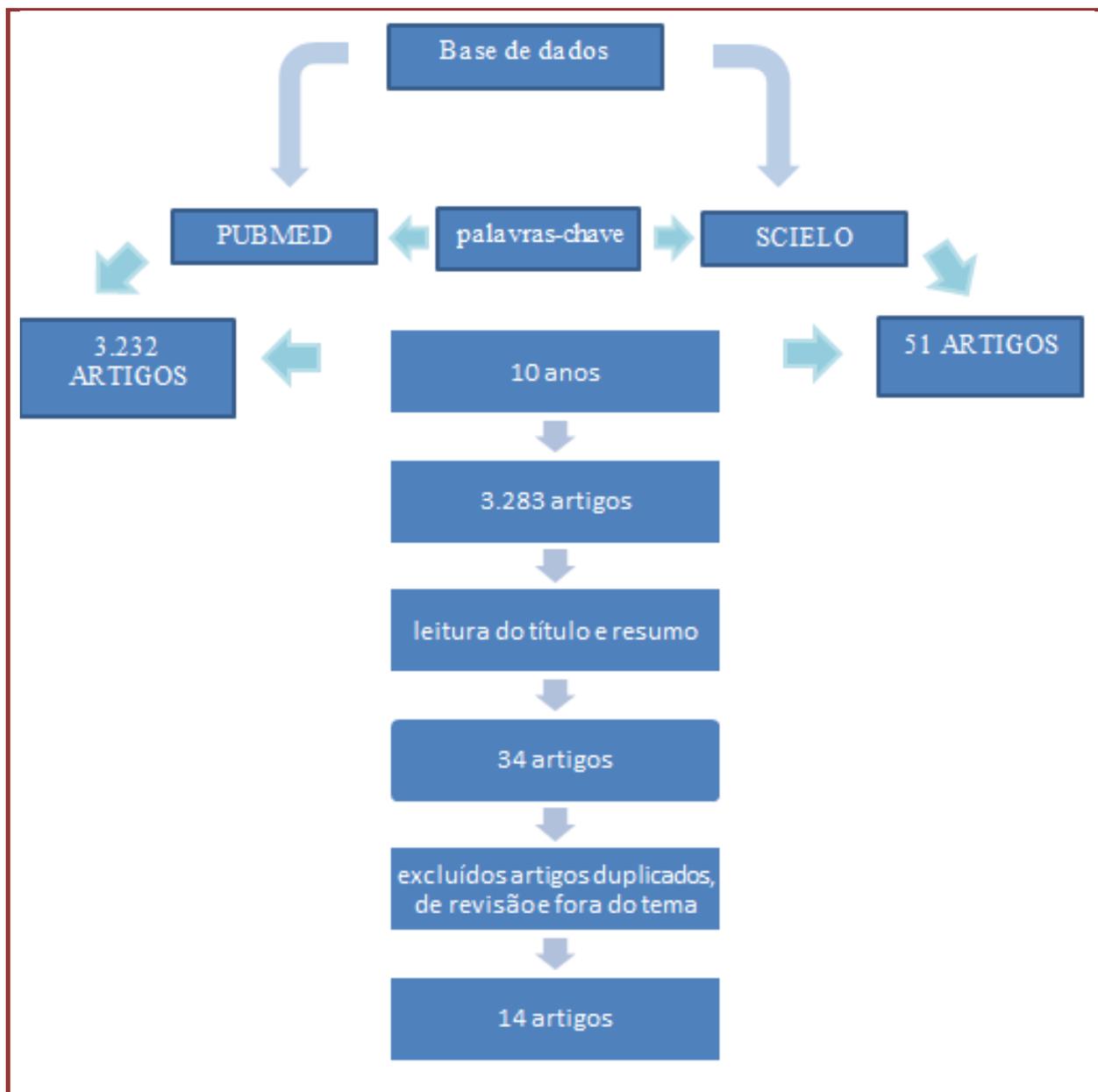
## 3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Na busca com aplicação dos critérios de inclusão foram encontrados 3.283 artigos dos quais após análise de título e resumo, somente 34 atendiam aos parâmetros do estudo, entre eles continham 20 artigos fora de tema o que acarretou na remoção dos mesmos, resultando em 14 artigos para basear o projeto.

Foram excluídos da análise: artigos de revisão, estudos em adultos e jovens, publicações que não estejam no formato de artigo, e também, artigos que não competem com o objetivo do trabalho que foram encontrados nos resultados das bases de dados. A Figura 1 apresenta tais dados.

Para eliminar a duplicidade de artigos, os documentos foram ordenados por título e autores e foram excluídos os que apareceram mais de uma vez. Na busca, para a seleção de estudos foi feita uma revisão em que 34 artigos foram selecionados: 16 da base de dados Scielo e 18 do PubMed. Após a seleção inicial, foi feita uma nova avaliação dos textos na íntegra, que resultou na exclusão de 20 artigos. Esses artigos foram excluídos por não contemplar a faixa etária descrita nos critérios de inclusão. No fim da avaliação, restaram 14 artigos.

Uma mutação monogênica de troca de bases nitrogenadas altera a formação de hemoglobina (Hb), denominada a então chamada hemoglobina S e, conseqüentemente a presença da hemoglobina S polimeriza ocorrendo a deformação da membrana da hemácia. Essa mutação em homozigose (HbSS) leva à Anemia Falciforme (AF). (SABARENSE et al, 2014).



#### 4. DIAGNÓSTICO

A triagem neonatal eficiente possibilita reconhecer os sinais e diagnosticar precocemente a Anemia Falciforme que ajuda no tratamento e na inserção em programas de apoio tentando a redução de morbimortalidade referente às hemoglobinopatias. (Reis FM et al, 2018) (UPADHYE, 2016). Em Sabarense (2015) e Rodriguez-Moldes (2015) confirmam que a adesão a profilaxia com antibióticos pode reduzir ainda mais a taxa de mortalidade dos portadores de AF antes dos 5 anos de vida.

Programas de triagem foram estabelecidos em alguns países, esses programas estão começando a ser desenvolvidos em áreas com uma prevalência alta de DF, incluindo países como Brasil, Venezuela e Costa Rica. O desenvolvimento de testes diagnósticos locais de atendimento baratos e confiáveis com alta sensibilidade e especificidade poderia facilitar consideravelmente o rastreamento da doença falciforme nesses países de baixa renda, de preferência nas áreas rurais e regiões com poucos

recursos. (ECHEVERRY-CORAL et al, 2016).

Aguirre (2020) e Ballardini (2013) relatam testes, que usaram para suas pesquisas, para comprovar a AF, são eles Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), Eletroforese Capilar (EC) e Eletroforese em gel alcalino, testes esses usados após a mãe e o bebê portadores apresentarem alterações nos exames hematológicos. No Sistema Único de Saúde (SUS), do Brasil, a atenção às pessoas com DF é padrão e engloba todas as etapas, desde o diagnóstico precoce até o transplante de medula óssea. O acompanhamento começa na atenção básica (Unidade Básica de Saúde – UBS), com o diagnóstico precoce, responsável pelos primeiros processos de prevenção como profilaxia com penicilina iniciada no primeiro mês de vida, e em seguida, encaminhamento para o Serviço de Atendimento Especializado regional. (SILVA-PINTO, 2019).

Os programas de detecção neonatal da doença falciforme têm como objetivo diagnosticar a doença na fase pré-sintomática e estabelecer o tratamento precoce, a fim de reduzir a morbimortalidade causada pela anemia falciforme na infância; no entanto, esses programas são uma estratégia de prevenção secundária (KUDER et al, 2014). Se o diagnóstico não for seguido por intervenções preventivas e tratamento não poderá prevenir complicações da doença na fase aguda, ficando suscetível a infecções graves. Os resultados clínicos têm melhorado gradualmente ao longo dos anos, principalmente como resultado da evolução dos cuidados de suporte e do tratamento com vacinas conjugadas e uso de antibióticos. (LÊ et al, 2017).

## 5. TRATAMENTO

O Programa de Triage Neonatal revolucionou o cuidado de pacientes com Doença Falciforme (DF), permitindo a identificação precoce de bebês afetados. Dados indicam que infecções como bacteremia é menos frequente em pacientes rastreados, possivelmente devido ao uso sistemático de antibióticos, imunização generalizada com vacinas conjugadas contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* tipo b ou educação dos pais desde o momento do diagnóstico. Isso destaca a importância de um acompanhamento médico abrangente associado à triagem neonatal universal. (LÊ PQ et al., 2017). Em Sabarenses (2015) e Rodriguez-Moldes (2015) confirmam que a adesão a profilaxia com antibióticos e o acompanhamento adequado podem reduzir ainda mais a taxa de mortalidade dos portadores de AF antes dos 5 anos de vida.

A profilaxia com penicilina, um antibiótico, deve ser instituída antes dos 2 meses de idade com uma dose oral de 125 mg duas vezes ao dia. A dose deve ser aumentada para 250 mg duas vezes ao dia aos 3 anos de idade para compensar o crescimento físico da criança. O estudo de acompanhamento PROPS (Prophylactic Penicillin Study) examinou a duração da profilaxia com penicilina. PROPS demonstrou que não houve aumento da taxa de *S. pneumoniae* bacteriemia em crianças que interromperam a profilaxia com penicilina aos 5 anos, desde que tivessem recebido duas doses de Pneumovax, não tinha história de *S. pneumoniae* bacteriemia e não ter sido submetido a esplenectomia cirúrgica. Penicilina profilática de rotina juntamente com imunização contra *Streptococcus pneumoniae*, com a vacina pneumocócica 23-valente (Pneumovax) e a vacina pneumocócica conjugada com proteína (PCV, Prevnar®), reduziu drasticamente a taxa de Doença Pneumocócica Invasiva (DPI), mas a DPI continua a ser um problema em pacientes com DF. (MEIER e MILLER, 2012), (UPADHYE, 2016).

O PROPS foi um estudo randomizado controlado por placebo da penicilina que foi interrompido precocemente devido a uma redução de 85% na taxa de infecção pneumocócica nas crianças que receberam penicilina. (MEIER e MILLER 2012).

## 6. QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida desses pacientes baseia-se em medidas gerais e preventiva devido a várias mudanças ocorrem em paciente com DF, fazendo com que sofra limitações. Tornando-se necessário a adaptação de um novo estilo de vida, com uso de medicamentos, frequência de internações hospitalares, perda de função nutricional, limitações físicas. Equiparando com outras doenças também está relacionada a baixos níveis socioeconômicos de escolaridade que afetam diretamente o dia a dia dessas crianças com anemia falciforme. (MENEZES et al, 2013), (SOUZA et al, 2011)

O bem-estar dos portadores de anemia falciforme, com ênfase em crianças, está diretamente ligada com a doença. Aspectos como físico, social, emocional e escolar são afetados quando comparados à de uma criança normal na mesma faixa de idade. Isso se deve pelo fato da mesma sentir dor concernente à DF e à sobrecarga do intenso cuidado e atenção dirigidos à criança doente, apesar da dor se manifestar com diferentes intensidades de acordo com as características de cada um. (MENEZES et al, 2013).

A aparição de desnutrição em crianças com anemia falciforme é muito comum e reflete diretamente em sua qualidade de vida e saúde, visto que essa classe já possui altas demandas nutricionais para equilibrar o crescimento e desenvolvimento do corpo. (SOUZA et al, 2011). Sendo assim, destaca-se o Aleitamento Materno (AM) por ser essencial na vida das crianças com doença falciforme, pela sua riqueza nutricional, podendo diminuir os riscos de infecções. O AM ajuda na redução da morbimortalidade dos portadores, após os seis meses de vida a alimentação já pode ser semelhante à de qualquer criança. (NOGUEIRA et al, 2015).

Em Nogueira et al, 2015 comprava através de estatísticas feitas em seu estudo a importância do leite materno que contribui para a ingestão de energia e micronutrientes no primeiro ano de vida. Estudos comprovam que o aleitamento materno protege contra várias doenças, reduz a frequência de internamentos por pneumonia e diarreia. Com relação ao marcador P/A 2,2% das crianças apresentaram desnutrição, sendo as de maior prevalência com hemoglobinopatias SS, com peso elevado 3,1%, déficit de altura 5,2% e todas as crianças com baixa estatura grave tinha Hb SS. Os indicadores entre as crianças com DF, apesar de inferiores ao recomendado pela OMS, parecem refletir uma melhor adesão à prática de aleitamento de que observada em criança da população em geral. A detecção de um diagnóstico precoce de uma doença crônica nos primeiros dias e pela equipe multidisciplinar pode funcionar como um incentivador da prática de AM. Os pacientes com anemia falciforme comparados com pacientes eutróficos apresentaram tempo de AME e a idade inferiores aos aconselhados pela OMS por isso o déficit nutricional acima do normal.

## 7. CONCLUSÃO

O presente estudo confirmou a importância de ser feita uma avaliação profissional para diagnóstico precoce da AF, pois como sabe-se é um grave problema de saúde pública mundial e que causa um impacto considerável na vida de seus portadores. Com a detecção prévia da doença falciforme os resultados podem representar um alerta para implementar o tratamento inicial na atenção primária à saúde dos pacientes. Posteriormente esses pacientes seriam conduzidos a programas de prevenção precoce voltados ao diagnóstico por meio de outros estudos, à prevenção e educação da comunidade, bem como à profilaxia desde os primeiros meses de vida para evitar consequências fatais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AGUIRRE et al. Importância da detecção precoce de hemoglobinopatias na população pediátrica em países em desenvolvimento. *Revista Chilena de Pediatría*. 2020; 91 (4): 568-572. DOI: 10.32641 / rchped.vi91i4.1438.
- [2] BALLARDINI et al. Triagem neonatal universal para doença falciforme e outras hemoglobinopatias em Ferrara, Itália. *Blood Transfusion*, 2013; 11: 245-9 DOI 10.2450 / 2012.0030-12.
- [3] Echeverry-Coral SJ, Colmenares-Mejía CC, Yepes-Molina ZX, Martínez-Nieto O, Isaza-Rugeto MA. Detecção de hemoglobinopatia por meio de um instituto programa de triagem neonatal na Colômbia. *J Bras Patol Med Lab*, v. 52, n. 5, pág. 299-306, outubro de 2016.
- [4] FELIX AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2010; 32(3):203-8.
- [5] FERRAZ, MH. Diagnóstico laboratorial da doença falciforme em neonatos e após o sexto mês de vida. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, Belo Horizonte, p. 218-222, 2007.
- [6] KATO GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest*. 2017; 127(3):50-60.
- [7] Kuder H, Lover G, Lugo Y, Espinoza M, Coccione S. Detecção de hemoglobina S em neonatos do estado venezuelano Carabobo. *MEDISAN* 2014; 18 (8): 1121.
- [8] LÊ et al. A triagem neonatal melhora o desfecho clínico da doença falciforme na Bélgica. *Journal of Medical Screening*, 2017; 0 (0) 1-7. DOI: 10.1177 / 0969141317701166.
- [9] MEIER e MILLER. Doença Falciforme em crianças. *National Institutes of Health*. 7 de maio de 2012; 72 (7): 895–906. doi: 10.2165 / 11632890-000000000-00000.
- [10] Menezes AS, Len CA, Hilário MO, Terreri MT, Braga JA. Qualidade de vida em portadores de doença falciforme. *Revista Paulista de Pediatría* 2013;31(1):24-9.
- [11] Nogueira ZD, Boa-Sorte N, Leite ME, Kiya MM, Amorim T, Fonseca SF. Aleitamento materno e perfil antropométrico de crianças com doença falciforme acompanhadas em serviço de referência em triagem neonatal. *Revista Paulista de Pediatría*. São Paulo. Elsevier Editora Ltda. 2015;33(2): 154-159.

- [12] Reis FMS, Branco RR, Conceição AM, Trajano LP, Vieira JF, Ferreira PF, Araújo EJ. Incidência de hemoglobinas variantes em neonatos assistidos por um laboratório de saúde pública. *Eisten*. São Paulo. 2018;16(2): 1-7.
- [13] RODRÍGUEZ-MOLDES et al. Acompanhamento na Atenção Básica de recém-nascidos com doença falciforme detectada na triagem neonatal na Comunidade de Madrid. *Anales de pediatria*, Barcelona. 2015; 82 (4): 222-227.
- [14] Sabarense AP, Lima GO, Silva LM, Viana MB. Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro. 2015;91 (3): 242-247.
- [15] SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE (Brasil). Departamento de Atenção Especializada. Doença falciforme: condutas básicas para o tratamento. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.
- [16] SILVA CS, Coelho VAO. Gestação em pacientes portadoras de anemia falciforme. *Revista de Patologia do Tocantins*. 2018. 5 (4): 64-69.
- [17] Silva-Pinto AC, Queiroz MC, Zamaro PJ, Arruda M, Santos HP. Programa de Triagem Neonatal do Brasil, foco na Doença Falciforme. *Jornal Internacional de Triagem Neonatal*, 2019. 5, 11; doi: 10.3390 / ijns5010011
- [18] Souza KC, Araújo PI, Souza-Junior PR, Lacerda EM. Baixa estatura e magreza em crianças e adolescentes com doença falciforme. *Revista de Nutrição*, Campinas, 24(6):853-862, nov./dez., 2011.
- [19] Upadhye DS, Jain DL, Trivedi YL, Nadkarni AH, Ghosh K, Colah RB. Triagem Neonatal e o resultado clínico em crianças com doença falciforme na Índia Central. *PLOS ONE* | DOI: 10.1371 / journal.pone.0147081 19 de janeiro de 2016.
- [20] YOONG WC, Tuck SM. Padrão menstrual em mulheres com anemia falciforme e sua associação com crises falciformes. *J Obstet Gynaecol*. 2002; 22 (4): 399-401.

# Capítulo 14

## *Parasitose intestinal: A relação do *Diphyllobothrium latum* como parasita causador da Difilobotríase Humana*

*Álvaro Silva Souza*

*Erik Bruno Portela da Silva*

*Isabelli Nogueira da Matta*

**Resumo:** Uma das parasitoses intestinais que sofre de falta de conhecimento na área médica é a difilobotríase. Essa doença parasitária intestinal também conhecida como "tênia de peixe" ou "tênia ampla", é causada pelo cestódeo *Diphyllobothrium* e transmitida aos humanos pela ingestão de peixes que possuem a presença da larva *Diphyllobothrium*, que causa o desenvolvimento de uma infecção intestinal no indivíduo que consome o alimento. O que pode ser aumentado com as mudanças nos hábitos alimentares, combinadas com técnicas de congelamento rápido, haverá um aumento na velocidade com que as infecções por tênia transmitidas por peixes começarão a surgir. Nesse sentido, o objetivo geral dessa pesquisa é descrever sobre a difilobotríase humana e seu agente causador *Diphyllobothrium latum*. A metodologia utilizada nesse estudo foi através de materiais já elaborados, como livros, artigos científicos, publicações de órgãos oficiais. Por meio de coleta a revisão bibliográfica, onde o levantamento de dados foi realizado através de consultas nas bases de dados eletrônicas: SciELO e PubMed. Os principais estudos selecionados mostraram que apesar da crescente prevalência de casos de difilobotríase em determinadas regiões do mundo, ainda são escassas as evidências em pesquisas científicas, sobre análises de casos e tratamentos. Nesse contexto, é importante o desenvolvimento de mais estudos que abordem o desenvolvimento de difilobotríase humana, para que a compreensão e conhecimento sobre essa parasitose intestinal seja disseminado tanto para a sociedade quanto para os profissionais da saúde.

**Palavras chave:** parasitoses; intestinais; *Diphyllobothrium latum*; difilobotríase humana.

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo Sousa e Bocardi (2015) as parasitoses intestinais, causadas por helmintos intestinais e parasitas protozoários, estão entre as infecções mais prevalentes em humanos nos países em desenvolvimento. Em países desenvolvidos, os parasitas protozoários causam mais comumente infecções gastrointestinais do que os helmintos. Parasitas intestinais causam morbidade e mortalidade significativas em países endêmicos.

Para Noronha et al., (2019) uma das parasitoses intestinais que sofre de falta de conhecimento na área médica é a difilobotríase. Essa doença parasitária intestinal também conhecida como "tênia de peixe" ou "tênia ampla", é causada pelo cestódeo *Difillobothrium* e transmitida aos humanos pela ingestão de peixes que abrigam larvas infecciosas do gênero *Diphyllobothrium* causando um amplo espectro de doença e gravidade.

De acordo com Kuchta et al., (2015) este tipo de tênia cresce em hospedeiros, como pequenos organismos na água e grandes mamíferos que comem peixes crus. É passado pelas fezes dos animais. As larvas crescem nos intestinos e demora entre três a seis semanas antes de estarem totalmente crescidas. Além disso, as tênias de peixes são vistas em países em desenvolvimento por causa de questões de saneamento, esgoto e água potável. Água contaminada com dejetos humanos ou animais pode muito provavelmente conter tênias.

Essa infecção começou a atrair mais atenção atualmente em casos humanos, mas os relatos de difilobotríase datam do período pré-histórico. Segundo Noronha et al., (2019) o aumento de casos registrados está relacionado aos efeitos da globalização e as mudanças nos hábitos alimentares em relação ao consumo de peixes crus e mal cozidos. Peixes de água doce servem como reservatório epidemiológico primário, enquanto outras espécies de *Diphyllobothrium* se originam de peixes marinhos.

Borges, Cantarino e Perecmanis (2021) descrevem que a difilobotríase pode afetar qualquer faixa etária e sexo, mas a maioria dos casos identificados é em homens de meia-idade. Esta infecção parasitária pode ser um problema de saúde pública para residentes e viajantes em regiões endêmicas e não endêmicas. Além disso, com as mudanças nos hábitos alimentares, combinadas com técnicas de congelamento rápido, haverá um aumento na velocidade com que as infecções por tênias transmitidas por peixes começarão a surgir.

Tendo como justificativa para relevância no desenvolvimento dessa pesquisa, o aumento no hábito do consumo de peixes crus ou mal-cozidos, proporcional ao maior número de casos registrados de difilobotríase. No entanto, essa parasitose é pouco conhecida, sendo necessário mais estudos que abordem o tema, para haver medidas preventivas de maiores avanços. Nesse sentido, o objetivo geral dessa pesquisa é descrever sobre a difilobotríase humana e seu agente causador *Diphyllobothrium latum*.

## 2. METODOLOGIA

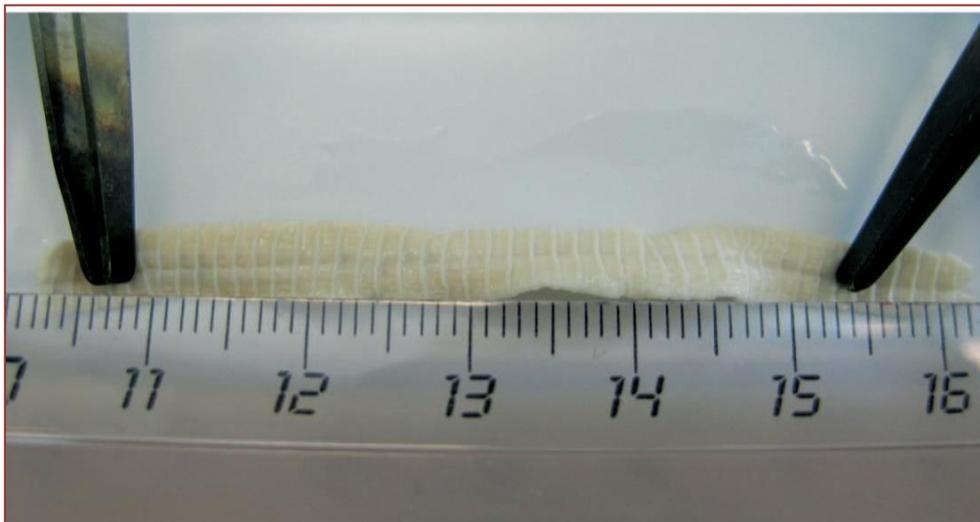
Essa pesquisa tem como base no seu objetivo ser de caráter qualitativo, pois teve como objetivo proporcionar uma visão geral do tema, aprofundando os conceitos básicos. Em relação ao delineamento de pesquisa foi adotado como ferramenta a

pesquisa bibliográfica pela possibilidade de analisar referências e estudos já publicados. Esse trabalho se fundamenta em coleta documental, pois seu desenvolvimento foi através de materiais já elaborados, como livros, artigos científicos, publicações de órgãos oficiais. Além disso, foi utilizado como meio de coleta a revisão bibliográfica, onde o levantamento de dados foi realizado através de consultas nas bases de dados eletrônicas: SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed. Com a utilização das seguintes palavras chaves: parasitoses; intestinais; *Diphyllobothrium latum*; difilobotríase humana. Para o alcance dos resultados os estudos foram inicialmente analisados e selecionados de acordo com a compatibilidade dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Foi utilizado os seguintes critérios de inclusão: estudos publicados entre 2015 a 2021; análise dos resultados de todos os estudos; elegibilidade da pesquisa; idioma português e inglês e os critérios de exclusão foram: duplicidade nas bases de dados; baixa relação com o tema proposto e os que não estavam disponíveis na íntegra.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma das parasitoses intestinais que sofre de falta de conhecimento na área médica é a difilobotríase. Essa doença parasitária intestinal também conhecida como "tênia de peixe" ou "tênia ampla", é causada pelo *cestódeo Diphyllobothrium* e transmitida aos humanos pela ingestão de peixes que abrigam larvas infecciosas do gênero *Diphyllobothrium* causando um amplo espectro de doença e gravidade.

**Figura 1** Estróbilo de *D. latum*



**Fonte:** SCHOLZ et al., 2009.

Dados apresentados na pesquisa de Ramana et al. (2011), indicam que cerca de 20 milhões de pessoas estão infectadas pelo *cestódeo Diphyllobothrium* em todo o mundo, mas nenhuma estimativa recente sobre a prevalência global desta parasitose foi feita. No entanto, nos últimos anos, alguns estudos mostraram um declínio da difilobotríase

humana em vários países, particularmente na América do Norte e grande parte da Europa. No entanto, segundo a pesquisa de Kuchta et al. (2015) a difilobotríase mostrou uma reemergência em alguns países, como Rússia, Coreia do Sul, Japão e América do Sul (Brasil). Vários casos também foram relatados recentemente nas regiões onde o desaparecimento da doença era esperado, como lagos alpinos na Suíça, norte da Itália e leste da França.

Em relação a prevalência de casos de infecção por cestódeo *Difilobothrium* e o desenvolvimento da difilobotríase o estudo de Kuno, Akao e Yamasaki (2018) relatou 958 casos de cestodíase que ocorreram no Japão durante 2001–2016. O patógeno predominante foi a tênia *Diphyllobothrium* (n = 825), que causou 86,1% dos casos. As outras espécies de cestóides envolvidas foram *Taenia* spp. (10,3%), *Diplogonoporus balaenopterae* (3,3%) e *Spirometra* spp. (0,2%). A mesma pesquisa estimou que a *Diphyllobothrium* é responsável pela incidência de difilobotríase em 52 casos ao ano. Além disso, os resultados obtidos na pesquisa revelaram que a predominância de casos de difilobotríase ocorre durante março-julho, coincidindo com a temporada de pesca do salmão cereja e salmão amigo imaturo, mas os casos estiveram presentes durante todo o ano, sugerindo que outros peixes podem estar envolvidos na transmissão para humanos (KUNO; AKAO; YAMASAKI, 2018).

Kuno, Akao e Yamasaki (2018) ainda acrescentaram que foi apresentado que essa prevalência de casos pode ser explicada devido ao aumento do comércio de salmão, ao aumento do turismo no Japão e à falta de consciência dos riscos associados ao consumo de peixe cru, os casos de difilobotríase devem aumentar. Portanto, informações relacionadas a infecções parasitárias e avisos sobre os riscos potenciais associados a essas infecções devem ser disseminadas aos consumidores, produtores de alimentos, donos de restaurantes, médicos e viajantes. De acordo com o estudo de Leltinova et al. (2016) o diagnóstico da parasitose é laboratorial, feito a partir de exames microscópicos de amostras de fezes ou das proglotes eliminadas nas fezes. Pois, a quantidade de ovos para proporção de fezes é maior, o que pode ser detectado através de métodos específicos de concentração. Portanto, a pesquisa mostrou que o diagnóstico da difilobotríase baseia-se principalmente em achados dos ovos nas fezes.

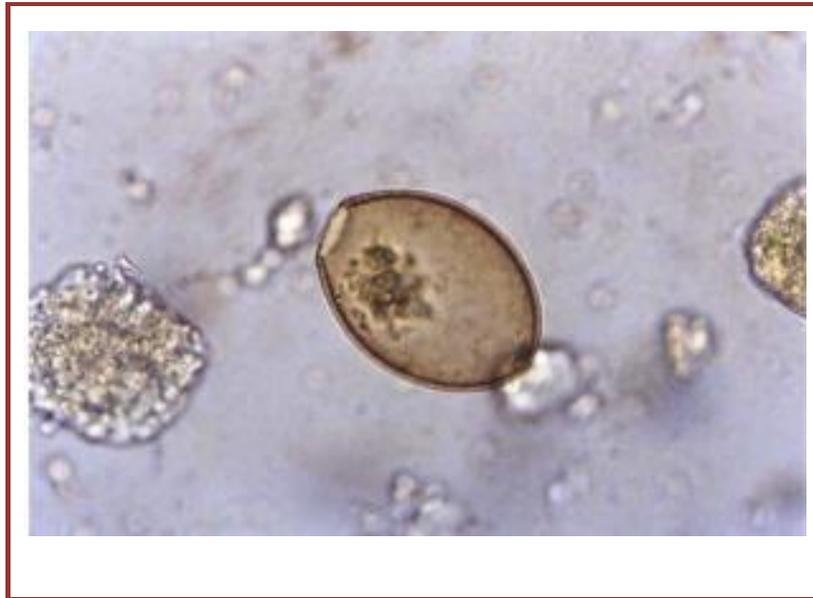
A pesquisa de Eduardo (2005) com o surto de casos de difilobotríase no Brasil em 2004-2005, medidas foram adotadas para providenciar fiscalização de restaurantes, fornecedores de pescados, coleta de amostras, informações sobre os riscos de consumo de peixe cru ou mal cozido, com o intuito de analisar o contexto que possa está afetando a saúde dos consumidores. A pesquisa realizada por Oliveira et al. (2018) analisou os dados de 2004 a 2012 e foram constatados 76 casos no Brasil de difilobotríase humana, mas conclui-se que mesmo com essas estatísticas, ainda são escassos a fonte de dados precisos sobre a prevalência de casos dessas doenças no país.

O estudo de caso realizado por Capuano et al. (2007) em Ribeirão Preto, realizou o diagnóstico da difilobotríase humana através da análise de ovos nas fezes dos pacientes. Ovos se caracterizam pelo formato bem definido oval, com a área externa espessa com a presença de opérculo na parte da ponta. Normalmente são reproduzidos em grande volume de ovos, chegando até 1 milhão a cada dia. Os ovos medem geralmente 55-75 µm por 40-60 µm.

Além desses métodos de diagnóstico, a pesquisa de Scholz et al. (2009) mostrou que há possibilidade de análise morfológica dos ovos, esses diagnósticos baseados na

morfologia são baratos e relativamente fáceis, mas na maioria dos casos não permitem a identificação em nível de espécie. Contudo, a identificação específica das amostras clínicas não é essencial para o tratamento eficaz da maioria das infecções humanas por *Diphyllobothrium*.

**Figura 2** Ovo de *Diphyllobothrium latum*



**Fonte:** LE BAILLY e BOUCHET, 2013.

O relato de caso no Brasil feito pela pesquisa de Emmel et al. (2006) mostrou que o tamanho dos ovos é importante para eles serem definidos, pois cada um dá espécies de *Diphyllobothrium* possui suas próprias características, porém pela diferenciação dificultosa é necessário a realização de análise molecular para uma identificação específica. Análise essa, reafirmada pelo estudo de Wicht et al. (2010) que mostra que a identificação das espécies do gênero *Diphyllobothrium*, causador da difilobotríase humana, realizada pela análise morfológica é mais complexa para um resultado confiável. Por isso, quanto a identificação da espécie um dos exames mais eficaz para esse diagnóstico é o PCR, porém são métodos com valores de despesas mais elevados, por isso pouco é utilizado.

Além disso, segundo a pesquisa de Duarte (2017) apresentou que todas as espécies de 11 *Diphyllobothrium* que infectam humanos causam sintomas semelhantes, e as infecções são tratadas com sucesso com praziquantel. Porém, a maioria das infecções causadas por esse microrganismo é assintomática. Segundo os dados apresentados por Aquino e Takeda (2014) nas infecções sintomáticas são mais frequentes dor e desconforto abdominal, flatulência, diarreia e, menos frequentemente, vômito e perda de peso, podendo ocorrer anemia megaloblástica pela interferência da parasitose na absorção de vitamina B12 pelo hospedeiro.

Como a difilobotríase é causada principalmente com o consumo e do contato com peixes, indivíduos específicos correm maior risco de transmissão de doenças; isso inclui pescadores, que consomem suas pescas frescas e indivíduos que consomem peixes crus regularmente. Apesar disso, essa infecção pode variar de um estado assintomático a

sintomas gastrointestinais leves a casos graves de anemia, bem como obstrução luminal. Machados e Marques (2015) demonstraram que em pacientes infectados com *Diphyllobothrium* cerca de 25% manifestam sintomas de dor abdominal, diarreia, fadiga, dores de cabeça ou anemia perniciosa.

Um dos agravamentos que o desenvolvimento da difilobotríase pode acarretar é a anemia megaloblástica. Costa et al., (2018) descreve a anemia megaloblástica (MA) engloba como um grupo heterogêneo de anemias caracterizadas pela identificação de megaloblasto na medula óssea. A doença afeta toda os processos de funcionamento do organismo, principalmente a dinâmica das células gastrointestinais. Segundo o estudo de Langan e Goodbred (2017) com a infestação de tênia de peixes no organismo, pode ocorrer hipovitaminose de vitamina B12 (cobalamina), uma das principais causas da anemia megaloblástica. Isso é explicado pela ocorrência de uma disputa pela absorção da vitamina B12 pelo organismo humano e a captura desse nutriente pela tênia de peixe, ou seja, quanto mais tênia de peixe no corpo de um indivíduo mais deficiência de vitamina B12 haverá.

De acordo com o apresentando no estudo clínico de Carvalho et al. (2008) o tratamento da difilobotríase é feito com praziquantel, na dose de 10mg/kg de massa corpórea em dose única, podendo ser necessária administração da vitamina B12 para correção da anemia. Diante disso, apesar da crescente prevalência de casas de difilobotríase em determinadas regiões do mundo, ainda são escassos as evidências em pesquisas científicas, sobre análises de casos e tratamentos. Nesse contexto, é importante o desenvolvimento de mais estudos que abordem o desenvolvimento de difilobotríase humana, para que a compreensão e conhecimento sobre essa parasitose intestinal seja disseminado tanto para a sociedade quanto para os profissionais da saúde.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o desenvolvimento dessa pesquisa foi possível compreender que a difilobotríase humana é uma parasitose intestinas causada pela *Diphyllobothrium latum*. Esse microorganismo tem como hospedeiro final o homem, onde o contato é realizado pela ingestão de peixe contaminado por essa larva. Porém, a contaminação pode ser prejudicial para saúde do consumidor, caso o alimento seja ingerido de forma crua, mal cozido ou até mesmo defumado. Apesar de ser uma parasitose que ocorre há anos em muitos países, ela ainda é pouco conhecida entre a sociedade e até mesmo no âmbito profissional. Esse contexto auxilia na procura reduzida de ajuda médica e também diagnósticos precisos. Dessa forma a baixa incidência de casos registrados acabam não sendo um fator preocupante para saúde pública e alerta para população. No entanto, é importante que cada vez mais essa patologia seja conhecida, visto que foi notado que há crescente consumo de peixes crus ou mal passados no Brasil. Além disso, os cuidados necessários devem ser tomados para evitar essa parasitose pois seus sintomas podem variar de desconfortos abdominais a anemia megaloblástica. Diante disso, é considerado de grande importância a disseminação sobre orientações para profilaxia dessa doença. Onde deve ser evitado o consumo de peixes crus ou mal cozidos, principalmente os de água doce, por serem considerados o de maior prevalência de contaminação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AQUINO, ÁLVARO RAUL DE SOUZA; TAKEDA, Gentilda Kazuko Funayama. DIFILOBOTRIOSE: UMA DOENÇA EXÓTICA NO BRASIL. Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753), v. 2, n. 1, 2014.
- [2] BORGES, Laura Costa; CANTARINO, Ligia; PERECMANIS, Simone. Difilobotríase: considerações sobre uma doença emergente. PUBVET, v. 15, p. 134, 2020.
- [3] CAPUANO, D. M., OKINO, M. H. T., MATTOS, H. R. M., TORRES, D. M. Difilobotríase: Relato de caso no município de Ribeirão Preto, SP, Brasil. Rev. bras. anal. clin, p. 163-164, 2007.
- [4] COSTA, T. A. M., PONTES, E. D. S., ALVES, M. E. F., SOUZA, M. L. A., de ANDRADE NASCIMENTO, C. M. S., DANTAS, C. M. G., SILVA, E. C. A. Anemia Megaloblástica em Diferentes Fases da Vida. International Journal of Nutrology, v. 11, n. S 01, p. Trab105, 2018.
- [5] DE NORONHA, Patrícia Calazans; REZENDE, Bianca; CARDOZO, Stanislaw Parreira. DIFILOBOTRÍASE. In: Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar (ISSN-2527-2500) & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar. 2019.
- [6] DUARTE, Ana Filipa Figueiro. Epidemiologia, patogênese, clínica, imunologia, tratamento e prevenção da Difilobotriose-novos tempos, “nova” doença. 2017. Tese de Doutorado.
- [7] EDUARDO, M.B.D.P., SAMPAIO, J.L.M., GONÇALVES, E.M., CASTILHO, V.L.P., RANDI, A.P., THIAGO, C., TORRES, D.M. *Diphyllobothrium* spp: um parasita emergente em São Paulo, associado ao consumo de peixe cru sushis e sashimis, São Paulo, março de 2005. Bepa-Boletim Epidemiológico Paulista , p. 1-5, 2005.
- [8] ERICHSEN, E. V., EVERTON, I., CARINA, S., VICENTE, C. V., SÍLVIA, S. *Diphyllobothrium latum*: relato de caso no Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Uberaba, v. 39, n. 1, p. 82-84, jan./fev. 2006.
- [9] IKUNO H., AKAO S., YAMASAKI H. Epidemiology of *Diphyllobothrium nihonkaiense* Diphyllobothriasis, Japan, 2001-2016. Emerg Infect Dis. 2018.
- [10] KUCHTA, R.; SERRANO-MARTINEZ, M.E.; SCHOLZ, T. Pacific Broad tapeworm *Adenocephalus pacificus* as a causative agente of globally reemerging *Diphyllobothriosis*. Emerging Infectious Diseases, v. 21, n. 10, p. 1.697-1703, 2015.
- [11] KUCHTA, R., SCHOLZ, T., BRABEC, J., NARDUZZI-WICHT, B. *Diphyllobothrium*, *Diplogonoporus* and *Spirometra*. Biology of Foodborne Parasites. Section III Important Foodborne Parasites, 2015.
- [12] LANGAN, Robert C.; GOODBRED, Andrew J. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. American family physician, v. 96, n. 6, p. 384-389, 2017.
- [13] LE BAILLY, M.; BOUCHET, F. *Diphyllobothrium* in the past: review and new records. International Journal of Paleopathology, [Rosemount], v. 3, n. 3, p. 182-187, 2013.
- [14] LEŠTINOVÁ, K., SOLDÁNOVÁ, M., SCHOLZ, T., KUCHTA, R. Eggs as a Suitable Tool for Species Diagnosis of Causative Agents of Human *Diphyllobothriosis* (Cestoda). PlosNeglected Tropical Diseases, v. 10, n. 5. 2016.

- [15] MACHADO, Joseane Mazzo; MARQUES, Sandra Márcia Tietz. Difilobotríase humana pelo consumo de peixe: revisão de literatura Human diphyllbothriasis caused by fish consumption: a literature review. PUBVET, v. 8, p. 2806-2887, 2015.
- [16] MAIA, Yara Lúcia Marques; SILVA, Michele Gomes da; PASSOS, Xisto Sena. VITAMINA B12 (COBALAMINA): ASPECTOS CLÍNICOS DE SUA DEFICIÊNCIA. Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-RRS-FESGO, v. 2, n. 2, 2019.
- [17] OLIVEIRA, S. S. S., NUNES, E. C., DE SOUSA, A. P. P., MARQUES, F. D., RAMOS, I. S., SILVA, M. B., PEIXOTO, M. D. S. R. M. Estudo do número de casos de difilobotríase no Brasil. Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management, v. 13, n. 2, 2018.
- [18] RAMANA, K.V., RAO, S., VINAYKUMAR, M., KRISHNAPPA, M., REDDY, R., SARFARAZ, M., RAO, R. Diphyllbothriasis in a nine-year-old child in India: a case report. Journal of medical case reports, v. 5, n. 1, p. 1-3, 2011.
- [19] SCHOLZ, T., GARCIA, H.H, KUCHTA, R., WICHT, B. et al. Update on the human broad tapeworm (Genus *Diphyllbothrium*), including clinical relevance. Clinical Microbiology Reviews, Washington, DC, v. 22, n. 1, p. 146-160, Jan. 2009.
- [20] SOUSA, Amanda Cristine Melo; BOCARDI, Maria Inês Brandão. Hábitos de vida como fator desencadeante a parasitoses intestinais. Ideias e Inovação-Lato Sensu, v. 2, n. 2, p. 77-92, 2015.
- [21] WICHT, B., YANAGIDA, T., SCHOLZ, T., ITO, A., JIMÉNEZ, J.A., BRABEC, J. Multiplex PCR for differential identification of broad tapeworms (Cestoda: *Diphyllbothrium*) infecting humans. Journal of clinical microbiology, v. 48, n. 9, p. 3111-3116, 2010.

# Capítulo 15

## *Atividade da telomerase em melanomas na população negra*

*Eduardo da Silva Queiroz*

*Ana Claudina da Costa Monteiro*

**Resumo:** A atividade da enzima telomerase desempenha um papel importante no processo de manutenção e metástase nas células neoplásicas que está integralmente ligado com a exacerbação para os demais tecidos e órgãos no paciente oncológico. Portanto, mais estudos sugerem que a progressão das neoplasias malignas deverá ser analisada a respeito dos mecanismos intracelulares no envolvimento dessa neoplasia nos melanócitos. Este estudo tem o objetivo de discorrer sobre a atividade da telomerase em melanomas nos melanócitos. Relatando sobre as formas de progressão dos melanomas na população negra e explanar os mecanismos da telomerase em células consideravelmente saudáveis ou normais, e nas células neoplásicas. O presente trabalho utilizou a metodologia de revisão de literatura integrativa a fim de obter melhores resultados. Pode concluir que O Melanoma é uma patologia considerada moderna visto que a sua ocorrência se deu principalmente pela migração de pessoas com pele mais clara para zonas mais próximas do equador, e também graças uma exposição maior ao sol. A presente pesquisa pode constatar que dos tipos de Melanoma, o Melanoma Acral apesar ser mais raro, que os outros possuem uma maior letalidade e ocorre com uma maior frequência em pessoas negras. Nos últimos anos, a sobrevida dos pacientes com melanoma melhorou muito, principalmente devido à detecção precoce dos tumores e à introdução de novas imunoterapias.

**Palavras-Chave:** Telomerase; Melanoma; População Negra.

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com as informações nas mídias sociais e entre outros meios de comunicação a respeito do alto índice de pessoas com o câncer de pele, ou melanoma, tornou-se um grande problema de saúde pública mundial. (OMS, 2020). Na maioria dos casos são em indivíduos de raça branca, com olhos claros, ruivos e loiros, com índice maior nos homens, porém em pessoas da raça negra, a taxa de mortalidade e potencial agressivo da patologia é maior. (SHADENDORF et al., 2018).

A solidificação da fisiopatologia básica acerca do melanoma baseia-se no aumento gradativo dos melanócitos, onde são responsáveis pela pigmentação na tonalidade da cor de pele nos indivíduos, em 2019 uma revista americana mostrou pesquisas e estudos em que pode ser subdesenvolvido de forma maligna e benigna dependendo do seu potencial de desenvolvimento. De forma distinta, podendo afetar alguns lugares mais comuns, tais como; palmas das mãos, solas dos pés e até mesmo sob as unhas, porém os pacientes com a cor de pele mais escuras (os negros) esses lugares são incomuns na maioria dos casos. (AMERICA CANCER SOCIETY, 2019).

A incidência média anual dessa neoplasia nos Estados Unidos da América é em cerca de 6% sobre dados epidemiológicos disponibilizados no ano de 2003. Relatórios anatomopatológicos no Brasil revelaram dados acerca do melanoma maligno que correspondeu a 0,15% de todas as neoplasias malignas. (FIGUEIREDO, et al., 2003).

“Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a cada ano são diagnosticados 132 mil novos casos de melanoma no mundo. No Brasil, a estimativa do Instituto Nacional de Câncer (Inca) aponta que, em 2020, foram registrados 8,5 mil novos casos, 3% do total de diagnósticos de câncer de pele no país”. (OMS, 2020). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) noticiou sobre estudos e notificações epidemiológicas que a população negra é afetada de forma incisiva, pois com base nos estudos e pesquisas disponibilizados, o diagnóstico tardio e a falta de informação são fatores que contribuem para a gravidade da exacerbação das células cancerígenas estender-se para outros tecidos e conseqüentemente afetando possíveis órgãos. Com embasamento teórico e prático, o conhecimento sobre as fases iniciais do melanoma e juntamente com a preocupação em procurar a ajuda médica necessária seriam pontos positivos para um melhor tratamento e, sobretudo evitar a malignidade do câncer. (INCA, 2021).

Saiu um estudo em uma revista americana onde falava sobre uma enzima que foi descoberta por Liz Blackburn, Carol Greider e Jack Szostak, denominada Telomerase, que receberam o Prêmio Nobel em 2009, onde desempenha um papel importante na proteção dos telômeros em todas as células, como exemplo, nas células-tronco hematopoiéticas e células neoplásicas. (ANALFAHK, et al., 2019). “Em células maduras normais e em diferenciação, como as células sanguíneas, a atividade da telomerase está em geral em baixa ou inexistente. Já em células imortalizadas como as HSCs, na maioria das células-tronco formadora de tecidos adultos, e em células cancerígenas, encontra-se aumentada desta enzima”. (PERINI, et al., 2007, p 49).

Perini também afirma que os telômeros do grego telos, final, e meros, parte, são estruturas formadas por fileiras repetitivas de DNA que estão intrinsecamente ligados na formação das extremidades dos cromossomos, que são componentes do núcleo da célula onde são responsáveis pela cedência das características hereditárias, os telômeros desempenham diversas funções biológicas essenciais, podemos citar alguns, como proteção dos cromossomos em recombinações, fusões das sequências finais com outros cromossomos e funcionam como relógios biológicos nos processos das divisões celulares.

A atividade da enzima telomerase desempenha um papel importante no processo de manutenção e metástase nas células neoplásicas que está integralmente ligado com a exacerbação para os demais tecidos e órgãos. Portanto, mais estudos sugerem que a progressão das neoplasias malignas deverá ser analisada a respeito dos mecanismos intracelulares. Este estudo tem o objetivo de discorrer sobre a atividade da telomerase em melanomas nos melanócitos. Relatando sobre as formas de progressão dos melanomas na população negra e explicar os mecanismos da telomerase em células consideravelmente saudáveis ou normais, e nas células neoplásicas.

## **2. METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo de Revisão Integrativa da Literatura (RIL) que, segundo Polit e Beck (2019), é uma pesquisa que visa gerar uma síntese da literatura ou identificar o estado da arte sobre determinado assunto ou tema a ser investigado, buscando um panorama analítico com base em evidências científicas, bem como conhecer quais as lacunas sobre o tema explorado. A pesquisa será realizada nas bases de dados do National Center For Biotechnology Information (PUBMED) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) será realizada sob a forma de associação, utilizando as palavras chaves: “Telomerase”; “Melanomas”; “População Negra”. Os artigos contidos no corpus de análise serão selecionados a partir de critérios de inclusão, como artigos publicados na íntegra online, no idioma português, inglês e/ou espanhol entre os anos de 2011 a 2021. E critérios de exclusão como artigos em que não for possível identificar relação com a temática por meio da leitura de título e resumo, estudos de literatura cinzenta, monográficos, incompletos e inferiores ou superior ao limite de tempo estabelecido. Para organização e tabulação dos dados, será utilizado o protocolo de revisão integrativa, identificando o título do estudo, autor, objetivos e desfechos encontrados. Os dados identificados nos estudos receberão análise crítica dos resultados por meio de leituras frequentes e reflexivas, permitindo a interpretação dos dados e posterior discussão.

### 3. RESULTADO E DISCUSSÃO

#### Quadro 1- Seleção dos artigos

Titulo	País	Autores	Ano
PERFIL MOLECULAR DE MELANOMAS CUTÂNEOS E DE MUCOSAS	Brasil	Anna Luiza Silva Almeida Vicente	2016
<b>Resultados</b>			
<p>O artigo teve como resultado que as frequências de mutações para BRAF, NRAS, TERT, KIT e PDGFRA foram, respectivamente, 34,1%, 7,9%, 34,3%, 6,2% e 2,9%, sendo que os tipos de alterações ou localizações mais frequentes para cada gene foram V600E, Q61, C250T, éxon 11 e éxon 12, respectivamente. Mutações em BRAF foram associadas a pacientes mais novos (<math>p= 0,014</math>), assim como para mutações em TERT (<math>p= 0,006</math>) e mutações em PDGFRA a pacientes com cor da pele negra (<math>p=0,023</math>). Além disso, mutações em BRAF e TERT estão associadas a diferentes localizações anatômicas, principalmente a região do tronco (<math>p= 0,0001</math>, para ambos) e ao subtipo tumoral disseminativo superficial e nodular, respectivamente (<math>p= 0,0001</math>, para ambos). Ainda, mutações em TERT estão associadas a ausência de ulceração (<math>p= 0,037</math>) e valor de DHL menor ou igual 400 U/L. O status mutacional dos genes alvos não foi associado a obrevida dos pacientes. De forma geral, os pacientes possuem perfil molecular similar ao que se observa em outras populações e acreditamos que pacientes brasileiros podem se beneficiar das terapias-alvo já existentes e emergentes direcionadas a estas alterações mais frequentes.</p>			

Titulo	País	Autores	Ano
ATP COMO MODULADOR DO SISTEMA PURINÉRGICO E INFLAMAÇÃO E STATUS REDOX EM PACIENTES COM MELANOMA	Brasil	Aline Manica	2019
<b>Resultados</b>			
<p>O estudo obteve como resultados que os pacientes com melanoma após remoção cirúrgica apresentaram uma diminuição da hidrólise dos nucleotídeos. Em contraste, os pacientes pré cirurgia ou sem nenhum tratamento tiveram um aumento das hidrólises de ATP, ADP e AMP. Tais alterações estariam promovendo um aumento de ATP extracelular, o qual foi confirmado pela sua quantificação no soro dos pacientes. Além disso, os pacientes com melanoma após remoção cirúrgica do tumor apresentaram um ambiente inflamatório descompensado, evidenciado pelo aumento das interleucinas IL-2, IL-4, IL-6, TNF, IFN-<math>\gamma</math>, IL-17A, IL-10 e aumento da atividade da adenosina desaminase (ADA)</p>			

Titulo	País	Autores	Ano
DERMATOSCOPIA NA PELE NEGRA: ESTUDO COMPARATIVO DOS NEVOS MELANOCÍTICOS ADQUIRIDOS EM PACIENTES COM FOTOTIPOS V E VI VERSUS I E II	Brasil	Bruna Tuma	2019
<b>Resultados</b>			
<p>Os portadores de fototipos V e VI apresentaram menor número de nevos comparados aos portadores de fototipos I e II (15,08 vs 7,90, <math>p=0,032</math>), essas lesões estavam distribuídas principalmente na face e região acral (<math>p&lt;0,001</math>) enquanto os portadores de fototipos I e II apresentaram distribuição predominantemente em tronco. O grupo dos portadores dos fototipos I e II apresentou nevos com padrão reticular, de coloração marrom e distribuição uniforme com tendência à distribuição em múltiplos focos de hipo e hiperpigmentação. No grupo dos fototipos FV e VI, as características dermatoscópicas predominantes foram: padrão reticular (<math>p&lt;0,0001</math>), distribuição uniforme com tendência à hiperpigmentação central (<math>p=0,0025</math>), de coloração marrom, com presença marcante das cores preta e cinza-azulado. Limitação:</p>			

Titulo	País	Autores	Ano
DANO AO DNA INDUZIDO POR FOTOCLIVAGEM E ANÁLISE CITOTÓXICA DE UMA PORFIRINA MESO-TETRA-RUTENADA SOB IRRADIAÇÃO POR LUZ VISÍVEL	Brasil	Bruno Stefanello Vizzotto	2020
<b>Resultados</b>			
<p>A porfirina H2RuTPyP induziu eficientemente danos ao DNA na concentração mais baixa de 5,0 <math>\mu\text{M}</math>, resultando em sua degradação completa a 15 <math>\mu\text{M}</math>. A presença de diferentes sequestradores para espécies reativas de oxigênio durante a exposição à luz visível não diminuiu a formação de quebras de DNA, sugerindo um mecanismo hidrolítico para a quebra desta molécula. Além disso, o composto H2RuTPyP exibiu citotoxicidade mais elevada frente a linhagem celular de melanoma, em comparação com a de queratinócitos. Portanto, o composto H2RuTPyP mostrou-se um fotossensibilizador eficaz muito promissor, representando uma alternativa para o desenvolvimento de novos tratamentos para o melanoma por meio da TFD.</p>			

Titulo	País	Autores	Ano
ANÁLISE E INCIDÊNCIA DO MELANOMA CUTÂNEO EM UM HOSPITAL DE CÂNCER LOCALIZADO NO TRIÂNGULO MINEIRO	Brasil	Ricardo Dias da Silva, Aparecida Meyre Inácio Dias.	2019
<b>Resultados</b>			
Foi encontrada maior densidade microvascular linfática na fase tardia de regressão quando comparada à área dos melanomas regressivos que não apresentava regressão (controle interno).			

Titulo	País	Autores	Ano
AVALIAÇÃO DO PADRÃO DERMATOSCÓPICO GLOBAL DE NEVOS MELANOCÍTICOS EM PACIENTES COM MELANOMA CUTÂNEO	Brasil	Clarissa Prieto Herman Reinehr	2021
<b>Resultados</b>			
Os pacientes com melanoma apresentaram maior número de nevos comuns ( $p=0.002$ ) e atípicos ( $p<0.001$ ). Não foi observada diferença no padrão dermatoscópico global de nevos comuns entre os grupos. O padrão complexo de nevos atípicos foi associado ao grupo melanoma ( $OR=2.87$ , $IC95\%$ 1.28 – 6.436). Casos apresentaram maior número de nevos reticulares comuns no dorso e membros inferiores e de nevos atípicos reticulares, reticulares-homogêneos e reticulares-globulares no dorso.			

Titulo	País	Autores	Ano
NOVAS TERAPIAS PARA O CÂNCER DE PELE DO TIPO MELANOMA	Brasil	Marcella Esteves Vita Santos	2017
<b>Resultados</b>			
Ensaio clínico recente combinaram inibidores de BRAF e MEK, conseguindo bloquear a via MAPK em dois pontos e reduziram a toxicidade. Os tratamentos multimodais também têm obtido resultados relevantes. Ensaio clínico que utilizaram um imunoterápico (ipilimumab) em associação à radioterapia mostraram que a ação concomitante dos tratamentos promoveu uma taxa de sobrevivência melhorada e resposta completa em comparação ao grupo que utilizou somente o ipilimumab. A utilização de terapias combinadas tem mostrado resultados rápidos, duradouros e com baixa toxicidade, contribuindo assim para a sobrevida dos pacientes. O melanoma siringotrópico é uma variante rara do melanoma com tendência a localizado na parte distal dos membros inferiores, no entanto, casos foram relatados no tronco e no pescoço, por este motivo pode ser interessante perguntar se nestes locais ele lida com essa subvariante ou outras entidades com esse padrão de crescimento. A causa de seu crescimento ao longo das glândulas sudoríparas é desconhecida e poderia descartar sua origem em um nicho de células melânicas neste local, com participação de fatores traumáticos, bem como uma possível implicação de fatores mecânico / biológico no "efeito de campo" formulado em trabalhos anteriores sobre o acros melanomas. Por outro lado, não há estudos sobre as possíveis alterações genéticas na referida entidade			

Após a aplicação dos descritores pode encontrar (07) sete artigos dos quais 71,4% dos artigos, o que corresponde a 5 artigos selecionados, realizaram estudo clínico afim de identificar as causas do melanoma, apenas dois artigos realizaram um estudo relacionando o melanoma com pessoas de pele negra. Considerado uma patologia moderna, o Melanoma visto que sua ocorrência se deu principalmente pela migração de pessoas com pele mais clara para zonas mais próximas do equador, e também graças uma exposição maior ao sol. Além do surgimento em regiões cutâneas a doença pode surgir em outras regiões do corpo como, por exemplo, em superfícies mucosas e leptomeninges. (FOLONI, et al., 2018.).

O melanoma maligno que possui uma grande agressividade é considerado uma neoplasia cutânea e sua ocorrência se dá em todas as idades, os principais fatores que podem gerar seu surgimento são fatores ambientais e disposição genética, como por exemplo, uma grande incidência de raios UV, podendo ocorrer em várias idades. (COSTA, 2020.). Conforme Bomfim et al., (2018) o melanoma cutâneo possui característica. clínicas e histológicas de quatro subtipos, são eles o nodular, lentigo maligno melanoma, melanoma extensivo superficial e melanoma acral. O melanoma extensivo superficial possui um dos melhores prognósticos entre os tipos de melanoma uma vez que possui uma tendência de crescer com uma frequência na horizontal e por isso invade o tecido de forma lenta não sendo tão danosos quanto os outros tipos de Melanoma (SANCHES; DE ALMEIDA; FREITAS, 2017).

O lentigo maligno melanoma possui geralmente em pessoas idosas e com a pele mais clara e em áreas com maior incidência solar possui um crescimento no sentido horizontal demorando em invadir o tecido. O Melanoma acral possui uma maior prevalência em pessoas negras, seguidos de pardo e orientais localizando na palma da mão e planta dos pés. (FERREIRA, et al., 2018.). O melanoma Letiginos Acral é subtipo de melanoma considero sua incidência relativamente rara atingindo de maneira desproporcional pessoas com a classificação Fitzpatrick diferente (FERREIRA, et al., 2018.).

Dos tipos de melanoma o que mais acomete a população de pele negra é o Melanoma Lentiginos Acral, que configura 5% dos casos de Melanoma Maligno, os casos em pessoas negras chegam uma predominância de 70% e seguidos da população asiática, as lesões ocorrem com uma frequência em regiões acrais, como as palmas das mãos e soladas dos pés, pode surgir também na região subungueal e ainda em superfícies das mucosas, o Melanoma lentiginos acral é extremamente agressivo e sua ação é rápida no organismo. (PURIM, 2020).

#### **4. CONCLUSÃO**

Em questão ao que foi explanado e discorrido no presente deste artigo, podemos afirmar que o Melanoma é considerado uma patologia moderna visto que sua ocorrência se deu principalmente pela migração de pessoas com pele mais clara para zonas mais próximas do equador, e também graças a uma exposição maior ao sol, podendo-se desenvolver em regiões cutâneas e entre outras regiões do corpo. A presente pesquisa pode constatar que dos tipos de Melanomas, o Melanoma Acral apesar ser mais raro que os outros, possuem uma maior letalidade e ocorre com uma maior frequência em pessoas negras. O prognóstico desse tipo de câncer pode ser considerado bom se for detectado em um estágio inicial. Nos últimos anos, a sobrevida dos pacientes com

melanoma melhorou muito, principalmente devido à detecção precoce de tumores e à introdução de novas imunoterapias e conseqüentemente mais descobertas virão na interação da Telomerase e as metástases celulares para que assim seja possível parcialmente ou definitivamente encontrar a cura para o Câncer.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AMERICAN CANCER SOCIETY, Melanoma câncer de pele. 2019. Disponível em: <O que é câncer de pele melanoma / O que é melanoma? (cancer.org). Acesso em: 02 jun. 2021.
- [2] ANALFAKH, Rafah A. A., ADISHESH, Meera, BUTTON, Lucy, SARETZKI, Gabriele, HAPANGAMA, Dharani K. Telomerase e Telômeros em Câncer Endometrial. Revista Frontiers Oncology. e. 9 17 de maio de 2019.
- [3] BOMFIM, Simara Silva et al. Câncer de pele: conhecendo e prevenindo a população. Revista de Divulgação Científica Sena Aires, v. 7, n. 3, p. 255-259, 2018.
- [4] COSTA, GIOVANNA LAURA GALVAO. Estudo retrospectivo dos casos de câncer de pele diagnosticados no hospital de câncer de Mato Grosso. Acesso em: v. 7, 2020.
- [5] ENGELHARDT M, KUMAR R, ALBANELL J et al. Telomerase regulation, cell cycle, and telomere stability in primitive hematopoietic cells. Blood Journal. p.182-93, 1997-1990.
- [6] FERREIRA, Tácito et al. Estudo retrospectivo dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos na Universidade Federal de São Paulo. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 45, 2018.
- [7] FIGUEIREDO, Licia Caldas, et al. Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo. Skin cancer: main molecular markers of cutaneous melanoma. Revista Brasileira de Cancerologia, p.179-183, 2003.
- [8] FOLONI, Ana Rafaela et al. Análise de casos de câncer de pele em um hospital do interior paulista. ANÁLISE, v. 12, n. 2, 2018.
- [9] INCA, Instituto Nacional do Câncer, Câncer de pele Melanoma. 2021. Disponível em:<Tipos de câncer / inca.gov.br> Acesso em: 02 jun. 2021.
- [10] OMS, Organização Mundial da Saúde, Ministério da Saúde incorpora imunoterapia para tratamento de melanoma. 2020. Disponível em: <ministério da saúde incorpora imunoterapia para tratamento do melanoma> Acesso em: 02 jun. 2021.
- [11] PERINI, Silvana SILLA, Lúcia M. R, ANDRADE, Fabiana M. A telomerase em células-tronco hematopoiéticas, Telomerase in hematopoietic stem cells. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, p. 47-53, 16 abr. 2007.
- [12] PURIM, Kátia Sheylla Malta et al. Características do melanoma em idosos. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 47, 2020.
- [13] SANCHES, Maria Mendonça; DE ALMEIDA, Luís Soares; FREITAS, João Pedro. Genes e melanoma. Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology, v. 75, n. 3, p. 231-238, 2017.
- [14] SHADENDORF D. et al. Melanoma. Science direct, the lacent. v. 392 e.10151, p.971-98, 15 a 21 de setembro de 2018.

# Capítulo 16

## *Comparação de técnicas com o uso do PRP (plasma rico em plaquetas) para tratamento estético e preenchimento*

*Layla Cristinne Aguiar Viana  
Carolliny Carvalho da Silva*

**Resumo:** O plasma enriquecido em plaquetas é um concentrado autólogo de plaquetas e fatores de crescimento. Esse procedimento tem sido utilizado há anos em diversos âmbitos da saúde, dentre eles destacam-se as aplicações no campo estético. Assim, o objetivo do estudo é a comparação de técnicas com o uso do PRP (Plasma Rico Em Plaquetas) para tratamento estético e preenchimento. Foi realizada uma revisão bibliográfica acerca da aplicação do PRP para tratamentos estéticos e preenchimento. Sete estudos foram incluídos para análise interpretativa. Foram encontradas diferenças entre os resultados com uso do plasma dentre eles destacam-se: cicatrização, auxiliar na melhoria da elasticidade da pele, aumento dos índices de eritema e melanina, auxilia no rejuvenescimento da pele em alicerce a terapia do laser, preenchimento de contornos faciais e aumento da camada superficial da derme. Sendo assim, nota-se que a utilização do PRP se constatou como favorável, que pode ser inclusa no setor da estética para finalidades rejuvenescedoras e de preenchimento.

**Palavras- Chave:** Plasma rico em plaquetas; indução de colágeno; rejuvenescimento da pele.

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o uso de plasma rico em plaquetas aumentou notavelmente em uma variedade de doenças e contextos. O uso desses produtos agora vai além da terapia de rejuvenescimento da pele em pacientes com envelhecimento facial. (MONTERO et al., 2015). O desenvolvimento do conceito de PRP teve início da década de 1970, no campo da hematologia das transfusões de sangue, onde foi usado para tratar e prevenir hemorragia devido a trombopenia (ALVES & GRIMALT, 2018).

Ainda hoje os concentrados de plaquetas (CP) são indicados para transfusões em pacientes com trombopenia. Os concentrados de plaquetas são considerados PRP se for um produto de sangue autólogo (sangue do próprio paciente), mas nas transfusões são utilizados principalmente concentrados de plaquetas de doadores. Segundo dados do Ministério da Saúde, a média de transfusão de sangue no Brasil, de 2014 a 2016, foi de 3.173.524 procedimentos realizados. Em 2016, dos 2.840.988 procedimentos, 12,59% foram de concentrado de plaquetas (BRASIL, 2018).

O plasma rico em plaquetas é um concentrado autólogo de plaquetas em um pequeno volume de plasma que é obtido através da centrifugação sanguínea. Comparado a uma amostra de sangue normal, o PRP contém uma concentração até cinco vezes maior de fatores que podem influenciar na cicatrização de tendões, ligamentos, músculos, cartilagem e ossos (ANVISA, 2018) A utilidade do PRP está aumentando no campo da dermatologia e da estética. Embora os sistemas PRP comercialmente comercializados ofereçam suspensões ricas em plaquetas prontas para aplicar de uma maneira estéril, alto custo, volume limitado de sangue coletado, diferenças nas diretrizes de centrifugação, grande variação na concentração de plaquetas, torna difícil para o médico escolher entre os kits PRP prontamente disponíveis. (DHURAT, 2014)

O envelhecimento da pele é caracterizado por características como enrugamento, perda de elasticidade, flacidez e aparência de textura áspera. Esse processo de envelhecimento é acompanhado por alterações fenotípicas nas células cutâneas, bem como alterações estruturais e funcionais nos componentes da matriz extracelular, como colágenas e elastina. (ZHANG et al, 2018). O plasma rico em plaquetas (PRP) surgiu como uma promissora modalidade de tratamento biológico autólogo para uso em medicina estética e regenerativa. O PRP é uma concentração elevada de plaquetas derivada do sangue total que é isolada por centrifugação para separar e concentrar o plasma contendo plaquetas dos glóbulos vermelhos. O PRP compreende centenas de proteínas bioativas, incluindo fatores de crescimento, peptídeos e citocinas que estimulam a cicatrização da pele e dos tecidos moles. (SAMADI et al.,2019)

As plaquetas, principais componentes do PRP, são fragmentos celulares discóides sem núcleo originário de megacariócitos. As plaquetas desempenham um papel importante na hemostasia normal, interrompendo a perda de sangue após lesão vascular. Elas contribuem para diversos processos imunológicos (MOOJEN DJF, et al., 2008) Uma coleta de sangue venoso de 30 cc produzirá 3-5 cc de PRP, dependendo da contagem de plaquetas basal de um indivíduo, do dispositivo usado e da técnica empregada. A coleta de sangue ocorre com a adição de um anticoagulante, como citrato de dextrose A para prevenir a ativação plaquetária antes de seu uso. Os autores empregam um dispositivo especializado de 'centrifuga fria de mesa'. Os custos relacionados à preparação são significativamente menores do que os kits comerciais. (DHURAT, 2014)

Existem muitos protocolos para a preparação do PRP, cada um com seus próprios parâmetros padronizados e resultados reivindicados, conforme mencionado na revisão. É aconselhável padronizar protocolos de preparação individuais, que são econômicos e fáceis de adaptar em ambientes clínicos. A compreensão dos princípios básicos da centrifugação é de suma importância na preparação do PRP. Testes de metodologia repetidos por 'abordagem de tentativa e erro', vigilância estrita na manutenção da esterilidade e verificação cruzada regular dos valores das plaquetas são essenciais para obter resultados consistentes. (DHURAT, 2014)

O plasma rico em plaquetas é um produto retirado do próprio sangue, não apresentando risco de infecção por doenças contagiosas ou de rejeição do material. Devido a sua ação com fatores de crescimento possui como mecanismo de ação o próprio organismo, tendo resultados eficazes proporcionando aumento estrutural da pele, preenchimento de rugas com resultados duradouros necessitando de reaplicações, sendo de baixo custo e sem contraindicações. Com isso pode atingir grande parte da população que busca tratamentos eficazes e acessíveis. Este trabalho tem como objetivo comparar técnicas que possam auxiliar no tratamento de rejuvenescimento facial aplicado no tratamento estético e preenchimento visando melhorias e confiabilidade ao paciente.

## 2. METODOLOGIA

O delineamento da pesquisa respeitou os critérios de revisão bibliográfica de literatura científica, utilizando-se das bases de dados PUBMED e SciELO. Todos os estudos selecionados foram coletados entre o período de janeiro de 2011 a dezembro de 2021, um período de 10 anos para uma melhor coleta de informações. Para obter os resultados e respostas acerca do conteúdo apresentado neste trabalho, será feita uma revisão bibliográfica. Foram empregados para busca nas bases de dados os descritores "plasma rico em plaquetas, rejuvenescimento da pele e indução de colágeno". Como critério de inclusão, os artigos selecionados são leitura de título, resumo e texto completo, os artigos que inicialmente apresentavam estas características eram previamente selecionados para a pesquisa. Nos resultados parciais do PUBMED foram encontrados: 110 resultados no total, utilizando o filtro de 10 anos encontraram-se 109 artigos e utilizando os critérios de inclusão encontrou-se 8 itens. Já no SCIELO na busca total encontrou-se: 1 resultado, utilizando o filtro de 10 anos encontrou-se 1 artigos e utilizando os critérios de inclusão não se encontrou nenhum. O total foram de 8 artigos, porém foi necessário retirar: "Combinando microagulhamento com outros procedimentos minimamente invasivos para rejuvenescimento facial: um estudo comparativo de face dividida" pois seu assunto não estava relacionado ao plasma rico em plaquetas. Sendo assim, utilizaram-se 7 artigos no total.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O envelhecimento da pele consiste em uma combinação de fatores geneticamente predisponentes, fatores impostos (envelhecimento intrínseco) e fatores ambientais (foto envelhecimento). O que resulta em manifestações clínicas, incluindo manchas pigmentares, rugas e mudança da textura superficial levando à aspereza da pele. (GAWDAT et al, 2017). Plasma rico em plaquetas (PRP) tem sido vastamente utilizado em vários campos médicos por muitos anos e tem sido usado na medicina estética desde 2006 para rejuvenescimento da pele, bem como para correção facial do envelhecimento. No campo cosmético, prevenção e o tratamento do envelhecimento da pele representa uma força motriz para a tecnologia, visando a melhoria dessa condição com tempo de inatividade mínimo. Isto contém fatores de crescimento autólogos, especialmente o fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), transformador fator de crescimento  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que atuam sinergicamente com outros fatores de crescimento. PRP demonstrou promover a remodelação de tecidos na pele envelhecida e, portanto, uma ferramenta potencial para o rejuvenescimento da pele. (HERSANT et al, 2021).

De acordo com WILLEMSSEN et al, (2017), sobre a adição de PRP ao lipofilling facial, o estudo conduzido foi um único centro, duplo-cego, controlado por placebo ensaio randomizado (2012-2015). No total, uma coorte bem definida de 32 mulheres saudáveis inscritas no estudo, com 25 completando o acompanhamento. Todos os pacientes foram submetidos à estética facial lipofilling com solução salina ou PRP adicionado. O resultado foi determinado por mudanças na elasticidade da pele, alterações volumétricas do sulco nasolabial, tempo de recuperação e satisfação do paciente durante o acompanhamento (1 ano). O PRP não melhorou o resultado do preenchimento labial facial ao observar a elasticidade da pele melhora, manutenção do volume do enxerto em sulco nasolabial ou satisfação do paciente. A recuperação após a cirurgia, entretanto, caiu significativamente. Além disso, nenhum efeito de rejuvenescimento da pele do lipofilling pode ser observado. Lipofilling com ou sem PRP não altera significativamente a elasticidade da pele sobrejacente em este estudo.

O ensaio randomizado feito por ALAM et al (2016) Efeito da injeção de plasma rica em plaquetas para rejuvenescimento da pele facial, os participantes tiveram uma idade média de 18 a 70 anos com ríndes da bochecha bilaterais de Glogau classe II ou superior. A duração do estudo foi de 21 de agosto de 2012 a 16 de fevereiro de 2016. Cada participante recebeu injeções intradérmicas de 3 mL de PRP em uma bochecha e solução salina normal estéril na bochecha contralateral. Aos 6 meses após um único tratamento, os participantes avaliaram o lado tratado com PRP significativamente melhorado em comparação com o lado normal solução salina para textura e rugas. Os participantes mascarados notaram que tanto a textura fina quanto a grossa melhorou significativamente mais com o tratamento de PRP do que com salina normal. E os avaliadores descobriram que o PRP é nominalmente, mas não significativamente superior, à solução salina normal.

Para o estudo prospectivo controlado randomizado feito por HERSANT et al (2012), sobre Efeitos sinérgicos de autólogo Plasma rico em plaquetas e ácido hialurônico, um total 93 pacientes elegíveis foram inscritos e randomizados em 3 grupos de intervenção submetidos a uma série de 3 sessões de tratamento com a-PRP, HA ou uma mistura de a-PRP e HA (Matriz celular; Regen Lab) injetado nas bochechas faciais. Foram incluídos 93 pacientes. O tratamento com matriz celular levou a uma melhora

muito significativa na aparência facial geral em comparação com o tratamento com a-PRP ou HA sozinho ( $P < 0,0001$ ). Participantes tratados com a matriz mostrou um aumento de 20%, 24% e 17% na pontuação FACE-Q em 1, 3 e 6 meses após o tratamento, respectivamente. Para o HA grupo, a melhora no escore FACE-Q foi de 12%, 11% e 6% em 1, 3 e 6 meses após o tratamento, respectivamente, enquanto para o grupo a-PRP a melhora foi de 9%, 11% e 8% em 1, 3 e 6 meses após o tratamento, respectivamente. Biofísico as medições mostraram elasticidade da pele significativamente melhorada para o grupo de matriz celular em comparação com os grupos recebendo a-PRP ou HA sozinho. Não foram relatados eventos contrários graves. A combinação de a-PRP e HA parece ser um tratamento promissor para o rejuvenescimento facial com uma alta significância melhora na aparência facial e elasticidade da pele em comparação com a-PRP ou HA sozinho.

No ensaio clínico feito por KANG et al (2014), Vinte mulheres asiáticas (idade média, 50, 6 ± anos; variação, 44-57 anos), que apresentaram sinais clínicos de rugas e tom de pele mais escuro, foram incluídos neste estudo. Dez pacientes recebeu uma injeção de PRP em um lado da face; o outro lado da face foi tratado com plasma pobre em plaquetas (PPP). Os 10 pacientes restantes foram tratados com injeções de PRP e solução salina como um controle. Os sujeitos foram submetidos a três sessões de tratamento em intervalos de 4 semanas. Avaliações foram realizados no início do estudo e 3 meses após o tratamento final. As avaliações de resultados incluíram uma autoavaliação questionário, escala de satisfação subjetiva e clínica avaliação por três dermatologistas cegos que compararam fotografias obtidas no início do estudo e no último acompanhamento. Os índices de eritema e melanina também foram avaliados por espectrofotometria. Para a preparação do PRP, 12 ml de sangue e o Foi utilizado o kit MyCells® (Estar Technologies Ltd., Israel). PPP foi cuidadosamente aspirado do fluido sobrenadante. Um volume total de 1 ml de PRP foi finalmente concentrado e nenhum agente ativador foi usado. 16 indivíduos completaram todo o protocolo do estudo e todos os suas visitas de acompanhamento, enquanto quatro indivíduos desistiram (PRP e grupo tratado com PPP,  $n = 6$ ; PRP e grupo tratado com solução salina,  $n = 10$ ). A pele infraorbital tratada com PRP mostrou melhora significativa de rugas e pele tom em comparação com PPP ou pele tratada com solução salina. Após tratamento com PRP, os índices de eritema e melanina significativamente diminuiu de 8,52 para 7,37 ( $P = 0,01$ ) e de 34,42 para 31,86 ( $P < 0,01$ ), respectivamente. Quatro pacientes relataram leve dor durante o tratamento. Dez pacientes sofrendo de eritema imediato, seis desenvolveram púrpura nos locais de injeção, e cinco tiveram edema leve após o tratamento. No entanto, todos esses efeitos colaterais foram resolvidos após muitos dias.

O estudo feito por GAWDAT et al (2017) Vinte mulheres adultas com tipos de pele Fitzpatrick III-IV e tipos de foto envelhecimento Glogau II e III foram incluídos neste estudo. Eles passaram por um terapia de face dividida em que cada lado foi aleatoriamente atribuído ao tratamento por qualquer fatores de crescimento prontos (área A) ou PRP autólogo (área B). Todos os pacientes receberam seis sessões com intervalo de 2 semanas. A avaliação foi realizada usando Estética Global Escala de Melhoria (GAIS) e tomografia de coerência óptica (OCT). Pacientes eram seguido por 6 meses. Ambos os procedimentos produziram uma melhora significativa em relação a ambos os GAIS (pele turgor e vitalidade geral) e avaliação OCT (espessura epidérmica e dérmica). A correlação negativa significativa foi detectada entre a idade dos pacientes, exposição ao sol e GAIS. A sensação de queimação foi significativamente maior na área A. A satisfação do paciente foi significativa significativamente maior na área B. A melhora

foi mais sustentada na área B no acompanhamento. O plasma rico em plaquetas é eficaz e seguro para o rejuvenescimento da pele, comparado aos fatores de crescimento pronto com perceptível maior longevidade. A Terapia para rejuvenescimento da pele com Plasma rico em plaquetas combinado com laser fracionário feito por SHIN et al (2012), usou vinte e duas mulheres coreanas que foram submetidas a três sessões de laser fracionado; 11 foram tratados com aplicação tópica de PRP combinado com laser fracionado. As avaliações foram feitas na base linha e 1 mês após o tratamento final. As avaliações de resultados incluíram escala de satisfação subjetiva; avaliação clínica cega; e os parâmetros biofísicos de aspereza, elasticidade, hidratação da pele e o índice de eritema e melanina. As biópsias foram analisadas com hematoxilina e eosina, tricrômico de Masson, e imunohistoquímica para metaloproteinase-1 da matriz. O PRP combinado com o laser fracionado aumentou a satisfação do sujeito e a elasticidade da pele e diminuiu o índice de eritema. PRP aumentou o comprimento da junção dermoepidérmica, a quantidade de colágeno e o número de fibroblastos. O PRP com tratamento a laser fracionado é uma boa terapia combinada para o rejuvenescimento da pele. A proliferação de queratinócitos e fibroblastos e a produção de colágeno podem explicar a capacidade do PRP de aumentar a elasticidade dérmica.

O ensaio clínico randomizado feito por HU et al (2014) de 12 semanas, controlado por placebo, conduzido em um único centro comparando dois grupos. Trinta pacientes receberam uma injeção de PRFM na região do meio da bochecha e sulco nasolabial em um lado da face e solução salina no lado contralateral. O resultado primário medida foi a diferença entre as pontuações cutâneas totais do VISIA pré e pós-tratamento para cada grupo em 6 semanas e 12 semanas. A mudança nas subpontuações para cada parâmetro da pele também foi calculada. Havia trinta participantes, com idade média (DP) de 49,9 (13,9) anos. Em 6 semanas, a diminuição média no escore VISIA total (IQR) foi -1,77 (2,36) no grupo PRFM e -0,73 (2,09) no grupo salina ( $p = 0,003$ ). O único parâmetro de pele que teve uma mudança significativamente diferente na pontuação entre os grupos foi a textura ( $p = 0,004$ ). Em 12 semanas, a melhora da pontuação média foi -1,31 (3,26) na coorte PRFM e -0,76 (2,21) na coorte salina ( $p = 0,34$ ). Não houve estatística significativa na mudança na pontuação de qualquer um dos parâmetros individuais da pele. O PRFM pode melhorar objetivamente a qualidade da pele em comparação com o placebo. A textura era o único parâmetro de pele que melhorou significativamente, o que é consistente com o papel do PRFM como agente de preenchimento. Os resultados parecem persistir por pelo menos 6 semanas.

Autor	Ano	Tecnica	Quant. de pessoas / Idade	Resultados
Willemsen et al	2017	Adição de PRP ao lipofilling facial	32 pacientes. 25 completou o acompanhamento	O PRP não melhorou o resultado do preenchimento labial. A recuperação do paciente após a cirurgia, entretanto, caiu significativamente. Nenhum efeito de rejuvenescimento da pele do lipofilling pode ser observado. Lipofilling com ou sem PRP não altera significativamente a elasticidade da pele.
ALAM et a	2016	Injeção de Prp para rejuvenescimento facial	idade média de 18 a 70 anos	Com o uso do prp houve uma melhora quando comparado com salina
HERSANT et al	2012	Prp e ácido hialurônico	93 pacientes	Combinação de a- PRP e HÁ apresentou melhor resultado do que eles sozinhos.
GAWDAT et al	2017	PRP versus fatores de crescimento pré- fabricados	20 pacientes	O plasma rico em plaquetas é eficaz e seguro para o rejuvenescimento da pele
SHIN et al	2012	Prp combinado com laser fracionado	22 pacientes	O PRP com tratamento a laser fracionado é uma boa terapia combinada para o rejuvenescimento da pele, pois aumentam a elasticidade dérmica.
HU et al	2014	O efeito da matriz de fibrina rica em plaquetas no rejuvenescimento da pele: uma comparação de duas faces	30 pacientes	O PRFM pode melhorar objetivamente a qualidade da pele em comparação com o placebo.

#### 4. CONCLUSÃO

Conclui-se que as técnicas utilizadas pelo PRP são biocompatíveis, pois utiliza sangue do paciente, reduzindo, dessa forma, o risco de intolerância pelo organismo. O plasma rico em plaquetas representa um papel crucial na regeneração do tecido, com alto nível de plaquetas e fatores de crescimento. Sua aplicação em procedimentos estéticos tem ganhado espaço e mostra dados crescentes. A partir dos estudos baseados nas revisões de literatura nas leituras abordadas, considera-se o PRP um produto com vários benefícios sugeridos pelos autores, sendo eles: cicatrização, auxiliar na melhoria da elasticidade da pele, aumento dos índices de eritema e melanina, auxilia no rejuvenescimento da pele em alicerce a terapia do laser, preenchimento de contornos faciais e aumento da camada superficial da derme. Sendo as técnicas pertinentes a esses

benefícios: Injeção de PRP para rejuvenescimento facial, PRP e o ácido hialurônico, PRP versus fatores de crescimento pré-fabricados, uso da PRP em asiáticos e O efeito da matriz de fibrina rica em plaquetas no rejuvenescimento da pele: uma comparação de duas faces. Dentre as técnicas utilizadas, a que não apresentou resultado satisfatório foi a de inclusão de PRP ao lipofilling facial. Por conseguinte, o PRP possui dentre suas vantagens: Ser um produto autólogo, baixa incidência de rejeição, baixo custo financeiro para sua execução. O estudo possibilitou disseminar relevância do PRP tratamento estético e preenchimento para fins de rejuvenescimento facial. Conclui-se que o PRP tem resultados positivos e satisfatórios a curto prazo em comparação entre ele e os tratamentos convencionais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ALAM, M. Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, v.154, n.12, p.1447-52, 2018.
- [2] ALVES R, GRIMALT R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disorders*. 2018; 4(1): 18–24.
- [3] ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Evento discutiu regulação de plasma rico em plaquetas. 2018. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/rss//asset\\_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/4791227](http://portal.anvisa.gov.br/rss//asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/4791227). Acesso em: 22 maio 2121
- [4] BRASIL., Ministério da Saúde; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.
- [5] Manual técnico de hemovigilância : investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não-infecciosas. Brasília, 2018.
- [6] DHURAT R, SUKESH M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: A review and author’s perspective. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2014; 7(4): 189.
- [7] GAWDAT, H. I.; TAWDY, A. M.; HEGAZY, R; ZAKARIA, Mohga; ALLAM, Ryham. Autologous platelet-rich plasma versus readymade growth factors in skin rejuvenation: Split face study. *Journal of Cosmetic Dermatology*. n.16, p. 258-264; 2017.
- [8] HERSANT, Barbara; SIDAHMED-MEZI, Mounia; NIDDAM, Jeremy; LA PADULA, Simone; NOEL, Warren; EZZEDINE, Khaled; RODRIGUEZ, Anne; MENINGAUD, Jean. Efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid on skin facial rejuvenation: A prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77:584-6.
- [9] HU, Shirley; BASSIRI, Michael; ABRAHAM, Manoj. The Effect of Platelet Rich Fibrin Matrix on Skin Rejuvenation: A Split Face Comparison. *Aesthet Surg*. 2020; 20: 244-46.
- [10] KANG, BK; SHIN, Min; LEE, Jong; KIM, Nack. Effects of platelet-rich plasma on wrinkles and skin tone in Asian lower eyelid skin: preliminar results from a prospective, ramdomised, split face trial. *Eur J Dermatol*. 2014;24(1):100-101.
- [11] MONTERO, E. C.; SANTOS, M. E. F.; FERNÁNDEZ, R. S. Plasma rico en plaquetas: aplicaciones en dermatologia. *Actas Dermosifiliogr*,2015; 106(2): 104-111.
- [12] MOOJEN, DJ; EVERTS, PA; SCHURE, RM; OVERDEVEST, EP, KNAPE, JT. et al. Atividade

- [13] antimicrobiana do gel de leucócitos plaquetários contra *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res*.2008; 26 (3): 404-410.
- [14] SAMADI, P; SHEYKHHASAN, M; KHOSHINANI, HM. The use of platelet-rich plasma in aesthetic and regenerative medicine: A comprehensive review. *Aesthetic Plast Surg*.2019; 43(3):1-12.
- [15] SHIN, H.S; YOUNG HO, Hwa. The Effect of Platelet-rich Plasma on Wounds of OLETF Rats Using Expression of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 mRNA. *Arch Plast Surg*. 2012; 39(2): 106–112.
- [16] WILLEMSSEN, J. C. N.; DONGER, J. V.; SPIEKMAN, M; DONGEN, Joris; VERMEULEN, Karin; HARMSSEN, Martin; DER LEI, Berend; STEVENS, Hp. The Addition of Platelet-Rich Plasma to Facial Lipofilling: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *American Society of Plastic Surgeons*. v.141, n. 2, p. 331-34, 2017.
- [17] ZHANG S, DUAN E. Fighting against skin aging: The way from bench to bedside. *Cell Transplantation*.2018; 27 (5): 729-738.

# Capítulo 17

## *As linhagens da SARS-COV-2 no Amazonas e suas características*

*Hâmilly Shaielly de Holanda Coelho*

*João Vitor Silva de Almeida*

*Lizandra Natasha Paz Barroso*

**Resumo:** A variante P1 surgiu no Brasil no final de 2020 sendo diagnosticada inicialmente depois da volta de turistas, que passaram um tempo na cidade de Manaus, para o Japão, lá foi identificado surgimento da nova linhagem e descoberto que a mesma circulava já há certo tempo antes de sua descoberta na capital, por meio deste estudo busca-se juntar o máximo de informações sobre os surtos epidemiológicos de covid-19 no período de 2020 a 2021, citando casos de reinfecção, mecanismos de ação e as consequências e causos gerados pela mesma.

**Palavras chave:** Covid 19, P1, variante, epidemiologia.

## 1. INTRODUÇÃO

Identificado inicialmente em Wuhan, China, o novo coronavírus foi caracterizada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a partir do começo do ano de 2020, mostrando ainda dados que a nova doença já estava circulante desde o final de 2019 associado ao surgimento de causa desconhecidas de pneumonia. Em pouco tempo a SARS-CoV-2 assolou o mundo inteiro chegando ao Brasil em 26 de fevereiro de 2020 e ao Amazonas em 13 de março de 2020. Atualmente o estado amazonense ocupa a oitava colocação entre os estados que possuem a maior taxa de incidência da doença no país (FVS, 2020). Houve uma rápida disseminação da SARS-COV-2 em todo o estado atingindo seu primeiro pico na vigésima segunda semana epidemiológica, e desde então foram registrados novos dados da doença nos meses seguintes possuindo algumas reduções nos meses de junho a setembro, período do verão amazônico, e um aumento a partir da segunda semana de setembro (FVS, 2021).

A infecção com SARS-CoV-2 pode apresentar clinicamente em três principais condições: portadores assintomáticos, indivíduos com doença respiratória aguda ou pacientes com pneumonia em diferentes graus de riscos. Os primeiros casos surgiram em indivíduos assintomáticos com diagnóstico laboratorial confirmado. No entanto, os sintomas são mais evidentes em pacientes com manifestações respiratórias e exames de imagem compatíveis com o diagnóstico de pneumonia. (XAVIER, Et Al. 2020)

A principal diferença clínica entre a COVID-19 com outras doenças é a dispnéia e febre alta, acompanhado de congestão nasal, lacrimejamento, espirros e coriza, dessa forma possui uma proporção maior de evoluções para infecções graves e críticas, exigindo oxigenoterapia e suporte ventilatório. É essencial destacar que em idosos ou indivíduos com comorbidades anteriores, como diabetes, doenças cardiovasculares e renais, a doença pode progredir de forma mais agressiva, com pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo, além de disfunção cardíaca, hepática e renal. (SILVA, Et Al. 2020)

Diante disso o fato de ter algum tipo de comorbidade interfere bastante nos riscos da doença, de 135 casos graves no mês de abril de 2020 em Manaus 68% possuíam pelo menos um fator de risco, com destaque para 56% em idosos, 30% em portadores de doenças cardiovasculares e 29% com diabetes mellitus. (FVS, 2020). Em 2020, 81% dos casos que necessitam de internação em leitos de UTI apresentaram pelo menos 1 fator de risco. Nos meses atuais essa proporção reduziu para 64%, o que significa que estão sendo internados em leitos de UTI mais pessoas sem comorbidades, quando comparado com a primeira onda. Porém, nestes pacientes os fatores de riscos mais frequentes continuam sendo cardiopatias, diabetes, obesidade e hipertensão. (FVS, 2021)

O RT-PCR é considerado padrão ouro para a identificação viral em pacientes com sintomas clínicos na fase aguda da doença, fazendo parte de diferentes protocolos de triagem em casos suspeitos. Porém, é necessário caso a pessoa não esteja internada, informar os dias exatos de sintomas, para não correr o risco de obter um resultado falso negativo. (XAVIER, Et Al. 2020). Em nota conjunta entre a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e a FVS, lançada em 28 de janeiro de 2021, um grupo de pesquisadores desenvolveu um sistema de classificação em linhagens, tendo como base dois grandes ramos que receberam a denominação de A e B. Com isso, só no Amazonas foram sequenciados cerca de 250 genomas, sendo entre eles 177 na capital e outros 73 provenientes de 24 municípios do interior, segue abaixo as linhagens registradas e

dentre elas destaque para a linhagem P1, que desde dezembro de 2020 encontra-se em emergência. (FVS, 2020)

**Tabela 1.** Linhagens (18) identificadas no Amazonas, segundo critério de classificação Pangolin COVID 19 (<https://pangolin.cog-uk.io>). P.1 em vermelho é a nova variante que causa preocupação (VOC, do inglês Variant of Concern) identificada no Amazonas.

Linhagem	AM	Global	Total	%
A.2	1	1047	1048	0,10%
B.1	1	19212	19213	0,01%
B.1.1.10	1	542	543	0,18%
B.1.1.119	3	25	27	7,41%
B.1.1.143	2	29	31	6,45%
B.1.1.220	1	203	204	0,49%
B.1.1.28	84	259	343	24,49%
B.1.1.289	3	424	427	0,70%
B.1.1.33	29	478	507	5,72%
B.1.1.38	2	200	202	0,99%
B.1.1.51	1	512	513	0,19%
B.1.111	4	47	51	7,84%
B.1.179	1	81	82	1,22%
B.1.195	47	55	102	46,08%
B.1.395	1	94	95	1,05%
N.1	1	23	24	4,17%
P.1	60	-	-	-
P.2	8	-	-	-

A nova variante brasileira P1 foi descoberta por cientistas japoneses que encontraram essa cepa em pacientes que retornavam do Amazonas, Brasil (NAVECA, Et.al. 2021). Com esta informação, a FIOCRUZ pôde comparar os genomas a listagem que acabara de ser feita no mês de novembro de 2020 e os resultados filogenéticos mostraram que essa variante surgiu da linhagem B.1.1.28 que circula no Amazonas, essa nova variante a qual seria responsável pela reinfecção de pacientes que pode ser descoberta por meio de um caso de reinfecção que ocorrera em 30 de dezembro de 2020 e o sequenciamento filogenético. (Nota conjunta – FIOCRUZ E FVS, 2020).

Em vista do que foi apresentado este trabalho tem por objetivo catalogar as variantes da SARS-COV-2 que foram registrados durante a pandemia no estado do Amazonas, caracterizá-las e mostrar as suas evoluções ao longo da pandemia, em especial a variante P1, sendo considerado: período 1, de 13 de março (SE11) até 30 de março (SE22) e, o período 2, de 13 de dezembro de 2020 (SE51) até 02 de fevereiro de 2021 (SE05). Tendo grande importância para a compreensão de como a doença se manifesta para que cada linhagem possa ser tratada e prevenida de acordo com suas especificidades. Atualmente o estado amazonense ocupa a oitava colocação entre os estados que possuem a maior taxa de incidência da doença no país. Em vista disso, este trabalho busca catalogar as linhagens virais presentes e revisar o que há na literatura, boletins e fichas técnicas oficiais de órgão de pesquisa a fim de entender os fatores de incidência e gravidade que levaram a capital e outros municípios para a pior época da pandemia.

## 2. METODOLOGIA

Esta é uma revisão que tem por embasamento no método de revisão bibliográfica, que busca por meio de pesquisas em artigos e sites científicos uma maior compreensão sobre determinado tema. A principal fonte de informações foi o site da PubMed, o qual contou com assuntos diversos e um acervo relativamente bom para o assunto abordado neste trabalho, além deste, foi utilizado o site da Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas (FVS), e o SciElo, fonte também de diversos artigos científicos. As pesquisas tiveram início a partir da segunda metade de fevereiro e seguiram até setembro de 2021, seguindo uma linha de raciocínio que utilizou as palavras-chave Covid-19, P1, variant, epidemiologia, reinfeção, e que teve artigos completos de 2020 a 2021 em sua maioria internacionais sendo uma pequena parcela em português, tirados principalmente da FVS.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Identificado inicialmente em Wuhan, China, a covid-19 é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, um novo tipo de coronavírus, é uma grande família viral, conhecido desde meados dos anos 1960. Em 11 de março de 2020, foi considerada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS), no Brasil o primeiro caso de covid-19 foi comprovado no dia 26 de fevereiro, o Amazonas constatou o primeiro caso no dia 13 de março de 2020. O SARS-CoV-2 pertence à família coronaviridae cuja a maioria das infecções causadas por ele são de baixa patogenicidade, podendo possivelmente levar a infecções graves em pacientes imunodeprimidos, bem como afetar crianças, pessoas com comorbidades e idosos. (FVS, 2021)

Segundo o artigo Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. Os coronavírus são vírus de RNA de fita positiva que possuem glicoproteínas no pico de seu envelope, caracterizando uma forma de coroa, e que se fica em quatro gêneros:

- Alphacoronavirus (alphaCoV)
- Betacoronavirus (betaCoV)
- Deltacoronavirus (deltaCoV)
- Gammacoronavirus (gammaCoV)

Dentre estes destaca-se o betaCoV do qual se originou a SARS-CoV-2, que possui uma forma redonda ou elíptica além de apresentar sensibilidade aos raios ultravioleta e ao calor. Esta nova forma de Coronavírus contém cerca de 29891 nucleotídeos onde 89% destes possuíam compatibilidade com o morcego SARS-like-CoVZXC21, e 82% com o do SARS-CoV humano. (CASCELA, Et Al. 2021)

Se tratando de mutações a SARS-CoV, por se tratar de um vírus de RNA, sofre uma ampla gama de mutações apesar de possuir uma codificação exoribonuclease 3'-5', que fornece uma redução de erros no genoma viral em comparação a outros vírus de RNA, o que apesar disso não impede que esse vírus possua uma taxa mais elevada de mutações que uma célula eucariótica. Com isto, associando a vários parâmetros de seleção a SARS-

CoV-2 é possível a compreensão do surgimento de diversas variantes em meio a pandemia, pois como o vírus evoluiu em seres humanos, em pouco tempo houve uma ampla oportunidade de explorar todas as sequências, gerando uma replicação e transmissão alteradas (PLANTE, Et Al. 2021).

### **3.1 O EFEITO DA VARIANTE NO AMAZONAS E SUAS CONSEQUÊNCIAS**

A P1 surgiu, como já falado anteriormente, no final de 2020 e se abrangeu para o início de 2021, com um grande aumento no número de casos e reinfecções. Conforme diz Felipe Naveca em COVID-19 no Amazonas, Brasil, foi impulsionado pela persistência de linhagens endêmicas e surgimento de P.1, sucessivas substituições de linhagem no Amazonas foram impulsionadas por uma combinação complexa de níveis variáveis de medidas de distanciamento social e o surgimento de um vírus VOC P.1 mais transmissível, com isso é possível concluir uma superlotação de hospitais, com o grande número de casos avançando a ponto de chegar no momento mais delicado do sistema de saúde do estado onde, a falta de sustentação como falta de oxigênio e pouca condição dos hospitais geraram a maior crise de saúde na cidade onde cerca de milhares perderam suas vidas devido à falta de atendimento ou recursos para seus tratamentos. Tal situação mostra a fragilidade e descaso que se encontravam as instituições de saúde para sustentar toda a população, além disso a constante insistência de linhagens, sendo possível causa falhas em medidas de distanciamento e contenção, foi agravante fundamental no surgimento e progresso da variante no estado e ainda para disseminação no resto do país. (NAVECA, Et Al. 2021)

### **3.2 MECANISMO DE AÇÃO**

O processo de infecção da SARS-COV-2 é um meio não muito complexo de entender, a mesma possui uma glicoproteína em sua superfície, chamada Spike (S), que é decodificada em apenas uma unidade e que pode ser clivada em duas subunidades, S1 e S2, responsáveis pelo reconhecimento de receptores e fusão de membranas. A S1 possui um domínio denominado N-terminal e C-terminal de ligação ao receptor (RBD) que vai reconhecer a proteína ACE2 no hospedeiro, que é responsável pela regulação da pressão arterial, o que pode explicar o porquê que pessoas com doenças crônica tem maiores tendências de infecção já que a proteína é altamente presente nesses pacientes, e é expressa em diversas células, tais como células do epitélio respiratório, essa interação RBD-ACE2 desencadeia na fusão de membrana e por fim a entrada viral. (CASCELA, Et Al. 2021)

### **3.3 SURGIMENTO DAS VARIANTES**

Ao se adaptar a diferentes hospedeiros e locações, esse fica suscetível à evolução genética que, por sua vez, é resultado de mutações ao longo de tempo de cepas ancestrais. Durante o rumo da pandemia foi possível notar um grande surgimento de diversas variantes, essas que trouxeram grande impacto sendo consideradas variantes de preocupação pela Organização Mundial da Saúde, devido à alta taxa de contaminação e disseminação que as mesmas traziam para a população (CASCELA, Et Al. 2021).

Devido a constante pressão seletiva e replicação contínua do vírus nos seres humanos, acredita-se que variantes podem e continuarão a surgir, algo que pode explicar como tantas surgiram em tão pouco tempo já que o vírus sofre mutações diretamente na sua proteína de pico, o que auxilia na entrada e contaminação da célula hospedeira (PLANTE, et Al. 2021) Por meio de coleta de dados cerca de quatro variantes foram relatadas desde o início da pandemia:

**Variante delta:** O surgimento da variante Delta (B.1.617.2) do SARS-CoV-2 virou-se um dos maiores problemas da saúde pública, após ser identificada na Índia em dezembro de 2020, se distribuiu rapidamente, afligindo países com taxas baixas de vacinação, e aqueles que não cumpriram corretamente as medidas de prevenção estabelecidas para conter a pandemia COVID-19. A capacidade de replicação da variante delta está relacionada a cargas virais até 1.260 vezes maior comparado às infecções causadas pela cepa original, podendo causar chances de hospitalização maiores, admissão em UTI, necessidade de oxigenação, pneumonia, ou até mesmo levar ao óbito. Pessoas completamente vacinadas têm proteção quase similar contra as variantes delta e alfa (HENAQ, Et Al. 2021). A variante delta possui mutações na região do genoma responsável por orientar a produção da proteína espícula do novo coronavírus, chamada de proteína S ou Spike. Essa molécula, localizada na superfície da membrana viral, compondo a coroa do vírus, é responsável pela primeira etapa do processo de infecção, a adesão do vírus às células. Por isso, é o alvo dos anticorpos mais potentes produzidos pelo organismo para neutralizar o Sars-CoV-2 (MENEZES, 2021).

**Variante Beta:** A variante Beta, também conhecida como linhagem B.1.351 ou VOC 20H/501Y.V2 já foi identificada em 104 países e no Brasil, originou-se na África do Sul, a beta possui características contrária, e foi a que menos se disseminou pelo mundo. Não apresenta capacidade de proliferação e de transmissão, mas é a que mostrou ter capacidade maior de driblar as nossas proteções, os anticorpos são infectados mesmo a pessoa vacinada. Um estudo identificou que a afinidade do RBD da B.1.351 à ECA2 é 4,62 vezes maior do que a estimada para o RBD de SARS-CoV-2 originário de Wuhan, sugerindo que a variante apresenta maior transmissibilidade. Foi exemplificado que as mutações N501Y, E484K e K417N aumentam a capacidade de propagação de SARS-CoV-2 por meio de duas estratégias, ligação efetiva à ECA2 por meio de uma sinalização alostérica entre os elementos estruturais do RBD e redução da ligação de anticorpos produzidos por pacientes infectados/vacinados. Análises de dinâmica molecular da variante B.1.351 sugerem que a região de alça da proteína RBD é mais flexível, se comparado com outras variantes de SARS-CoV-2, podendo este ser um fator que pode induzir maior estabilidade no complexo RBD e receptor ECA2, colaborando para aumento da infectividade dessa variante (COSTA, Et Al. 2021).

**Variante Alfa:** A cepa foi exposta pela primeira vez em setembro de 2020 no Reino Unido, infecções por B.1.1.7 estão associados ao aumento da carga viral e sua infectividade incrementada em comparação com outras não-VOCs, com estimativa de aumento de 1,35 vezes (95% IC 1,02-1,69) no número básico de reprodução. Foi estimado que o período de incubação, que é o tempo para que os primeiros sintomas apareçam, pode ser 0.66 vezes menor para a B.1.1.7, em comparação com outras variantes. Em uma coorte composta por 54 profissionais da saúde infectados pela variante B.1.1.7, não foram observadas diferenças significativas na carga viral entre os vacinados e não vacinados (COSTA, Et Al. 2021).

### 3.4 A VARIANTE GAMA (P1)

Em 6 de janeiro de 2021 foi identificado, no Japão pelo Instituto Nacional de Doenças Infecciosas, uma nova variante de 4 viajantes que voltavam de viagem de Manaus. Constatou-se que essa variante esteve presente na capital do Amazonas desde dezembro de 2020, aumentando o número de casos diários, e que apresentava cerca de 17 mutações a níveis de aminoácidos dos quais 3 afetam diretamente o mecanismo RBD-ACE2 e favorece ainda mais a infecção do hospedeiro. (HEMMER, Et Al. 2021)

Por meio de estimativa constatou-se que 28% dos novos casos incidentes na cidade de Manaus surgiram de reinfecções mostrando que essa por sua vez é mais transmissível que as antigas cepas circulantes no Brasil até então. Além disso, o risco de morte pela variante por um fator de 1,2 a 1,9, em um nível que pessoas mais jovens sem riscos pré-existentes tem risco de mortalidades aumentados em 5 a 8. (HEMMER, Et Al. 2021) O primeiro caso de reinfecção, no Amazonas, por meio desta foi diagnosticado primeiramente em uma mulher de 29 anos, a mesma apresentou o primeiro caso de COVID-19 em 16 de março sendo classificado como uma infecção leve de Covid, após isso houve um segundo episódio sintomático em 27 de dezembro de 2020 com sintomas mais intensos.

A análise filogenética feita em mais amostras de casos de reinfecção em dezembro de 2020 na cidade de Manaus demonstrou que o vírus infectante P1 carregava todas as 21 mutações definidoras de linhagem, além de apresentar cerca de 11 alterações nos aminoácidos da proteína S. (NAVECA, Et Al. 2021) Quanto à transmissibilidade do vírus acredita-se que uma mutação E484K presente na P1 seja responsável por reduzir drasticamente a afinidade de receptores neutralizantes ao RBD viral e aumentando a afinidade nas células do hospedeiro, porém este fator segundo estudos sugere não sendo o único já que em grande parte das variantes presentes no Brasil, como a P1 e a P2, essa transmissão se torna, na maioria das vezes, maior devido a mutações na proteína S e no nucleocapsídeo. Além disso, nota-se um aumento na mortalidade da população jovem e agravamento dos sintomas da doença. (CASCELA, Et Al. 2021)

### 3.5 EPIDEMIOLOGIA

O estado do Amazonas notificou o primeiro caso confirmado de SARS-CoV-2 em Manaus, capital do estado, em março de 2020, em um viajante regressando da Europa. No final de fevereiro de 2021 foram notificados 306.000 casos por laboratório e mais de 10.400 mortes no Amazonas foram relatados. A primeira onda da pandemia começou em março de 2020 e atingiu o pico por volta do início de maio de 2020. Em meados de dezembro o número de casos começou a crescer exponencialmente, configurando a segunda onda da pandemia. Um novo VOC SARS-CoV-2, denominado P1 e também conhecido como N501Y.V3, surgiu em Manaus. A linhagem P1 foi identificada pela primeira vez em quatro viajantes que tornavam do estado do Amazonas ao Japão em 2 de janeiro de 2021 e logo foi reconhecida como uma linhagem emergente em Manaus. O VOC P1 abriga 21 mutações definidoras de linhagem, incluindo dez na proteína Spike (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y e T1027I). O surgimento da P1 foi apontado como uma das possíveis causas da segunda onda de covid-19 em Manaus. (NAVECA. Et Al. 2021)

A evolução temporal dos casos de COVID-19 no estado do Amazonas pode ser estipulado por quatro momentos diversos: período de 13 de março até 30 de maio, com aumento célere dos casos, na capital e no interior; período de 01 de junho a 12 de setembro, quando houve a redução no número de casos e algumas oscilações em decorrência do retorno das atividades comerciais e aumento da oferta de testes diagnósticos; período de 13 de setembro a 26 de dezembro quando houve firmamento no número de casos e algumas oscilações e o período de aumento dos casos a partir de 27 de dezembro de 2020 a 02 de fevereiro de 2021. (FVS, 2021)

Até 14 de novembro, foram registrados 4.693 óbitos por COVID-19 no estado do Amazonas. Do total de óbitos, 64% são de residentes da capital e 36% do interior. Nos meses de setembro e outubro houve aumento no número de óbitos pela covid-19, principalmente de residentes de Manaus. A taxa de letalidade média por COVID-19 no Amazonas é de 2,8%, isto é, a cada 100 pessoas infectadas, 3 evoluem para óbito, sendo maior nos municípios de Tabatinga (4,6%), Manaus (4,5%) e Itacoatiara (4%). A taxa de mortalidade por COVID-19, a qual mede a ocorrência de óbitos na população, foi de 115 óbitos por 100 mil habitantes. Os municípios com maiores taxas de mortalidade foram: Manacapuru (170 óbitos/ 100 mil hab.) e Tefé (161 óbitos/ 100 mil hab.). (FVS, 2020)

**Tabela 2** - Dados retirados de nota conjunta da Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas e Fundação Oswaldo Cruz.

Municípios	Sequências	% do AM	N linhagens	Linhagens
Anori	2	0,8%	2	B.1.195; P.1
Autazes	1	0,4%	1	B.1.1.28
Barreirinha	1	0,4%	1	B.1
Caapiranga	2	0,8%	1	B.1.1.28
Carauari	2	0,8%	1	B.1.1.28
Careiro	6	2,4%	3	B.1.1.28; B.1.1.33, P.1
Itanduba	5	2,0%	3	B.1.1.28; B.1.195; P.1
Itacoatiara	2	0,8%	1	B.1.195
Jutai	1	0,4%	1	B.1.195
Lábrea	3	1,2%	2	B.1.1.28; B.1.195
Manacapuru	11	4,4%	5	B.1.1.95; B.1.1.28; B.1.1.33; B.1.1.143; P.1
Manaquiri	6	2,4%	2	B.1.1.28; B.1.195
Manaus	177	70,8%	16	A.2 B.1.1.1.10; B.1.1.119; B.1.1.220; B.1.1.28; B.1.1.289; B.1.1.33; B.1.1.38; B.1.179; B.1.1.195; B.1.395; N.1; P.1; P.2
Manicoré	4	1,6%	3	B.1.1.28; B.1.195; B.1.1.289
Maués	1	0,4%	1	B.1.195
Nova Olinda do Norte	1	0,4%	1	B.1.195
Parintins	3	1,2%	3	B.1.195
Presidente Figueiredo	5	2,0%	3	B.1.195; B.1.1.33; P.1
Rio Preto da Eva	3	1,2%	2	B.1.1.119; P.1
Santa Isabel do Rio Negro	1	0,4%	1	B.1.195
Santo Antônio do Içá	2	0,8%	1	B.1.195
São Gabriel da Cachoeira	2	0,8%	2	B.1.195; P.1
Tabatinga	7	2,8%	3	B.1.111; B.1.195; P.1
Tapauá	1	0,4%	1	B.1.1.28
Urucará	1	0,4%	1	B.1.1.33

A partir da segunda quinzena de dezembro houve aumento do número de internações pela COVID-19, possivelmente devido ao descumprimento das medidas de prevenção estabelecidas e também, às confraternizações de fim de ano. Até o dia 23 de janeiro de 2021 foram registrados 19.784 hospitalizações por pacientes com COVID-19 no estado do Amazonas. Foram notificados também 7.051 óbitos por covid-19 no estado do Amazonas. Do total de óbitos, 67% são moradores da capital e 33% do interior. Assim como os casos, o número de óbitos aumentou a partir da segunda metade de dezembro, principalmente em residentes de Manaus. No início de dezembro a média de óbitos por dia era de 7,5 óbitos/dia e, em 23 de janeiro, aumentou para 100,1 óbitos/dia. (FVS, 2021).

### 3.6 SINTOMAS

O quadro clínico da infecção por coronavírus é bastante extenso, podendo modalizar de um leve resfriado até uma pneumonia grave. Inicialmente a doença é definida como uma síndrome gripal. As pessoas que foram infectadas pela COVID-19 em geral desenvolvem sinais e sintomas, contendo complicações respiratórias leves e febre incessante, em média de 5 a 6 dias após a infecção (período médio de incubação de 5 a 6 dias, intervalo de 1 a 14 dias). Em alguns casos a febre é ausente, como em, pacientes jovens, idosos, imunodeprimidos ou pode acontecer circunstância em que possam ter sido feito o uso de medicamentos antitérmicos. A infecção em criança comparado ao adulto é parcialmente rara e leve, em torno de 2,4% dos casos notificados entre pessoas com menos de 19 anos. Um número bem pequeno de menores de 19 anos contraiu a doença no estado grave (2,5%) ou crítico (0,2%) (LIMA, 2020).

Segundo o protocolo de manuseio clínico do novo coronavírus, que em fevereiro desse ano foi publicado pelo Ministério da Saúde, os primeiros 99 doentes internados com pneumonia e diagnóstico laboratorial de COVID-19 no hospital de Wuhan notou-se uma quantidade maior de pessoas na faixa etária de 50 anos do sexo masculino hospitalizada. Os principais sintomas foram febre (83%), tosse (82%), dispnéia (31%), mialgia (11%), confusão mental (9%), cefaleia (8%), dor de garganta (5%), rinorreia (4%), dor torácica (2%), diarreia (2%) e náuseas e vômitos (1%). (LIMA, 2020).

### 3.7 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico permanente do novo coronavírus é realizado com a coleta de materiais respiratórios (sucção de vias aéreas ou indução de escarro). O diagnóstico laboratorial para identificar o vírus é feito por meio da técnica de proteína C reativa em tempo real e sequenciamento parcial ou total do genoma viral. É orientado a coleta com o uso do swabs combinados (nasal ou oral) ou amostra de secreção como (escarro, lavado traqueal ou lavado broncoalveolar). Para a confirmação a infecção por coronavírus é fundamental fazer o exame de biologia molecular que identifica o RNA viral. Os casos com o nível de gravidade maior são enviados a um hospital de referência para isolamento e tratamento. Os casos leves são orientados para manter medidas de cuidado domiciliar (LIMA, 2020).

Biologia molecular: Permite identificar a aparição do material genético (RNA) do material genético (RNA) do vírus SARS-CoV-2 em amostra de secreção respiratória, por meio das metodologias de RT-PCR em tempo real e amplificação isotérmica mediada por

loop com transcriptase reversa (reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification, RT-LAMP), esse teste é o padrão ouro para a identificação do sars-cov-2. (NOGUEIRA. Et Al, 2020). Sorologia: O método sorológico está sendo o mais utilizado para diagnosticar a covid-19, pelo seu baixo custo e pela praticidade, revela anticorpos IgM, IgA ou IgG gerados pela resposta imunológica do indivíduo em relação ao vírus SARS-CoV-2, podendo diagnosticar doença ativa ou passada. As principais metodologias são Ensaio Imunoenzimático-Elisa, Imunoensaio por Quimioluminescência (Clia) e Imunoensaio por Eletroquimioluminescência (Eclia) (NOGUEIRA. Et Al,2020).

Testes Rápidos: São disponibilizados dois tipos de testes rápidos, de antígeno e de anticorpo, por meio da forma de imunocromatografia. O teste rápido de antígeno constata proteína do vírus em amostras coletadas de natorofaringe, deve ser realizado na infecção de fase aguda e o teste rápido de anticorpos detecta IgM e IgG fase de restabelecimento, em amostras de sangue, soro ou plasma, o teste tem resultado rápido, é prático e de baixo custo. (FLORES. Et Al, 2021).

Diagnóstico de imagem: Tomografia computadorizada de alta resolução – TCAR OPACIDADE EM VIDRO FOSCO periférico, bilateral, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis “pavimentação”. OPACIDADE EM VIDRO FOSCO multifocal de morfologia arredondada com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis (“pavimentação”). SINAL DE HALO REVERSO ou outros achados de pneumonia em organização (observados posteriormente na doença) (MINISTÉRIO DA SAÚDE,2021).

#### 4. CONCLUSÃO

Em vista do que foi apresentado neste trabalho, constatou-se a interação dos diversos fatores da doença que corroboraram para a infecção e disseminação da doença no estado do Amazonas, desde fatores filogenéticos e todo o seu percurso para a evolução do mesmo como fatores exógenos como a constante exposição do vírus a hospedeiros, resultados principalmente das festas de final de ano que levaram a diminuição na precaução, e fatores do mecanismo de ação do vírus. Ainda é possível observar o aumento extremo de casos, crescendo quase que exponencialmente, e como o fato de transmissibilidade aumentada levou a uma das maiores crises que o Estado enfrentou, com inúmeras perdas. Sendo assim então mostrando-se crucial a compreensão de como esses fatores reagiram para que em casos em um outro período da história possam ser compreendidos tais mecanismos comparados, analisados e que possam ser tomadas as medidas necessárias e eficazes evitando assim grandes crises como a enfrentada no período da pandemia de SARS-CoV-2.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BRASIL. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas. Situação Epidemiológica da COVID-19 no Estado do Amazonas, 2020. Boletim epidemiológico, Manaus, n.15 Mar./Nov. 2020. Disponível em. Acesso em: 17 mar. 2021.
- [2] BRASIL. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas. Situação Epidemiológica de COVID-19 e da Síndrome Respiratória Aguda Grave no Estado do Amazonas, 2021. Boletim epidemiológico, Manaus, n.16 Nov. 2020 Jan.2021. Disponível em. Acesso em: 02 Abr. 2021

- [3] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Informações Semanais nº 23 de Evidências sobre Variante de atenção SARS-CoV-2. COSTA Alef da Janguas, JÚNIOR Augusto Barbosa, FONTES Amanda Nogueira Brum, FIGUEIREDO Graziella Santana Feitosa, TREPTOW Julianna Peixoto, ROCHA Rodrigo Theodoro. Brasília, 22 de julho de 2021. Disponível em <[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)> Acesso em: 1 nov. 2021.
- [4] BRASIL. Ministério da Saúde. Diagnóstico, como é feito o diagnóstico dos casos de covid-19 no Brasil. Gabinete do Ministro. 08 de abril de 2021. Disponível em <<https://www.gov.br>> Acesso em: 3 nov. 2021.
- [5] BRASIL. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas. Perfil clínico e demográfico dos casos de Covid-19 no estado do Amazonas: uma análise comparativa entre 2020 e 2021, Manaus, n.17. 2021. Disponível em. Acesso em: 02 Abr. 2021. BRASIL.
- [6] Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2 de Set. 2021. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>> Acesso em 10 de Abril de 2021
- [7] Fundação Oswaldo Cruz- FIO CRUZ, Pesquisa sugere maior risco de reinfecção pela variante delta. MENEZES Maíra, Rio de Janeiro – RJ, 28 de junho, 2021. Disponível em <<https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisa-sugere-maior-risco-de-reinfeccao-pela-variante-delta>> Acesso em: 1 nov. 2021.
- [8] HEMMER CJ, Löbermann M, Reisinger EC. COVID-19: Epidemiologie und Mutationen: Ein Update [COVID-19: epidemiologia e mutações: Uma atualização]. Radiologe. 2021 Out. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8450702/>> Acesso em 2 de Nov. de 2021
- [9] HENAO Alexandre, YOMAYUSA Nancy, VEGA Roman, MORON Lina, VACA Claudia, OÑATE Jose. A variante Delta do SARS-CoV-2: características e implicações para a saúde pública na Colômbia. Jornal da Faculdade de Medicina. Bogotá DC – Colômbia, 11 de outubro, 2021. Disponível em <<https://doi.org/10.15446/revfacmed.v70n1.97460>> Acesso em: 1 nov. 2021.
- [10] LIMA Claudio Márcio Amaral de Oliveira, Scientific Electronic Library On Line – SciELO. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. São Paulo – SP. 17 de abril, 2020. Disponível em <<https://www.scielo.br>> Acesso em: 2 nov. 2021.
- [11] Ministério da Saúde. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas e Fundação Oswaldo Cruz. Caracterização genética do SARS-CoV-2 circulante no Estado do Amazonas. Nota técnica conjunta, Manaus, 28 Jan. 2021. Disponível em <[www.fvs.am.gov.br](http://www.fvs.am.gov.br)>. Acesso em 02 Abr. 2021
- [12] NAVECA, F.G., Nascimento, V., de Souza, V.C. et al. O COVID-19 no Amazonas, Brasil, foi impulsionado pela persistência de linhagens endêmicas e surgimento de P.1. Nat Med 27, 1230-1238 (2021). Disponível em <<https://doi.org/10.1038/s41591-021->

01378-7> Acesso em 02 de Nov. 2021

[13] PLANTE, Jéssica A, Mitchell BM, Plante KS, Debbink K, Weaver SC, Menachery VD. O gambito variante: o próximo movimento do COVID-19. *Micróbio do hospedeiro celular*. 2021. Disponível em <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> Acesso em 11 de maio de 2021.

[14] XAVIER Analucia R. Silva Jonadab S. Almeida João Paulo C. L. Conceição Johnatan Felipe F. Lacerda Gilmar S. Kanaan Salim. COVID-19: Manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2020; 56: 1-9, Rio de Janeiro- RJ, 11 Nov. 2020. Disponível em <www.SciElo.br> Acesso em 11 de maio. 2021

[15] NOGUEIRA Joseli Maria da Rocha, Silva Líllian Oliveira Pereira. Diagnóstico laboratorial da COVID-19 no Brasil. Universidade do Vale do Rio dos Sinos. São Leopoldo – RS, Brasil. *Revista RBAC*. 27 de agosto, 2020. Disponível em <www.rbac.org.br/artigos/diagnostico-laboratorial-da-covid-19-no-brasil> Acesso em 3 de dezembro. 2021

[16] FLORES Matheus Gonçalves, Diniz Leandra Prates, Shiomatsu Gabriella Yuka, Ninomiya Vitor Yukio, Carvalho Ricardo Tadeu. Como Funciona o teste rápido para covid-19. Minas Gerais – BH, Brasil. *Blog Coronavírus*, 2021. Disponível em <https://coronavirus.saude.gov.br/blog/68-teste-rapido-covid-19> Acesso em 3 de dezembro. 2021

# Capítulo 18

## *Impactos do vírus influenza A (H1N1) na saúde pública no Brasil, no período de 2009 a 2021*

*Brenda Farias Tavares*

*Cristiane Lima Magno*

**Resumo:** O presente artigo objetiva avaliar os impactos do vírus Influenza A (H1N1) na saúde pública no Brasil, no período de 2009 a 2021. A metodologia utilizada é a revisão literatura, com procedimento descritivo sobre o vírus da Influenza A (H1N1) e comparativo acerca dos impactos do vírus na saúde pública no país, utilizando como fonte de dados a bibliográfica acerca da temática abordada. Os resultados obtidos permitem compreender que a influenza causou grandes impactos na saúde pública no Brasil, como um elevado índice de contágio e óbitos. Para tanto, torna-se fundamental que a vigilância do vírus da influenza esteja em constante aperfeiçoamento de suas estruturas visando o fortalecimento das ações de prevenção e controle de transmissão e mortalidade por influenza.

**Palavras-Chaves:** Vírus; Influenza A (H1N1); Saúde pública; Brasil.

## 1. INTRODUÇÃO

A influenza se caracteriza como uma infecção do sistema respiratório, sua causa é o vírus da influenza, um gênero da família de vírus *Orthomyxoviridae*. Sua alta taxa de transmissão e agravamento para a saúde pública ocasiona elevação nos níveis de hospitalização, onde as vítimas mais suscetíveis são idosas, crianças, gestantes e portadores de doenças crônicas, tais como: diabetes, hipertensão e imunodeficiência.

Para evitar o contágio e a transmissão do vírus Influenza, a adoção de medidas básicas torna-se fundamental, dentre as quais destaca-se o distanciamento, proteção facial ao tossir ou espirrar, higiene constante das mãos com água e sabão ou uso de álcool 70%.

Ao sentir determinados sintomas repentinos como febre, dor de garganta e tosse, é necessário cumprir isolamento de sete dias, que é o período de incubação do vírus no organismo humano, ou seja, momento em que este pode ser transmitido. Os índices desde o início da pandemia do vírus Influenza mostram elevadas taxas de transmissão e óbitos. Desse modo, este estudo tem como objetivo avaliar os impactos do vírus Influenza A H1N1 na saúde pública no Brasil, no período de 2009 a 2021.

## 2. METODOLOGIA

Tipo de estudo: Este artigo trata de uma revisão literatura, com procedimento descritivo sobre o vírus da Influenza A (H1N1) e comparativo acerca dos impactos do vírus na saúde pública no Brasil, no período de 2009 até a SE 38/2021, para tanto utilizou-se como fonte de dados a bibliografia disponível.

Bases de dados consultadas: O estudo foi realizado por meio da pesquisa nos seguintes bancos de dados: SCIELO (*Scientific Eletronic Libray Online*), Google Acadêmico, Ministério da Saúde, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), Tabnet, SINAN (Sistema de Informações de Agravos e Notificações) e Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Fontes Bibliográficas: Foram utilizados artigos, manuais e informes técnicos do Ministério da Saúde. Para a pesquisa das literaturas e artigos foram utilizadas as palavras-chaves: Vírus da Influenza, Influenza A (H1N1), Brasil, notificações, óbitos, cobertura vacinal.

Critérios de Inclusão: Para cumprimento desta pesquisa foram selecionados literaturas e artigos em língua portuguesa, porém publicados no período de 2009 a 2021, que oferecessem informações sobre o tema Influenza A (H1N1), sendo assim excluídos todos os dados com mais de 15 anos de publicação e que não proporcionou dados com relação à temática.

Coleta de Dados: Foi realizada nos meses de Janeiro a Novembro de 2021 através de levantamento de obras literárias já publicadas, destacando a temática investigada. Os quais foram publicados em artigos e manuais do Ministério da Saúde. Utilizou-se as bases de dados SCIELO (*Scientific Eletronic Libray Online*), Google Acadêmico, Ministério da Saúde, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), SINAN (Sistema de Informações de Agravos e Notificações) e Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), com busca pelos termos Vírus da Influenza, Influenza A (H1N1), Brasil,

notificações, óbitos, cobertura vacinal.

Análise de Dados: Após a etapa de identificação das fontes, foi necessário analisar o material a ser descrito neste artigo, ocasionando uma seleção de ideias autorais, como também, observando e destacando o material necessário. Desse modo, elencou-se como tópicos de análise: Influenza: definição, epidemiologia, etiologia; O vírus influenza A (H1N1) no Brasil; Óbitos por H1N1 e Desempenho da campanha de vacinação para influenza A (H1N1).

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 INFLUENZA: DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA**

O Influenza é um vírus da gripe que tem vários subtipos e hospedeiros. Seus reservatórios conhecidos na natureza são aves, suínos, equinos e o homem. A doença é causada pelo vírus Influenza A (H1N1), que passou a se propagar entre os seres humanos através de tosse, espirro ou secreção respiratória. A transmissão acontece a partir de pessoas sintomáticas ou mesmo assintomáticas, também pode ocorrer transmissão por meio das mãos ou outras superfícies contaminadas.

O vírus influenza - *Myxovirus influenzae* - é pertencente à família *Orthomyxoviridae*, sendo dividido em três tipos (A, B e C), onde somente os tipos A e B apresentam relevância clínica em seres humanos. O vírus causador dessa epidemia possui genes de suínos, de aves e do homem, caracterizando-se como uma variante da influenza responsável por ocasionar infecção inter-humana.

A influenza possui oito genes, destes, dois têm o papel de codificar proteínas virais de superfície (hemaglutinina -H e neuraminidase- N), que possibilitam a sua entrada na célula e sua posterior disseminação para outras, respectivamente. Há 16 subtipos de hemaglutinina e nove de neuraminidase, que resultam em 144 combinações possíveis das proteínas. Dessas combinações, apenas três (H1N1, H2N2 e H3N2) são capazes de infectar seres humanos. Outras combinações, como o H5N1, causador da gripe aviária, podem atingir humanos, porém com capacidade reduzida de disseminação. (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

As sucessivas epidemias passadas podem ter reduzido a mortalidade do H5N1, fato esse que pode refletir em melhorias no atendimento e cuidados de pacientes, condições sanitárias e desenvolvimento viral no sentido de melhor transmissão com baixa patogenicidade.

#### **3.2 O VÍRUS INFLUENZA A (H1N1) NO BRASIL**

Em março de 2009, no México, iniciava-se uma pandemia de gripe, que imediatamente se espalhou por outros países, acendendo o alerta das autoridades sanitárias para o risco de uma possível pandemia. O Brasil então, começa a realizar testes para confirmação diagnóstica de Influenza A (H1N1), onde foram confirmados 6 casos com vínculos de viagens internacionais e 2 casos dentro do território nacional (MACHADO, 2009).

A Organização Mundial da Saúde - OMS anunciou uma pandemia de fase 4 (transmissão de humano para humano) em 27 de abril, de fase 5 (transmissão sustentada) em 29 de abril, e de fase 6 (disseminação internacional) em 11 de junho de 2009, em resposta à evidência de grandes surtos em países de diferentes regiões geográficas (Tabela 1). Verifique na tabela a seguir as fases de uma pandemia, segundo a OMS.

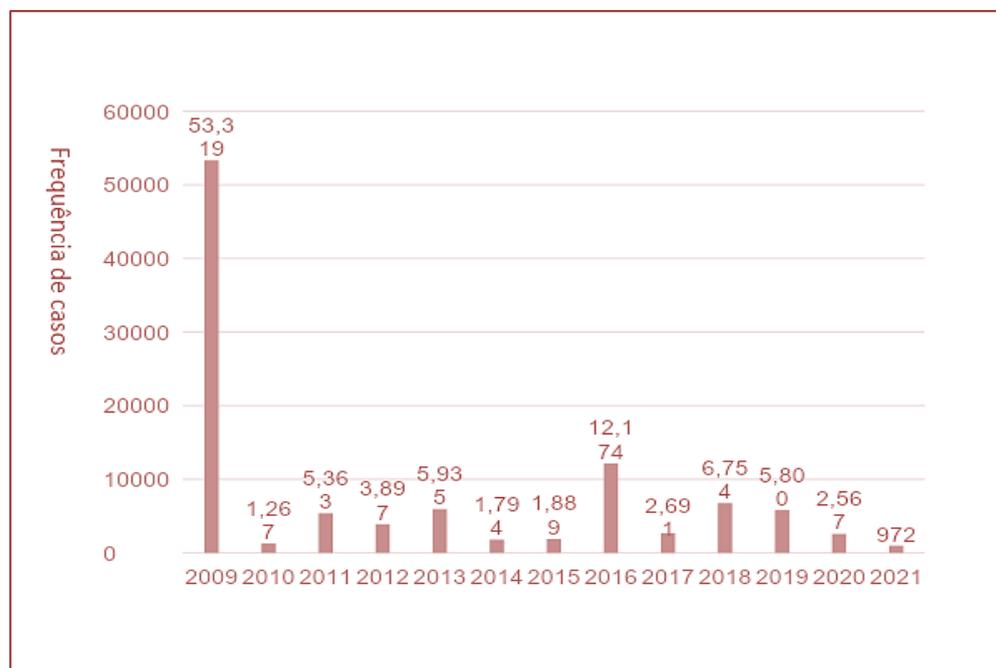
**Tabela 1 - Fases da pandemia**

Períodos de inter pandemia	
Fase 1	Nenhum novo subtipo de vírus de gripe diagnosticado em humanos
Fase 2	Nenhum novo subtipo de vírus de gripe foi descoberto em humanos, mas uma doença, variante animal, ameaça os humanos
Períodos de alerta de pandemia	
Fase 3	Infecção humana com um subtipo novo, mas sem evidência de transmissão de humano para humano
Fase 4	Pequeno(s) foco(s) com transmissão inter-humana ainda com localização limitada
Fase 5	Maior expansão inter-humana, mas ainda restrito a poucas regiões
Fase 6	Transmissão inter-humana sustentada e atingindo mais de duas regiões do globo

Fonte: Organização Mundial da Saúde (OMS), 2009.

Quando a fase 6 da pandemia foi declarada, 30 mil casos já haviam sido notificados em 74 países. A influenza de 2009 tornou-se a primeira pandemia após a adoção do Regulamento Sanitário Internacional (RSI) de 2005 e durou 472 dias, até 10 de agosto de 2010, quando a OMS declarou o fim da pandemia. (COSTA; MERCHAN-HAMANN, 2015). O gráfico abaixo apresenta a média anual de casos por influenza no Brasil entre os anos de 2009 e 2021, cabe destacar que neste último ano os dados correspondem até a SE (semana) 38, ou seja, o dia 25/09/2021, totalizando aproximadamente 104.422 notificações hospitalares pelo vírus no país.

Em virtude da pandemia de influenza A (H1N1), a vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) foi implementada no país em abril de 2009. Neste mesmo ano houve um total de 53.319 casos de SRAG por influenza A (H1N1) (Gráfico 1). Nos anos seguintes, a elevação dos índices de ocorrência do vírus deu-se no período sazonal, ou seja, em épocas do ano com frequência de baixas temperaturas como outono e inverno (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

**Gráfico 1** – Taxa média anual de infecção do vírus Influenza A H1N1 (2000 –2021)

Fonte: Sistema de Informação Sinan Influenza Web, 2021.

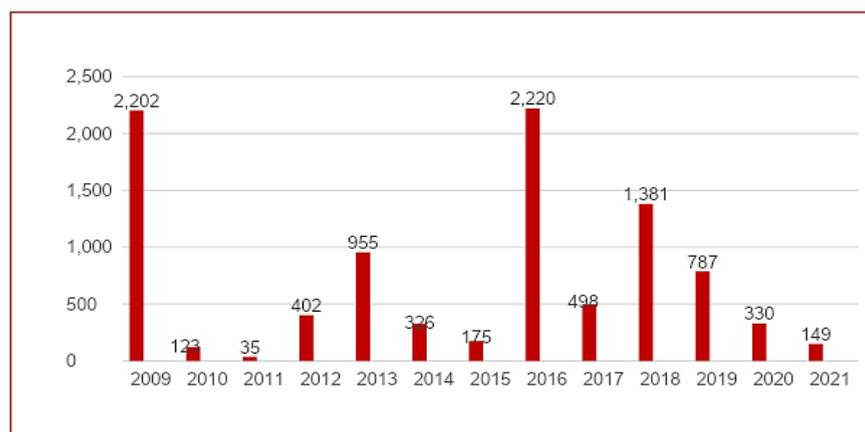
### 3.2.1 ÓBITOS POR H1N1

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde – OMS (2014), uma epidemia sazonal de influenza pode infectar entre 5 a 15% da população, acometendo principalmente menores de 2 anos, idosos e portadores de doenças crônicas. A OMS estima cerca de 3 a 5 milhões de casos graves, com 250 a 500 mil mortes por influenza no mundo anualmente. No primeiro ano da pandemia no Brasil, dos 53.319 casos confirmados de influenza A (H1N1),

2.202 evoluíram para óbito hospitalar (Gráfico 2). Acompanhe no gráfico abaixo a média anual de óbitos por influenza entre o período de 2009 até a SE 38/2021 no Brasil, conforme dados do Sistema de Informação Sinan Influenza Web.

De acordo com a média anual de óbitos hospitalares no Brasil, desde o início da pandemia, cerca de 9.583 pessoas morreram devido ao vírus da influenza. De forma geral, o que se verifica é que crianças com menos de 5 anos e idosos maiores que 65 anos constituem os dois grupos etários de destaque para hospitalização por influenza. As diferenças entre as magnitudes das incidências entre as localidades e períodos em estudo podem ser atribuídas a fatores como o processo de captação dos registros, circulação viral no período, diferentes definições de casos e modelos de vigilância epidemiológica, além dos processos de assistência à saúde. (DESCALZO; et al, 2016)

**Gráfico 2** – Taxa média anual de óbitos causados pelo vírus Influenza A H1N1 (2009–2021)



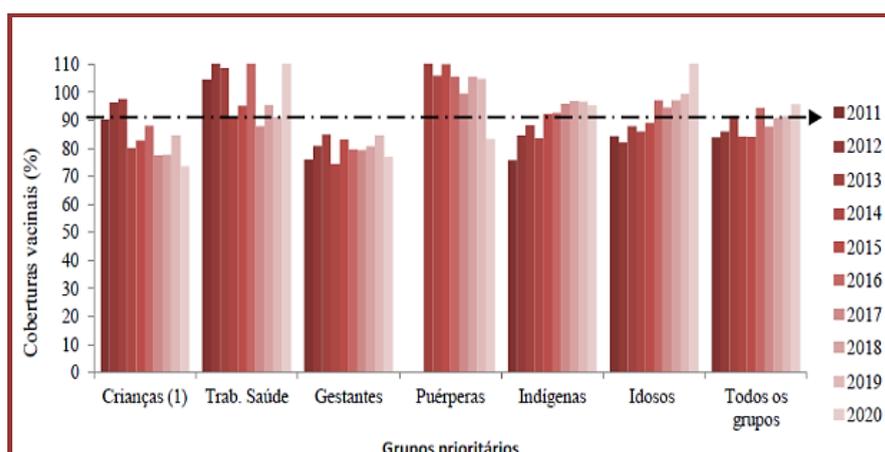
Fonte: Sistema de Informação Sinan Influenza Web, 2021.

### 3.2.2 DESEMPENHO DA CAMPANHA DE VACINAÇÃO PARA INFLUENZA A H1N1

A vacinação contra a influenza é realizada por meio de campanhas anuais desde o ano de 1999, com vistas a diminuir os índices de internações, complicações e mortes na população alvo. O estabelecimento de grupos prioritários para serem atendidos com a cobertura vacinal é uma decisão respaldada em bases técnicas, científicas e logísticas, evidência epidemiológica, eficácia e segurança do produto, somados à garantia da sustentabilidade da estratégia adotada para a vacinação.

Entre 1999 e 2019, novos grupos prioritários foram estabelecidos, e atualmente incluem pessoas de 60 anos ou mais, crianças de 6 meses a menores de 6 anos de idade, trabalhadores da saúde, gestantes, puérperas, indígenas, privados de liberdade, funcionários do sistema prisional, pessoas com comorbidades e outras condições clínicas, professores e forças de segurança e salvamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Confira no gráfico a seguir a média anual de coberturas vacinais, compreendida entre o período de 2011 a 2020, de acordo com os dados do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização – SIPNI.

**Gráfico 3** – Média de coberturas vacinais (2011 – 2020)



Fonte: [www.sipni.datasus.gov.br](http://www.sipni.datasus.gov.br)

Conforme o Ministério da Saúde (2021), as campanhas de vacinação atingem acima da meta nos períodos estabelecidos. A exceção ficou para o grupo de gestantes e crianças (incluindo todos os subgrupos de idade) que embora abaixo da meta de cobertura (80% até 2016 e 90% a partir de 2017), em geral estiveram acima de 75% no período (Gráfico 3).

Cabe destacar que apesar da queda nos indicadores de campanhas de vacinação no decorrer dos anos no grupo de crianças, os dados não estão totalmente de acordo com as comparações do período, uma vez que houve a inclusão de novos grupos de idade em outros momentos.

No que concerne a distribuição de doses da vacina contra a influenza por faixas etárias, os dados mostram oscilação nos 3 primeiros anos para crianças entre 6 meses e 2 anos de idade. Entretanto, chegou a aproximadamente 4 milhões de doses distribuídas por ano, sem comprometer a cobertura vacinal de cada período, que se manteve acima de 90% anualmente. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

É importante ressaltar que a adesão a vacina foi crescente em todos os demais grupos etários, em particular, a partir da inclusão de outros grupos prioritários, como o caso dos professores, adultos entre 50 e 55 anos de idade, que contribuíram, respectivamente com 1,7 milhão e 4,3 milhões de doses representando 8,3% do total de doses em 2020.

Nas faixas etárias de 30 a 39 anos de idade os registros de doses partiram de 1,2 milhão para 7,2 milhões de doses; 40 a 49 anos de idade e o grupo de 50 a 59 anos de idade, evoluiu de 370 mil doses para 10 milhões de doses. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

De acordo com a Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ, até em julho de 2021, quando acontecia a 23ª Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza, ofertada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde – SUS, foram vacinados cerca de 37 milhões de brasileiros. (FIOCRUZ, 2021).

#### **4. CONCLUSÃO**

A influenza, em particular, a influenza A H1N1, tem sido motivo de preocupação mundial, em virtude de sua elevada taxa de transmissibilidade entre os mais diversos países, provocando doenças e mortes em animais e seres humanos. O desenvolvimento das doenças, mais particularmente causadas por vírus, e o domínio científico, bem como a maneira de lidar com o processo saúde-doença traçam a apresentação das estruturas dos serviços voltados a atenção e prevenção. A vigilância da influenza é reflexo da organização da estrutura sanitária brasileira que se encontra em constante processo de construção e reconstrução, em virtude dos momentos e períodos históricos perpassados.

A vigilância em influenza vem se desenvolvendo nos quesitos de diagnóstico laboratorial, maior conhecimento das particularidades do vírus, capacitações e na oferta de vacinação e medicamentos. Contudo, o vírus da influenza tem apresentado ainda muitos impactos na saúde pública, como um elevado índice de contágio, contabilizando 104.422 notificações, das quais 9.583 evoluíram para óbito hospitalar, no Brasil. Assim, é necessário reforçar aspectos referentes a divulgação da informação para a população e profissionais da saúde visando promover conscientização geral para os cuidados de

prevenção e tratamento adequado. Qualificação para os servidores da saúde que atendam ao público com suspeita da doença, bem como melhoria no tratamento de pacientes com influenza. Desse modo, é imperativo que a vigilância do vírus da influenza no país seja constantemente aperfeiçoada e fortalecida no que se refere as ações de prevenção e controle da transmissibilidade e mortalidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] COSTA, L. M. C.; MERCHAN-HAMANN, E. Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários. *Rev Pan-Amaz Saude* 2016; 7(1):11-25. Disponível em: <http://revista.iec.pa.gov.br>. Acesso em 10/10/2021.
- [2] DESCALZO M. A.; et al. Estimating the burden of influenza-associated hospitalizations and deaths in Central America. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2016 Jul [cited 2017 Sep 3];10(4):340–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946216>.
- [3] FIOCRUZ. Fala aê, mestre: o vírus da influenza no Brasil. 2021. Disponível em: <https://www.fiocruzbrasil.fiocruz.br/fala-ae-mestre-o-virus-da-influenza-no-bra-sil/>. Acesso em: 25/10/2021.
- [4] GRECO, D. B.; TUPINAMBÁS, U.; Fonseca, M. Influenza A (H1N1): histórico, estado atual no Brasil e no mundo, perspectivas. *Rev Med, Minas Gerais* 2009; 19(2): 132-139.
- [5] MACHADO, A. A. Infecção pelo Vírus da Influenza A (H1N1) de origem suína: como reconhecer, diagnosticar e prevenir. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(5):00-00. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806)-Acesso: 05/11/2021.
- [6] MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Informe técnico: 23ª Campanha Nacional de Vacinação Contra a Influenza, Brasília, 2021. Disponível em: <http://www.vigilancia.saude.mg.gov.br/index/.php/download/informe-tecnico-23a-campanha-nacional-de-vacinacao-contra-a-influenza-2021>. Acesso em: 10/10/2021.
- [7] MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em saúde no Brasil 2003|2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2019 set [data da citação]; 50(n.esp.):1-154. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Acesso em 10/11/2021.
- [8] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Padrão Global para Vigilância Epidemiológica para Influenza. *Igarss* 2014 [Internet]. 2014 [cited 2017 Aug 25];(1):1–5. Disponível em: [http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO\\_Epidemiological\\_Influenza\\_Surveillance\\_Standards\\_2014.pdf?ua=1](http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf?ua=1)

# Capítulo 19

## *Bactérias resistentes – Staphylococcus aureus*

*Fernando Luis Cunha Oliveira da Silva*

*Francinaldo Alves da Silva*

*Wallace Faustino da Silva*

**Resumo:** As bactérias resistentes são um problema gravíssimo que vem acontecendo nos dias de hoje, o motivo dessas bactérias terem uma resistência aos antibióticos é que, muitas pessoas não tem conhecimentos dos perigos de tomarem um medicamento sem prescrição médica, o que muitas das vezes em vez de ajudar acaba prejudicando. O *Staphylococcus* é uma bactéria gram-positiva patogênica que causa diversas doenças que vão desde as mais simples. Como Acnes, Foliculite, como também as mais graves como endocardite infecciosa, Síndrome de Choque tóxico. Este trabalho tem por objetivo descrever como o *Staphylococcus Aureus* se tomou resistência a antibióticos.

**Palavras Chave:** *Staphylococcus aureus*, Bacteremia, Fatores de Virulência, Resistência a antibióticos, Plantas Medicinais.

## 1. INTRODUÇÃO

O *Staphylococcus Aureus* é uma bactéria que, ao ser observada microscopicamente, tem o formato esférico, pertencente ao grupo dos cocos gram-positivos, muito comum nas fossas nasais e na pele de pessoas saudáveis. A implantação da antimicrobianoterapia na década de 1930, com a aplicação da sulfanilamida, que foi descoberta em 1932 por Gerard Domagk parecia ser o fim das infecções causadas pela a bactéria, mas no final daquela mesma época, começaram a aparecer as primeiras cepas de *S. Aureus* que se tornaram resistentes àquele quimioterápico. Desde então, o *S.Aureus* tem vencido a "batalha", sendo que novas cepas veio a aparecer à cada antibiótico novo que servia como tratamento das doenças provocada pela a bactéria. (SANTOS et al, 2007)

As primeiras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes foram identificadas pouco tempo depois da introdução da penicilina, na década de 1940 (cepas produtoras de penicilinase). Após seis anos, 25% das cepas isoladas em infecções hospitalares já eram resistentes à penicilina. No início da década de 1960, altas prevalência em torno de 85% a 90% foram relatadas em diversos hospitais. A mesma progressão da resistência à penicilina foi observada nas infecções estafilocócicas comunitárias. No ano de 1961, foi relatada a identificação das primeiras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à recém-sintetizada penicilina beta-lactamase estável, precursora do grupo da meticilina e oxacilina. A partir de então, houve um aumento de escala mundial dessas cepas resistentes, conhecidas como MRSA. (ARAUJO et al, 2011)

A colonização do *Staphylococcus Aureus* e a infecção em pacientes hospitalizados constituem um alto risco, principalmente devido a possibilidade de apresentarem múltipla resistência aos antibióticos já tem disponível no comércio. Além disso os *Staphylococcus Aureus* acabam se expressando com diversos fatores de virulência que lhes dão a capacidade se colonizaram de forma rápida e, achando condições adequadas, pode ocorrer disseminação através de diversos tecidos e órgãos do hospedeiro. Embora o risco preciso da seleção de resistência a antibióticos para a saúde não tenha sido definido, não há dúvidas de que é um problema à nível global e extremamente sério. (CÉSAR, Rafael., 2008)

As linhagens de *Staphylococcus aureus* apresentam como característica a capacidade de desenvolver rapidamente resistência a agentes antimicrobianos. O uso extensivo de antibióticos resultou em um aumento na resistência de *S. aureus* em isolados clínicos. Em algumas áreas, mais de 95% das ocorrências de infecções por *S. aureus* são devido a cepas resistentes à penicilina ou ampicilina, e mais de 50% apresentam resistência a meticilina, uma das últimas alternativas para o tratamento de infecções por este organismo. (BALDUINO, Gustavo., 2008)

É importante para o impacto social, porque anualmente mais de 350 mil pessoas são contaminadas por microrganismos, especialmente o *S. Aureus*. E outro fator é que muitos não tem conhecimento sobre a bactéria e não sabem os perigos que ela pode causar, e que muitas pessoas fazem o uso de antibióticos de maneira imprópria e não sabem o motivo pelo qual alguns deles não fazem efeitos, e não sabem dos perigos de toma-los sem prescrição médica. E muitas pessoas são assintomáticos, o que influencia a epidemiologia das infecções causada pela a *S. Aureus*, sendo que, 20% da população apresenta colonização persistente da bactéria. Este trabalho tem como objetivo descrever como o *Staphylococcus aureus* se tornou resistentes a antibióticos mostrando

alternativas que são feitas para amenizar o combate da bactéria na saúde humana.

## 2. METODOLOGIA

Este artigo, em caráter de revisão bibliográfica, tem como natureza as pesquisas sobre a Resistência do *Staphylococcus Aureus*, e foi realizada de maneira virtual, nas plataformas PubMed e SciELO. Para as pesquisas serem realizadas, as palavras chaves utilizadas foram: *Staphylococcus aureus*, Bacteremia, Fatores de Virulência, Resistência a antibióticos e Plantas Medicinais. Os critérios para a inclusão de artigos foram: títulos e resumos, artigos publicados nos últimos 5 anos e artigos que tenham correlação com o tema central. Serão excluídos artigos duplicados, artigos acima de 5 anos de publicação e artigos que fujam do tema central.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante do título escolhido, há uma série de artigos no qual pesquisadores concentram-se em encontrar uma solução permanente de interromper os impactos causados pelo *Staphylococcus aureus*. Após serem realizadas todas as pesquisas nas plataformas com as palavras chaves, temos os seguintes resultados parciais: dos 500 artigos encontrados no PubMed e após os critérios adotados, 21 artigos serão utilizados neste trabalho e dos 308 artigos encontrados na plataforma SciELO, 2 serão selecionados após os critérios aplicados. No total, 23 artigos irão ser utilizados neste trabalho como fonte de informações.

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria gram-positiva que pode provocar diversas doenças que vão desde as mais simples até as mais graves, o que leva a risco de vida, como no caso a bacteremia. O micro-organismo está entre os mais conhecidos como causador de infecções na corrente sanguínea, com a taxa de mortalidade de 30 dias, levando em conta valores percentuais de 20. (TAM Kayan, Keenan A. Lacey and Victor J. Torres, 30 de julho de 2020). O *S.aureus* é o micro-organismo com a segunda colocação como o patógeno mais corriqueiro reconhecido como causador de complicações na corrente sanguínea. As implicações de pacientes com bacteremia por *Staphylococcus aureus* (SAB) complicado de estágio inicial são de caráter extremamente essencial, mas de difícil identificação. (LAMBREGTS Merel M. C., Eva B. D. Molendijk, and Mark G. J. de Boer, 2020)

Complicações como infecção metastática e Endocardite, provocadas pela bacteremia por *Staphylococcus aureus*, há sempre um agravamento de Morbidade e a taxa de mortalidade sempre se encontra no topo. Para SAB complicado, é aconselhável fazer uma orientação de dosagens mais altas de antibióticos e uma terapia intravenosa com duração mais tardia (cerca de 4 a 6 semanas). (LAMBREGTS Merel M. C., Eva B. D. Molendijk, and Mark G. J. de Boer, 2020). Além desse processo, para pessoas que são diagnosticadas com bacteremia por *Staphylococcus aureus*, na maioria das vezes é recomendável o uso de tratamento específico, como a substituição da valvar, em caso de endocardite, ou drenagem cirúrgica de abscessos de pele e partes moles. (LAMBREGTS Merel M. C., Eva B. D. Molendijk, and Mark G. J. de Boer, 2020)

A *S. aureus* tem sua apresentação clínica da bacteremia de forma heterogênea. Muitos pacientes, quando apresentam a infecção por *Staphylococcus aureus* na corrente sanguínea, apresentam a bacteremia não complicada, já outros, mostram infecções metastáticas, atingindo vários órgãos, o que aumenta o uso de terapia antibiótica no paciente, e na maioria dos casos leva à um prognóstico indesejado por conta do papel crítico das sequelas. (KIM Nak-Hyun, Ji Yeon Sung, and Hong Bin Kim, 2020). Vários fatores de risco que acabam atingido o prognóstico em bacteremia por *Staphylococcus aureus* foram reconhecidos, foram inclusos nesses fatores: a presença de comorbidades; idade avançada; estado imunológico subjacente; fonte do processo infeccioso e gravidade da infecção no momento da apresentação. (KIM Nak-Hyun, Ji Yeon Sung, and Hong Bin Kim, 2020)

Há também um importante desempenho no conhecimento de padrões moleculares ligado a patógenos na parede das células bacterianas e nas vias ativas de sinalização intracelular, desencadeadas pelos receptores Toll-like (TLRs), que são receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) nas membranas das células fagocíticas. O TLR2 está ligado à identificação de ácidos lipoteicóico, lipoproteínas e peptidoglicano estafilocócicos. (KIM Nak-Hyun, Ji Yeon Sung, and Hong Bin Kim, 2020)

Em grande escala da variedade no meio do hospedeiro de bacteremia por *Staphylococcus aureus* foram feitos estudos genomicamente, pois são, importantes para entender como a bactéria se acomoda para que se torne persistente, e com isso, apurar o manejo de SAB em relação ao seu papel genômico. (GIULIERI Stefano G., Sarah L. Baines and Benjamin P. Howden, 2018). Foi utilizado o sequenciamento do genoma por completo à uma abundância sequência de isolamentos, que foram fornecidos por pacientes portadores de SAB para entender, geneticamente, a diversidade de bacteremia por *Staphylococcus aureus* com mais clareza. (GIULIERI Stefano G., Sarah L. Baines and Benjamin P. Howden, 2018)

A patogenicidade do *Staphylococcus aureus* é um processo complexo e sofisticado que envolve exotoxinas, enzimas e adesinas de proteínas de superfície. A expressão dos fatores de virulência da bactéria é regulada por três reguladores globais: agr, sarA e sae; ambos têm potencial para garantir que patógeno irá provocar infecção em diferentes ambientes. (Liu e Sun, 2020)

Quando o *Staphylococcus aureus* invade o hospedeiro, ele começa a produzir fatores de virulência que promovem a manipulação do sistema imunológico para garantir sua permanência no hospedeiro. Os fatores de virulência incluem as exotoxinas, que representam cerca de 10% do secretoma total do *S. aureus*. As exotoxinas são divididas em: citotoxinas, superantígenos e enzimas citotóxicas. (Jenul e Horswill, 2019)

As citotoxinas atuam na membrana das células hospedeiras e promovem a lise das mesmas, além de promover inflamação. Os superantígenos regulam a produção massiva de citocinas que promovem a proliferação de linfócitos B e linfócitos T. Por fim, às enzimas citotóxicas danificam as células em mamíferos. Essas exotoxinas juntas modulam o sistema imunológico para a segregação da sua bactéria. (Jenul e Horswill, 2019). Vale destacar que, quando microrganismos invadem a barreira epitelial, células de defesa são recrutadas para o local da lesão, e uma dessas células é o neutrófilo, que é uma das primeiras células a chegar no local lesionado. O *Staphylococcus aureus* possui mecanismos para burlar a ativação, priming, quimiotaxia e a adesão maior de neutrófilos, o que lhe gera condições para invadir o organismo. (Guerra et al, 2017)

Durante uma infecção de *Staphylococcus aureus*, as células hospedeiras e a bactéria competem por obtenção de nutrientes e remodelam seu metabolismo para a sobrevivência, e isso determina o curso da infecção. Nessa competição, não teremos apenas uma maior produção de adenosina trifosfato (ATP), mas também irá ativar fatores de resposta antimicrobiana para eventual eliminação do microrganismo. (Lung e Prince, 2020). Quando a resposta imunológica é extremamente elevada, leva ao surgimento os mutantes bacterianos para cronicidade. Esses mutantes adaptados ao hospedeiro conseguem realizar mudanças nas expressões de seus genes envolvidos no metabolismo ou na formação de biofilme. O *Staphylococcus aureus* adaptado ao hospedeiro pode religar ou se aproveitar das atividades metabólicas das células imunes para causar infecção persistente. (Lung e Prince, 2020)

A era moderna dos antibióticos começou com a descoberta da penicilina por Sir Alexander Fleming. Muitas doenças infecciosas tornaram-se tratáveis com antibióticos, incluindo aquelas causadas por *S. aureus*. (Will A McGuinness, 2017). O desenvolvimento mais preocupante de resistência ocorre nos estafilococos, uma das causas mais comuns de infecções hematogênicas hospitalares, com muitas cepas que agora são resistentes a quase todos os antibióticos atualmente disponíveis. Além da resistência a alguns  $\beta$ -lactâmicos através da produção de  $\beta$ -lactamase e de uma proteína de ligação  $\beta$ -lactâmica adicional, que também os torna resistentes a meticilina, o *S. aureus* também pode manifestar resistência a outros antibióticos. (Lowy et al., 2016)

### **Vancomicina**

A Vancomicina há muito tempo é considerada a melhor droga para o tratamento de infecção grave por MRSA, incluindo HA-MRSA e CA-MRSA, que pode causar infecções invasivas graves, como pneumonia e sepse. Verificou-se que o mecanismo de resistência da vancomicina é principalmente a ligação específica do vancomictio à parede celular bacteriana por meio de pequenos peptídeos precursores de peptidoglicano, que são terminados com D-alanil-D- alanina; esta ligação inibe o alongamento e a reticulação de peptidoglicanos da parede celular bacteriana, reprimindo assim a síntese da parede celular e, por fim, levando à morte bacteriana. (Yunlei Guo, Guanghui Song , Meiling Sun et al., 2020)

### **Daptomicina**

A daptomicina é uma droga lipopeptídica ciclizada que é extraída do caldo de fermentação de *Streptomyces roseosporus*. Devido ao seu mecanismo de ação único, a daptomicina não tem resistência cruzada com outros antibióticos e pode ser usada para tratar infecções dos tecidos moles da pele e infecções da corrente sanguínea causadas por MRSA, mas não pneumonia induzida pôr a MRSA porque sua atividade pode ser suprimida pelo surfactante alveolar. (Yunlei Guo, Guanghui Song , Meiling Sun et al., 2020)

## Linezolida

É usado principalmente para controlar infecções sistêmicas causadas por *Enterobacter faecium* resistente à vancomicina, como sepse e pneumonia. Linezolida pode se ligar ao local 23S do RNA ribossômico na subunidade 50S em bactérias, inibindo as subunidades ribossômicas 50S e 30S e prevenindo a formação do complexo de iniciação 70S, interferindo assim na síntese de proteínas. Este mecanismo de ação exclusivo elimina a resistência cruzada entre a linezolida e outros antibióticos. Foi relatado que a taxa de sobrevivência e a taxa de cura clínica de pacientes com infecção por MRSA tratados com linezolida foram significativamente maiores do que aqueles tratados com vancomicina. (Yunlei Guo, Guanghui Song, Meiling Sun et al., 2020)

As cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina surgiram logo após a introdução do antibiótico no início da década de 1940. Eles expressaram uma  $\beta$ -lactamase que hidrolisou a ligação  $\beta$ -lactama crítica e destruiu a atividade antibacteriana da droga. As substituições da cadeia aminoácido natural da penicilina por porções mais volumosas criaram variantes semissintéticas que não eram substratos para  $\beta$ -lactamase. A meticilina foi a primeira, mas tinha a desvantagem de ser ácido lábil. Foi substituído pelo ácido estável isoxazolyl penicilina oxacilina. Logo após a introdução de resistência à meticilina a ele foi detectado e o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) permaneceu. (Walsh et al., 2016)

Os Antibióticos Naturais são importantes para recursos alimentares e medicinais e também serve como fontes de descoberta e combate de bactérias resistentes como o *S.aureus*, Alguns principais utilizados no combate da bactéria e que são muito utilizados em estudos contra bactérias resistentes. (Shuai-Cheng et al., 2019). O sesquiterpeno (+) -nootkatone está presente nos óleos essenciais dos cedros amarelos do Alasca, em algumas ervas e na toranja. Foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) como um agente aromatizante em alimentos e bebidas com sabor cítrico. (GUZZO Francesca, Monica Scognamiglio and Brigida D'Abrosca, 2020)

Os diterpenos, salvipisona e etiopinona, isolados de raízes cabeludas de *Salvia sclarea*, mostraram atividade contra *S. aureus* resistente à meticilina. Eles reduziram a resistência ao antibiótico oxacilina e causaram uma redução da biomassa do biofilme, bem como a ruptura da estrutura do biofilme. (GUZZO Francesca, Monica Scognamiglio and Brigida D'Abrosca, 2020). O triterpeno celestrol demonstrou inibir a formação de biofilme e possuir atividade antimicrobiana contra *S. aureus* ATCC 29,213 (uma cepa de referência de *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA)) e um isolado clínico de *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). (GUZZO Francesca, Monica Scognamiglio and Brigida D'Abrosca, 2020)

Ácido ursólico foi ativo contra a formação de biofilme por *S. aureus* subsp. *aureus* COL, uma cepa de MRSA, resistente a vários antibióticos, incluindo penicilina e tetraciclina. A análise do transcriptoma baseada em RNA-Seq mostrou que o ácido ursólico reduz o metabolismo de alguns aminoácidos e a expressão de adesinas. (GUZZO Francesca, Monica Scognamiglio and Brigida D'Abrosca, 2020)

*M. A oleifera* é uma planta medicinal, rica em compostos bioativos e utilizada no tratamento de certas doenças. *M. oleifera* inibe bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo *Staphylococcus Aureus*. Seus extratos contêm alcalóides, esteróides, triterpenos, flavinóides, polifenóis com atividade antibacteriana. Além disso, *M. oleifera* tem vários peptídeos com atividades antimicrobianas. (ENAN Gamal, Abdul-Raouf Al-

Mohammadi and Nashawa El-Gazzar, 2020)

#### 4. CONCLUSÃO

Os microrganismos, de maneira geral, são seres vivos cuja sua importância para estudos é de extrema necessidade. Muito antigamente, com a carência de conhecimentos sobre esses seres de sua maioria microscópica, diversas pessoas foram a óbitos e as pessoas não sabiam o porquê disso. Hoje em dia, com o avanço da ciência e também da medicina, temos conhecimentos desses "pequenos assassinos" que, de tão pequenos, se tornam praticamente invisíveis, tornando-os estrategicamente letais para a saúde Humana. O *Staphylococcus aureus* é sem dúvida um dos microrganismos mais perigosos de todos, e, desde sua descoberta, cientistas e estudiosos veem tentando encontrar um meio para que sua resistência à antibióticos sejam finalmente vencidas de forma permanente. Que no futuro possa existir mais tratamento que sejam permanentes eficazes para o combate desse ser tão minúsculo, mas ao mesmo tempo tão mortal.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Gustavo Balduino Leite. Análise de Portadores Assintomáticos de *Staphylococcus aureus*, 2008
- [2] Rafael César Bolleli Faria. Resistência a Antimicrobianos em *Staphylococcus Aureus*, Pg 6-7, 2008.
- [3] André Luis dos Santos, Dilvani Oliveira Santos, Cícero Carlos de Freitas, Bruno Leal Alves Ferreira, Ilídio F. Afonso, Carlos Rangel Rodrigues, and Helena C. Castro. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar, 2007
- [4] Juliënne Martins Araújo, Marcia Galdino, and Sandra Mara Amaral. Mrsa de origem comunitária. Residência Pediátrica. Rio de Janeiro. Vol1n2. p.39-40. 2011
- [5] Kayan Tam, Keenan A. Lacey, and Victor J. Torres. Targeting leukocidin-mediated immune evasion protects mice from *Staphylococcus aureus* bacteremia, 2020.
- [6] Stefano G. Giulieri, Sarah L. Baines, and Benjamin P. Howden. Genomic exploration of sequential clinical isolates reveals a distinctive molecular signature of persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia, 2018.
- [7] Nak-Hyun Kim, Ji Yeon Sung, and Hong Bin Kim. Toll-like receptor 2 downregulation and cytokine dysregulation predict mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia, 2020.
- [8] Merel M. C. Lambregts, Eva B. D. Molendijk, and Mark G. J. de Boer. Early differentiation between uncomplicated and complicated *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Potential value and limitations of a clinical risk score, 2020.
- [9] Christian Jenul, Alexander R. Horswill. Regulation of *Staphylococcus aureus* virulence, 2019.

- [10] Banghui Liu, Baolin Sun. Rsp promotes the transcription of virulence factors in an agr-independent manner in *Staphylococcus aureus*, 2020.
- [11] Tania Wong, Fok Lung. Consequences of Metabolic Interactions during *Staphylococcus aureus* Infection, 2020.
- [12] Fermin E. Guerra, Timothe R. Borgogna. Epic Imunne Battles of History: Neutrophils vs. *Staphylococcus aureus*, 2017.
- [13] Will A. McGuinness, Natalia Malachowa, and Frank R. DeLeo. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*, 2017.
- [14] Yunlei Guo, Guanghui Song , Meiling Sun, Juan Wang e Yi Wang. Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*, 2020.
- [15] Jakob Haaber, José R. Penadés, Hanne Ingmer. Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*, 2017.
- [16] Martin Vestergaard, Dorte Frees, and Hanne Ingmer. Antibiotic Resistance and the MRSA Problem, 2021.
- [17] Yanna Maab and Tian Dingab. Stress tolerance of *Staphylococcus aureus* with different antibiotic resistance profiles, 2019.
- [18] Jhieh-Hang Jiang, Md Saruar Bhuiyan and Anton Y. Peleg. Antibiotic resistance and host immune evasion in *Staphylococcus aureus* mediated by a metabolic adaptation, 2019.
- [19] Joseph John Jr. The treatment of resistant staphylococcal infections, 2020.
- [20] Jiafeng Liu, Orit Gefen, Irine Roninmaskit and Nathalie Q. Balaban. Effect of tolerance on the evolution of antibiotic resistance under drug combinations, 2020.
- [21] Erum Hanif et al. Pak J Pharm Sci. Evaluation of antibiotic resistance pattern in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, 2019.
- [22] Francesca Guzzo, Monica Scognamiglio and Brigida D'Abrosca, Plant Derived Natural Products against *Pseudomonas Aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*: Antibiofilm Activity and Molecular Mechanisms, 2020.
- [23] Gamal Enan, Abdul-Raouf Al-Mohammadi and Nashawa El-Gazzar, Inhibition of *Staphylococcus aureus* LC 554891 by *Moringa oleifera* Seed Extract either Singly or in Combination with Antibiotics, 2020.

# Capítulo 20

## *Anemia megaloblástica associada a pacientes submetidos à gastrectomia*

*Karen Liara Moya de Souza*

*Maria Julia da Silva Aguiar*

**Resumo:** A gastrectomia constitui-se pela retirada parcial ou total do estômago, refazendo o trânsito gastrointestinal através de anastomose com o duodeno (Billroth I - BI) ou jejuno (Billroth II - BII). Uma das deficiências é a necessidade de suplementação da vitamina B12, devido a retirada da mucosa gástrica responsável pela produção do Fator Intrínseco (FI), que se liga à vitamina B12 para que assim ocorra sua absorção no intestino. Na anemia ocorrem alterações na quantidade ou características da hemoglobina presente nos eritrócitos, ou por alterações no tamanho dos eritrócitos circulantes. Processos megaloblásticos são caracterizados pelo VCM elevado, presença de macro-ovalócitos, hipersegmentação dos neutrófilos e inclusões eritrocitárias, sobretudo pontilhado basófilo e corpúsculo de Howell-Jolly visualizadas em extensões sanguíneas. Além das alterações morfológicas do hemograma e mielograma, outros exames se fazem necessários para o diagnóstico laboratorial como dosagem de cobalamina sérica, dosagem de folato sérico e/ou eritrocitário, dosagem de metilmalonato e dosagem de homocisteína.

**Palavras-chave:** Anemia Megaloblástica, Gastrectomia, Vitamina B12, Diagnóstico Laboratorial.

## 1. INTRODUÇÃO

A gastrectomia constitui-se pela retirada parcial ou total do estômago, refazendo o trânsito gastrointestinal através de anastomose com o duodeno (Billroth I - BI) ou jejuno (Billroth II - BII). O estômago é um dos principais órgãos responsáveis por digerir os alimentos através da liberação de substâncias e dos movimentos peristálticos e cumprir papel de reservatório de alimentos sofrendo alterações de tamanho em partículas menores através da digestão (BERTO, BURINI; 2001).

Após a gastrectomia o paciente deve tomar algumas precauções para ter uma vida saudável, sendo necessário acompanhamento nutricional adequado, assim o organismo pode se acostumar com a sua nova condição. Uma das deficiências é a necessidade de suplementação da vitamina B12, devido a retirada da mucosa gástrica responsável pela produção do Fator Intrínseco (FI), que se liga à B12 para que ocorra sua absorção no intestino. Sem esta absorção pode ocasionar-se uma anemia megaloblástica (BERTO et al., 2002).

Anemia é um problema de saúde comum, e de acordo com a OMS mais de 2 milhões de pessoas no mundo são anêmicas. Nas últimas duas décadas, as anemias carenciais, comparadas com outros déficits nutricionais, em especial a ferropênica, passou a ser reconhecida como a carência nutricional de maior prevalência no mundo (FILHO et al., 2008).

Anemia é um quadro clínico que se dá no organismo pela diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina ou da concentração de hemácias no sangue. O paciente apresenta valores abaixo dos de referência, os quais variam conforme a idade, sexo ou localização geográfica. Na anemia ocorrem alterações na quantidade ou características da hemoglobina presente nos eritrócitos, ou por alterações no tamanho dos eritrócitos circulantes (FAILACE, 2009). Diversos fatores são causadores de anemia: doenças hereditárias, deficiências nutricionais como deficiência de ferro, vitamina B12 e ácido fólico, hemorragia, infecções, doenças crônicas e neoplasias (HOLCOMB, 2001).

As anemias podem ser classificadas em aguda ou crônica, ocasionadas por perda de sangue; quando a taxa de destruição supera a capacidade de produção da medula óssea classifica-se como anemia por excesso de destruição; decorrente da falta de produção dos eritrócitos, podendo destacar a carência de ferro, vitamina B12 e ácido fólico (DE SANTIS, 2019).

Outra classe de anemia, e foco deste estudo, é a anemia megaloblástica. Sua prevalência é muito frequente entre gestantes, lactentes, crianças abaixo da linha de pobreza, idosos e indivíduos com deficiência de fator intrínseco (MATEO DE SÁ, 2017). A anemia megaloblástica representa a principal anemia macrocítica e resulta da deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico (FAILACE, 2009). Processos megaloblásticos são caracterizados pelo VCM elevado, presença de macro-ovalócitos, hipersegmentação dos neutrófilos e inclusões eritrocitárias, sobretudo pontilhado basófilo e corpúsculo de Howell-Jolly visualizadas em extensões sanguíneas (SANTOS, 2013).

Os sinais e sintomas da anemia megaloblástica incluem perda de apetite, dores abdominais, enjoos, diarreia, desenvolvimento de úlceras dolorosas na boca e na faringe, palidez, perda de cabelo, cansaço, perda de energia, glossite, sensação de boca e língua doloridas, e durante a gestação, pode provocar partos prematuros e/ou a má formação

do feto, e em crianças, o seu desenvolvimento e crescimento pode ser retardado e a puberdade pode ser atrasada (SANTOS, 2013).

Além das alterações morfológicas do hemograma e mielograma, outros exames se fazem necessários para o diagnóstico laboratorial como: dosagem de cobalamina sérica, dosagem de folato sérico e/ou eritrocitário, dosagem de metilmalonato e dosagem de homocisteína (HAMERSCHLAK, 2010).

Pacientes submetidos à Gastrectomia, após intervenção cirúrgica podem apresentar um quadro de Anemia Megaloblástica pela deficiência de vitamina B12 devido a retirada da mucosa gástrica. Em consequência às elevadas complicações desse procedimento cirúrgico, e as condições clínicas e nutricionais dos pacientes comprometidas, tem-se a necessidade de mais estudos buscando entender a associação deste procedimento com as anemias carenciais.

Este trabalho tem como objetivo descrever anemia megaloblástica em pacientes submetidos à gastrectomia, bem como os fatores agravantes que resultam em um quadro anêmico, seus diagnósticos laboratoriais, conceituar sobre o procedimento da gastrectomia e anemia megaloblástica, explicar a associação entre gastrectomia e anemia megaloblástica e descrever os diagnósticos laboratoriais da anemia megaloblástica.

## **2. METODOLOGIA**

A presente pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica descritiva sobre Anemia Megaloblástica associada a pacientes submetidos à Gastrectomia, buscando conceituar anemia megaloblástica e o procedimento da gastrectomia, explicar a associação entre as mesmas e descrever os diagnósticos laboratoriais da anemia megaloblástica. Para isto, foi realizada ampla pesquisa nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine, Bethesda, MD) e SciELO (Scientific Electronic Library Online), sendo inclusos na revisão artigos e livros que abordavam a patologia, epidemiologia e diagnóstico da Anemia Megaloblástica e Gastrectomia. Os descritores utilizados para as buscas dos materiais foram: anemia megaloblástica, gastrectomia, vitamina B12 e diagnóstico laboratorial. Não houve critério de exclusão relacionado à época das publicações, tendo em vista a necessidade de análise histórica sobre Anemia Megaloblástica e a Gastrectomia.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 HEMATOPOIESE**

A hematopoiese fundamenta-se no processo de divisão, diferenciação e maturação celular, e é responsável pela produção das células sanguíneas (FAILACE, 2009). A medula óssea é o sítio hematopoiético mais importante a partir do 6º mês de vida intrauterina e, durante a infância e vida adulta, é a única capaz de produzir novas células sanguíneas. As células em desenvolvimento localizam-se fora dos seios da medula óssea, as maduras são dispensadas nos espaços sinusais e na microcirculação medular, sendo então liberadas na circulação geral (HOFFBRAND, 2013). A medula óssea é composta por um estroma complexo formado por uma rede de células tronco

mesenquimais, adipócitos, fibroblastos, osteoblastos, células endoteliais, macrófagos, exerce função de secretar moléculas extracelulares para formar uma matriz extracelular, além de secretam vários fatores de crescimentos necessários para a sobrevivência da célula-tronco (HOFFBRAND, 2018).

Os fatores de crescimento hematopoiético são hormônios do grupo das glicoproteínas que tem como função regular a proliferação e diferenciação das células progenitoras hematopoiéticas e a função das células sanguíneas maduras. Esses fatores podem agir nos locais em que são gerados através de contato direto entre células ou podendo circular no plasma. Eles podem causar não apenas proliferação celular, mas também estimular maturação, diferenciação, prevenir apoptose e influenciar as funções de células maduras (HOFFBRAND, 2018).

Os fatores de crescimento hematopoiéticos que agem nas células estromais são IL-1 e TNF; nas células-tronco pluripotentes agem SCF, FLT3-L e VEGF; em células progenitoras multipotentes são IL-3, GM-CSF, IL-6, G-CSF e Trombopoetina; e as células progenitoras comprometidas tem ação do G-CSF, M-CSF, IL-5, Eritropoetina e Trombopoetina (HOFFBRAND, 2018). Os FCHs partem de dois princípios: promiscuidade e redundância. Caracteriza-se como promiscuidade quando é observado que um mesmo fator de crescimento hematopoiético pode atuar em mais de um tipo de célula hematopoiética. Redundância é quando mais de um fator pode atuar em uma única célula hematopoiética (DEL GIGLIO, 2007). Uma hematopoiese ineficiente afeta todas as linhagens celulares, em particular os eritrócitos, desencadeando assim um possível quadro anêmico (HOFFBRAND, 2013).

### 3.2 ANEMIA

A anemia é um estado patológico onde ocorre a diminuição da massa eritrocitária e hemoglobina, ocasionando uma baixa da oxigenação tecidual. Como consequência dessa diminuição na oxigenação, diversos tecidos e áreas do corpo são afetados. Pode-se observar diversas condições em que as hemácias são formadas com uma aparência deformada ou não se formam por completo, podendo assim não ter eficácia em seu funcionamento (DE SANTIS, 2019). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), define-se anemia a partir da concentração de hemoglobina inferior a 11g/dL para crianças de 6 meses a 6 anos, 12g/dL de 6 a 12 anos, 13g/dL para homens adultos, 12g/dL para mulheres adultas e 11g/dL para gestantes. Além da idade, sexo e altitude, outros fatores também podem contribuir para a alteração dos níveis de hemoglobina como o tabagismo e o índice de massa corporal (FAILACE, 2015).

Diversos fatores podem ser causadores de anemia, tais como doenças hereditárias, deficiências nutricionais como deficiência de ferro, vitamina B12 e ácido fólico, hemorragias, infecções, doenças crônicas e neoplasias (HOLCOMB, 2001). As anemias podem ser classificadas em aguda ou crônica, ocasionadas por perda de sangue; quando a taxa de destruição supera a capacidade de produção da medula óssea classifica-se como anemia por excesso de destruição; e decorrente da falta de produção dos eritrócitos, podendo destacar a carência de ferro, vitamina B12 e ácido fólico (DE SANTIS, 2019).

As manifestações clínicas da anemia dependem da velocidade de instalação, etiologia, gravidade e de eventuais comorbidades. As queixas mais comuns são astenia,

dispneia e palpitações principalmente aos esforços. Também são comuns queixas de tontura, cefaleia e zumbidos. Queixas específicas podem ocorrer em diferentes tipos de anemia, por exemplo a perda de apetite na anemia ferropriva (DE SANTIS, 2019).

### 3.3 ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

As anemias megaloblásticas são originadas por defeitos na síntese do DNA, provocando assim anormalidades hematológicas da medula óssea e do sangue periférico. Duas vitaminas são fatores necessários para que ocorra a síntese normal do DNA e da hematopoiese, sendo elas vitamina B12 e ácido fólico. Uma má absorção de um desses fatores resulta em uma deficiência onde as hemácias ficam impossibilitadas de produzir DNA (OLIVEIRA, 2009). A classificação morfológica da anemia megaloblástica é baseada pelos índices hematimétricos, o volume corpuscular médio - VCM e hemoglobina corpuscular média - HCM (CANÇADO, 2007). Nas anemias causa pela deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico, o VCM é superior a 110fL e não apresenta reticulocitose, caracterizando assim anemia megaloblástica. (NAVARRO, PAZ; 2005)

A vitamina B12 faz parte de uma família de compostos denominados de cobalaminas. É caracterizada como hidrossolúvel, sintetizada por microrganismos presentes em produtos de origem animal, principalmente em carnes, ovos e leite. Essa vitamina é estocada primariamente no fígado, ingerida e liberada dos alimentos pela digestão do estômago onde associa-se ao ligante R gástrico. A vitamina B12 é liberada das proteínas que estão ligadas aos alimentos, combinadas a uma glicoproteína produzida pelas células parietais da mucosa gástrica denominada Fator Intrínseco. O complexo B12-FI é captado por receptores que são específicos da mucosa de íleo, nas quais a cobalamina se separa do fator intrínseco e se liga à transcobalamina II. A transcobalamina é transportada pelo plasma para se ligar aos receptores celulares. já a cobalamina será metabolizada ainda no meio intracelular (PANIZ et al., 2005).

O ácido fólico é a vitamina B9 do complexo B que é encontrada nos alimentos na forma de ácido poliglutamato. O ácido fólico é um constituinte normal dos vegetais verdes, peixes, do fígado e de outras carnes. Para o glutamato presente nos alimentos ser absorvido, antes deve ser convertido a monoglutamato por meio da ação de enzimas pteroioliglutâmato e hidrolase dependente de zinco presentes na membrana da borda em escovas jejunal. O ácido fólico funciona como coenzima em várias reações celulares fundamentais, da mesma maneira a vitamina B12 (NEKEL, 2013).

As principais manifestações clínicas da anemia megaloblástica são: perda de apetite, icterícia leve, glossite, dores abdominais, enjoo, diarreia, púrpura, queda de cabelo, cansaço, desenvolvimento de úlceras dolorosas na boca e faringe, durante a gravidez pode ocasionar em parto prematuro ou má formação congênita do feto, nas crianças o crescimento pode ser lento e a puberdade atrasada (HOFFBRAND, 2018).

### 3.4 GASTRECTOMIA

A gastrectomia é um procedimento cirúrgico que corresponde à retirada total ou parcial do estômago, de um avental de gordura preso ao estômago chamado epiplon e dos linfonodos ao seu redor, refazendo o trânsito gastrointestinal através de anastomose com duodeno (Billroth I – BI) ou jejuno (Billroth II – BII). Após o término do

procedimento, é colocado um dreno próximo à área em que foi feita a intervenção cirúrgica (BERTO, BURINI; 2001).

Podem existir complicações e riscos após o procedimento, destacando-se trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar, sangramento, pancreatite aguda, fístula pancreática, vazamento na anastomose gastrojejunal, diarreia, perda de peso, obstrução gastrointestinal, hemorragia digestiva, embolia pulmonar, lesões de órgãos adjacentes, hérnia incisional, infecção da ferida operatória, derrame pleural, náuseas e vômitos (ALVES et al., 2011). Devido a remoção do antro (porção inferior do estômago) onde o alimento é misturado com o suco gástrico, ocorre a diminuição na produção de gastrina, baixa secreção de ácido clorídrico (HCl) e fator intrínseco, e redução do estímulo para secreção de pepsina (BERTO, BURINI; 2001).

### **3.5 GASTRECTOMIA E ANEMIA MEGALOBLÁSTICA**

Um bom estado nutricional necessita da disponibilidade de todos os nutrientes e das suas quantidades adequadas às necessidades do corpo. Para que o organismo possa receber esses nutrientes é importante que os alimentos passem pelas etapas de ingestão, digestão e absorção normalmente. Nesse caso, o tubo digestivo é fundamental. Dentre os órgãos que compõem o tubo digestivo, o estômago exerce função de reservatório alimentar. O alimento é processado no estômago automaticamente por mistura e formação do quimo, e quimicamente pela secreção de pepsina, ácido clorídrico e fator intrínseco. Qualquer modificação nas funções do estômago pode levar a falhas no processo de digestão, prejudicando assim a absorção dos nutrientes. Logo, a função digestiva do estômago e todo processo de absorção ficam diminuídas devido a gastrectomia (BERTO, BURINI; 2001).

Os pacientes gastrectomizados podem desenvolver com o passar do tempo anemia resultante da ressecção gástrica, podendo ser ferropênica ou megaloblástica. Sendo foco desse estudo, a anemia megaloblástica é decorrente da remoção da mucosa gástrica que é responsável pelo fator intrínseco e exerce função de absorver a vitamina B12 no íleo terminal, ocasionando assim processos megaloblásticos (BERTO, BURINI; 2001).

### **3.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

Para o diagnóstico da anemia megaloblástica é necessário observar as alterações morfológicas, características no sangue periférico e medula óssea (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI; 2001). Com exceção das alterações morfológicas comuns do hemograma e mielograma, é necessário exames como dosagem de cobalamina sérica, dosagem de folato sérico ou eritrocitário, dosagem de metilmalonato urinário (com valor elevado na deficiência de vitamina B12) e dosagem de homocisteína (VALDEZ, BENETTI e SÁNCHEZ, 2008).

Para classificar a deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico no organismo, as dosagens de vitamina B12 sérica, folato sérico e folato eritrocitário são indispensáveis. A cobalamina sérica apresenta-se em níveis baixos quando se tem anemia megaloblástica causada por deficiência de vitamina B12. Pode-se observar o folato sérico e o eritrocitário em níveis abaixo na anemia megaloblástica causada por deficiência de

folato (HOFFBRAND, 2018).

A anemia megaloblástica é caracterizada como uma anemia macrocítica e normocrômica devido os valores de VCM serem elevados, HCM e CHCM normais, RDW aumentado e reticulócitos diminuídos (HENRY, 2008). A eritropoiese é ineficiente em quadros de anemia megaloblástica devido à redução da síntese proteica associada a hemólise intramedular, ocorrendo paralelamente um aumento da desidrogenase láctica, um leve aumento da bilirrubina indireta, aumento considerável da homocisteína sérica e dosagem sérica de vitamina B12 e ácido fólico diminuídos (NEKEL, 2013).

É observado na extensão sanguínea alterações eritrocitárias como macro-ovalócitos, esquistócitos, dacriócitos, corpúsculo de Howell-Jolly, anel de Cabot, eritroblastos e até mesmo megaloblastos dependendo o grau de anemia. A pancitopenia presente no hemograma é resultante da concentração diminuída de hemácias, leucócitos e plaquetas (HENRY, 2008). O valor do RDW acima de 15% indica que a morfologia da população eritrocitária é heterogênea, caracterizando assim anisocitose. Reticulócitos diminuídos na anemia megaloblástica indicam problemas na produção da linhagem eritroide e na quantidade de hemoglobina (GROTTO, 2010). Nos casos de alta gravidade, a concentração de hemoglobina apresenta-se abaixo de 7 - 8g/dL, hematócrito inferior a 25%, eritrócitos entre  $1,8 - 2,0 \times 10^6/\mu\text{L}$  e VCM entre 110 - 170 fL. Em casos leves ou moderados a concentração de hemoglobina está entre 8 - 10g/dL, hematócrito superior a 25%, eritrócitos entre  $2,5 - 3,8 \times 10^6/\mu\text{L}$  e VCM em 110 fL (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI; 2001).

O mielograma é utilizado para confirmar com segurança o diagnóstico de anemia megaloblástica. O quadro citológico medular é bem característico quando a punção é realizada precocemente e antes do uso de medicamentos com vitamina B12 ou ácido fólico. É observado na medula óssea acentuada hiperplasia da linhagem eritroide que é composta por megaloblastos, baixa do número de precursores maduros da série branca, megacariócitos diminuídos, apresentando-se mais basofílicos e hiperlobulados. É possível também serem observadas grandes quantidades de aberrações citológicas, como megaloblastos gigantes ou com núcleos polilobulados, binucleados e cariorréxis (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI; 2001). A dosagem de vitamina B12 sérica é o teste mais utilizado para diagnosticar carência de B12 devido ao seu baixo custo e maior acessibilidade. São considerados níveis baixos de vitamina B12 quando sua concentração é inferior a 200pg/mL (GARAY, 2006). A dosagem de homocisteína e ácido metilmalônico são considerados exames confirmatórios, pois os pacientes com deficiência de vitamina B12 apresentam na maioria dos casos níveis plasmáticos elevados de homocisteína e ácido metilmalônico (ZAGO, FALCÃO e PASQUINI; 2001).

É importante ressaltar o diagnóstico diferencial entre vitamina b12 e ácido fólico. Não havendo esta possibilidade pode ser feito o ensaio terapêutico de vitamina B12 e/ou ácido fólico para diagnosticar anemia megaloblástica. Para a deficiência de vitamina B12 é administrado uma dose parental de B12, sendo 10  $\mu\text{g}/\text{dia}$ , onde a resposta hematológica esperada indica redução de reticulócitos normalmente no terceiro ou quarto dia após a primeira dose. Em ausência de resposta é administrado ácido fólico, 2,5mg/dia via oral, repetindo a avaliação hematológica entre cinco e oito dias (MONTEIRO et al., 2019).

#### 4. CONCLUSÃO

Através dessa breve revisão bibliográfica foi possível identificar anemia megaloblástica em pacientes submetidos à gastrectomia, devido a retirada da mucosa gástrica, tendo por consequência uma má absorção de vitamina B12. A deficiência de folato ou vitamina B12 pode levar a um bloqueio na síntese de DNA fazendo com que a divisão celular seja lenta quando comparado ao ritmo de crescimento citoplasmático. Diante disso faz-se necessário o diagnóstico através do hemograma, mielograma e concentração do nível sérico de vitamina B12. Sendo diagnosticada, a anemia megaloblástica deve ser tratada conforme prescrição médica para que o paciente possa ter uma boa qualidade de vida.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ALVES José Roberto, Luiz Roberto Lopes, Marcelo de Paula Loureiro. Gastrectomia parcial videoassistida para câncer gástrico precoce. ABCD Arq Bras Cir Dig, São Paulo, 2011.
- [2] BERTO Silvana Justina Papini, Regiane Maio, Ana Karia Módolo, Maria Dorotéia Borges dos Santos, Isaias Dichi, Roberto Carlos Burini. Desnutrição protéico-energética no paciente gastrectomizado. Botucatu, SP, 2002. 8 p.
- [3] BURINI, Roberto Carlos; BERTO, Sílvia Justina. CAUSAS DAS DESNUTRIÇÃO PÓS-GASTRECTOMIA. Botucatu, SP, 2001. 4 p.
- [4] CANÇADO, R. D. Mieloma múltiplo e anemia. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Campinas, v.29, n.1, p.67-76, 2007.
- [5] DEL GIGLIO, Auro. Princípios de hematologia clínica. Barueri Sp: Manoele, 2007.
- [6] DE SANTIS, Gil Cunha. Anemia: definição, epidemiologia, fisiologia, classificação e tratamento. Revista USP, Ribeirão Preto. 13 p, 2019.
- [7] FAILACE, Renato. HEMOGRAMA: Manual de interpretação. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- [8] FAILACE, Renato. Hemograma: manual de interpretação. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. 463 p.
- [9] FILHO Malaquias Batista, Ariani Impieri de Souza, Cristiane Campello Bresani. Anemia como problema de saúde pública: uma realidade atual. Boa Vista, 2007. 6 p.
- [10] GARAY, J. B. Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales. Madrid, v. 30, 2006.
- [11] GROTTTO, H. Z. W. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. Revista Brasileira de Hematologia. 2010.
- [12] HAMERSCHLAK, Nelson. MANUAL DE HEMATOLOGIA: Programa Integrado de Hematologia e Transplante de Medula Óssea. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2010.
- [13] HENRY, J. B. Diagnósticos Clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. 20. ed. São Paulo: Manole, 2008. 632 p
- [14] HOFFBRAND, A. V... Fundamentos em hematologia. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 454 p.

- [15] HOFFBRAND, A. V... Fundamentos em hematologia de Hoffbrand. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. 371 p.
- [16] HOLCOMB, Susan. EDUCACIÓN SANITARIA DEL ACIENTE. Philadelphia, Pa., 2001. 1 p.
- [17] MATÉO DE SÁ, LÍLIA. A anemia megaloblástica e seus efeitos fisiopatológicos. Atualiza Revista. Salvador, 2017. 7 p.
- [18] MONTEIRO Mirella, Nivia da Fonseca Ferreira, Fernanda Ribeiro Martins, Isabela Bacelar de Assis. Anemia Megaloblástica: Revisão de literatura. Saúde em Foco, São Lourenço, 2019.
- [19] NAVARRO, F.; PAZ, R. Manejo, prevención y control de la anemia perniciosa. Revista Nutrición Hospitalaria. Madrid, v. 6, n. 20, p. 433 – 435, 2005.
- [20] NEKEL, Jocieli Carine. Anemia carencial em Idosos por deficiência de ferro ácido fólico e vitamina B12. Universidade Regional do Noroeste do Rio Grande do Sul, Ijuí - RS, 2013.
- [21] OLIVEIRA, E. A. S. de. Anemia ferropriva, anemias megaloblásticas e anemia aplásica. 2009.
- [22] PANIZ Clóvis, Denise Grotto, Gabriela Cristina Schmitt, Juliana Valentini, Karen Lílian Schott, Valdeci Juarez Pomblum, Solange Cristina Garcia. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. J Bras Patol Med Lab, v. 41, n.5, p.323-34, out. 2005.
- [23] SANTOS, Paulo Caleb Júnior de Lima. HEMATOLOGIA: Métodos e Interpretação. 4. ed. São Paulo: Roca Ltda.
- [24] VALDEZ, J. G. R.; BENETTI, C. E. S.; SÁNCHEZ, C. L. Anemia megaloblástica. Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina. Corrientes, 2008.
- [25] ZAGO, M.A; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. (Org.). Hematologia: fundamentos e prática. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu,

# Capítulo 21

## *Relação entre parasitoses e anemias*

*Lucas Costa Canuto*

*Mateus Costa Maciel*

**Resumo:** Este artigo é uma revisão sistemática que tem por objetivo mostrar a relação entre as parasitoses intestinais e anemias, e como estas duas patologias podem estar ligadas. Sabemos que não há saneamento básicos e nem esgotos eficazes para fazer tanto a limpeza quanto o tratamento da água para consumo humano, e a maior parte da água da torneira podem estar contaminadas por algum tipo de microrganismo causadores de uma determinada lesão ou infecção podendo estar associados tanto a desnutrição quanto a uma futura anemia ferropriva. Outro fator é a falta de higiene que pode estar totalmente associado com o alto índice de transmissão de alguns parasitas que podem causar uma das anemias. Outros tipos de parasitas podem causar diferentes tipos de anemias, porém a mais frequente é a anemia por carência de ferro, e os grupos de risco a serem afetados são as mulheres grávidas, crianças e pessoas com sistema imune comprometido, porém outros grupos de risco podem ser prejudicados, até mesmo um feto, nascendo com baixo peso e outras doença associadas.

**Palavras-chaves:** Parasitoses intestinais. Anemias. Infecção.

## 1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define anemia como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal, resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais, seja qual for a causa dessa deficiência. A baixa renda familiar, a falta de acesso aos serviços de assistência médica e uma dieta com baixas quantidades de ferro são fatores que fazem com que a anemia ferropriva seja a mais comum que as demais, principalmente pelo fato de que a carência de ferro está presente em 90% das anemias (OMS, 2015).

Em relação as questões de nutrição a OMS estima que 42% das crianças menores de 5 anos e 40% das mulheres grávidas em todo o mundo são anêmicas. Também estima-se que mais de 800 milhões de crianças que residem em comunidades mais pobres, estejam infectadas por algum parasita intestinal (OMS, 2020).

Os parasitas intestinais são classificados em enteroparasitas, quando eles passam pelo aparelho digestivo afim de evoluir uma fase do seu ciclo biológico, e uma vez alojados, começam buscar meios que garantem a sua sobrevivência, passando a roubar os nutrientes, biomoléculas e até utilizar as maquinarias metabólicas do hospedeiro para suprir suas necessidades fisiológicas, contudo, os enteroparasitas tem interesse em manter uma relação de equilíbrio com o organismo do hospedeiro, já que não é vantajoso para eles causar a morte do mesmo (BELO, 2011).

Existem vários tipos de parasitas intestinais que podem estar associado ou totalmente ligados a um tipo de anemia, alguns dos parasitas são os Helmintos como *Ascaris Lumbricoides*, *Ancilóstomo*, *Trichuris trichiura*, *Hymenolepis nana*, *Taenia Sp* e os protozoários como *Entamoeba coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giargia Lamblia*, e cada um tem seu tipo específico de infecção mas todos levam ao hospedeiro a diminuição tanto de nutriente quanto de hemoglobina ou eritrócitos. Esses parasitas intestinais acabam ganhando mais visibilidade devido falta de próprio autocuidado e de saneamento básico da região, o que acarreta na maior prevalência e incidência do mesmo. (MARQUES ,2020), (HAILEMESKEL, 2020), (MEHIRETIE, 2017), (ABDULKADER, 2020).

A relação entre anemias associadas a parasitas intestinais é um problema de saúde que faz parte do nosso cotidiano, sua prevalência está intimamente ligada com questões de educação, saúde pública e socioeconômicas, que por consequência, acabam tendo mais impacto em países subdesenvolvidos (MORAES, 2018).

Devido a questões de desnutrição, práticas de higiene inexistente e falta de saneamento básico gerados por problemas socioeconômicos, os enteroparasitas tem maior prevalência tanto em regiões rurais, quanto urbanas. O baixo financiamento pelo governo e a falta de cooperação por parte da população, tem sido fatores chaves tanto para a sua prevalência quanto para sua disseminação (SANTOS, 2007).

As crianças, gestantes e lactantes são o grupo de risco pela sua maior necessidade de ferro e nutrientes, o que acaba sendo bastante acometido pelos enteroparasitas, já que uma vez no organismo, o mesmo tem a capacidade de absorver seus nutrientes, gerando assim um quadro anêmico. (BRITO, 2003).

As crianças precisam de muito cuidado, já que pela sua maior necessidade de ingerir ferro e outros nutrientes, a questão de uma anemia pode atrapalhar o seu desenvolvimento, tendo como consequência o baixo peso, perda de cognição, fraqueza e apatia, além de que em casos crônicos podemos ter uma maior desnutrição, menor

absorção de ferro pelo organismo e retenção de ferro nos macrófagos, causando a incapacidade do organismo de aumentar a produção de eritrócitos, pelo fato de em situações específicas ocorre uma diminuição do seu tempo de vida (MARQUES, 2020).

Em relação a gestantes, elas necessitam manter uma relação de equilíbrio com o feto pelo fato de ele dividir os nutrientes com a mesma, o que naturalmente poderia levar a anemia ferropriva. Contudo, a presença de uma anemia durante a gestação combinado com sua alimentação desbalanceada, podem causar danos a formação do feto, por haver uma menor quantidade de hemoglobina no sangue fetal por causa da diminuição de hemácias, resultando em maior probabilidade de morte neonatal, e em casos mais graves, alto risco de dano neurológico e sequelas ao longo prazo (MIHIRETIE, 2017).

Em relação a grande desigualdade social sabemos que muitas famílias não tem água tratada em casa ou tratamento de esgoto e na ausência de todos esses fatores ocorre a disseminação de parasitoses na população, onde alguns destes parasitas intestinais podem estar relacionado com desenvolvimento de uma anemia, portanto devido a essa associação significativa entre parasitas e anemia tem se a necessidade de mais estudos buscando entender esta relação.

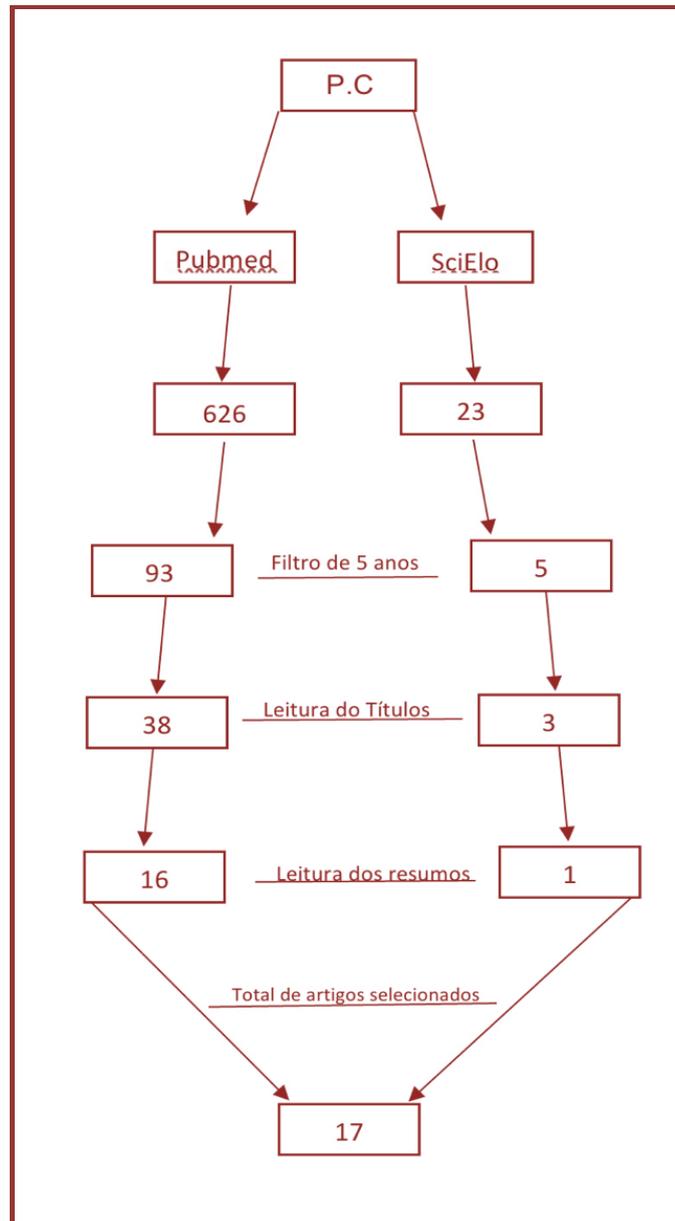
Este estudo tem o objetivo de analisar decorrência de parasitoses intestinal e o desenvolvimento da anemia em relação as classes mais baixas. Identificar os tipos de parasitas que podem causar uma anemia, explicar a resposta imunológica em relação as parasitoses e anemia, classificar as principais anemias causadas pelas parasitoses, analise dos métodos diagnósticos para anemia e parasitoses.

## **2. METODOLOGIA**

Este trabalho trata-se de um estudo de revisão sistemático por meio de pesquisa em bancos de dados como Pubmed e Scielo (Scientific Eletronic Libray Online) com o uso das palavras chaves “parasitas intestinais”, “anemias” e “infecção”. Para cumprimento desta pesquisa foram selecionados artigos em diversas línguas que conduziam o tema, porém publicados no período de 5 anos que oferecessem informações sobre o tema do trabalho relacionando parasitas intestinais à anemias.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Ao aplicar as palavras chaves “Parasitas intestinais”, “Anemia” e “Infecção” nos websites Pubmed e Scielo foi possível encontrar 626 artigos no Pubmed e 23 no Scielo. Ao estipular o filtro de 5 anos a quantidade de artigos diminuiu para 93 (Pubmed) e 5 (Scielo). Após a leitura dos títulos, a quantidade de artigos totalizou para 38 artigos (Pubmed) e 3 (Scielo) ocasionando a leitura dos resumos e totalizando 17 artigos a serem utilizados, 16 (Pubmed) e 1 (Scielo).



### 3.1 RELAÇÃO ENTRE PARASIToses E ANEMIA

A relação entre parasitoses intestinais e a anemia está intimamente ligada ao fato de que através da anemia, temos uma redução significativa de hemoglobina, resultando em níveis baixos de hemácias que ainda somados com a infecção de um enteroparasita, pode potencializar a anemia e causar graves danos ao hospedeiro como perda de apetite, anorexia, náuseas e vômitos. Muitos dos parasitas estão intimamente ligados a causar lesões e infecções no hospedeiro e com isso levar a desnutrição, além de que outros fatores que podem estar relacionados a própria resposta imunológica do corpo com uso excessivo de algumas proteínas ou substância que estão associados a resposta do corpo contra os parasitas, como exemplo as resposta TH1 e TH2 que estão totalmente ligadas a causar uma resposta exacerbada e com isso não só causar a eliminação mas também a destruição de células e nutrientes que são fundamentais para organismos, ocasionando uma anemia ferropriva, porém outros helmintos e protozoárias ocasionar outros tipos de anemia (KING, 2018) (ABDULKADER, 2020).

### 3.2 PARASITAS QUE ESTÃO RELACIONADOS A CAUSAR UMA ANEMIA

Dentre os muitos parasitas intestinais existentes, a infecção de muitos deles se dá pela ingestão de água contaminada, enquanto que outros estão focados em alimentos mal higienizados, uma vez que ainda apresentem vestígio de fezes nos mesmos. Sabe-se que a região amazônica não tem um tratamento de esgoto eficaz, levando a propagação ou disseminação de algum desses patógenos ou parasitas na sua fase infectante, e com isso levando a infecção do hospedeiro. Temos como exemplos alguns dos parasitas são os Helminthos como *Ascaris Lumbricoides*, *Ancilóstomo*, *Trichuris trichiura*, *Hymenolepis nana*, *Taenia Sp* e os protozoários como *Entamoeba coli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia Lamblia* e todos tem um tipo específico de infecção que levam ao hospedeiro a diminuição tanto de nutrientes quanto de hemoglobina ou eritrócitos (ABDULKADER, 2020), (HAILEMESKEL, 2020), (MARQUES, 2020).

### 3.2 ANEMIAS MAIS FREQUENTES EM PACIENTE PARASITADO

Alguns dos pacientes mais acometidos são as crianças, as gestantes e pessoas imunodeprimidas, por conta de diversos fatores crianças que não possuem noção de cuidados com higienização das mãos, as gestantes que estão a dividir nutrientes e também está suscetível a alguns parasitas e pessoas que tem imunidade fragilizadas como pessoas soropositivas podem apresentar infecção maior por alguns dos parasitas e desenvolver anemia e outras infecções. Como exemplos temos a anemia ferropriva e anemia megaloblástica, uma por carência de ferro e outra por destruição de eritrócitos (MARQUES, 2020), (MEKACHIE, 2021), (ZADOCK, 2016), (MIHIRETIE, 2017).

### 3.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA PARASITAS E ANEMIA.

Na rotina laboratorial são usados muitos métodos para diagnóstico tanto da anemia quanto a parasitose, e alguns artigos citam hemograma automatizado e hemograma manual e suas devidas finalidades. O hemograma é o principal método da área da hematologia que estuda o as células do sangue e alguns dos parâmetros a serem analisados são eritrócitos e leucócitos, porém os parâmetros como VCM: Volume corpuscular média, HCM: Hemoglobina Corpuscular média, CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular, hemoglobina, hematócrito, e a quantidade total de eritrócito, e cada um dos parâmetros com seu determinado valor de referência feito com auxílio de máquina automatizada. Nos casos onde não há automatização, o hemograma pode ser fazer tanto a contagem quanto análise morfológica das células, onde a contagem tantos do leucócitos quanto do eritrócitos são realizadas na câmara Neubauer, enquanto a análise morfológica é realizada com a utilização de lâminas e alguns corantes, conhecidos como corantes panóticos e cada um com sua função, onde os corantes ácidos irão corar a parte básica das células e corante ácido irão corar a parte básica das células, permitindo fazer observação das células no microscópio. Os métodos empregados e muito usado na parte de diagnósticos parasitológicos em muitos artigos usado como revisão deste artigo são os métodos de HPJ: Hoffman, Pons e Janer ou Lutz, método direto, e existem outros porém estes foram os mais citados entre os artigos. O método de HPJ usa centrifugação e sedimentação espontânea, ele é bem utilizado pelo fato de identificar diversas infestações parasitas como ovos e lavas de helmintos e protozoários, e pelo fato de diagnosticar muitas infecções intestinais e parasitismos, auxiliando bem no diagnósticos dos parasitas que estão relacionados a causar uma eventual anemia. O método direto de fezes utiliza fezes diarreicas recém emitidas para pesquisa de

trofozoítas de protozoários, mas outras formas de parasitas podem ser observadas e analisadas (ATWA, 2018)

Os métodos mais utilizados para diagnóstico da anemia são os métodos hemograma manual e hemograma automatizados e em alguns casos nem sempre haverá um hemograma automatizado dependendo da região (se é um local desenvolvido ou não) no artigo que foi base citava sobre uma máquina de hemograma automatizado (cell-Dy11800). Foi utilizada no diagnóstico também a técnica manual utilizando as laminas e os corantes. Os métodos parasitológicos mais utilizados para diagnósticos do parasitas são o HPJ, Kato Katz e os exames parasitológicos direto nas fezes (HAILEMESKEL, 2020), (MEKACHIE, 2021), (GUAN, 2019).

### **3.4 EPIDEMIOLOGIA (AS ÁREAS MAIS AFETADAS E COMO SÃO AFETADAS).**

Os países subdesenvolvidos acabam sendo os mais acometidos pelos parasitas intestinais devido a falta de saneamento básico, higiene por parte da população, e a falta de investimento em tratamento de esgoto por parte do governo, e como consequência, possuem índices elevados de anemia dentro dessa população, como no caso da África, mas precisamente na região da Etiópia, com uma população de 115 milhões de habitantes, temos um índice de 26,4% de prevalência parasitaria, e 23,4% de prevalência de anemias, já na região Amazônica, com 38 milhões de habitantes, mais focado entre pessoas na idade de 4 a 17 anos, tivemos um índice 60% de infecções parasitarias, e cerca 33% para a prevalência de anemias presentes (MARQUES, 2020), (GEBREWAHID, 2019).

### **3.5 COMO A FALTA DE SANEAMENTO BÁSICO ESTÁ LIGADO A CONTAMINAÇÃO POR PARASITAS INTESTINAIS.**

Em muitos lugares do mundo existem pessoas vivendo sem o saneamento básico que no caso é fundamental para diversas famílias do mundo inteiro e com isso não possuem água tratada em casa ou tratamento de esgoto eficaz e acabam por ocasionar infecções em determinadas parte da população. A classe social mais baixa é sempre a mais atingida,. A região amazônica é um grande exemplo de falta de água tratada e tratamento de esgoto eficaz e com isso pessoas podem ter a grande probabilidade de esta ar ingerindo água contaminada por algum parasita prejudicando tanto a saúde quanto o bem estar de determinada parte da população. A disseminação dos parasitas pode afetar o hospedeiro de maneira significativa e com isso trazer danos futuros ao ser humano, como anemia entre outras doenças que podem levar o ser humano a óbito ou até mesmo perda de alguma função do corpo. Acredita-se que no futuro deveremos ter um tratamento tanto de esgoto quanto água tratada em diversos lugares que contam com uso da mesma. Acredita-se que haja necessidade de melhorar o saneamento básico da população que não possuem acesso da mesma (MARQUES, 2020), (OLIVES, 2017).

### **3.6 FATORES QUE ESTÃO RELACIONADOS COM PARASITISMOS E ANEMIA (COMO MAIS HÁBITOS ALIMENTARES E FALTA DE HIGIENE).**

Grande parte das pessoas afetadas por parasitoses possuem maus hábitos de higiene pessoal, e os grupos mais afetados são as crianças e pessoas que não tem costume de lavar as mãos entre refeições e uso do banheiro. Muitos dos parasitas na sua fase infectante podem afetar o hospedeiro, e muitos podem ser transmitidos por mãos o

que conseqüentemente ocasiona tanto a infecção do parasita como a disseminação do mesmo. Alguns pais não ensinam seus filhos e com falta de desses bons hábitos as crianças acabam por se auto contaminar ou contaminar outras pessoas, além de que a falta de lavagem dos alimentos e um grande preditor da transmissão de muitos dos parasitas que podem levar a infecções intestinais. Com o avanço da tecnologia e uso de muitos aplicativos de comidas rápidas, muitos adultos e jovens tem tido alimentações muito pobres de ferro ou outras proteínas e a consequência de todos esse mal habito alimentar podem levar a desnutrição e conseqüentemente anemia, e a falta de cuidado dos pais com a alimentação dos jovens e crianças podem prejudicar os mesmo, uma vez que o cuidado dos pais tanto na higiene e hábitos alimentares são cruciais tanto na vida dos pais quanto dos filhos. Cuidados com grávidas pois necessitam de uma quantidade maior de ferro (FAKHRI, 2021), (YIMAM, 2016).

### **3.7 MEIOS RELACIONADOS A PREVENÇÃO OU CONTAMINAÇÃO POR ESTES PARASITAS QUE PODEM LEVAR OU OCASIONAR UMA ANEMIA FERRO PRIVA.**

Em muitos casos da disseminação dos parasitas para população é através tanto de água contaminada, quanto a falta de higienização dos alimento. As escola deveriam focar mais na questão de higiene pessoal das crianças já que as crianças não tem a mesma noção de um adulto, uma vez que até os adultos costumam esquecer de algum destes cuidados. Alguns dos parasitas com os *Ancylostoma doudenale* ou *Nocator* na sua fase infectante tem o poder de atravessa a pele do hospedeiro e a falta de calçados podem colaborar na contaminação do indivíduo. Outros cuidados como a ingestão de alimentos limpos e o consumo de água mineral podem diminuir a taxa de transmissão de muitos deste parasitas, assim como evitar o contato das mãos sujas na boca ou regiões que podem ser porta de entrada para parasitas como *Ascaris* entre outros (ABDULKADER, 2020).

## **4. CONCLUSÃO**

Em virtudes do fatos mencionados muitas cidades não possuem tratamento de esgoto ou saneamento básico na sua região e Manaus-AM é um grande exemplo disso, onde pessoas de baixa renda que não tem condições de comprar água mineral e acabam por fazer consumo da água direto das torneiras, onde muitos dos parasitas aqui citados em seu alto grau de infecção podem prejudicar a saúde das classes sociais mais baixas, e com isso transmitir muitos destes parasitas para a população. E a higiene pessoal e alimentar que são grandes fatores que influenciam diretamente na disseminação de muitos parasitas. Hábitos como a higienização incorreta das mãos e alimento e como os parasitas podem estar associados a causa de desnutrição e conseqüentemente anemia, seja por carência de ferro que é a anemia ferropriva e anemia hemolítica ou seja por destruição dos eritrócitos e como poderia ser evitado por simples cuidados com educação a respeito de higiene pessoal e saneamento básico eficaz para determinadas populações com índices alarmantes de pessoas . que sofrem com parasitases e. E alta prevalência de anemia, como (exemplo) crianças, grávidas, idosos, e pessoas com imunidade suprimida. Este artigo mostra como ocorre essa associação entre as anemias e parasitas e .cita os grupos de risco mais suscetível a mesma.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- [1] BELO, VS, OLIVERIA, RB, FERNANDES, PC, NASCIMENTO, BW; FERNANDES, FV. Fatores associados à ocorrência de parasitoses intestinais em uma população de crianças e adolescentes. Fundação de amparo a pesquisa do estado de minas gerais (fapemig), rev paul pediater 2012;30(2):195-201, 2011
- [2] BRITO, L, BARRETO, M, SILVA, RC; ASSIS, AM, REIS, M. Fatores de risco para anemias por deficiência de ferro em crianças e adolescentes parasitados por helmintos intestinais. Rev panam salud publica/pan am j public health 14(6), 2003
- [3] MORAES, LJ, ANDRADE, LS, FARIAS, CB, PINTO, LC, prevalência de anemia associada a parasitoses intestinais no território brasileiro: Uma revisão sistemática. Rev pan amaz saude. 2019;10, 2018
- [4] SANTOS, SA, MERLINI, LS. Prevalência de enteroparasitoses na população do município de maria helena, paraná. Associação brasileira de saúde coletiva, scielo brasil, janeiro 2007
- [5] MARQUES, RC, BERNARDI, JVE, DOREA, CC, DÓREA JG.. Intestinal Parasites, Anemia and Nutritional Status in Young Children from Transitioning Western Amazon. Int J Environ Res Saúde Pública. 16 de janeiro de 2020; 17 (2): 577
- [6] HAILEMESKEL, E, ERKO, B, DEGAREGE, A. Community-level epidemiology of intestinal helminth infections and anemia in Harbu Town, northeastern Ethiopia. Parasitol Res. Outubro de 2020; 119 (10):
- [7] MEHIRETIE, HM, ZEWDIE, O, BELEW, A. Intestinal helminthic infection and anemia among pregnant women attending ante-natal care (ANC) in East Wollega, Oromia, Ethiopia. BMC Res Notes. 5 de setembro de 2017; 10 (1): 440.
- [8] KING, IL, LI, Y. Host-Parasite Interactions Promote Disease Tolerance to Intestinal Helminth Infection. Front Immunol. 20 de setembro de 2018; 9: 2128.
- [9] GUAN, M, HAN, B. Association between intestinal worm infection and malnutrition among rural children aged 9-11 years old in Guizhou Province, China. BMC Public Health. 2 de setembro de 2019; 19 (1): 1204.
- [10] MEKACHIE, SS, NGOLE, IUS, MIH, MT, KUOKUO, HK. Malaria and intestinal parasite co-infection and its association with anaemia among people living with HIV in Buea, Southwest Cameroon: A community-based retrospective cohort study. PLoS One. 22 de janeiro de 2021; 16 (1): e0245743.
- [11] ABDULKADER, MM, SPIGT, M, MULUGETA, AB, DINANT, GJ, BLANCO, RV. Associations between intestinal parasitic infections, anaemia, and diarrhoea among school aged children, and the impact of hand-washing and nail clipping. BMC Res Notes. 2 de janeiro de 2020; 13 (1): 1.
- [12] ZADOCK, DM, BUZA, J, MPOLYA, EA, KINUNG'HI, SM. Schistosoma mansoni Infections, Undernutrition and Anaemia among Primary Schoolchildren in Two Onshore Villages in Rorya District, North-Western Tanzania. PLoS One. 9 de dezembro de 2016; 11 (12): e0167122.
- [13] ATWA, ZTH, Thabet MM. Intestinal parasitic infection in egyptian children: Could it be a risk factor for iron deficiency anemia? J Egypt Soc Parasitol. Dezembro de 2016; 46 (3): 533-540.

- [14] OLIVES, JP. [Causes of iron deficiency in children]. Arch Pediatr. Maio de 2017; 24 (5S): 5S2-5S5.
- [15] FAKHRI, Y, DARAEI, H, REZA, HG, NASRABAD, RR, AHMADI, MS, KHEDHER KM, ROSTAMI, A, et. al. The risk factors for intestinal Giardia spp infection: Global systematic review and meta-analysis and meta-regression. Acta Trop. 2021 de agosto; 220: 105968.
- [16] GEBREWAHID, T, GEBREKIRSTOS, G, TEWELDEMEDHIN, M, GEBREYESUS, H, AWALA, A 4, TADLA, K. Intestinal parasitosis in relation to CD4 count and anemia among ART initiated patients in St. Mary Aksum general hospital, Tigray, Ethiopia. BMC Infect Dis. 27 de abril de 2019; 19 (1): 350.
- [17] YIMAM, Y, DEGAREGE A, ERKO B. Effect of anthelmintic treatment on helminth infection and related anaemia among school-age children in northwestern Ethiopia. BMC Infect Dis. 28 de outubro de 2016; 16 (1): 613.
- [18] OMS, Anemia, Biblioteca virtual em saúde do ministério da saúde, dezembro 2004, Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/dicas/69anemia.htm> Acesso em: 28/05/2021
- [19] OMS, Anaemia, World Health Organization, janeiro 2021, Disponível em: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/anaemia> Acesso em: 28/05/2011
- [20] OSM, Epidemiology, World Health Organization, janeiro 2021, Disponível em: [https://www.who.int/intestinal\\_worms/more/en/](https://www.who.int/intestinal_worms/more/en/) Acesso em: 28/05/2011

# Capítulo 22

## *Biomarcadores: Analisando a importância do diagnóstico do Alzheimer pela proteína Tau*

*Estela Nogueira da Silva*

*Isabela Prestes Farias*

*Rondienny Andrade Filgueiras*

**Resumo:** A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa irreversível, relacionada à idade e fatores genéticos, que se desenvolve ao longo do tempo. Inicialmente, as pessoas apresentam comportamentos relacionados com a perda de memória e confusão, o que pode ser confundido com os tipos de alterações de memória que às vezes estão associados ao envelhecimento normal este trabalho tem por objetivo. Avaliar o Diagnóstico Precoce por meio de Biomarcadores da doença de Alzheimer. A doença de Alzheimer eventualmente apresenta três marcas principais no cérebro que estão associadas aos processos em que ela se desenvolve. São elas: as placas amiloides, que são compostas de fragmentos de uma proteína chamada peptídeo beta-amiloide misturado com uma coleção de proteínas adicionais, restos de neurônios e pedaços de outras células nervosas. As proteínas Tau são proteínas que estabilizam os microtúbulos. São abundantes nos neurônios do sistema nervoso central e menos comuns em outros locais. A proteína Tau tem um papel fundamental na patogênese das DFTs e outras doenças neurodegenerativas. Um dos grandes marcadores de degeneração nas DFTs é a inclusão e agregação de filamentos da proteína Tau em neurônios e células gliais, preferencialmente da substância nigra, que aparece posteriormente ao colapso do citoesqueleto neuronal.

**Palavras Chaves:** Biomarcadores, doença de Alzheimer, e diagnóstico.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva. Inicialmente, as pessoas apresentam perda de memória e confusão, que geralmente é associado a alterações de memória que às vezes estão associados ao envelhecimento normal. No entanto, os sintomas da doença levam gradualmente a mudanças de comportamento e personalidade, um declínio nas habilidades cognitivas, como tomada de decisão e habilidades de linguagem, e problemas para reconhecer familiares e amigos. O avanço da doença é por uma dramática perda das funções cognitivas, essas perdas estão relacionadas a frequentes rupturas entre conexões neuronais no cérebro e sua eventual morte. A Doença de Alzheimer (DA) pertence a um grupo de doenças chamadas demências que são caracterizados por problemas cognitivos e comportamentais. Esse tipo de demência é prevalente em pessoas com 65 anos ou mais. (SMITH, 1999)

De acordo com Sereniki (2008) a doença de Alzheimer eventualmente apresenta três marcas principais no cérebro que estão associadas aos processos que ela se desenvolve. A primeira marca é caracterizada pelas placas amiloides, que são compostas de fragmentos proteicos de peptídeo beta-amiloide juntamente com uma coleção de proteínas adicionais, restos celulares de neurônios e glia. Consolidando a segunda marca tem-se os emaranhados neuro fibrilares (NFTs), encontrados dentro dos neurônios, são mutações em proteína associada a microtúbulos, chamada TAU. Fisiologicamente, é necessária para neurônios saudáveis. Todavia, na DA nota-se um agrupamento anormal. Como resultado, os neurônios perdem sua função e acabam morrendo. E como última marca essa morte se encontra pela perda de conexões que são responsáveis entre neurônios, pela memória e aprendizagem. Neurônios são incapazes de sobreviver quando perdem a capacidade de realizar conexões. À medida que os neurônios morrem em todo o cérebro, as regiões afetadas começam a atrofiar ou encolher. No estágio final da DA, o dano é generalizado e o tecido cerebral encolheu significativamente. (SERENIKI; VITAL, 2008)

E devido a sua complexidade o tratamento dessa doença também se torna mais difícil, pois por ser uma enfermidade que acomete a cognição, e também é progressiva, cada paciente, tem que ser devidamente acompanhado para providenciar um tratamento condizente com o estado a qual se encontra. É importante enfatizar que na doença de Alzheimer (DA) ocorre uma atrofia cerebral, ou seja, morte de células nervosas, acarretando o comprometimento no hipocampo, conseqüentemente uma ventriculomegalia (aumento dos ventrículos) Sendo assim a doença é caracterizada por uma diminuição das células nervosas e das sinapses e em específico os mais comprometidos são os dendritos. (CARDOSO; et al, 2017)

Falando mais sobre do que se trata a demência é uma síndrome crônica, a clínica é característica pelo início lento dos déficits de memória, acompanhados por vários graus de alterações de personalidade, assim como, suas funções, qualidade de vida, desenvolvimento econômico e social e até estrutura familiar. (BOTTINO; et al, 2002)

Em poucas famílias, há casos onde o desenvolvimento da DA ocorre aos 30, 40 e 50 anos. Isso é conhecido como AD de "início precoce". Esses indivíduos são detentores de uma mutação em um dos três diferentes genes herdados que fazem com que a doença tenha início precoce. Mais de 90% dos casos DA se desenvolve em pessoas com mais de 65 anos de idade. Esta forma de DA é classificada como de "início tardio" e seu desenvolvimento e padrão de dano no cérebro são semelhantes aos de início precoce. O

prognóstico varia de em cada indivíduo, assim como a taxa de declínio. Na maioria dos pacientes com DA, os sintomas aparecem pela primeira vez após os 65 anos. (VILELA; CARAMELLI, 2006)

Sendo assim identificar precocemente os biomarcadores da doença de Alzheimer, se torna algo necessário pois através disso será possível, identificar possíveis falhas da cognição que são geradas no decorrer da evolução da enfermidade e com isso, conseguir tratar esse paciente com o tratamento mais adequado. Este projeto tem por objetivo avaliar o diagnóstico precoce por meio de biomarcadores da doença de Alzheimer.

## **2.METODOLOGIA**

Esse estudo é uma revisão sistemática que irá utilizar as seguintes palavras – chaves: biomarcadores, doença de Alzheimer, e diagnóstico; utilizamos como banco de dados o Pubmed e o Scielo. Como critério de inclusão serão incluídos artigos no período de 10 anos e que após a leitura do título e do resumo aportem o tema proposto, como critério de inclusão excluímos artigos e pesquisas que estejam em duplicidade, teses de doutorado e mestrados, tanto do Pubmed quanto do Scielo.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Ao aplicar as palavras-chaves no PubMed foram encontrados 144 artigos, ao aplicar o filtro de 10 anos, o número de artigos caiu para 95, ao fazer a leitura de título e resumo caiu para sete artigos. No Scielo foram encontrados 979 artigos, ao aplicar o filtro de 10 anos, o número de artigos caiu para 492, ao aplicar o idioma somente português o número caiu para 131 e ao fazer a leitura de título e resumo caiu para 19 artigos.

A maior doença neurodegenerativa do mundo é a doença de Alzheimer, essa enfermidade que normalmente se inicia com uma idade avançada, podendo também se iniciar precocemente, mas no geral acomete mais pessoas com idades entre 70, 80 e 90 anos. Começa com uma perda gradativa da memória recente, isso em seus primeiros estágios, e com o tempo esse déficit de memória vai se acentuando, pois, a doença é irreversível e chegando em seus piores estágios compromete com muita intensidade a memória desse paciente e principalmente a cognição o que a torna tão grave e com isso há um comprometimento gradativo das funções motoras. Sendo também a doença mais prevalente em casos de demência chegando a 70% dos casos, ultrapassando outras como: demência com corpos de Lewy, doença de huntington, demência vascular, entre outras. (PEÇANHA; NERI, 2007)

Se tratando da Fisiopatologia acredita-se que é ocasionada por uma proteínopatia, causada pela deposição anormal de proteínas (B-amiloide) que levam à morte celular e um processo inflamatório que se chama de excitotoxicidade que seria quando há um excesso de liberação de neurotransmissores excitatórios levando a uma morte neuronal o que ocasiona uma disfunção mitocondrial e a presença de radicais livres que são tóxicos e isso tudo gera um processo neurodegenerativo. (DA SILVA; et al, 2013)

E quando se trata da fisiopatologia é importante falar da proteína TAU a qual é responsável por estabilizar os microtúbulos que é o que mantém a capacidade de um

axônio de transportar nutrientes do corpo em direção ao terminal e vice-versa, o que vai nutrir o neurônio, e essa proteína em indivíduos saudáveis ela encontra-se em abundância porém em indivíduos com (DA), ela estará hiperfosforilada o que ocasiona o comprometimento da saúde dos neurônios, gerando um emaranhado dentro da célula nervosa prestes a morrer. (GEMELLI; et al, 2013)

Logo, as placas de B-amilóides e os emaranhados da proteína tau hiperfosforilada tendem a se espalhar por todo o córtex em um padrão previsível de acordo com o avanço da doença de Alzheimer. Em um contexto epidemiológico a demência tem uma prevalência de 47 milhões no mundo todo (podendo triplicar até 2050). E a (DA) é responsável por mais 35 milhões de pessoas no mundo e também é mais prevalente em pessoas com mais de 65 anos. (MONTEIRO, 2018)

A origem ou a forma como pode desencadear essa doença não está totalmente esclarecida, estima-se que em grande parte por um fator genético e a outra parte por fatores ambientais / estilo de vida, como exposição a metais tóxicos (alumínio, cobre), pesticidas, químicos industriais e poluentes atmosféricos, causando uma neuro-inflamação, também podendo citar infecções bacterianas, virais, fúngicas crônicas que podem também serem fatores causadores da via inflamatória. (LOPES; BOTTINO, 2002)

Diagnóstico ele é realizado a partir de uma avaliação clínica, segundo o Instituto Nacional de Doenças Neurológicas e Derrame / National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINDS). Entretanto para se ter o diagnóstico definitivo requer a confirmação post mortem (pós-morte), ou seja, a partir da morte do indivíduo é possível fazer uma análise em alterações neuropatológicas específicas: acúmulo de placas neuríticas e emaranhados neuro fibrilares contendo proteínas tau hiperfosforiladas. Com isso pode-se dizer que é uma doença insidiosa (contínua), sendo composta por três fases: Fase assintomática (pré-clínica) onde ocorre alterações neuropatológicas no paciente mas a capacidade cognitiva é normal; seguida pela fase sintomática (prodromática ou pré- demência) ocasionando o declínio cognitivo progressivo antes do início de comprometimento funcional e demência; e por último a demência que gera o comprometimento cognitivo porém pode ser detectado bem antes do início dos sintomas de demência. (FERNANDES; ANDRADE, 2017)

Por uma doença crônica sistêmica demanda de uma equipe multidisciplinar, pois ainda não existem remédios que resolvem para esse processo neurodegenerativo mas existe um comprometimento cognitivo de fala e funcional, então é muito importante um fisioterapeuta na equipe, um psicólogo e um fonoaudiólogo para que esse indivíduo seja tratado com um todo e tenha uma qualidade de vida melhor e uma progressão menor da doença, também usa-se para o tratamento a farmacoterapia mas vale lembrar que as terapias atuais não modificam curso da doença e como fármaco tem a Memantina (Namenda) que age como um antagonista do receptor NMDA reduzindo a neurotoxicidade, prescrito na DA moderada a grave, melhorando na cognição, comportamento e capacidade de realizar AVD's (atividades da vida diária), também os inibidores da colinesterase porque na DA a taxa de neurotransmissores colinérgicos é baixa. (FORLENZA, 2005)

Atualmente o foco das pesquisas estão voltadas ao tratamento em drogas que possam retardar ou prevenir a progressão da doença, como as drogas anti-amilóides para diminuir a produção de beta-amiloide, em aumentar sua depuração ou reduzir a

agregação da proteína e de drogas anti-tau para inibir a agregação e fosforilação da proteína Tau. Entretanto, ainda não existe melhora clínica comprovada com essas medicações. (INOUE; OLIVEIRA, 2004)

Conforme esses dados não existem medicamentos para curar a DA. Todavia, a Food and Drug Administration (FDA), órgão federal dos EUA aprovou o uso de medicamentos para tratar os sintomas da DA. O tratamento ajuda os pacientes a realizar as atividades cotidianas, estabilizando o pensamento, a memória e fala. Eles também podem ajudar com os transtornos comportamentais e de personalidade recorrentes na DA. No entanto, não são uma cura, e parecem ajudar os indivíduos por apenas alguns meses a alguns anos. Donepezila (Aricept), rivastigmina (Exelon) e galantamina (Razadyne) são prescritos para tratar sintomas leves a moderados da doença. A donepezila foi recentemente aprovado para o tratamento da DA grave também. (SAYEG, 2012)

As B-amiloides (beta-amiloide) são peptídeos com mais de 36 aminoácidos, principais constituintes observados no encéfalo de pacientes portadores de Alzheimer. Os peptídeos são um subproduto da proteína precursora amiloide, a qual é clivada por determinadas enzimas para formar A $\beta$ . As proteínas b-amiloides formam agrupamentos em forma de placas no cérebro dos idosos, tendo como cofator a proteína precursora beta amiloide, a qual é uma glicoproteína parcialmente localizada no interior e exterior da membrana plasmática. (SANTOS; et al, 2020)

Esta proteína é sintetizada por células neuronais, seu depósito em regiões do cérebro, como cerebelo, estriado e tálamo tem papel essencial na histopatologia da DA, por aumentar a formação de peptídeos b-amiloide. Sendo assim, a quantidade do depósito peptídeo b amiloide é aumentado com o decorrer da idade. O acúmulo desses peptídeos facilita a produção de radicais livres de oxigênio, são tóxicos para os neurônios e células da glia, por agirem na peroxidação lipídica da membrana celular, alterando a homeostase do cálcio. A proteína b-amiloide é o principal componente das placas senis. Estas são pequenas áreas abauladas com alteração do neurópilo (fina rede de fibrilhas nervosas presentes na substância cinzenta), aparecem como um agrupamento de material fibrilar anormal, parcialmente granular. (APRAHAMIAN, 2009)

No centro da placa senil, nota-se uma área compacta circundada por halo claro, A proteína b amiloide é o principal constituinte das placas senis. Estas são pequenas áreas arredondadas com alteração do neurópilo, aparecem como um aglomerado de material fibrilar distorcido, em parte granular. Podemos notar, no centro da placa senil, uma área compacta envolta por halo claro. Esta proteína possui propriedades neurotóxicas que comprometem a vida das células neuronais, e é responsável por estimular a produção de mudanças intracelulares que resultam na formação de neurofilamentos, que pode contribuir para o processo neurodegenerativo. (GUZEN; DE PAIVA CAVALCANTI, 2012)

As proteínas tau são responsáveis pela estabilização dos microtúbulos. Abundantes nos neurônios do sistema nervoso central (SNC). Quando as proteínas tau apresentam conformações anormais, não estabilizam os microtúbulos, ocasionando o aparecimento de estados de demência, como a demência de Alzheimer. (BITENCOURT; et al, 2019)

A proteína Tau tem seu papel central na patogenia das DFTs e outras doenças neurodegenerativas. Um dos mais relevantes biomarcadores de degeneração nas DFTs é a inclusão e agregação de filamentos dessa proteína em neurônios e células gliais,

preferencialmente da substância negra, que se revela posteriormente ao colapso do citoesqueleto neuronal. Componente essencial dos microtúbulos, a proteína Tau auxilia diversas funções importantes como: polimerização, estabilização e modulação da dinâmica dos microtúbulos. O estado de fosforilação da Tau é estruturado ao longo dos protofilamentos de alfa e beta-tubulina, no decorrer da diferenciação neuronal; em neurônios maduros, esse processo age preferencialmente nos axônios. A proteína Tau é altamente solúvel e sua conversão em peptídeos insolúveis é a principal circunstância associada ao desenvolvimento destas doenças neurodegenerativas. (DE PAULA; et al, 2009)

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Conclui-se que com o avanço da tecnologia e a eficiência de um tratamento precoce no tratamento da doença de Alzheimer os biomarcadores surgem com uma excelente espécie no diagnóstico precoce devido a importância que a proteína beta-amilóide e principalmente a proteína Tau exercem, como por serem responsáveis por grande parte da degeneração cerebral. Ainda não se entende completamente as causas da DA de início tardio, mas provavelmente incluem fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. Embora o risco de desenvolver a doença aumente com a idade, os sintomas do Alzheimer e demência não fazem parte do envelhecimento normal. Existem também algumas formas de demência que não estão relacionadas a doenças cerebrais como a DA, mas são causadas por anormalidades sistêmicas, como a síndrome metabólica, em que a combinação de pressão alta, colesterol alto e diabetes causa confusão e perda de memória. Logo a doença de Alzheimer se configura numa enfermidade de extrema complexidade e as proteínas b-amilóide e Tau encontram-se de forma, com que sejam mais eficazes para o diagnóstico precoce.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- [1] APRAHAMIAN, I; MARTINELLI, J. E; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Rev Bras Clin Med*, v. 7, n. 6, p. 27-35, 2009.
- [2] BITENCOURT, E. M., KUERTEN, C. M., BUDNY, J., & TUON. T. Doença de alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. *Inova Saúde*, v. 8, n. 2, p. 138-157, 2019.
- [3] BOTTINO, C., Carvalho, I. A., Alvarez, A. M., Avila, R., Zukauskas, P. R., Bustamante, S. E., ... & Camargo, C. H. (2002). Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer: relato de trabalho em equipe multidisciplinar. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 60, 70-79.
- [4] CARDOSO, V. B., Almeida, J. L., Costa, C. D., Tebaldi, J. B., & Mattos, F. A. (2017). A doença de Alzheimer em idosos e as consequências para cuidadores domiciliares. *Memorialidades*, 12(23 e 24), 113-149.
- [5] DA SILVA, T. A. B; HI, E. M. B; DE ARRUDA SOUZA, T. Fisiopatologia da doença de Alzheimer. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 10, n. 19, p. 32, 2013.
- [6] DE PAULA, V. JR; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 36, p. 197-202, 2009.

- [7] FERNANDES, J. S. G; ANDRADE, M. S. Revisão sobre a doença de alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. *Psic., Saúde & Doenças*, Lisboa, v. 18, n. 1, p. 131-140, abr. 2017.
- [8] FORLENZA, Orestes V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, v. 32, p. 137-148, 2005.
- [9] GEMELLI, T., de Andrade, R. B., Castro, A. L., Garcia, L. P., & Funcha, C. Estresse oxidativo como fator importante na fisiopatologia da Doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, v. 16, n. 1, p. 67-78, 2013.
- [10] GUZEN, F. P.; DE PAIVA CAVALCANTI, José Rodolfo Lopes. Influência das proteínas beta amiloide e tau na doença de Alzheimer. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, v. 10, n. 1, p. 58-61, 2012.
- [11] INOUYE, K., & OLIVEIRA, G. D. de. Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de Alzheimer. *Infarma*.(Nov/Dez 2003-Jan/2004), v. 15, n. 11- 12, 2004.
- [12] LOPES, M. A.; BOTTINO, C. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo: análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 60, p. 61-69, 2002.
- [13] MONTEIRO, W. H. M. Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos. *Rev. Saberes*, Rolim de Moura, v. 8, n. 2, 2018.
- [14] PEÇANHA, M. A. P; NERI, V. C. Estudo neuropatológico e funcional da doença de Alzheimer. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, v. 2, n. 1, p. 08-17, 2007.
- [15] SANTOS, G. A; OLAVE, E. & Pardi, P.C. Biomarcadores salivares, P.C. Biomarcadores salivares em fisease de Alzheimer. *Int. J. Morphol*, 38(1):230-4, 2020.
- [16] SAYEG, Norton. – Diagnóstico e tratamento. São Caetano do Sul: Yendis; 2012.
- [17] SERENIKI, A; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 30, 2008.
- [18] SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 21, p. 03-07, 1999.
- [19] VILELA, L. P; CARAMELLI, P. A doença de Alzheimer na visão de familiares de pacientes. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 52, p. 148-152, 2006.

# Capítulo 23

## *A radiofrequência no rejuvenescimento facial (RF) em mulheres de 25 a 50 anos*

*Francinete Rodrigues da Silva*

*Thales Eduardo de Castro*

*Anaivanessa Ferreira Batista Xisto*

**Resumo:** O estudo avaliou aplicação da RF na manutenção, principalmente em mulheres de 25 a 50 anos. O envelhecimento da pele é algo natural e multifatorial que inclui fatores internos e externos. Quando esses processos ocorrem, a pele perde elasticidade, colágeno, umidade, torna-se seca devido ao mau funcionamento das glândulas sudoríparas e sebáceas inferiores, resultando no aparecimento de rugas. A cosmetologia atua de diversas formas para ajudar a retardar os sinais da idade, a RF é uma técnica eficaz, com resultados comprovados no combate aos sinais de envelhecimento na pele facial. Diante do exposto, o artigo tem como objetivo analisar o efeito da radiofrequência no tratamento do rejuvenescimento facial. Revisão de artigos nas bases de dados Pubemd e Scielo, no período de 2012 a 2021, resultando em 15 artigos para inclusão na revisão da literária. As ondas de rádio têm se mostrado uma técnica segura e eficaz para combater a flacidez e o rejuvenescimento do rosto.

**Palavras-chave:** estética facial; envelhecimento cutâneo; radiofrequência

## 1. INTRODUÇÃO

O padrão de beleza está associado a uma pele jovem, sem rugas e sem manchas. O desejo da maioria das pessoas mais velhas é parecer mais jovem, encontrar maneiras de reduzir as manchas escuras causadas pelo envelhecimento e restaurar a pele (SOARES, 2014). O envelhecimento é o resultado de processos invasivos progressivos que alteram a fisiologia da pele. Considerado um processo natural, alterando a morfologia, gerando baixa de colágeno, afetando as camadas subepidérmicas, a nutrição e o frescor dos tecidos, o surgimento de linhas de expressão, aspecto visível do envelhecimento (TESTON et al., 2010). Além disso, deve-se observar que o envelhecer da pele acarreta complicações psicológicas nas pessoas, como isolamento social e depressão. Já que o aspecto estético é importante para a satisfação pessoal e interfere na qualidade de vida e nas relações interpessoais na sociedade, bem como na autoestima e nas questões emocionais, principalmente nas mulheres (ALMEIDA, 2013).

A presença de rugas e flacidez são marcadores que não indicam necessariamente a idade biológica de um indivíduo, estimulada por fatores intrínsecos e exógenos (SILVA et al., 2014). Fatores intrínsecos, ligados à idade e à genética, levam ao desgaste previsível e inevitável do corpo. Fatores extrínsecos estão ligados ao frio, exposição ao sol, má alimentação, tabagismo e estresse, que tornam mais visíveis os sinais de envelhecimento (SILVA et al., 2014).

A busca pela juventude da pele, associada ao aumento da expectativa de vida dos brasileiros é de 75 anos, o que motivou o mercado a inovar e criar tecnologias e produtos com o objetivo de minimizar os efeitos do envelhecimento (IBGE, 2015). Diante de vários tratamentos utilizados para tratar o envelhecimento facial, a técnica de radiofrequência vem sendo utilizada com o intuito de postergar a necessidade de procedimentos mais invasivos (SILVA et al., 2014).

A técnica se consiste em uma corrente de alta frequência que atinge a pele gerando calor controlado, na forma não ablativa. Origina calor por meio de conversão, entre 30 KHz e 300 MHz, sendo a potência mais usada de 0,5 a 2,5 MHz e conserva-se a temperatura em torno de 40°C durante a aplicação (LOFEU et al., 2015; FACCHINETTI et al., 2017). O aumento de temperatura gerada nos tecidos, é capaz de produzir uma reação inflamatória, que promove uma alta na atividade dos fibroblastos acarretando neocolagênese, neoelastogênese e remodelagem tecidual (FONSECA et al., 2018).

Sabe-se que, a busca de tratamentos para rejuvenescer da pele tem crescido consideravelmente com o passar dos anos, principalmente pelo público feminino, por conta do medo de envelhecer. A radiofrequência auxilia na suavização da aparência de rugas e contrai a pele, e com isso a paciente obtém resultados satisfatórios a curto prazo. Por esta razão é importante apresentar os estudos que comprovam a eficácia dos métodos que utilizam a como base para o rejuvenescimento facial, aliada a temperatura ideal para que seja estimulando a neocolagênese. Também, é fundamental que profissional tenha o embasamento científico e técnico, para que sejam alcançados os objetivos propostos ao decorrer da aplicação de RF e seus efeitos nas pacientes.

## 2. METODOLOGIA

Se trata de uma revisão de literatura, com intuito de pesquisar e confrontar resultados acerca do uso da RF para rejuvenescimento facial. A pesquisa apresenta caráter narrativo e descritivo na base de dados PubMed e SciELO. Foram utilizados os seguintes relatores: envelher da pele, terapia por radiofrequência, rejuvenescimento. Foram incluídos no estudo: artigos científicos indexados neste banco de dados. Os parâmetros de inclusão para a seleção de artigos foram: pesquisas que informavam sobre a utilização da radiofrequência, artigos publicados no período entre 2012 a 2021. O período definido para a realização do trabalho, últimos 9 anos, ocorreu devido à abrangência do tema. Foram excluídos os artigos que não apresentavam como objetivo principal o uso da radiofrequência facial.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

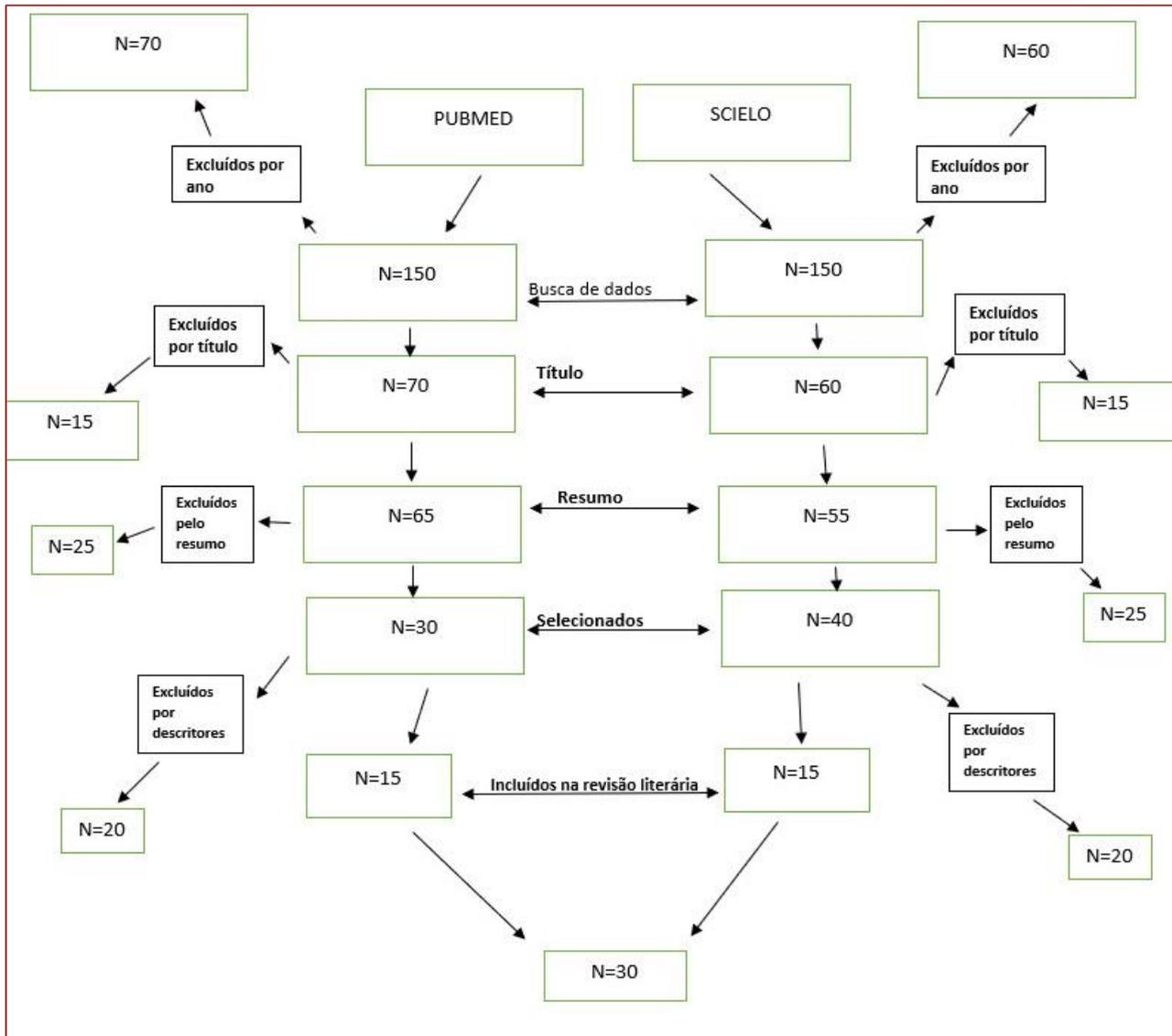
Após utilizadas as palavras-chave, na base de dados PubMed foram encontrados 150 artigos. Em que utilizou-se tais critérios de exclusão: filtro de ano, 70 artigos; pelo título, 15 artigos; por resumo, 25 artigos; por não conter os descritores pesquisados, 15 artigos. E quanto aos artigos examinados foram: pelo título, 60; por resumo, 55; para leitura, 30. Ao todo, 15 artigos foram incluídos na revisão literária dessa base de dados.

Quanto aos dados retirados do SciELO, foram encontrados 150 artigos, sendo que 60 foram excluídos pelo filtro de ano e 60 examinados pelo título, em que 15 foram excluídos. Por resumo, foram examinados 65 e excluídos 25, sendo que 40 artigos foram selecionados para a leitura, e 20 excluídos pelos descritores, e por fim, restaram 15 artigos para inclusão na revisão literária. Conforme demonstra o fluxograma da Tabela 1:

Outro ponto que vale ressaltar, é o tipo de estudo já realizado, nas mulheres entre 35 a 60 anos, estar diretamente ligado ao envelhecimento. Com o passar do tempo, o colágeno e a elastina tendem a diminuir no seu volume, além do mais, a exposição prolongada ao sol, comprometem a estrutura e a funcionalidade das elastinas, acarretando em perda de qualidade e dificuldade de retornar a forma inicial, o que resultando em flacidez tissular (ARAÚJO et al., 2015).

O envelhecimento é algo biológico, de difícil compreensão e contínuo caracterizado por mudanças nas moléculas e células, aliado ao declínio gradual da capacidade do organismo de manter a homeostase, levando ao envelhecimento e apoptose (BAGATIN, 2009; SANTOS, 2011). São classificados em dois constituintes: envelhecimento endógeno e exógeno ( BAGATIN, 2009; ZAP LIDOU, 2004; FISHER; KANG; VARANI, 2002). No primeiro caso, o envelhecimento natural é controlado geneticamente, como o relógio biológico. A segunda deve-se ao ambiente. A exposição ao sol, ao fumo, a produtos químicos e à poluição ambiental são conhecidos fatores que promovem o envelhecimento externo. (ASSIS; OLIVEIRA, 2011; BRANDÃO; BRANDÃO, 2006).

**Tabela 1** - Fluxograma de inclusão e exclusão dos artigos analisados



**Fonte:** elaborado pelos autores (2021)

Conforme Buchl (2002), assim como Santana, Oriá, Fernandes, Brito, Ferreira (2003), a pele sofre alterações gradativas, entretanto na derme essas mudanças são menos expressivas, mais lentas e mais facilmente discerníveis, com muito poucos danos cosméticos. Durante a imagem, as alterações se tornam mais claras, onde a secura é acompanhada por rugas, atrofia da pele, flacidez (ptose do tecido) e um fator de brilho e pigmentação (hiperpigmentação irregular) e aparecimento de lesões que proliferam. Tais marcadores são o resultado de um processo fisiológico que prejudica a funcionalidades do tecido conectivo, onde o colágeno se enrijece, as elastinas enfraquecem por motivo de perda de flexibilidade, uma diminuição dos glicosaminoglicanos, associado a desidratação, portanto reduzindo a adesão celular, migração, crescimento e diferenciação. Segundo Guirro e Guirro (2004), essa perda de função do tecido conectivo, acaba dificultando a manutenção da camada uniforme de

lipídios na pele, e perda de elastinas, assim como a desaceleração da troca de oxigênio do tecido, levando à desidratação e rugas. Diversas literaturas dermatológicas estão surgindo, o tratamento promete combater e atrasar o envelhecimento facial, a fisioterapia dermatológica funcional progrediu se tornando mais confiável. Os recursos da área acima, que podem ser utilizados no tratamento e prevenção de sinais de senescência, têm sido utilizados com frequência na fisioterapia, proporcionando diversas opções para melhorar a fisiologia de linhas de expressão e rugas (CRANE; HOODIE, 2005; MENDONÇA et al., 2006).

Entre as várias técnicas disponíveis para rejuvenescimento da pele está a radiofrequência, um procedimento não invasivo com ausência de dor, que visa melhorar o aspecto da pele envelhecida, promovem a formação de colágeno, irrigação sanguínea e melhorar a aparência (SILVA; HANSEN; STURZENEGGER, 2012). Existem muitos dispositivos no mercado para sua aplicação. Cada marca possui especificações diferentes dependendo da técnica utilizada pelo profissional, cada técnica deve ser respeitada pelo profissional responsável (BORGES, 2010).

Conforme, Agne (2013) e Carvalho e colaboradores (2011) o aparelho de RF gera energia podendo ser dividida em três formas: indutiva, resistiva e capacitiva. Os eletrodos são considerados capacitivos e/ou resistivos, cujo a principal função é originar e guardar energia quando em contato com a pele, essa energia será liberada promovendo um aumento na temperatura. O sistema de indução raramente usado é aplicado por um anel de vidro especial que separa o eletrodo gerador de energia da pele. O modo de emissão pode ser unipolar, dipolar, tripolar e multipolar. Cabo monopolo de alta potência e alta densidade, superior a outros tipos portáteis, onde outros cabos (tripolar, bipolar e multipolar) eles não têm um eletrodo de retorno, no entanto, possuem mais de um eletrodo ativo e elétrons, produzindo calor de maneira uniforme e rápida e abrangente no corpo. A aplicação técnica deste dispositivo é realizada por meio de dois eletrodos. Um deles, denominado eletrodo ativo, gera uma corrente de alta densidade, o que resulta em um efeito térmico nos tecidos, o estimulando, tanto na produção de colágeno, contração, relaxamento muscular e alívio da dor. Já o eletrodo passivo, é formado por uma placa condutora com grandes contatos que fecha o circuito de corrente, devolvendo energia ao paciente. Variadas ações fisiológicas podem ocorrer no tratamento, com efeitos imediatos como vasodilatação arterial e capilar, aumento do suprimento de nutrientes e oxigênio, aceleração e eliminação de catabólitos, aumento do metabolismo, diminuição da viscosidade dos fluidos intersticiais, sanguíneos e linfáticos e, conseqüentemente, contratilidade de fibras de colágeno. Devido aos efeitos tardios, podem ocorrer câncer e mieloma (AGNE, 2013; MEYER; RONZIO, 2010; RONZIO; PINO, 2013).

Ondas eletromagnéticas alternadas, geram calor profundo, através da fricção com os tecidos, possui a capacidade de agitar as moléculas de água, se provando eficaz no tratamento de gordura localizada, colágeno e fibroendema gelóide, a radiofrequência é muito usada no tratamento da flacidez da pele do rosto, dando forma às fibras de colágeno e minimizando as rugas da face. Resultando no recondicionamento da pele, na melhora da elasticidade, da força tensora dos tecidos composto por colágeno na produção de novas fibras e no combate a flacidez facial (CARVALHO et al., 2011; PIROLA, 2010).

A energia térmica é gerada com segurança nas camadas profundas dos tecidos, sem afetar a superfície, facilitando a formação de novo colágeno, bem como sua eficiente contração, que efetivamente levanta a pele de forma mais frutífera. Essa energia é condutora, produzindo um aumento na temperatura do tecido entre 38° e 40°C, pois a impedância converte a corrente em calor (ALSTER; LUPTON, 2007; BLOOM; EMER; GOLDBERG, 2012).

A radiofrequência é indicada na melhora dos contornos faciais, em pacientes com flacidez cutânea leve a moderada e em áreas do corpo com flacidez cutânea (CARVALHO et al., 2011). Contraindicado para intervenções em pele sensível, com rosácea e telangiectasia, pacientes com marca-passos, câncer, gestantes, diabéticos, tireoide, globos oculares, pacientes com tromboembolismo venoso agudo, lesões de TB ativa, sítios de suscetibilidade alterados, implantes eletrônicos e pirexia (AGNE, 2013). A evolução das pesquisas, têm se multiplicado, desenvolvendo uma série de intervenções e técnicas que visam retardar esse mecanismo na derme (SANTOS, 2011).

A passagem de ondas eletromagnéticas desencadeiam fenômenos físicos, são eles três: 1) vibração de íons, ao serem submetidos a tais ondas tendem a vibrar na mesma frequência que a mesma, resultando em fricções e colisões com tecidos próximos, aumentando a temperatura; 2) rotação de moléculas dipolares, nosso corpo é composto por uma grande quantidade de água, e apesar de sua molécula ser neutra em sua totalidade, na sua parte final atrai cargas opostas que convertem em um dipolo, produzindo uma colisão entre os tecidos adjacentes; 3) distorção molecular, tem efeito nas moléculas e átomos eletricamente neutros, seus movimentos serão nulos, pois não possuem carga elétrica, gerando o mínimo de conversão de energia elétrica em calor (RONZIO, 2010; REED, 2001)

Este procedimento tem benefícios à viscosidade, pois melhora a firmeza e melhora a aparência da pele, vasodilatação, aumento da circulação sanguínea, hidratação, estimulação nervosa, oxigenação dos tecidos, atividade metabólica e enzimática (PIMENTEL, 2014). A corrente elétrica, estimula o tecido retraindo septos fibrosos, relaxando os músculos, estimulando o colágeno e analgesia, ao gerar fricção nos tecidos, a RF gera aumento na temperatura, acarretando em vasodilatação e hiperemia, em que a vasodilatação, melhora o fluxo sanguíneo conseqüentemente, aumentando a oferta de nutriente e oxigênio nos locais de aplicação (BORGES, 2007).

A RF tem que ser usada de forma não ablativa, para aumentar a elasticidade de tecidos que possuem riqueza de colágeno, no entanto tais resultados só serão alcançados dentro da faixa de temperatura de manutenção que está à 40°C e 45°C. Ronzio (2010), relata que no tecido dérmico o calor modifica suas propriedades elásticas e aumenta a extensibilidade dos tecidos fibrosos, ricos em colágenos, promovendo a flexibilização de cicatrizes e aderências (LOW; REED, 2001).

Ao aumentar a temperatura e a circulação, acaba-se melhorando a acidez nos tecidos, aumentando a drenagem venosa, melhora na reabsorção de catabólicos, e diminuição de edemas inflamatórios, aumento de permeabilidade, possibilitando uma maior transferência de metabólicos, estimulação do sistema imunológico e diminuição de radicais livres. O procedimento tem como benefícios a viscosidade, pois melhora a firmeza e valoriza a aparência da pele, vasodilatação, aumento da circulação sanguínea, hidratação, estimulação nervosa, oxigenação dos tecidos, atividade metabólica e enzimática (PIMENTEL, 2014). Sabe-se que a aplicação da radiofrequência tem obtido

resultados satisfatórios através de estudos realizados em mulheres, levando em consideração a temperatura, o tempo de aplicação e a quantidade de sessões e intervalos entre elas para se obter o resultado desejado.

Para a maioria dos autores, as três primeiras sessões requerem uma atenção maior, principalmente quanto aos intervalos entre elas, de sete a dez dias, e que se deve evitar duas sessões na mesma semana (AGNE, 2013). Os autores acima, realizaram a pesquisa com oito mulheres que apresentavam rugas glabellares e frontais, em que fizeram a higienização da pele com gel glicerinado e usado o aparelho de radiofrequência, modelo EFFECT da empresa HTM, bipolar com uma frequência de 2,4 MHz, a mais indicada para o tratamento da derme e epiderme, com intensidade de 40% e que teve alcance de 40°C, manteve-se durante 5 minutos, e em seguida diminuíram a intensidade para 30%, devido a sensibilidade da pele da paciente.

Os autores ainda, relatam que após este procedimento, foi removido o gel da pele e orientada à paciente o uso de protetor solar diário, durante as dez sessões, sendo uma por semana. Os resultados alcançados foram surpreendentes, houve uma redução média das áreas afetadas de 52,25 ( $\pm 41,38$ ) mm<sup>2</sup>, o que significa um alcance de 36% de melhora. Carvalho e colaboradores (2011), relatam que a radiofrequência é muito usada no tratamento da flacidez da pele do rosto, por atingir a camada mais profunda da pele, dando forma às fibras de colágeno e minimizando as rugas da face, resultando no condicionamento da pele, na melhora da elasticidade, da força tensora dos tecidos composto por colágeno na produção de novas fibras e no combate a flacidez facial.

As contraindicações são gestantes de prótese metálica, áreas ulceradas, áreas infectadas, presença de DIU (dispositivo intrauterino), região da pálpebra superior, neoplasias, neuropatias, alterações vasculares, preenchimentos, botox, alteração de sensibilidade, câncer ou metástase, paciente imunodepressivo, artrite e doenças dermatológicas (NERY; DE SOUZA; PIAZZA, 2013). Os resultados biológicos no tecido após o uso da radiofrequência são: o aumento da temperatura, diminuição da distensibilidade e aumento da densidade do colágeno, levando ao processo chamado lifting da radiofrequência. A elevação da temperatura proporciona uma melhora nas patologias como o fibroedema geloide (FEG), fibroses pós-lipoaspiração e cirurgia plástica, linhas de expressão (BORGES, 2010).

Os benefícios da técnica são: a contração das fibras de colágeno devido ao aquecimento, retração da pele, aumento do metabolismo das células dos fibroblastos e remodelação do colágeno, gerando uma aparência de pele mais firme e retraída a longo prazo (SILVA et al., 2014). Vale ressaltar, estudos e pesquisas dos autores Castro e Mench (2017), que selecionaram cinco mulheres para realizar o tratamento de radiofrequência. A idade média das selecionadas foi de 42 anos, sendo o limite inferior e superior igual 37 e 48 anos, em que todas as voluntárias apresentaram rugas estáticas, dinâmicas, superficiais e profundas, flacidez facial com ptose na região orbital e orbicular, nasolabial, flacidez região zigomática e nos contornos do rosto e sulcos nasogenianos, cujas características as incomodavam.

Alcançando um bom número de voluntárias satisfeitas com o tratamento, de acordo com Borges (2010), é fundamental a satisfação nos atendimentos, como uma medida de qualidade da atenção, porque proporciona informações sobre a capacidade do profissional de estética e de fisioterapia alcançar as expectativas da paciente. O autor relata ainda que, é necessário que se faça uma avaliação correta nas áreas em que a

facial, pois para cada situação a temperatura usada é diferente. E acrescenta que é importante que faça o registro fotográfico do antes e depois, para que a paciente veja a mudança gerada pelo tratamento com a radiofrequência, a uma boa variação de técnicas que visam o rejuvenescimento da pele, como microagulhamento e lasers infravermelhos.

O microagulhamento é um tratamento estético baseado na produção de micropuncturas, na camada superficial da pele (epiderme), feito por um aparelho 7 chamado roller (TORRES, 2016). Esse aparelho é feito de polietileno e as agulhas, feitas de aço inoxidável, tem diversos tamanhos, variando de 0,25mm a 2,5mm. Essas micropuncturas causam uma inflamação na pele, liberando fatores de crescimento, o que ajuda a aumentar a síntese de colágeno e facilita a permeabilidade de produtos aplicados na superfície da pele (LIMA; SOUZA; GRIGNOLI, 2015). Nesse contexto o objetivo desse trabalho é comparar resultados das técnicas de radiofrequência e microagulhamento para o rejuvenescimento facial. O estímulo da síntese de colágeno é conseguido através da utilização de um sistema de microagulhas aplicado à pele com o objetivo de gerar múltiplas micropuncturas, longas o suficiente para atingir a derme e desencadear, com o sangramento, estímulo inflamatório que resultaria na produção de colágeno, mas devido a lesão podem ocorrer casos de acne e inflamação (LIMA; LIMA; TAKANO, 2013).

#### 4. CONCLUSÃO

A Radiofrequência é uma tecnologia terapêutica cuja ação térmica nos tecidos promove resultados satisfatórios no processo de rejuvenescimento facial, contribuindo significativamente para minimizar as marcas do envelhecimento, um processo natural e inevitável. Pois, a radiofrequência age na camada mais profunda da pele gerando aquecimento, desencadeando uma sequência de reações fisiológicas importantes, que promovem a contração das fibras de colágeno e elastina estimulando a formação de novas células. Mas, vale ressaltar que para obter o resultado esperado e manter a boa aparência da pele são necessários cuidados diários com a pele desde higienização, fotoproteção até a alimentação. Outro ponto importante analisado foi a temperatura adequada, entre os autores pesquisados, existe uma discussão sobre isso, fato é que cabe ao profissional de estética, no momento da anamnese da pele da paciente determinar o tempo de tratamento e quantidade de sessões, e também identificar a temperatura ideal, para que evite danos maiores à pele.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AGNE, J. E. Eletrotermofototerapia. 1ed. Santa Maria: O Autor, 2013.
- [2] ALMEIDA, A. P. Massagem Estética Facial na Atenuação das Rugas em Mulheres Saudáveis entre 50 -55 Anos. Revista Inspirar Movimento e Saúde, Jardim Padovani, v. 5, p.25-28, 2013.
- [3] ALSTER, T. S.; LUPTON, J. R. Nonablative cutaneous remodeling using radiofrequency devices. Clinics in dermatology, v.25, n.5, p.487-491, 2007.
- [4] ARAÚJO, A. R.; SOARES, V. P. C.; SILVA, F. S.; MOREIRA, T. S. Radiofrequency for the treatment of skin laxity: mith ou truth. Anais brasileiros de dermatologia, v.90, n.5, p. 707-721, 2015.
- [5] BAGATIN, E. Envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmeceuticos. Bol Derm, v. 5,

n. 17, p. 1-4, 2008.

- [6] BLOOM, B. S; EMER, J; GOLDBERG, D. J. Assessment of safety and efficacy of a bipolar fractionated radiofrequency device in the treatment of photodamaged skin, 2012.
- [7] BORGES, F. S. Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas. São Paulo: Phortes, 2010.
- [8] BORGES, F. S.; DI STASI, C. A.; LORIO, F. F. Eletroporação: Uma Revisão. Revista Fisioterapia Ser, ano 2. n. 2, 2007.
- [9] BRANDÃO, A. R; BRANDÃO, T. C. R. Envelhecimento Cutâneo. In: FREITAS, E. V. et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- [10] BUCHIL, L. Radicais Livres e Antioxidantes. Cosmetics e Toiletries, v.14, n.2, p.54-57, 2002.
- [11] CARVALHO, G. F.; SILVA, R. M. MESQUITA-FILHO, J. J. T.; MEYER, P. F. RONZIO, O. A.; MEDEIROS, J. O.; NOBREGA, M. M. et al. Evaluation of the radiofrequency effects on connective tissue. Especial Dermatologia, vol. 68, pag. 10-25, 2011.
- [12] CASTRO, S. E; MENCH, M. Envelhecimento Facial: Efeito da Radiofrequência nas Linhas e Rugas de Expressões. Revista Saber Científico, vol.6, núm. 2 2017.
- [13] Conjuntivo. Especial Dermatologia, v.3, n.68, p.10-25, 2011.
- [14] CRANE, J. S; HOODIE, P. B. Treatment of Facial Rhytides with the 755-nm Alexandrite Laser. Cosmetic Dermatology, v.18, p.227-231, 2005.
- [15] EL-DOMYATI, A. S; SALEH, F; BROWN, D; GASPARRO, F. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. Experimental Dermatology, v.11, cap.5, p. 398-405, 2002.
- [16] FISHER, G. J; KANG, S; VARANI, J. Mechanisms of Photoaging and Chronological Skin Aging. Arch Dermatology, n.138, p.1462-70, 2002.
- [17] FONSECA, E. ALVES, J.; HASSE, R. O Uso da Radiofrequência no Tratamento de Rejuvenescimento Facial. Revista Estética em Movimento. Universidade FUMEC, 1(1):1-17, 2018.
- [18] GIRALDO, J. C. S. Experiência personal em El manejo de La flaccidez corporal com radiofrequência. Buenos Aires: Anais do XVI Congresso Mundial de Medicina Estética, 2007.
- [19] GUIRRO, E.; GUIRRO, R. Fisioterapia Dermato-Funcional: Fundamentos - Recursos - Patologias. 3 ed. Barueri: Manole, 2004.
- [20] LIMA, A; SOUZA, T; GRIGNOLI, L. Os benefícios do microagulhamento no tratamento das disfunções estéticas. Araras: Revista Científica da FHO|UNIARARAS, v. 3, n.1, p.92-99, 2015.
- [21] LIMA, E. V. A.; LIMA, M. A.; TAKANO, D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. Surg Cosmet Dermatol, 5(2):110-4, 2013.
- [22] LOFEU, G. M.; BARTOLOMEI, K.; BRITO, L. R. A.; CARVALHO, A. A. Atuação da Radiofrequência na Gordura Localizada no Abdômen: revisão de literatura. Três Corações: Revista da Universidade Vale do Rio Verde, v.13, n. 1, p. 571-581, 2015.
- [23] LOW, J.; REED, A. Eletroterapia explicada: princípios e práticas. 3. ed. São Paulo:

Manole, 2001.

- [24] MENDONÇA, A. M. S.; PADUA, M.; RIBEIRO, A. P.; MILANI, G. B.; JOAO, S. M. A. Confiabilidade intra e interexaminadores da fotogrametria na classificação do grau de lipodistrofia ginóide em mulheres assintomáticas. *Fisioterapia e Pesquisa*, 16(2):102-6, 2009.
- [25] MEYER, P. F. RONZIO, O. A. Radiofrequência. In: BORGES, F. S. *Fisioterapia Dermato-Funcional: Modalidades Terapêuticas nas Disfunções Estéticas*. São Paulo: Phorte, Cap. 25, p.601-620, 2010.
- [26] NERY, R. D.; DE SOUZA, S. C.; PIAZZA, F. C. P. Estudo Comparativo da Técnica de Radiofrequência em Disfunções Estéticas Faciais. *Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde*, v. 2, n. 2, p. 120-138, 2013.
- [27] OLIVEIRA, M. A. Radiofrequência, 2015.
- [28] PIMENTEL, T. T. S. Radiofrequência aplicada em rugas periorbiculares: avaliação de um novo protocolo, 2014.
- [29] PIROLA, F. M. Radiofrequência na flacidez tecidual e estrias. *Clinics in Dermatology*, 2010.
- [30] RONZIO, A. O.; PINO, D. Avaliação dos efeitos da radiofrequência no tecido conjuntivo, 2013.
- [31] RONZIO, A. O.; FROES-MEYER, P.; MEDEIROS, T.; GURJAO, J. R. B. Efectos de la transferencia electrica capacitiva en el tejido dermico y adiposo. *Fisioterapia*, 31(4):131-136, 2009. In: BORGES, F. S. *Fisioterapia*: 11-14, 2010.
- [32] SADICK, N. S. Uma abordagem estrutural para o rejuvenescimento não-ablativo. *Dermatologia cosmética-cedarknolls*, v. 15, n. 12, p. 39-43, 2002.
- [33] SILVA, M. V. R.; HANSEN, D.; STURZENEGGER, T. M. Radiofrequência no rejuvenescimento facial. Santa Cruz, 2012.
- [34] SILVA, A. R.; SANTOS, A. C. O.; GONÇALVES, V. M.; CRUZ, E. F. Radiofrequência no Tratamento das Rugas Faciais. São Paulo: *Revista da Universidade Ibirapuera*, v. 7, p.38-50, 2014.
- [35] SOARES, V. T. Benefícios da Microcorrente no Envelhecimento Cutâneo. *Fisioterapia Brasil*, v.15, n.1, 2014.
- [36] TESTON, A. P.; NARDINO, D.; PIVATO, L. Envelhecimento Cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. *Revista Uningá Review*, 1(1):71-4, 2010.
- [37] TORRES, C. Os benefícios do microagulhamento no rejuvenescimento facial. *Universitária - Revista científica do Unisalesiano*, Lins, v.7, n 14, 2016.

# Capítulo 24

## *Os desafios no combate à malária no estado do Amazonas*

*Douglas Viana Bragança*

*Fernanda Sampaio da Silva*

**Resumo:** A malária é uma doença infectoparasitária, causada por protozoários do gênero Plasmodium, apresenta maior incidência em regiões tropicais e subtropicais. Seu amplo espectro de distribuição, relevância epidemiológica e potencial de gravidade clínica, justificaram a realização deste estudo, o qual trata-se de um estudo epidemiológico, descritivo, de série temporal, realizado através de dados secundários do Sistema de Informações de Saúde do Sistema Único de Saúde (Datasus) – TABNET/DATASUS, do qual extraiu-se os dados sobre a malária no Brasil, no período de 2010 a 2019.

**Palavras chaves:** Malária, Epidemiologia, Saúde Pública.

## 1. INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa, febril, potencialmente grave, causada pelo parasita do gênero *Plasmodium*, transmitido ao homem, na maioria das vezes pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles* infectados. No entanto, também pode ser transmitida pelo compartilhamento de seringas, transfusão de sangue ou até mesmo da mãe para feto, na gravidez (Ferreira, 1982). No Brasil existem três espécies de *Plasmodium* que afetam o ser humano: *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. malariae*. O mais agressivo é o *P. falciparum*, que se multiplica rapidamente na corrente sanguínea, destruindo de 2% a 25% do total de hemácias (glóbulos vermelhos) e provocando um quadro de anemia grave. Além disso, os glóbulos vermelhos parasitados pelo *P. falciparum* sofrem alterações em sua estrutura que os tornam mais adesivos entre si e às paredes dos vasos sanguíneos, causando pequenos coágulos que podem gerar problemas comotromboses e embolias em diversos órgãos do corpo. Por isso, a malária por *P. falciparum* é considerada uma emergência médica e o seu tratamento deve ser iniciado nas primeiras 24h do início da febre (Cerezo, 2009).

Já o *P. Vivax*, de modo geral, causa um tipo de malária mais branda, que não atinge mais do que 1% das hemácias, e é raramente mortal. No entanto, seu tratamento pode ser mais complicado, já que o *P. vivax* se aloja por mais tempo no fígado, dificultando sua eliminação. Além disso, pode haver diminuição do número de plaquetas (plaquetopenia), o que poderia confundir esta infecção com outra doença bastante comum, a Dengue, retardando o diagnóstico (Faust, 1975). A doença provocada pela espécie *P. malariae* possui quadro clínico bem semelhante ao da malária causada pelo *P. vivax*. É possível que a pessoa acometida por este parasita tenha recaídas a longo prazo, podendo desenvolver a doença novamente anos mais tarde (Braga et al., 2004).

Na região Amazônica a malária não se apresenta com uma distribuição homogênea, ocorrendo em diferentes contextos epidemiológicos em função das diferentes formas do uso e ocupação do solo na região e das diversas modalidades de exploração econômica dos recursos naturais disponíveis (Tauil et al. 1985, Vinetz & Gilman 2002). Além disso, a malária tem especificidades de acordo com as condições ecológicas, sanitárias, sociais, políticas e culturais próprias de cada lugar (Suárez-Mutis & Coura 2007).

Em maio de 2015 foi adotada a “Estratégia Técnica Mundial contra a malária 2016- 2030”, visando reduzir as taxas de mortalidade e incidência de malária, evitar o restabelecimento da malária em países livres e eliminar em áreas em que a doença foi transmitida em 2015 (World Health Organization 2015). Os países Membros da Organização Mundial da Saúde (OMS) acordaram fortalecer os sistemas de saúde, abordar a crescente resistência aos antimaláricos e inseticidas e intensificar as intervenções nacionais, transfronteiriças e regionais para ampliar as intervenções de resposta à malária com o fim de oferecer proteção a todas as populações em risco (World Health Organization 2015a). Para estabelecer as estratégias mais adequadas para combater a doença é preciso conhecer a epidemiologia local em cada uma das áreas onde a malária está presente. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre os desafios no combate à malária no estado do Amazonas (Faust, 1975).

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de Revisão Integrativa da Literatura (RIL) que, segundo Polit e Beck (2019), é uma pesquisa que visa gerar uma síntese da literatura ou identificar o estado da arte sobre determinado assunto ou tema a ser investigado, bem como conhecer quais as lacunas sobre ele. As bases de dados online consultadas, no período de setembro de 2021 foram Banco de Dados em Enfermagem (BDENF), Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analyses and Retrieval System Online (MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os artigos que compuseram o corpus de análise foram selecionados a partir dos seguintes critérios de inclusão: artigos publicados na íntegra online, no idioma português, inglês e/ou espanhol entre os anos de 2015 a 2021. Foram excluídos os artigos em que não foi possível identificar relação com a temática por meio da leitura de título e resumo, estudos de literatura cinzenta, monográficos, incompletos e inferiores ou superior ao limite de tempo estabelecido. Os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram considerados somente uma vez.

Para organização e tabulação dos dados, extraídos dos quatro estudos selecionados, utilizou-se de um protocolo de revisão integrativa, identificando o título do estudo, autor, objetivos e desfechos encontrados. Os dados identificados nos estudos receberam análise crítica dos resultados por meio de leituras frequentes e reflexivas, permitindo a interpretação dos dados e posterior discussão através de frequências simples e percentuais em consonância com as variáveis estabelecidas previamente no instrumento de coleta de dados. Os resultados foram apresentados na forma de tabelas, sendo estes discutidos a luz da literatura.

## 3. RESULTADOS

A análise ocorreu com a seleção de dez artigos, escolhidos conforme os critérios de exclusão e inclusão estabelecidos. A principal característica comum desses estudos, que reflete a preocupação com essa temática nos últimos anos para o controle da doença.

**Quadro 1:** Síntese dos artigos da revisão. Manaus, AM, Brasil, 2021.

Título	Autores	Desfecho
Epidemiologia da Malária no Brasil e resultados parasitológicos, de 2010 a 2019	Rosa et al. (2020)	Encontrou-se predomínio de infecção na seguinte ordem, em número de casos: Plasmodium vivax-4736, Plasmodium falciparum-1767, mista por Plasmodium falciparum e Plasmodium vivax-229, formas assexuadas e sexuadas do P. falciparum (F + Fg)-187, formas assexuadas e sexuadas do P. vivax (V+Fg) com 101 casos, infecções por P. ovale -53, P. malariae-38, somente gametócitos dos plasmódios (Fg)-17 e por infecção mista por P. falciparum e P. malariae-8. Houve tendência decrescente de número de casos de 2010 a 2017
Epidemiologia da Malária no Município de Atalaia do Norte, Amazonas, Brasil.	Cuero et al (2020)	Entre 2003-2018 foram confirmados 50.097 (IPA= 256,1 casos por mil habitantes) casos de malária no município de Atalaia do Norte com 60,7% ocorrendo em área indígena (n=29.867). Entre os casos confirmados 12,7% foram casos importados. Predominaram infecções em indivíduos do sexo masculino (n=55,1%) e em menores de 15 anos. (n=55,6%). O P. vivax foi a espécie parasitária mais prevalente sendo responsável dos 72% dos casos notificados.
Panorama epidemiológico da Malária em um estado da Amazônia Brasileira	Meireles, Duarte e Cardoso,(2020).	O estudo obteve como resultado uma maior prevalência na faixa etária de 10 a 19 anos (24,8%), seguida pela faixa de 20 a 29 anos (21,5%); no sexo masculino (62,1%), em relação ao feminino (37,9%); nos indivíduos com menores níveis de escolaridade; e naqueles que desenvolvem atividades relacionadas à agricultura (46,44%) e à garimpagem (19,5%)

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo apresentou um panorama da malária em cinco anos de análise. É evidente, considerando as informações epidemiológicas analisadas, que o estado representa área endêmica para infecção malárica, comprovado por meio da avaliação do total de positividade de lâminas e pelo comportamento do Índice Parasitário Anual. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), somente em 2018, ocorreram 228 milhões de novos casos e 405 mil óbitos por malária em todo o mundo, sendo a Região Africana responsável pela maioria dos casos (213 milhões ou 93%) e mortes (380 mil ou 94%). Ademais, a taxa de incidência global da doença (número de casos por 1.000 habitantes) sofreu redução, passando de 71 em 2010 para 57 em 2018, como também houve decréscimo na taxa global de mortalidade (mortes por 100.000 da população em risco), de 16,6 em 2010 para 10 em 2018. Desse modo, a prevenção de doenças

tropicais em geral possui um alto grau de importância na rede de saúde, doenças como malária são consideradas doenças negligenciadas, que atinge geralmente grande parte da população que não tem acesso a rede de atenção à saúde, e vive em situação de pobreza. Doenças que possuem sinais e sintomas silenciosos, mais que podem ser fatais, se não tratadas e diagnosticadas precocemente contribuem para o aumento da população negligenciada, ocasionando um problema social. Diante do exposto, a pesquisa justifica-se em primeiro momento pela importância do tema para saúde das pessoas, sendo vital para a prevenção da moléstia e entendimento de suas principais causas.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Braga, M. D., G. C. Alcantara, et al. (2004). "Cerebral Malaria in Ceara: a case report." *Rev Soc Bras Med Trop* 37(1): 53-5.
- [2] Cerezo, A. C. M., Miguel A. Garcia; (2009). "Laboratorio y enfermedad. Casos Clínicos." Madrid, Asociación Española de Biopatología Médica: 65-71.
- [3] CUERO, Monica Palma et al. Epidemiologia da Malária no Município de Atalaia do Norte, Amazonas, Brasil. 2020.
- [4] Faust, E. C., Beaver, P.C., Jung, R.C. (1975). "Agentes e Vetores Animais de Doenças Humanas.", Fundação Caloust Gulbenkian: 134-161.
- [5] Ferreira, F. A. (1982). "Moderna Saúde Pública.", Fundação Calouste Gulbenkian: 967-972.
- [6] ROSA, Isabella Mota Santa et al. Epidemiologia da Malária no Brasil e resultados parasitológicos, de 2010 a 2019. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 5, p. 11484-11495, 2020.
- [7] MEIRELES, Antônio Alexandre Valente; DA SILVA DUARTE, Fernanda Gêssica; CARDOSO, Rosilene Ferreira. Panorama epidemiológico da Malária em um estado da Amazônia Brasileira. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 10, p. 75803-75821, 2020.
- [8] SOUSA, Jonata Ribeiro et al. Situação da malária na Região do Baixo Amazonas, Estado do Pará, Brasil, de 2009 a 2013: um enfoque epidemiológico. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 6, n. 4, p. 9-9, 2015.

# Capítulo 25

## *Ozonioterapia como terapia integrativa no tratamento de sequelas e intercorrências pós-cirúrgicas*

*Ariana Maia Leal*

*Cecilia Pereira Sales Neta*

*Raquel Albuquerque dos Reis*

*Sheila Cristina Torres da Silva Meireles*

**Resumo:** O ozônio (O<sub>3</sub>) é um gás instável, incolor e de odor característico, possui um grande poder oxidante, bem como propriedades bactericidas, fungicidas e viricidas. Avaliar a Ozonioterapia como terapia integrativa nos tratamentos de sequelas e intercorrências pós-cirúrgicas. A presente revisão sistemática foi construído, utilizando a bases de dados PubMed (National Library of Medicine, Bethesda, MD) e SciELO (Scientific Eletronic Library Online) o rastreo pelos artigos ocorreu no período de fevereiro a setembro de 2021. A busca na base de dados PubMed, levou a identificação de 588 artigos após utilização dos termos pré-definidos selecionados por títulos e resumos restando 6 artigos. Já na base de dados SciELO, identificou-se 75 artigos após utilização dos descritores, utilizando critérios de exclusão, 2 artigos foram selecionados. No total, foram designados 8 artigos para produzir este estudo. Os estudos avaliados considerou que a ozonioterapia tem se mostrado um importante coadjuvante no tratamento de intercorrências pós cirúrgicas.

**Palavras chaves:** ozonioterapia; ozônio; cicatrização; ação; tratamento.

## 1. INTRODUÇÃO

O ozônio (O<sub>3</sub>) é um gás instável, incolor e de odor característico, constituído por três átomos de oxigênio e sendo uma forma alotrópica do mesmo, estudado por médicos e pesquisadores do mundo todo (Pennido, 2010). Com alto poder oxidante, pode ser utilizado no tratamento de diversas patologias, contudo, a terapia de ozônio não deve ser a terapia chefe no tratamento das enfermidades, devendo ser utilizada como terapia coadjuvante. No Brasil foi incorporado ao SUS – Sistema Único de Saúde desde 2018, como prática integrativa e complementar ao tratamento. (Bocci V, 2006)

O Brasil já desenvolve pesquisas e trabalho com a ozônioterapia para diversas finalidades, inclusive no tratamento em mais de 200 doenças, tratamento esses que pode beneficiar amplamente pacientes devido ao seu baixo custo, contudo o tratamento com ozônioterapia, é uma terapia integrativa e complementar que deve ser introduzida em conjunto pois a mesma não substitui a medicina tradicional. Seu grande benefício em combater germes e bactérias, favorecendo a recomposição de tecidos que exibem dificuldade de cicatrização. Avaliar a Ozônioterapia como terapia integrativa nos tratamentos de sequelas e intercorrências pós-cirúrgicas.

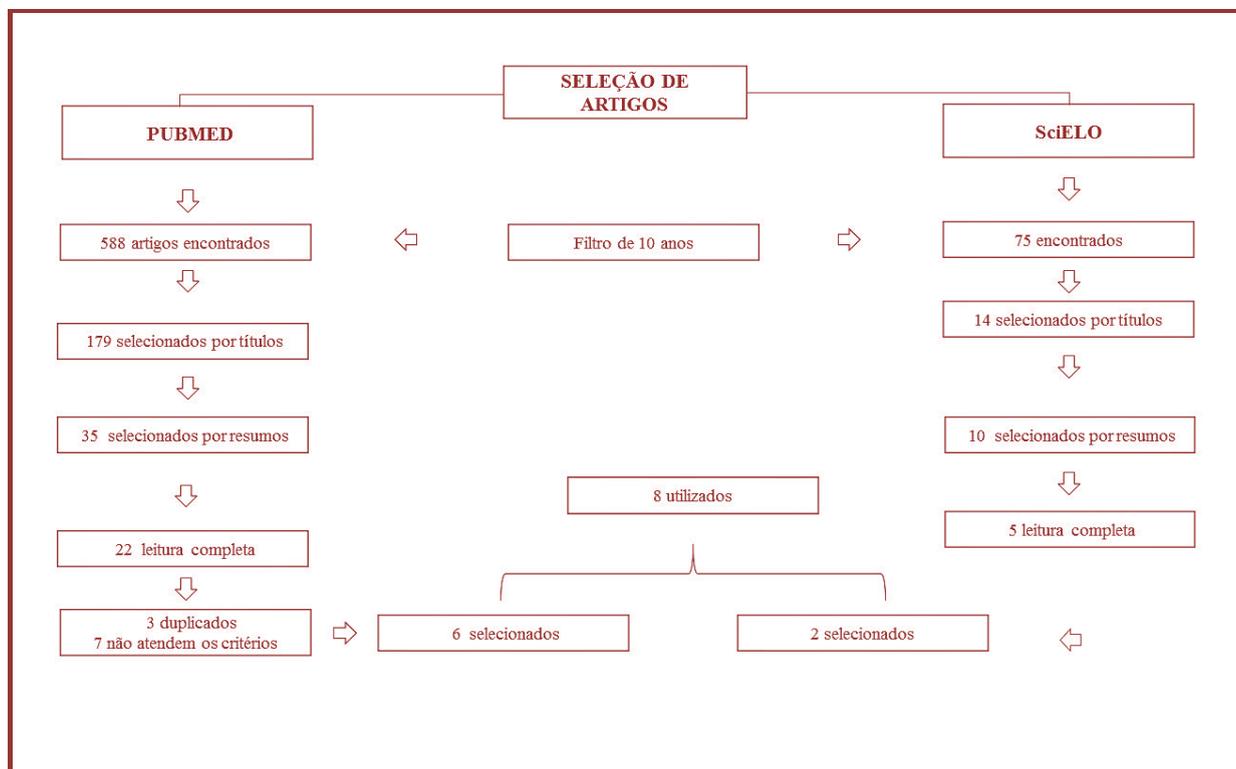
## 2. METODOLOGIA

A presente revisão sistemática foi construído através de pesquisa, utilizando a bases de dados PubMed (National Library of Medicine, Bethesda, MD) e SciELO (Scientific Eletronic Library Online) o rastreo pelos artigos ocorreu no período de fevereiro a setembro de 2021. Para a pesquisa foram utilizadas palavras-chave: ozônioterapia; ozônio; cicatrização; ação; tratamento. O levantamento incluiu artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais, com texto completo publicados entre 2011 e 2021. Foram selecionados títulos e resumos relacionados ao tema proposto ozônioterapia como terapia integrativa no tratamento de sequelas e intercorrências pós cirúrgicas.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na base de dados PubMed, levou a identificação de 588 artigos após utilização dos termos pré-definidos. Foi aplicado filtro de (10 anos) e ficaram 376 artigos, dos quais remanesceram 179 após a aplicação de textos completos gratuitos na filtragem. Foi realizada a leitura do título destes 179 artigos e selecionados 35 artigos. Após a seleção por título, foram lidos os resumos e 22 foram selecionados para a leitura completa, dos quais 3 estavam duplicados e 13 não atenderam os critérios de aceitação, restando 6 artigos. Já na base de dados SciELO, identificou-se 75 artigos após utilização dos descritores. Com a aplicação do filtro de ano, restaram 15 artigos e utilizando critérios de exclusão, 2 artigos foram selecionados. No total, foram designados 8 artigos para produzir este estudo.

### Fluxograma: Triagem de artigos



Fonte: elaborado pelos autores

Seu efeito germicida e analgésico foi observado no tratamento de gangrena pós traumática em soldados alemães. A ação do ozônio, sugere que essa atividade poderia ocorrer por meio de adesiólise química de fibrose cicatricial associada à dor, infecção sendo fúngica, bactericidas e virais. Acredita-se que o gás cause vasodilatação local, favorecendo a neutralização da acidose e a indução de enzimas antioxidante associadas a analgesia, além de estimular a ativação do sistema imunológico, bloqueando a transmissão da dor para o tálamo e córtex (Costa, 2017)

Resultados esses ocasionados devidos a sua forma de ativar em diversos alvos. Menor produção de mediadores da inflamação, oxidação (inativa) de mediadores metabólicas da dor, melhora líquida na microcirculação sanguínea local, com melhora no fornecimento de oxigênio aos tecidos, essenciais para a regeneração das estruturas anatômicas, a eliminação de toxinas e de forma geral para a resolução do distúrbio fisiológico que causa dor (Havana, 2013)

Segundo Costa(2017) Quando a célula absorve oxigênio, ela ativa o metabolismo celular que inclui uma série de reações de oxidação, gerando energia que mantém a célula viva demonstrando em pesquisas científicas que o ozônio possui um duplo mecanismo de ação analgésico e anti-inflamatório. Reconhecido por ter propriedades desinfetantes e por induzir o estresse oxidativo que estimulam os mecanismos de proteção das células. Chegando à conclusão que a cicatrização de feridas é um processo complexo e portanto não é possível determinar exatamente qual a porcentagem oxigenizada é responsável pela promoção da cicatrização de feridas (Agosti et al,2016).

Graças à seu grande poder antioxidante no sangue, parte da dose de ozônio dissolvido no plasma é rapidamente neutralizado por antioxidantes livres (ácido úrico,

ácido ascórbico, glutathiona reduzida -GSH, cisteína e albumina), enquanto o restante do ozônio reage com os ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), continuando a reação do ozônio com o sangue (Travagli et al. 2010). No entanto Fitzpatrick (2018) em doses controladas, tem a capacidade de induzir a síntese de fatores de crescimento pela ativação de fatores de transcrição redox, NFkB um ativador para genes pró-inflamatórios interleucina 8(IL-8), fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$  e TFG $\beta$ ) reguladores de respostas inflamatórias e cicatrização (Anzolin et al, 2020).

Baseando-se em estudos anteriores Sagai(2011) relata que existe uma hipótese do gás aumentar a cicatrização de feridas cutâneas, e estão ligados aos fatores de crescimento como FGF, PDGF, TFG- $\beta$  e VEGF. Contudo, foi observado que o estresse moderado também ativa outro fator de transcrição nuclear (Nrf2) que induz a transcrição de elementos de resposta antioxidante. O tratamento com o ozônio pode potencializar a atividade de algumas enzimas antioxidantes, capazes de neutralizar a formação amasiada de espécies de oxigênio reativo. À vista disso, é capaz de estimular a adaptação ao estresse e promover efeitos terapêuticos importantes (Bocci,1999).

Costa (2017) avaliou o uso do ozônio para fins terapêuticos é uma mistura de oxigênio e ozônio 5%. O gás tem capacidade de oxidação e difusão celular dez vezes superior à do oxigênio. Essas características sugerem que, ao entrar em contato com o tecido biologicamente ativo, o ozônio reage com inúmeras moléculas orgânicas formando diversos mecanismos, com ação anti-inflamatória e analgésica. Está cientificamente comprovado que as aplicações controladas de ozônio medicinal melhora a atitude antioxidante celular, reequilibrando diretamente o gradiente de oxidação celular, o que favorece a eliminação de radicais livres, assim estimulando o próprio sistema imunológico a aumentar sua capacidade de defensiva do organismo (Havana, 2013)

Para Fitzpatrick(2018) o gás O<sub>3</sub> age como um potente agente microbiano, contribuindo nos resultados, e atuando nos processos de desinfecção, pois sua ação destrói o DNA viral e as paredes celulares das bactérias por um processo de oxidação lipoproteínas e fosfolipídios dos patógenos. O ozônio decompõe-se no sangue, os radicais formam o (ROS) espécies reativas de oxigenio que incluem o radical anión superóxido (O<sub>2</sub>) e o radical hidroxila (HO) o óxido nítrico (NO), que vão mediar os processos fisiológicos, na vasodilatação e vão estimular fatores de crescimento, porém o ROS deve estar dentro dos limites para que não ocorra toxicidade. Song (2017) realizou um estudo sobre a utilização de óleo ozonizado no tratamento de MRSA e S. aureus e as taxas de eliminação apresentadas foram muito satisfatórias. Em S. aureus quase 100% foram mortos em 5 minutos e MRSA quase 100% em 15 minutos. E então foi iniciado o tratamento voluntário em um paciente que apresentavam infecção por MRSA e iniciou a aplicação da terapia de ozônio. A lesão foi lavada com água ozonizada por 10 minutos e em seguida molhada por 20 minutos após o descobrimento da região, também foi utilizado o óleo tópico ozonizado duas vezes ao dia e a aplicação era realizada pelo paciente em casa. Após primeiro mês de tratamento foi observada a melhora de cerca de 70% das áreas afetadas, já no segundo mês estavam quase totalmente saradas e foi realizado o teste de cultura, que revelou que os tecidos da lesão não desenvolveram bactérias um mês após o tratamento com ozônio. Esse gás utilizado como terapia integrativa já faz parte da medicina complementar e é vastamente utilizado para o tratamento de diferentes circunstâncias médicas, entre as quais estão o tratamento de infecções bacterianas, virais e fúngicas. Ele inativa bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários (Buric,2019)

De acordo com Viebahn (2013) estudos in vitro mostram que inativação de bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários se deve ao mecanismo de destruição da integridade do envelope da célula bacteriana por meio de oxidação dos fosfolipídios e lipoproteínas. Já nos fungos, o ozônio inibe o crescimento celular em determinadas fases. Já no vírus, causa danos no capsídeo e interfere o ciclo reprodutivo, interrompendo o contato vírus-célula, também com a peroxidação.

Buric (2019) relatam o caso de um paciente que teve infecção pós cirúrgica e fez uso da terapia integrativa o ozônio na concentração de 0,1 ppm, é suficiente para inativar células bacterianas. Aplicação do gás influenciou diretamente na cicatrização de feridas. Existe uma grande possibilidade de o ozônio aumentar a atividade dos antibióticos sobre as bactérias. O pré-condicionamento dos antibióticos com ozônio aumenta sua capacidade bactericida, o tratamento com ozônio tópico para infecções cirúrgicas mostra-se um potencial promissor. A ozonioterapia é considerada uma técnica minimamente invasiva e segura, que apresenta poucas complicações (Fort,2014)

#### 4. CONCLUSÃO

Os estudos avaliados nesta revisão sistemática consideraram que a ozonioterapia tem se mostrado um importante coadjuvante no tratamento de intercorrências pós cirúrgicas, apresentando ação no combate a bactérias, vírus e fungos. Por se tratar de uma terapia de baixo custo e bons resultados tem chamado a atenção de pesquisadores em diversos países, tratando-se de uma terapia complementar, de acordo com relatos da literatura, tem auxiliado em muitos tratamentos promovendo a cicatrização do tecido afetado melhorando a oxigenação do tecido, age como imunomodulador, ação antibacterianas e antifúngico.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ANZOLIN AP, da SILVEIRA-KAROSS NL, BERTOL CD. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven? *Med Gas Res.* 2020 Jan-Mar; 10 (1):54-59. doi: 10.4103/2045-9912.279985. PMID: 32189671; PMCID: PMC7871935.
- [2] BOCCI V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci.* 1999; 56 (4) :270-279.
- [3] BOCCI, Velii. Aspectos científicos e médicos da terapia com ozônio. *Estado da arte. ART Med Res.* 2006.
- [4] BURIC J, BERJANO P, DAMILANO M. Severe Spinal Surgery Infection and Local Ozone Therapy as Complementary Treatment: A Case Report. *Int J Spine Surg.* 2019 Aug 31;13(4):371-376. doi: 10.14444/6050. PMID: 31534904; PMCID: PMC6727790.
- [5] COSTA, Danilo. Efeitos do ozônio sobre a dor e a incapacidade em pacientes com síndrome de cirurgia mal sucedida. *Rev. Assoc. Med. Bras* 63(4) Apr 2017.
- [6] CUBANA, Ver. *Hematol Inmunol Hemater* vol.29 no.2 (Havana, abr-jun 2013).
- [7] DEGLI Agosti I, GINELLI E, MAZZACANE B, PERONI G, BIANCO S, GUERRIERO F, RICEVUTI G, PERNA S, RONDANELLI M. Effectiveness of a Short-Term Treatment of Oxygen-Ozone Therapy into Healing in a Posttraumatic Wound. *Case Rep Med.* 2016;2016:9528572. doi: 10.1155/2016/9528572. Epub 2016 Aug 22. PMID:

27738434; PMCID: PMC5055932.

[8] FITZPATRICK E, HOLLAND OJ, VANDERLELIE JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J*. 2018 Aug;15(4):633-644. doi: 10.1111/iwj.12907. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29536625; PMCID: PMC7949634. FORT NM, AICHMAIR A, MILLER AO, GIRARDI FP. L5-S1

[9] *Achromobacter xylosoxidans* infection secondary to oxygen-ozone therapy for the treatment of lumbosacral disc herniation: a case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Mar 15;39(6):E413-6. doi: 10.1097/BRS.000000000000195. PMID: 24384664.

[10] MARTÍNEZ-Sánchez Gregório et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. Elsevier, *European journal of pharmacology*, 2005.

[11] SAGAI M, BOCCI V. Mecanismos de ação envolvidos na terapia com ozônio: a cura é induzida por meio de um leve estresse oxidativo? *Med Gas Res*. 20 de dezembro de 2011; 1:29. DOI: 10.1186 / 2045-9912-1-29. PMID: 22185664; PMCID: PMC3298518.

[12] SMITH N, ANTHONY L. WILSON, JASON GANDHI, SOHRA VATSIA, SARDAR ALI KHAN. Terapia do ozônio uma revisão geral da Farmacodinâmica, pesquisa atual e clínica. *Med Gas Res*. 2017.

[13] SONG M, ZENG Q, XIANG Y, GAO L, HUANG J, HUANG J, WU K, Lu J. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. *Mol Med Rep*. 2018 Feb;17(2):2449-2455. doi: 10.3892/mmr.2017.8148. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29207120; PMCID: PMC5783482.

[14] TRAVAGLI V, ZANARDI I, BERNINI P, NEPI S, TENORI L, BOCCI V. Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. *Int J Toxicol*. 2010 Mar-Apr; 29(2):165-74. doi: 10.1177/1091581809360069. PMID: 20335512.

[15] VIEBAHN, Hänsler R. The use of ozone in medicine: Mechanisms of action. Munich May 2013.

[www.poisson.com.br](http://www.poisson.com.br)  
[contato@poisson.com.br](mailto:contato@poisson.com.br)

@editorapoisson



<https://www.facebook.com/editorapoisson>

