

# Explorando Pesquisas e Descobertas em Biomedicina.



Vol./  
**01**

# CENTRO UNIVERSITÁRIO FILADÉLFIA DE LONDRINA

**Capa:** Sthefany Caroline de Oliveira Gonçalves

**Diagramação:** Graziela Cervelin

E96 Explorando pesquisas e Descobertas em Biomedicina: volume 1 /  
Organização Leandro Henrique Magalhães e Anelise  
Franciosi. – Londrina: UniFil, 2024.  
pdf

ISBN 978-65-87703-27-5 (v.1)

ISBN 978-65-87703-28-2 (v.2)

1.Educação. 2. Biomedicina. I. Franciosi, Anelise, org. II.  
Magalhães, Leandro Henrique, org. II. Título.

CDD 370

Bibliotecária responsável Graziela Cervelin CRB9/1834

**Explorando Pesquisas e  
Descobertas em Biomedicina:  
volume 1**

**Organizadores**

Anelise Franciosi

Leandro Henrique Magalhães

## SUMÁRIO

<b>ABORDAGENS PROGNÓSTICAS EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA FRENTE AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO APÓS REMISSÃO COMPLETA .....</b>	<b>5</b>
Amanda Moura Vilaça, Karina de Almeida Gualtieri	
<b>INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO NA REGIÃO DE LONDRINA – PR .....</b>	<b>21</b>
Caroline Storti da Silva, Ariane Mayumi Saito Bertão	
<b>CARACTERÍSTICAS DO TECIDO ADIPOSEO SUBCUTÂNEO E VISCERAL RELACIONADAS À OBESIDADE .....</b>	<b>39</b>
Emanuel Perez Floro da Silva, Anelise Franciosi	
<b>TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH): UMA ABORDAGEM CORRELACIONANDO FISIOPATOLOGIA, EPIGENÉTICA E NEUROESTIMULADORES.....</b>	<b>63</b>
Gabriel Smolak Sobieski e Silva, Karina de Almeida Gualtieri, Fábio Goulart de Andrade	
<b>MELASMA E O USO TÓPICO DA CISTEAMINA COMO FORMA DE TRATAMENTO.....</b>	<b>84</b>
Giovana Murakami, Taynara de Lacqua Waldrich	
<b>IMPORTÂNCIA DA CONSCIENTIZAÇÃO E CONTROLE DA CANDIDÍASE EM GESTANTES .....</b>	<b>113</b>
Heloisa de Oliveira Garcia, Anelise Franciosi	
<b>PRINCIPAIS ESPÉCIES DE INSETOS COM IMPORTÂNCIA MÉDICO-LEGAL PARA A CRONOTANATOLOGIA NO BRASIL .....</b>	<b>131</b>
Lorena Lamberto Barizon, Thiago Salem Pançonato Teixeira	
<b>ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA DOENÇA DE CHAGAS .....</b>	<b>150</b>
Manoela Niero Batista, Larissa Rodrigues Bosqui	
<b>METILFENIDATO E O SEU PAPEL NO APRIMORAMENTO COGNITIVO.....</b>	<b>160</b>
Mariana Walichek Lima, Milene Leivas Vieira	
<b>TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE: EFEITOS DO DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA NO TECIDO HEPÁTICO.....</b>	<b>175</b>
Maylla Cardoso de Oliveira, Andressa Megumi Niwa	

<b>TERAPIA GÊNICA NA IMUNOTERAPIA COM CAR T CELLS ANTI-CD19 DIRECIONADA À LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA .....</b>	<b>199</b>
Natália Feitosa Santos, Anelise Franciosi, Andressa Megumi Niwa	
<b>IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER .....</b>	<b>216</b>
Allana Silva Santos, Anelise Franciosi	
<b>INFLUÊNCIA DA AMAMENTAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DA IMUNIDADE.....</b>	<b>231</b>
Ana Maria Irmer Capelli, Anelise Franciosi	
<b>ADENOMA PLEOMÓRFICO DE PARÓTIDA CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICOS .....</b>	<b>250</b>
Daiane Ramos Rampasso, Anelise Franciosi	
<b>DIFERENCIAÇÃO MOLECULAR DAS CEPAS ENTEROHEMORRÁGICAS E ENTEROINVASIVAS DA ESCHERICHIA COLI .....</b>	<b>264</b>
Eliza Pizarro Castilha, Anelise Franciosi, Carolina Batista Ariza Tamarozi	
<b>ASPECTOS GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E SUAS CONTRIBUIÇÕES NO DIAGNÓSTICO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO.....</b>	<b>283</b>
lanca Luisa Ribeiro Moraes da Silva, Andressa Megumi Niwa	
<b>VARIAÇÃO HIDROELETROLÍTICA CAUSADA PELA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA.....</b>	<b>299</b>
Cecilia Bellini Choinaki, Milene Leivas Vieira	
<b>TOXOPLASMOSE E AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS CONGÊNITA E GESTACIONAL.....</b>	<b>310</b>
Jéssica Karoline Vavra, Anelise Franciosi	
<b>ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA .....</b>	<b>327</b>
Karolina Aparecida Matunaga, Anelise Franciosi	
<b>USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE HIPERIDROSE.....</b>	<b>341</b>
Maria Fernanda Astun Dionisio, Ariane Mayumi Saito Bertão	
<b>QUIMIOTERAPIA ANTIMICROBIANA E A SUSCETIBILIDADE À RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA .....</b>	<b>360</b>
Nathália Geovana Nascimento dos Santos, Anelise Franciosi	

**O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E SUAS IMPLICAÇÕES .....382**

Yasmin Gonçalves de Oliveira Santos, Carolina Batista Ariza Tamarozzi

**CARACTERIZAÇÃO DA IMUNOTERAPIA EM PACIENTES COM  
MELANOMA.....402**

Isabella Rodrigues Giroldo, Anelise Franciosi

**ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS RELACIONADAS À  
RESTRIÇÃO DE SONO EM RATOS *Wistar*.....420**

Manoella Perusso Terra, Fábio Goulart de Andrade, Larissa Rodrigues Bosqui

# ABORDAGENS PROGNÓSTICAS EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA FRENTE AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO APÓS REMISSÃO COMPLETA

## PROGNOSTIC APPROACHES IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA FACING STEM CELL TRANSPLANTATION AFTER COMPLETE REMISSION

Amanda Moura Vilaça<sup>1</sup>  
Karina de Almeida Gualtieri<sup>2</sup>

5

### RESUMO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é incluída como uma neoplasia hematológica, na qual são comprometidas células-tronco progenitoras, refletindo em uma patologia de alta morbimortalidade. Destaca-se o fato, dos altos índices epidemiológicos e de sua etiologia ser multifatorial e apresentar grande heterogeneidade clínica, morfológica e molecular, fato este, que ainda se reflete de forma diversificada nos pacientes não tratados precocemente, ter uma evolução e curso clínico rápido, geralmente fatal, quando comparado às demais de curso lento. Diante da relevância do tema e objetivando compreender causas e efeitos, bem como proceder uma abordagem prognóstica frente ao levantamento de dados qualitativos e quantitativos acerca da LMA, o desdobramento deste artigo foi pautado em uma revisão bibliográfica, de caráter descritivo reflexivo, atrelando ainda, uma análise do perfil de pacientes submetidos a tratamentos realizados, junto ao Instituto do Câncer de Londrina (ICL) e, ainda, uma abordagem indireta frente aos pacientes, após a doação de medula óssea. Os procedimentos e metodologias utilizadas constam no projeto cadastrado junto à Plataforma Brasil e, foram aprovadas pela Comissão de Ética da UEL (Processo nº 16583.2013.29). Avaliando os distintos resultados neoplásicos e com a possibilidade de identificar os diferentes fatores prognósticos em vista da escolha da melhor opção terapêutica, entre eles o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) provenientes da medula óssea do doador, garante ao paciente acometido maiores perspectivas e qualidade de vida ao longo do tratamento, sendo evidente que, o encaminhamento precoce de paciente com leucemia mielóide aguda é de suma importância para a estratificação do tratamento, levando a uma maior probabilidade de remissão completa (RC), sobrevida e qualidade de vida do paciente.

**Palavras-chaves:** fisiopatologia; leucemia mielóide aguda; prognóstico; transplante de células-tronco.

### ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is included as a hematologic neoplasm, in which progenitor stem cells are compromised, reflecting a pathology of high morbidity and mortality. The fact that the high epidemiological indices and its etiology are multifactorial and present great clinical, morphological and molecular heterogeneity is

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, Paraná

<sup>2</sup> Orientadora, docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, Paraná

highlighted, a fact that is still reflected in a diverse way in patients not treated early, having a rapid clinical course and evolution, usually fatal, when compared to others with a slow course. Given the relevance of the topic and aiming to understand causes and effects, as well as to proceed with a prognostic approach in view of the survey of qualitative and quantitative data about the AML, the unfolding of this article was based on a bibliographical review, with a reflexive descriptive character, also linking a analysis of the profile of patients undergoing treatments performed at the Cancer Institute of Londrina (ICL) and also an indirect approach to patients after bone marrow donation. The procedures and methodologies used are included in the project registered with Plataforma Brasil and were approved by the Ethics Committee of UEL (Process no. 16583.2013.29). Assessing the different neoplastic results and the possibility of identifying the different prognostic factors in view of choosing the best therapeutic option, including the transplantation of hematopoietic stem cells (HSCT) from the bone marrow of the donor, guarantees the affected patient greater perspectives and quality of life throughout the treatment, being evident that the early referral of a patient with acute myeloid leukemia is of paramount importance for treatment stratification, leading to a higher probability of complete remission (CR), survival and quality of life of the patient.

**keywords:** pathophysiology; acute myeloid leukemia; prognosis; stem cell transplantation.

## 1 INTRODUÇÃO

Pesquisas corroboram com tal inferência, confirmando que as leucemias agudas representam a neoplasia mais frequente na idade pediátrica, correspondendo a aproximadamente 30% dos cânceres em pacientes menores de 15 anos. Pode ser compreendido que, apesar do elevado índice de remissão atingidos nestes pacientes, muitos deles apresentam recaída, principalmente nos primeiros cinco anos após o tratamento. Mesmo com os avanços atingidos nos esquemas de tratamento e nas medidas de suporte, a expectativa de sobrevida livre de doença ainda é variável.

A leucemia mielóide aguda, assim como outras síndromes mieloproliferativas são resultantes de mutações, ou seja anormalidades genéticas adquiridas e que afetam os progenitores mielóides, incluindo um comprometimento de várias linhagens de células hematopoiéticas, importantes na hemostasia e funções vitais do indivíduo. Ademais, as leucemias representam um grupo heterogêneo de neoplasias hematopoiéticas, oriundas de um mesmo clone, com dominância clonal, que passam a ocupar toda medula óssea impedindo a proliferação de elementos normais e comprometendo todo o processo de hematopoiese normal. Fato este, que justifica e ampara pesquisas que possam contribuir para o prognóstico precoce frente ao



desenvolvimento neoplásico e aumentem a sobrevida dos pacientes acometidos, em especial crianças e adolescentes.

É importante ressaltar que o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma das principais modalidades terapêuticas para as leucemias agudas de alto risco e, a realização desse processo envolve a coleta de células estaminais saudáveis para restabelecer a medula óssea do paciente, levando as novas células a assumirem a produção das células sanguíneas. Sendo esse um tratamento indispensável para a restauração da medula óssea, após a destruição das células cancerígenas causadas pelo tratamento com quimioterapia.

O aumento nos índices epidemiológicos acompanhado da evolução frente ao prognóstico precoce das neoplasias, em especial das leucemias agudas, neste cenário o curso rápido das leucemias mielóides agudas, destaca a relevância do tema buscando um estudo aprofundado de sua fisiopatologia e acompanhamento dos pacientes atendidos pelo Hospital em questão, analisando o curso da doença, sucesso dos tratamentos e melhora na sobrevida destes após o transplante de células-tronco. Assim, aliado às estratégias de prevenção, o diagnóstico precoce tende a ser mais fácil do que em estágio avançado, especialmente na leucemia mielóide aguda. Quanto mais cedo é diagnosticada maior será a probabilidade de cura, sobrevida e qualidade de vida deste paciente, uma vez que possibilita a intervenção antes do desenvolvimento do câncer propriamente dito ou em suas fases iniciais, quando o tratamento é, na maioria dos casos, mais efetivo, justificando a importância do diagnóstico precoce para esta patologia, bem como analisar as diferentes abordagens prognósticas dos pacientes acompanhados pelo Hospital do Câncer de Londrina (ICL), em Londrina/PR, descrevendo os cuidados paliativos, principalmente naqueles pós transplante de células-tronco. Contribuindo assim, com informações pertinentes e observando as dificuldades em relação à temática, proporcionando, desta forma, um incentivo para novas pesquisas na área.

## **2 METODOLOGIA**

O presente trabalho foi realizado através de uma pesquisa indireta, de caráter descritivo explicativo, com base nos casos registrados junto ao Hospital do Câncer de Londrina (ICL), Londrina/PR, tal como levantamentos bibliográficos, publicados nos últimos 10 anos para fundamentação teórica, utilizado diferentes autores e pesquisas

que possibilitaram avaliar as abordagens terapêuticas para Leucemia mielóide aguda (LMA), tendo como ênfase o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e suas diferentes abordagens. Os procedimentos e metodologias utilizadas constam no projeto cadastrado junto à Plataforma Brasil e foram aprovadas pela Comissão de Ética da Universidade Estadual de Londrina (processo nº 16583.2013.29).

A seleção dos artigos foi realizada junto à base de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED) utilizando como critérios de inclusão, artigos publicados em português, inglês e espanhol, relacionados à temática estabelecida e buscando como descritores: fisiopatologia, leucemia mielóide aguda, prognóstico, transplante de células-tronco, entre outros termos correlatos. Ademais, as análises dos dados extraídos dos artigos foram realizada de forma descritiva, possibilitando observar e classificar os dados obtidos, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

### **3 LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA**

O termo leucemia compreende-se por uma doença maligna que atinge os glóbulos brancos e são agrupadas com base na velocidade evolução da doença, assim sendo, nas leucemias agudas a doença agrava-se num curto período de tempo e com um aumento significativo no número de células anormais (INCA, 2021).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2021) estima que para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 5.920 casos novos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres. A leucemia mielóide aguda tem uma maior incidência em adultos mais velhos, sendo rara antes dos 45 anos, mas ainda assim, de forma geral, é bastante rara, representando cerca de 1% de todos os cânceres.

A leucemia mielóide aguda (LMA) é definida com uma doença heterogênea de neoplasias hematológicas, caracterizada pela expansão clonal de progenitores mielóides na medula óssea e no sangue periférico (SAULTZ; GARZON, 2016). Como resultado, ocorre um descontrole acarretando a produção de células anormais, cuja capacidade é de sobreposição da população de células anormais (SANTOS et al., 2019).

As alterações citogenéticas e moleculares presentes no diagnóstico e associadas ao fator idade, são as principais variáveis relacionadas ao prognóstico na LMA (VELLOSO et al., 2011).

Várias formas de classificação para LMA foram utilizadas e discutidas ao longo dos tempos, mas foi em 2008 que a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu os sete subtipos de LMA: LMA com anormalidades e mutações genéticas; LMA com alterações relacionadas a mielodisplasia; neoplasias mieloides relacionadas à terapia; LMA não especificada; sarcoma mielóide; proliferações mieloides relacionadas à síndrome de Down; e neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (SAULTZ; GARZON, 2016).

Abordando as anormalidades e mutações genéticas na LMA, são identificadas anormalidades cromossômicas não aleatórias (por exemplo, deleções, translocações) em 52% de todos os pacientes adultos com LMA, e há muito tempo são declarados como eventos genéticos que causam e promovem esta doença (SAULTZ; GARZON, 2016). Alterações nos cromossomos 5, 7, cariótipo complexo (referido como >3 anormalidades cromossômicas) e 11q23 estão correlacionados a uma menor resposta ao tratamento e a sobrevida global, enquanto certas anormalidades citogenéticas, englobando t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q22;q12) e inv(16)(p13.1;q22) estão associados a uma remissão e uma sobrevida mais longa (SAULTZ; GARZON, 2016).

Estudos recentes apontam que o aparecimento ou não de mutações gênicas específicas ou alterações na expressão gênica podem classificar ainda mais os casos de LMA e ter um efeito significativo no tratamento do paciente. No seguinte parágrafo serão descritos 3 principais mutações LMA em ordem atinente de frequência (SAULTZ; GARZON, 2016).

A mutação mais frequente na LMA é a mutação na nucleofosmina 1 (NPM1), acometendo em 25% a 30% dos pacientes, com predominância no sexo feminino, essa mutação resulta na expressão desordenada da proteína NPM1 no citoplasma ao contrário do núcleo, estimulando a proliferação mielóide e o desenvolvimento de leucemia (SAULTZ; GARZON, 2016). Mutações no gene da proteína- $\alpha$  de ligação potenciadora de CCAATT (CEBPA), sendo este considerado um fator de transcrição crítico que controla a expressão gênica durante a hematopoiese, é encontrado em 6% a 10% em todas as LMA (SAULTZ; GARZON, 2016). Mutações de tirosina quinase 3 (FLT3) semelhantes a Fms foram encontradas em 20% de todos os casos de LMA; duplicações internas em tandem (ITD) no domínio justamembrana

(JM) ou mutações no segundo domínio tirosinaquinase (TKD) do gene FLT3, são tipos de mutações que ativam constitutivamente a sinalização de FLT3, promovendo a proliferação de blastos. Além disso, os pacientes com mutações no FLT3 apresentam leucocitose intensa e invaginação nuclear proeminente (SAULTZ; GARZON, 2016).

Com isso, trabalhos e pesquisas têm mostrado que as LMA com cariótipo normal e mutações nos genes CEBPA e NPA1, ou em ambos, apresentam prognósticos favoráveis, enquanto que mutações no gene FLT3 possuem prognóstico desfavorável (VELLOSO et al., 2011).

LMA com alterações relacionadas a mielodisplasia são definidas por características displásicas, cariótipo desfavorável, resposta desfavorável à quimioterapia e expressão aumentada de glicoproteína de resistência a drogas (MDR). Para tal, critérios foram expandidos para incluir a história de Síndrome mielodisplásica (SMD) ou mielodisplásica/mieloproliferativa (SMD/MP) antecipado. Onde mais de 20% dos blastos no sistema periférico (SP) ou medula óssea (MO), ter progredido de SMD ou SMD/MP antecipadamente documentada, apresentar alterações cromossômicas relacionadas especificamente a SMD e com isso manifestar displasia em 50% ou mais das células de duas linhagens mielóides (ZERBINI et al., 2001).

Embora as anormalidades cromossômicas dos casos de neoplasias secundárias à terapia serem praticamente iguais às das LMA relacionadas a mielodisplasia, as primeiras costumam apresentar resultados piores que as últimas, com as mesmas alterações citogenéticas, fato que sugere tratar-se de doenças biologicamente distintas (ZERBINI et al., 2001). Fazendo com que outras alterações sejam atreladas ao curso e desenvolvimento dessa doença, como por exemplo, o sarcoma mielóide, envolvendo a proliferação de blastos de uma ou mais linhagens mielóides que substituem a estrutura normal do tecido original; proliferações mielóides relacionadas à síndrome de Down, gerando uma mielopoese transitória anormal e conseqüentemente a leucemia mielóide; neoplasia de célula blástica dendrítica plasmocitoide, definida como derivada de precursores das células dendríticas plasmocitoides, anteriormente considerados como linfoma de célula blástica NK ou como neoplasia considerada hematodérmica CD4<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>.

### 3.1 Diagnóstico

Anteriormente a LMA era embasada unicamente em uma suspeita clínica e avaliação do sangue medular e periférico, juntamente com a prova citoquímica. Aqueles que desenvolviam a LMA, adquiriam uma soma de complicações, visto que, além da anemia causando fraqueza e fadiga, a baixa porcentagem de plaquetas deixava os pacientes mais propensos a sangramentos, e com a diminuição do número de leucócitos levando a uma maior propensão a infecções. A sobrevida do paciente é dificultada com a infiltração da medula óssea, em que as principais manifestações que levam à morte são as infecções, hemorragias, a leucostasia e a síndrome de lise tumoral (ISABEL, 2013).

O determinante das abordagens terapêuticas e o prognóstico das leucemias, identificando e diferenciando os o tipo celular envolvido, são as técnicas citogenética, imunofenotipagem e genética molecular, formando a tríade principal e fundamental para o diagnóstico preciso da doença (SILVA et al., 2006). Além disso, a análise cromossômica também se torna útil na melhor abordagem terapêutica e prognóstica de cada paciente. As mutações identificadas por técnicas de hibridação in situ, fluorescente (FISH) e reação em cadeia da polimerase (PCR) também são grandes aliados no diagnóstico da LMA (KANTARJIAN et al., 2010).

A punção do sangue medular ou mielograma, é um dos métodos mais antigos que estuda a composição química unindo a morfologia e bioquímica, e que segundo a OMS, se a contagem de blastos for superior que 20% ou 30% segundo a classificação FAB, constata-se diagnóstico de LMA, que na maioria dos pacientes, irá apresentar medula hipercelular com intensa infiltração de blastos nos espaços adiposos, substituindo assim os elementos normais da medula por células leucêmicas.

Segundo Moraes (2017), para um bom diagnóstico da LMA, com uma diferenciação e uma identificação conclusiva, os seguintes principais exames laboratoriais são utilizados para permitir a confirmação da origem mielóide. A imunofenotipagem, consiste na visualização de antígenos de superfície que estão presentes nas células, identificando o tipo de leucemia pelas características e também pela quantidade de antígenos, pois quanto maior a quantidade, maior o grau de maturação celular. A análise citogenética, extrai cromossomos de amostras da medula, selecionadas em condensação máxima da mitose, para que sejam colocados aos pares corretamente observando assim possíveis mutações, deleções ou

inserções. Aliado a tais técnicas, ainda se destaca a biologia molecular, que através da PCR e hibridização *in situ*, determina sequências alteradas, inseridas ou deletadas dos nucleotídeos na fita de DNA em local específico para estabelecer o tipo de alteração apresentada por amplificação de DNA ou RNA. Os autores ainda relacionam a fosfatase alcalina, como sendo um dos principais exames para a diferenciação de diagnóstico entre Leucemia Mielóide Aguda e Leucemia Mielóide Crônica, em vista que a sua atividade se limita a linhagem neutrofílica, por meio de uma análise por ensaio citoquímico, no qual é atribuído um valor que se baseia na coloração, caso houver coloração ao realizar o método, há positividade para a existência de enzima fosfatase alcalina, indicando a presença de grânulos neutrofílicos na amostra, evidenciando células maduras, sendo que somente neutrófilos com certo grau de maturação possuem esses grânulos, excluindo-se a possibilidade de LMC, cuja caracterização são de células jovens, por valor baixo ou indetectável. Sem contar a mieloperoxidase, que é uma técnica amplamente aplicada como prova de LMC, por se tratar de uma citoquímica da enzima presente em grânulos de precursores de neutrófilos caracterizando células jovens.

### **3.2 Abordagens Prognóstica frente ao Transplante**

A decisão sobre qual protocolo seguir a respeito das abordagens terapêuticas, é consequência de muitos estudos e depende da determinação dos fatores prognósticos. Vale ressaltar que, a estratificação de riscos segundo critérios citogenéticos foi de suma importância para o prognóstico, onde possibilitou a adaptação do tratamento conforme o risco (baixo, médio e alto) do paciente (HELMAN et al., 2011).

A prática da oncologia clínica sofreu mudanças fundamentais para a identificação de tratamentos curativos para muitas neoplasias. Para a LMA, atualmente o tratamento mais famoso é a quimioterapia de indução, considerada o tratamento mais eficaz, que inclui agentes químicos isolados ou combinados com a finalidade de controlar a patologia e levar o paciente a um estado de remissão completa (RC). Vale lembrar que este estado não significa que a cura final foi alcançada, comprovando a necessidade de conduzir a terapia pós remissão ou consolidação (SANTOS et al., 2019).

Helman (2011), apresenta três tratamentos para pacientes com LMA após a remissão, são eles: quimioterapia em doses convencionais, quimioterapia em altas doses seguida do resgate de células-tronco hematopoéticas.

O tratamento varia com a idade, no caso dos jovens e adultos é dividido em dois estágios, induzir a remissão com um ou dois ciclos de daunorrubicina, idarrubicina e citarabina, e o segundo estágio é chamada de consolidação da remissão com dois a quatro ciclos de citarabina em altas doses que pode associar ao TCTH, mas em idosos o tratamento apresenta maiores complicações nos resultados por conta das comorbidades que afetam diretamente a resposta ao tratamento (OLIVEIRA, 2017).

Considerada uma das primeiras classes de agentes antineoplásico e, um dos medicamentos quimioterápicos mais comumente usados: os agentes alquilantes, cujas reações adversas e complicações hematológicas são bem conhecidas. O seu principal objetivo é o ciclo celular, que impede etapas fundamentais da proliferação celular, que tem como resultado, a duplicação da morte celular. É por meio de ligações cruzadas com filamento de DNA que esses agentes impedem a replicação, destruindo-as e formando citotoxicidade por conta do cruzamento com outra fita de DNA (SANTOS et al., 2019).

Embora a quimioterapia de indução promova a remissão completa da LMA na maioria dos pacientes, alguns pacientes podem ter recorrência da doença, então o TCTH (transplante de células-tronco hematopoéticas) é a única chance possível de cura (VIDAL et al., 2017). Segundo o Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) do INCA, apesar da complexidade e agressividade do TCTH, sua realização aumenta a cada ano. Em 2016 foram realizados no Brasil 2.270 TCTHs por 43 centros transplantadores. No primeiro trimestre de 2017 foram 516 TCTHs, sendo 316 autólogos e 200 alogênicos. Aproximadamente 30 mil transplantes já foram realizados em nosso país desde 1979.

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é o tratamento mais indicado para as leucemias agudas de alto risco (MORANDO et al., 2010). As modalidades de TCTH são denominadas como autólogo ou autogênico e alogênico. São determinadas de acordo com o tipo de doador das células-tronco hematopoéticas (CTHs), sendo que no TCTH autólogo, são coletadas as CTHs do próprio paciente antes da fase de condicionamento, essencialmente, são armazenadas e refundidas posteriormente. Já no TCTH alogênico, as CTHs provêm de um doador compatível

(MARQUES et al., 2018 ). Pensando no futuro, os estudos de rotina a respeito das alterações moleculares, ajudarão a definir melhor os grupos de pacientes que poderão obter maiores benefícios com TCTH autólogo ou alogênico (NICOLAU, 2008).

Cada método de TCTH tem suas próprias características, com programas de quimioterapia pré-determinados de acordo com a doença, além de necessitarem de cuidados em seus diferentes níveis de complexidade. O TCTH alogênico tem algumas particularidades em termos de variáveis a serem controladas, tendo em vista que existe uma preocupação com a compatibilidade entre o doador e receptor. Além disso, as CTHs provenientes de outra pessoa, familiar ou não, podem aumentar o risco de complicações como a Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH), afetando assim vários Sistemas orgânicos e mudanças sugeridas Qualidade de vida (MARQUES et al., 2018).

Contudo, as duas modalidades possuem requisições próprias, existindo vários fatores como a existência de comorbidades prévias associadas ou não ao câncer hematológico, tempo de diagnóstico e prognóstico, idade mais avançada, entre outras que podem interferir na abordagem terapêutica independentemente do tipo de transplante realizado (MARQUES et al., 2018).

É importante citar que a célula-tronco é uma célula de origem embrionária, fetal ou de adulto, com capacidade de se auto renovar e se diferenciar em células especializadas do tecido sanguíneo e as células do sistema imune, além de que, independentemente da origem, possuem características que as distinguem dos demais tipos celulares. Essas células podem ser classificadas, em função da sua origem ou da sua capacidade de diferenciação, em embrionárias e não embrionárias e totipotentes, pluripotentes e multipotentes, respectivamente. Sua obtenção é proveniente a partir da medula óssea, do cordão umbilical ou sangue periférico, sendo o de medula óssea a abordagem mais utilizada atualmente (JUNIOR et al., 2009).

Uma meta-análise mostrou que os resultados para TCTH alogênico relacionado com altas doses de quimioterapia são maiores do que para TCTH autólogo em pacientes de alto e intermediário risco, lembrando que o TCTH alogênico não é indicado para pacientes de baixo risco (SILLA et al., 2013).

A justificativa para a recomendação do TCTH se dá pelo fato da doença ser resistente aos efeitos citotóxicos quimioterapia, ressaltando que a LMA é resultado do acúmulo exacerbado de células-tronco malignas extremamente raras, capazes de se



auto renovar e devido a essa resistência a quimioterapia, a célula-tronco maligna pode sofrer mutações adicionais (SILLA et al., 2013).

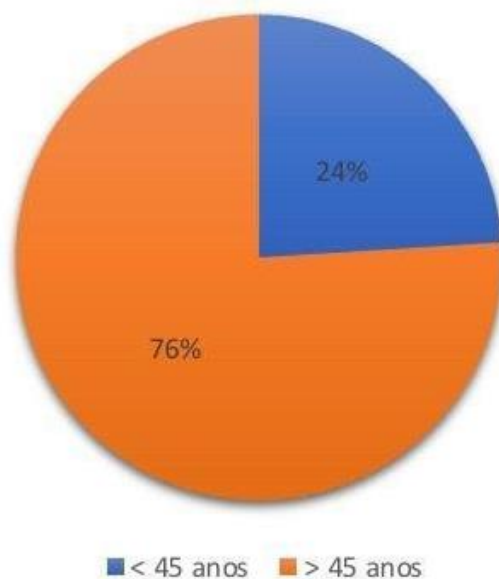
Com os avanços científicos e clínicos em cuidados no tratamento, escolha de doador e condutas de condicionamento, tem como resultado menor mortalidade relacionada ao transplante, levando a uma melhoria no atendimento ao paciente e melhorias na sobrevida (KASSIM; SAVANI, 2017). Porém, mesmo com as evoluções ainda é importante ressaltar que a recidiva da LMA após o transplante de células hematopoiéticas ainda continua sendo um grande desafio terapêutico (BEJANYAN et al., 2014).

Marques e colaboradores (2018), citaram que durante o processo terapêutico, o paciente passa por etapas críticas em que complicações, além de colocar em risco sua vida, podem afetar negativamente sua qualidade de vida, pois passam por sintomatologias que possuem um potencial incapacitante. Além das complicações físicas, o paciente pode sofrer com alterações emocionais e sociais durante o tratamento. O medo e a angústia estão presentes, além do isolamento social necessário nas primeiras fases do tratamento.

#### **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os avanços terapêuticos da LMA resultaram no aumento consideravelmente das remissões completas, sendo consensual que o tratamento é agressivo o suficiente para produzir a remissão completa, enquanto as remissões parciais não oferecem benefícios na sobrevida global desses pacientes. Na análise realizada foi constatado que a LMA tem uma maior incidência em adultos com idade superior a 45 anos, sendo rara antes dos 45 anos, representando neste caso 76% dos pacientes com idade superior a 45 anos, 24% com idade inferior a 45 anos (Gráfico 01).

**Gráfico 01 – Frequência da LMA**



Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2021) a leucemia mieloide aguda afeta principalmente adultos mais velhos, sendo rara antes dos 45 anos. Novos casos de LMA são diagnosticados anualmente em pacientes de todas as idades, com uma idade média de diagnóstico de 42 anos (SILLA et al., 2013).

Foi encontrada sobrevida global significativamente mais longa no subgrupo de TCTH autogênico, concluindo também que no grupo de TCTH alogênico prevalecem pacientes de pior prognóstico, enquanto no grupo de TCTH autogênico prevalecem pacientes em primeira remissão completa (HAMERSCHLAK et al., 2006). Aproximadamente 35% - 40% de pacientes com menos de 60 anos de idade estão curados após TCTH (SAULTZ; GARZON, 2016).

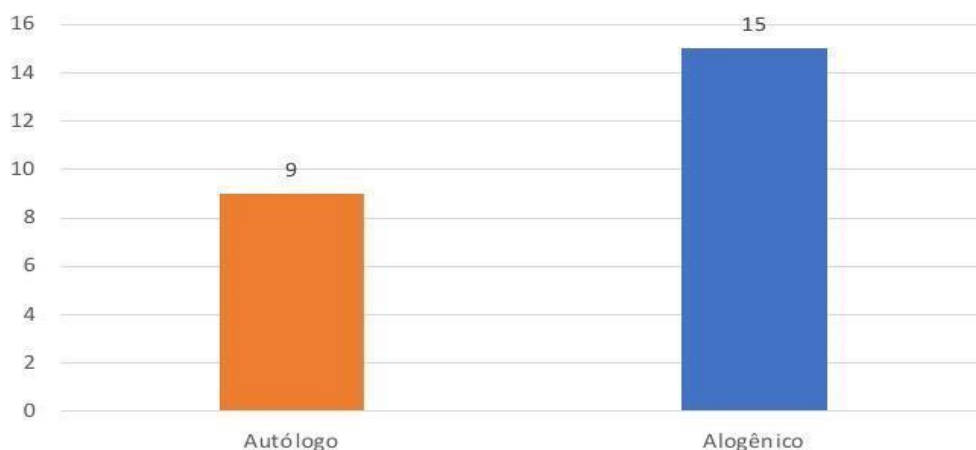
Observa-se que, apesar do TCTH ser um tratamento rigoroso e agressivo que predispõe o paciente a um amplo espectro de complicações, os pacientes sobreviventes consideram sua qualidade de vida boa, retomando aos poucos sua rotina de vida (MARQUES et al., 2018).

Pacientes de baixo risco podem fazer o TCTH quando da recidiva, mas os de mau prognósticos não são curados na mesma proporção e devem fazer o TCTH na primeira remissão completa quando houver doador compatível (MARQUES et al., 2018).

Com base nos dados coletados e analisados com base no HCL, foi constatado que 3 a cada 8 pacientes, foram submetidos ao Transplante de células tronco

hematopoéticas autólogo, enquanto os outros 5 pacientes, realizaram o transplante de células-tronco alogênicas (Gráfico 02).

**Gráfico 02** – Prevalência dos transplantes de células tronco mais frequentes identificadas junto aos Pacientes do HCL – Londrina/PR.



Apesar da agressividade do tratamento, os achados demonstram que os pacientes submetidos a ambas as modalidades de TCTH consideram sua qualidade de vida relativamente boa ao longo do primeiro ano do processo terapêutico.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Salienta-se aqui, a relevância do tema abordado frente a sua utilidade pública e seus respectivos tratamentos, abordando mais a fundo o transplante de célulastronco e, também viabilizando um alerta a população frente ao diagnóstico precoce dessa patologia, que em sua maioria é tão comum e de grande ocorrência nas populações.

Embora entendida como uma doença de caráter multifatorial, atualmente ainda se compreende pouco sobre, como reduzir o risco de desenvolvimento da leucemia mielóide aguda, como dito, pode haver uma ligação genética, trazendo a predisposição do indivíduo, fatores ambientais, falhas no sistema imunológico entre outras causas associadas. Entretanto é importante que sejam adotados critérios uniformes e mais fáceis para a classificação da doença, facilitando assim seu diagnóstico. Devendo-se ficar atento a possíveis sintomas e procurar um médico sempre que apresentar alguma suspeita por alguns dos sintomas aqui citados, além

dos exames laboratoriais de rotina, pois um diagnóstico e tratamento precoce são fundamentais para um bom desfecho da leucemia.

O Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) do INCA, referência nacional nesse tipo de tratamento, atua de forma integrada com a coordenação-geral do Sistema Nacional de Transplantes e realiza transplantes autólogos e alogênicos.

Por mês, o INCA realiza, em média, oito transplantes de medula óssea, sendo dois não aparentados. Ademais, pode ser concluído que os centros de transplantes no Brasil, apresentam resultados adequados de sobrevida, tornando-se a melhor abordagem terapêutica para pacientes com leucemia mieloide aguda.

## REFERÊNCIAS

BEJANYAN, Nelli et al. Sobrevida de pacientes com leucemia mieloide aguda recidivante após transplante de células hematopoiéticas alogênicas: um centro de estudos internacionais de pesquisa de transplante de medula e sangue, **National Library of medicine**, v 21, p 254-259, 2015.

BUENO, Nadjanara D. et al. O transplante de medula óssea na leucemia mieloide aguda: análise de 80 pacientes transplantados no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n. 2, p. 84-92, 2004.

CAMPREGHER, Paulo Vidal et al. Tratamento bem-sucedido de leucemia mieloide aguda recorrente após transplante com duplicação interna em tandem FLT3 usando combinação de indução por quimioterapia, infusão de linfócitos de doador, soferanib e azacitidina. Relato de três casos. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, n. 3, p. 355-358, 2017.

DIAS, Vivian Neves et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas-um estudo controlado sobre papéis ocupacionais 1. **Cadernos de Terapia Ocupacional da UFSCar**, v. 20, n. 2, 2012.

HAMERSCHLAK, Nelson et al. Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mieloide aguda com o transplante de medula óssea: a experiência brasileira. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 1, p. 11-18, 2006.

HELMAN, Ricardo et al. Leucemia mieloide aguda: atualidade brasileira de diagnóstico e tratamento. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, p. 179-183, 2011.

ISABEL, t. s. Farmacogenômica na Terapêutica das leucemias agudas; **Faculdade de Ciências e Tecnologia departamento de química e farmácia**. Tese de doutorado, 2013.

KANTARJIAN, Hagop et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronicphase chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 24, p. 2260-2270, 2010. KASSIM, Adetola A, SAVANI, Bipib. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A review, **National Library of medicine**, v. 10, 2017.

KERBAUY, Fábio Rodrigues; RIBEIRO, Andreza Alice F. Transplante de células tronco hematopoiéticas. **Manual de hematologia**. Barueri: Manole, p. 299-304, 2010.

LAMEGO, Rosana M. et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 108-115, 2010.

LIMA, Mariana Cardoso de et al. Leucemia Mielóide Aguda: análise do perfil epidemiológico e taxa de sobrevivência. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 3, p. 283-289, 2016.

MARQUES, Angela da Costa Barcellos et al. Transplante de células-tronco hematopoiéticas e qualidade de vida durante o primeiro ano de tratamento. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 26, 2018.

MORAES, Amanda Borim de. Importância do diagnóstico acurado em casos de leucemia mieloide: distinção das leucemias e processos reacionais. 2017.

MORANDO, Juliane et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda: Experiência de duas instituições brasileiras. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 350-357, 2010.

NICOLAU, José Eduardo. O transplante de células-tronco hematopoéticas na leucemia mieloide aguda. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 5, p. 348-349, 2008.

OLIVEIRA, Thais Fernandes. Perfil clínico epidemiológico de pacientes com leucemia aguda de um hospital público do Distrito Federal. **Revista de Enfermagem da FACIPLAC**, v. 2, n. 3, 2017.

PÓVOA, Valéria Cristina Oliveira. **Mortalidade relacionada ao transplante e fatores associados em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas**: estudo de coorte. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SANTOS, Mirella Meireles Ferreira et al. Leucemia mieloide aguda e crônica: diagnósticos e possíveis tratamentos. **Revista Saúde em Foco – Edição nº 11**, p. 47, 777-78, 2019.

SAULTZ, Jennifer N, GARZON, Ramiro. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. **National Library of medicine**, v. 5, 2016.

SILLA, Lucia Mariano R. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas e leucemia mieloide aguda: diretrizes brasileiras. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 61-65, 2010.

SILVA JUNIOR, Francisco C. da; ODONGO, Fatuma CA; DULLEY, Frederico L. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, v. 31, p. 53-58, 2009.

VIDAL CAMPREGHER, Paulo et al. Tratamento bem-sucedido de leucemia mieloide aguda recorrente após transplante com duplicação interna em tandem FLT3 usando combinação de indução por quimioterapia, infusão de linfócitos de doador, soferanib e azacitidina. Relato de três casos. **Einstein (16794508)**, v. 15, n. 3, 2017.

VELLOSO, Elvira Deolinda Rodrigues Pereira et al. Alterações citogenéticas e moleculares em leucemia mieloide aguda: revisão e descrição de casos. **Einstein (São Paulo)**, v. 9, p. 184-189, 2011.

ZERBINI, Maria Claudia Nogueira et al. Classificação da Organização Mundial da Saúde para os tumores dos tecidos hematopoético e linfóide, 4ª edição, 2008: principais modificações introduzidas em relação à 3ª edição, 2001. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, p. 6-73, 2011.

# INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO NA REGIÃO DE LONDRINA – PR

## URINARY TRACT INFECTIONS: EPIDEMIOLOGICAL PROFILE IN THE REGION OF LONDRINA – PR

Caroline Storti da Silva<sup>1</sup>  
Ariane Mayumi Saito Bertão<sup>2</sup>

21

### RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das mais recorrentes infecções do ser humano, sendo uma das principais causas de consultas médicas. A ITU é a inflamação de qualquer parte do trato urinário, desde a uretra até os rins, decorrente principalmente, de invasões bacterianas, mais comumente as enterobactérias gram-negativas, sendo *Escherichia coli* o principal agente invasor. A infecção urinária pode ser sintomática ou assintomática, acomete indivíduos de todas as idades, com prevalência maior no gênero feminino. A realização desse trabalho tem como objetivo quantificar homens e mulheres que realizaram exames no Laboratório Médico de Londrina (LabMed) entre junho/2017-dezembro/2018, demonstrando a incidência e os principais microrganismos causadores. Foram coletados aproximadamente 60.000 laudos (estimativa anual) de pacientes que realizaram exames de parcial de urina e urocultura neste laboratório, dentre esses laudos, foram sorteados aleatoriamente 382 amostras. Dos 382 laudos, 53 apresentaram resultados positivos, onde 86,8% (n=46) foram do sexo feminino, 39,6% (n=21) foram em indivíduos com idade entre 50-75 anos e o principal microrganismo causador foi *E. coli*, com cerca de 81,1% (n=43) das amostras. Conclui-se que os resultados desse estudo coincidem com outros estudos realizados anteriormente. Portanto, é de extrema importância o estudo mais aprofundado desses microrganismos para que a comunidade científica possa decidir a terapia antimicrobiana adequada.

**Palavras-chave:** infecção; trato urinário; urocultura.

### ABSTRACT

The urinary tract infection (UTI) is one of the most recurrent infections of the human being, one of the main causes of medical consultations. The UTI is the inflammation of any part of the urinary tract from the urethra to the kidneys, resulting mainly from bacterial invasions, most commonly Gram-negative enterobacteria, *Escherichia coli* being the main invading agent. Urinary tract infection may be asymptomatic or symptomatic, affects individuals of all ages, with a higher prevalence in females. The realization of this work aims to quantify men and women who underwent tests in Londrina Medical Laboratory (LabMed) from June / 2017 to December / 2018,

<sup>1</sup> Discente: Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia (UniFil). E-mail: c.stortisilva@gmail.com

<sup>2</sup> Docente: Graduada em Farmácia / Bioquímica (UEL), Mestre em Microbiologia (UEL). E-mail: ariane.bertao@unifil.br. Docente no Centro Universitário Filadélfia – UniFil – Londrina – Paraná

demonstrating the incidence and the major causative microorganisms. Were collected approximately 60,000 reports (annual estimate) of patients who underwent partial urinalysis and urine culture in this laboratory, among these reports, 382 were randomly selected samples. Of the 382 reports, 53 had positive results, where 86.8% (n = 46) were female, 39.6% (n = 21) were in individuals aged 50-75 years and the main causative organism was *E. coli*, about 81.1% (n = 43) samples. It is concluded that the study results coincide with previous studies others. Therefore, it is extremely important to further study these microorganisms so that the scientific community can decide appropriate antimicrobial therapy.

**Keywords:** infection; urinary tract; urine culture.

## 1 INTRODUÇÃO

A relação entre as bactérias e os seres humanos é muito antiga. A partir do século XIX começou-se a fazer uma ligação direta entre bactérias e doenças, ou seja, a presença dessas seria a causa provável de muitas das patologias que afetavam o Ser Humano (RODRIGUES, BARROSO, 2011). No ano de 1881 foi observada pela primeira vez a presença de bactérias na urina dos pacientes com sintomas urinários. No seguinte, foi feita a associação entre as alterações histopatológicas da pielonefrite crônica com história de infecção do trato urinário recorrente em mulheres (RAMOS, PETRONI, 2013).

A infecção do trato urinário (ITU) situa-se entre as mais recorrentes do ser humano, sendo assim, uma das principais causas de consultas médicas. É definida por vários autores como colonização microbiana com invasão tecidual de qualquer parte do trato urinário, desde a uretra até os rins. Colocada como a segunda infecção mais comum na população em geral, predominando entre os adultos, principalmente do sexo feminino e em idosos de ambos os sexos (BRAOIOS et al, 2009).

Existem diversos fatores que influenciam no aumento das infecções urinárias, relacionados com gênero e idade. Cada indivíduo necessita da identificação desses fatores de risco associados à infecção, bem como a orientação das medidas de prevenção. Desta maneira acarreta mudanças expressivas na incidência e recorrência da doença (GROSSMAN, CARONI, 2009).

A ITU é causada por várias bactérias, mas as mais comuns são as bactérias Gram negativas, sendo *Escherichia coli* o microrganismo invasor mais frequente, é



isolado em cerca de 70% a 90% das infecções urinárias agudas de origem bacteriana (BRAOIOS et al, 2009).

Em 1885, *E. coli* foi descrita pela primeira vez por Theodor Von Escherich. Na época foi denominado *Bacterium coli commune* e, em 1958, recebeu o nome atual, *E. coli*, em sua homenagem (BERCHIERI JUNIOR e MACARI, 2009). O nome *Bacterium coli* é devido ao fato de ser um microrganismo encontrado no cólon, sendo extremamente comum em animais e homem (MOURA, FERNANDES, 2010).

*E. coli* é um micro-organismo pertencente à família *Enterobacteriaceae* e entre suas principais características têm-se, bacilos Gram-negativos, não esporulados, medindo entre 1,1 a 1,5 µm por 2 a 6 µm. A temperatura ótima para crescimento é 37°C. Apresentam metabolismo anaeróbio facultativo, por conta do seu metabolismo respiratório e fermentativo, sendo capazes de fermentar glicose com produção de ácido e gás. A maioria é móvel devido à existência de flagelos (CORRÊA, 2012).

A infecção urinária pode ser sintomática ou assintomática, na ausência de sintomas recebe a denominação de bacteriúria assintomática. O termo bacteriúria refere-se à presença de bactérias na urina. A bacteriúria significativa é quando a amostra de urina do paciente analisada no laboratório apresenta um valor elevado de colônias de bactérias, a partir dessa contagem de colônias é necessário isolar o agente causador dessa infecção e estabelecer o melhor tratamento para combatê-la (RORIZ-FILHO et al, 2010).

A ITU é caracterizada pela presença de bactérias ou outros microrganismos na urina. Quanto à localização, a resposta inflamatória causada pela ITU pode ocorrer em qualquer parte do sistema urinário (uretra, bexiga, ou rins), decorrente principalmente de invasões bacterianas, sendo classificadas respectivamente como uretrite, cistite (infecção do trato urinário inferior) e pielonefrite (infecção do trato urinário superior) (RAMOS, PETRONI, 2013).

Estas infecções são identificadas por diferentes fases. Primeiramente acontece uma inflamação da uretra, e quando não tratada no início, essa inflamação pode atingir a bexiga. O perigo mais significativo deste tipo de infecção é que os microrganismos podem subir pelos ureteres e acometerem os rins. Nos casos de graves complicações pode-se evoluir a uma septicemia e até mesmo morte (MOURA, FERNANDES, 2010).

O nosso corpo possui uma microbiota que se encontra normalmente em harmonia com o hospedeiro. Alterações no estado de saúde do paciente podem levar

à desarmonia da microbiota existente, propiciando a colonização de bactérias no trato urinário, vindas a maioria das vezes do cólon intestinal que contaminam a uretra, ascendem para a bexiga, podendo migrar para os rins, levando ao quadro de infecção urinária (MURRAY, ROSENTHAL, PFALLER, 2009).

O fácil acesso das bactérias ao trato urinário através da ascensão pela uretra faz da infecção a patologia infecciosa por bactérias de segunda maior incidência, logo depois das infecções do trato respiratório (COSTA, 2011). A infecção urinária pode ser sintomática ou assintomática, quando sintomática o paciente pode apresentar: urgência, frequência e ardência para urinar, urina com cheiro fétido, alteração na coloração e no aspecto da urina. É comum a ocorrência de dor abdominal em projeção a bexiga e rins, podendo surgir febre (SOUZA, 2009).

No hemograma é comum encontrar leucocitose; o exame de urina de jato médio geralmente é caracterizado pela turbidez da amostra, acompanhada de alterações no sedimento urinário, presença de leucocitúria (>10.000 leucócitos/mL) e, ocasionalmente, hematúria. Embora existam diversos métodos que auxiliam no diagnóstico, a urocultura é considerada o padrão-ouro, onde a presença de  $10^5$  unidades formadoras de colônias (CFU) /mL é considerada bacteriúria significativa. (BROOKS et al., 2012; LOPES, TAVARES, 2005).

Alguns fatores são considerados predisponentes para a ocorrência da infecção: estase urinária, relação sexual, gravidez, hábitos de higiene inadequados, diabetes, doenças neurológicas, climatério, patologias prostáticas, obstrução urinária, idade avançada, entre outros (LOPES et al, 2012; SOUZA, 2009).

Os microrganismos entram, disseminam-se, multiplicam-se e lesionam o epitélio do trato urinário com os mais diversos mecanismos patogênicos que facilitam a colonização e infecção clínica subsequente. Dentre eles podemos citar os fatores de virulência como: expressão de fortes adesinas (geralmente na forma de fimbrias ou pili), cápsula bacteriana, produção de toxinas, proteínas, enzimas, citocinas pró-inflamatórias e outros (CORRÊA, 2012; MOTA, 2011).

O tratamento do paciente com infecção urinária se dá pela antibioticoterapia específica para o tipo de microrganismo causador. (BROOKS et al, 2012). A escolha da terapia antimicrobiana para a ITU varia de acordo com a apresentação da infecção, hospedeiro e agente (RORIZ-FILHO et al, 2010).

A presente pesquisa epidemiológica realizada apresenta grande importância, pois o tema se trata de uma patologia que acomete grande parte da população. Essa

coleta de dados destaca a incidência das infecções urinárias e o principal agente causador da infecção. Com esses dados, são possíveis hipóteses diagnósticas mais precisas, facilitando o tratamento para infecções do trato urinário de acordo com seus agentes patogênicos.

A realização desse trabalho tem como objetivo quantificar homens, mulheres e crianças com a patologia, que realizaram exames diagnósticos no Laboratório Médico de Londrina (LabMed) entre junho/2017-dezembro/2018, demonstrando a incidência e os principais microrganismos causadores de infecção urinária e relacionar esses dados de acordo com as variáveis de idade gênero e microrganismo causador.

## 2 METODOLOGIA

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi uma pesquisa epidemiológica, realizada através da análise de laudos laboratoriais contemplando a incidência do principal micro-organismo causador de infecções do trato urinário na cidade de Londrina-PR e região, de acordo com dados fornecidos de exames já realizados pelo Laboratório Médico de Londrina através do Sistema de Informação JALIS, não sendo necessário o contato com o paciente para a acareação de informações.

Para a realização do trabalho foram selecionados artigos publicados preferencialmente entre os dez últimos anos. O levantamento bibliográfico foi realizado mediante consulta dos bancos de dados MedLine, LILACS, SciELO e em livros disponibilizados pela biblioteca da UniFil, utilizando as palavras-chave:

Infecção; trato urinário; urocultura.

Foram coletados aproximadamente 60.000 laudos (estimativa anual) de pacientes que realizaram exames de parcial de urina e urocultura no Laboratório Médico de Londrina entre junho/2017 e dezembro/2018, dentre esses laudos, foram sorteados aleatoriamente 382 amostras. Esse número foi definido com um cálculo de tamanho amostral com intervalo de confiança de 95% e margem de erro de 5% de acordo com o serviço de estatística da UniFil. A análise dos dados foi feita através de tabelas, sendo submetidos ao serviço de estatística da UniFil, que utiliza o módulo de frequências e tabelas customizadas do software IBM SPSS Statistics 25.

De acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres

humanos do Centro Universitário Filadélfia de Londrina - UniFil (número do Parecer: 3.436.662).

### 3 RESULTADOS OBTIDOS E DISCUSSÕES

Para melhor interpretação dos resultados os laudos foram separados respectivamente de acordo com as condições de sexo, idade e microrganismo causador. Dos 382 laudos de exames de urina e urocultura que foram realizados no Laboratório Médico de Londrina entre junho/2017 e dezembro/2018, 53 apresentaram resultados positivos (**tabela 1**), indicando infecção no trato urinário.

**Tabela 1** - quantidade das uroculturas positivas e negativas

TOTAL	POSITIVAS	NEGATIVAS
N 382	53	329
% 100	13,87	86,13

Como mostra a **tabela 2**, esses laudos foram separados por sexo e a maior frequência de ITU foi encontrada em pacientes do sexo feminino 86,8% (n=46). Estes resultados foram semelhantes ao de Lopes (2012), que analisou laudos fornecidos pelo laboratório de uma comunidade, onde a prevalência foi maior no sexo feminino com 97,34% (n=59) de uroculturas positivas para ITU.

**Tabela 2** - Dados quantitativos da infecção em indivíduos do sexo feminino e masculino

Sexo	N	%
Feminino	46	86,8
Masculino	7	13,2
Total	53	100,0

As ITUs acometem homens e mulheres das mais variadas idades, porém, as mulheres apresentam maior prevalência pela infecção, provavelmente por ser causada, em sua maioria, por microrganismos fecais e a uretra feminina ser mais curta e ter proximidade maior com o ânus, comparado ao sexo masculino. (COSTA, 2011). As mulheres são as mais acometidas por essa injúria, tendo seus picos de desenvolvimento durante o início da atividade sexual, durante a gravidez, devido a mudanças anatômicas e fisiológicas, e também na menopausa (BELLAYER, ZANCANARO, 2014).

Embora as mulheres sejam mais afetadas, a incidência da ITU aumenta entre os indivíduos de sexo masculino acima dos 50 anos. O cateterismo vesical e a ocorrência de doenças prostáticas são os fatores mais relacionados no aumento dessa infecção nos homens (RORIZ-FILHO et al, 2010). Outros fatores associados ao aumento são: estenose uretral, fimose, higiene peniana inadequada, práticas sexuais que exponham a uretra à flora fecal, parceira sexual com colonização vaginal por uropatógenos (GROSSMAN; CARONI, 2009).

Os laudos positivos também foram separados de acordo com a idade dos pacientes. Diante da pesquisa realizada os resultados positivos foram maiores em indivíduos com idade entre 50-75 anos, sendo cerca de 39,6% (n=21) das amostras. Logo em seguida entra os indivíduos entre 18-35 anos sendo acometidos pela infecção do trato urinário, totalizando 13 casos, 24,5% das amostras. Em terceiro lugar pacientes na faixa dos 35 a 50 anos com 8 casos, cerca de 15,1% laudos positivos. Em quarto e em quinto lugar respectivamente vem os idosos acima dos 75 anos e indivíduos de até 18 anos. A **tabela 3** informa de forma sucinta os resultados adquiridos através da pesquisa.

**Tabela 3** - Dados quantitativos da infecção de acordo com a idade

Idade	N	%
Até 18,00	5	9,4
18,01 - 35,00	13	24,5
35,01 - 50,00	8	15,1
50,01 - 75,00	21	39,6
75,01+	6	11,3
Total	53	100,0

Pode-se observar que as infecções do trato urinário atingem indivíduos de todas as idades, porém, com número maior em adultos e idosos. Considerando essas faixas etárias mais acometidas, é importante ressaltar que o gênero feminino é o mais acometido em ambas as idades pela patologia.

Nos idosos, a incidência também pode ser mais alta tanto para mulheres (20%) quanto para os homens (10%), consequência de mudanças fisiológicas causadas pelo envelhecimento, e consequentemente a diminuição da capacidade funcional. Outros fatores desencadeantes são mudanças em determinadas regiões do corpo como a obstrução da próstata em homens, pouco esvaziamento da bexiga por prolapso uterino nas mulheres (CORREA, MONTALVÃO, 2010).

Em crianças, especialmente no primeiro ano de vida, a infecção urinária também é comum, predomina-se a pielonefrite, na maioria dos casos devido à presença de refluxo vésico-ureteral, uni ou bilateral (LOPES, TAVARES, 2005). Entretanto, na idade pré-escolar observa-se uma maior frequência em meninas, o que se estende até a vida adulta (LOPES et al, 2012).

Segundo Grossman e Caroni (2009) o padrão de infecção difere entre homens e mulheres. Nos homens, as ITUs são mais frequentes nas idades extremas (lactentes e idosos), enquanto nas mulheres ocorre uma ascensão gradativa com o passar dos anos (**figura 1**).

**Figura 1** - Infecção urinária em cada faixa etária



Fonte: Grossman e Caroni (2009)

Nos adolescentes e jovens, a infecção urinária é uma importante causa de morbidade no sexo feminino. Estudos demonstram que pelo menos 5% das mulheres entre 5 e 18 anos apresentaram uma ITU. Nas adolescentes, as alterações hormonais favorecem a colonização vaginal por bactérias nefrogênicas, que, migrando para a área periuretral, podem ascender pelo trato urinário, causando ITU (GROSSMAN, CARONI, 2009).

Ao avaliar a prevalência de microrganismos causadores de ITU e a incidência da infecção em pacientes verificou que *E. coli* foi responsável por 81,1% dos casos sendo um total de 43 laudos considerados positivos para a infecção. Portanto, este foi o principal microrganismo causador de infecções no trato urinário dos pacientes deste laboratório em Londrina. No entanto, pode-se verificar que o número elevado de pacientes acometidos por *E. coli* correspondem aos resultados de outras pesquisas realizadas, como por exemplo, as pesquisas feitas por Souza (2009), Ramos e Petroni (2013) e Lopes et al (2012) respectivamente 66,6%, 68,87% e 79% das uroculturas foram positivas para *E. coli*. A **tabela 4** relaciona de forma mais completa os resultados obtidos.

**Tabela 4** - Dados quantitativos dos microrganismos causadores da infecção.

<b>Bactéria</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<i>Escherichia coli</i>	43	81,1
<i>Klebsiella sp.</i>	6	11,3
<i>Proteus mirabilis</i>	2	3,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,9
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1,9
Total	53	100,0

Como visto na tabela 4, outras bactérias foram isoladas nos exames de urina e urocultura neste laboratório em Londrina-PR. Seguidamente após *E. coli* temos: *Klebsiella sp.*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Citrobacter freundii*, as quais foram responsáveis por causar infecção do trato urinário dos pacientes do LabMed.

Observa-se que todas as bactérias encontradas nos exames foram as enterobactérias.

As enterobactérias são uma família de bacilos Gram-negativos, com muitas propriedades em comum. Elas podem ser encontradas na natureza, porém, a maioria habita os intestinos do homem e dos animais como membros da microbiota normal ou como agentes de infecção. Atualmente, são as bactérias mais isoladas em processos infecciosos, representando cerca de 70 a 80% das bactérias gram-negativas isoladas em rotina de laboratório. A frequência dos vários gêneros e espécies é fortemente influenciada pelo local onde a infecção foi adquirida, isto é, se na comunidade ou no hospital (TRABULSI, ALTERTHUM, 2009).

Quanto às enterobactérias patogênicas, algumas causam infecções urinárias que podem ser adquiridas predominantemente em comunidades e outras em hospitais e em instituições de saúde. De acordo com Rodrigues e Barroso (2011), *E. coli* foi a mais prevalente causadora da patologia, contudo com porcentagens bem diferentes, ou seja, 70% a 85% das infecções são adquiridas em comunidade e 50% a 60% são as infecções hospitalares.

Entre as infecções ocorridas em comunidade também são isolados outros tipos de bactérias, como *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp* e *Enterococcus faecalis*, embora com porcentagens de infecções urinárias muito mais baixas, na ordem dos 10 a 15% (RODRIGUES, BARROSO, 2011).

Nas infecções adquiridas no ambiente hospitalar, em pacientes internados, os agentes etiológicos são diversificados: *E. coli*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Enterococcus faecalis* e de fungos, com destaque para *Candida spp.*, entre outros, a maioria considerados oportunistas (RORIZ-FILHO et al, 2010).

Quando a patologia apresenta sintomas, através dos sinais clínicos é possível descobrir uma infecção urinária, sendo necessário realizar exames para diagnosticar e tratar a infecção. O diagnóstico é normalmente feito por meio da análise da urina, sendo esta realizada em duas etapas. Na primeira etapa, realiza-se o exame de Urina tipo 1, onde é pesquisada a presença de elementos anormais no sedimento urinário, tais como leucócitos, hemácias e bactérias. Na segunda etapa, faz-se a cultura da urina (urocultura) a qual é considerada padrão-ouro no diagnóstico da ITU, a fim de pesquisar a presença de microrganismos na amostra de urina (MOURA, FERNANDES, 2010).

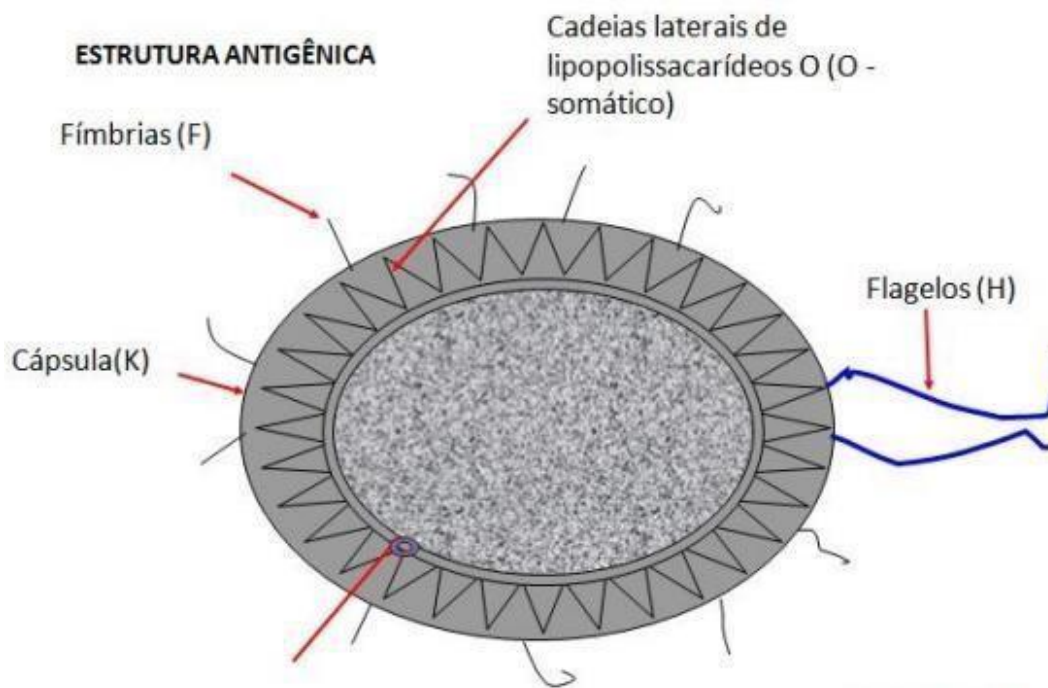


Depois da incubação do material biológico em meio que proporcione condições adequadas para o crescimento do microrganismo, quando este crescimento apresenta uma contagem acima de 100.000 colônias/ml de urina, esta colônia bacteriana é isolada e identificada. A diferenciação das bactérias é realizada por meio de uma série de provas bioquímicas. Algumas espécies, em um mesmo gênero, são muito semelhantes, sendo necessário grande número de provas para diferenciá-las (RAMOS, PETRONI, 2013).

A infecção do trato urinário tem tratamento, porém a escolha do tratamento varia de acordo com a apresentação da infecção, hospedeiro e agente. Depois de realizados exames e provas necessárias para identificação do microrganismo, o mesmo é testado contra diferentes antibióticos a fim de determinar qual é o mais eficaz. Entretanto, existem várias formas de prevenir determinadas infecções causadas por *E. coli* e outros. As principais formas para a prevenção das infecções recorrentes consistem no aumento da ingestão hídrica, cuidados com a higiene íntima, correções anatômicas e profilaxia prolongada com drogas antissépticas das vias urinárias. Segundo as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS), a administração de antibióticos deve ser iniciada após a identificação da bactéria e do seu respectivo antibiograma por parte do laboratório de Patologia Clínica (RORIZ-FILHO et al, 2010; MOURA, FERNANDES, 2010; RODRIGUES, BARROSO, 2011).

Para que *E. coli* (**figura 1**) consiga alojar-se e multiplicar-se no trato urinário, ela se beneficia dos fatores de virulência presentes em seu material genético. As regiões do genoma da bactéria que contém os genes de virulência são chamadas de ilhas genômicas ou ilhas de patogenicidade (PAI), esses genes codificam proteínas que possibilitam a penetração, invasão e colonização e do trato urinário dos hospedeiros (MOTA, 2011).

**Figura 2** - Estrutura antigênica de *Escherichia coli*.



**Fonte:** Corrêa (2012)

Entre os fatores de virulência destacam-se os antígenos fimbriais “F” denominados adesinas, pili ou fímbrias, são moléculas de natureza proteica que recobrem a superfície bacteriana e reconhecem receptores específicos na superfície de células eucarióticas. (ALMEIDA, ANDRADE, 2013).

Segundo Trabulsi e Alterthum (2009) as fímbrias são estruturas filamentosas adesivas responsáveis pela ascensão do microrganismo às vias urinárias e que permitem a adesão, invasão e colonização do trato urinário fazendo dessa o principal fator de virulência do patógeno, potencializando o seu processo infeccioso. Também permitem a ativação das vias de sinalização nas células bacterianas e no hospedeiro, facilitam a liberação de proteínas nos tecidos promovendo a invasão do microrganismo.

Para a ocorrência da infecção e sobrevivência da bactéria no trato urinário, além dos antígenos fimbriais, os genes de virulência também codificam: invasinas, toxinas, proteases, lípases, fatores inibitórios do sistema imune do hospedeiro, genes de resistência a antimicrobianos, sistemas de secreção bacteriana e sistemas de captação de ferro envolvidos na infecção urinária (ALMEIDA; ANDRADE, 2013).

Outro importante fator de patogenicidade em cepas de *E. coli* é O antígeno capsular (K) que se refere aos polissacarídeos capsulares que envolvem a parede

celular. O antígeno capsular K de *E. coli* está diretamente envolvido na infecção urinária, uma vez que é responsável pela resistência bacteriana à fagocitose e ao efeito bactericida do sistema complemento presente no sistema imunológico do hospedeiro. A estrutura da parede bacteriana é um relevante fator de virulência para *E. coli*, pois as porinas são pequenas perfurações que garantem maior rigidez à parede do patógeno, protegendo-a das variações da osmolaridade urinária (CORRÊA, 2012; MOTA, 2011).

Para que as informações dos resultados adquiridos ficassem exibidas de forma mais clara, os dados foram relacionados de acordo com bactéria/sexo e bactéria/idade. **As tabelas 5 e 6** abaixo relacionam respectivamente os microrganismos de acordo com sexo e os microrganismos de acordo com a idade.

**Tabela 5** - Microrganismo de acordo com o sexo.

		Sexo					
		Feminino		Masculino		Total	
		N	%	N	%	N	%
<b>Bactéria</b>	<i>E. coli</i>	38	88,4%	5	11,6%	43	100,0%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%
	<i>Klebsiella sp.</i>	5	83,3%	1	16,7%	6	100,0%
	<i>Citrobacter Freundii</i>	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	50,0%	1	50,0%	2	100,0%
	Total	46	86,8%	7	13,2%	53	100,0%

Pode-se verificar que a maioria das mulheres e dos homens (em menor quantidade) teve infecção por *E. coli*. Sendo assim a *E. coli* foi o principal microrganismo causador da infecção.

**Tabela 6 -** Microrganismo de acordo com a idade.

Bactéria	Idade									
	<= 18,00		18,01 - 35,00		35,01 - 50,00		50,01 - 75,00		75,01+	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>E. coli</i>	3	7,0%	12	27,9%	6	14,0%	18	41,9%	4	9,3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%
<i>Klebsiella sp.</i>	1	16,7%	0	0,0%	2	33,3%	2	33,3%	1	16,7%
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%
Total	5	9,4%	13	24,5%	8	15,1%	21	39,6%	6	11,3%

Observa-se também que *E. coli*, tem porcentagens distribuídas em várias idades, ou seja, ela é responsável por acometer indivíduos de todas idades.

Porém, a prevalência da mesma varia entre os diferentes grupos etários.

Neste estudo encontramos prevalência de *E. coli* de 81,1, comparável ao que foi relatado em estudos realizados em outras regiões do Brasil. As prevalências para *Klebsiella sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, também são semelhantes aos estudos citados.

É de fundamental importância o desenvolvimento de estudos que busquem conhecer as prevalências regionais dos uropatógenos. O conhecimento desses dados permite à comunidade médica decidir de forma mais segura a terapêutica antimicrobiana adequada. **A tabela 7** expõem resumidamente os dados epidemiológicos de outras pesquisas publicadas.

**Tabela 7 - dados epidemiológicos de artigos publicados**

<b>Bactéria / Sexo</b>	<b>Artigos</b>				
	BRAOIOS et, al,2009	LOPES, et, al, 2012	RODRIGUES e BARROSO, 2011.	SOUZA, 2009	RAMOS, PETRONI, 2013
<b><i>E. coli</i></b>	65,97 %	79 %	65 %	66,6 %	68,87 %
<b><i>K. pneumoniae</i></b>	6,07 %		11 %		
<b><i>Klebsiella sp.</i></b>		8,1 %		16,6 %	
<b><i>Proteus mirabilis</i></b>	5,51 %		3 %		
<b><i>Proteus sp.</i></b>				4,1 %	
<b>Sexo</b>	69,01 %	97,34 %	84 %	68,8 %	
<b>Feminino</b>					81 %
<b>Masculino</b>	30,99 %	2,66 %	16 %	31,2 %	19 %

De acordo com a tabela 7, constata-se que diante de outras pesquisas realizadas, as principais bactérias envolvidas nas infecções do trato urinário são as enterobactérias gram-negativas, sendo as mais recorrentes isoladas em laboratórios de microbiologia. O presente estudo demonstra que ao se tratar de infecções urinárias, os mesmos gêneros e as mesmas espécies são comumente encontrados como os principais causadores da infecção. No entanto, é necessário o estudo mais aprofundado dessas bactérias a fim de que possa decidir de forma mais segura à terapêutica antimicrobiana adequada.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Como visto a infecção do trato urinário situa-se entre as mais recorrentes do ser humano, sendo uma das principais causas de consultas médicas. A infecção urinária é a inflamação do epitélio do trato urinário decorrente da invasão de micro-

organismos, principalmente bactérias. A patologia pode se apresentar de forma assintomática, porém quando há a presença de sintomas, geralmente são urgência, frequência e ardor ao urinar, podendo ou não estar acompanhados de dor na região lombar ou da pelve.

O presente trabalho demonstrou que a ITU é causada por várias bactérias dentre as quais, podem ser citadas *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, entre outros. Ela acomete indivíduos de todas as idades, podendo ser homens e mulheres, e se não tratada logo no período inicial, os microrganismos podem subir pela uretra e acometerem os rins. Nos casos de graves complicações pode-se evoluir a uma septicemia e até mesmo morte.

De acordo com o presente estudo realizado no laboratório LabMed de Londrina, *E. coli* foi o principal microrganismo envolvido nas infecções urinárias e a prevalência dessas infecções foi maior no sexo feminino, diante dos levantamentos bibliográficos, conclui-se que os resultados desse estudo coincidem com outros estudos realizados anteriormente. Portanto, é de extrema importância um estudo mais ampliado sobre determinados agentes, afim de que a comunidade científica possa encontrar o melhor método para tratar e combater as infecções urinárias dos indivíduos acometidos, evitando assim, complicações mais graves e até mesmo a morte.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. M. de S; ANDRADE, M. A. **Características biológicas e antigênicas de *Escherichia coli* com ênfase aos genes de virulência.** 30 p. Goiânia, 2013.

BELLAVER, Emyr, Hiago; ZANCANARO, Vilmair. Incidência de infecção urinária causadas pela *Escherichia coli* em um determinado laboratório de análises clínicas do município de caçador/Sc. **Revista interdisciplinar de estudos em saúde.** Caçador, v.3, n.1, p. 85-92, 2014.

BERCHIERI JUNIOR, A.; MACARI, M. **Doenças das aves.** Campinas: FACTA, p.455-469, 2009.

BRAIOS, A.; TURATTI, T. F.; MEREDIJA, L. C. S.; CAMPOS, T. R. S.; DENADAI, F. H. M. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.** Rio de Janeiro, SBPC, v. 45, n. 6 dez. 2009.

BROOKS, G. F. et al. **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg.**

25. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CORREA, E. F.; MONTALVÃO, E. R. **Infecção do trato urinário em geriatria**. 10 p. Tese (Especialização) – Departamento de microbiologia clínica e medicina laboratorial, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2010.

CORRÊA, F. A. F. **Características dos patótipos de *E.coli* e implicações de *E. coli* patogênica para aves em achados de abatedouros frigoríficos**. 37 p., Seminário apresentado do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiania, 2012.

COSTA, N. B. da. **Estudo dos agentes infecciosos e da resistência bacteriana em infecções do trato urinário**. 27 p., il. Monografia (Licenciatura em Ciências Biológicas)-Consórcio Setentrional de Educação a Distância, Universidade de Brasília, Universidade Estadual de Goiás, Brasília, 2011.

GROSSMAN, E.; CARONI, M. M. Infecção urinária na adolescência. **Revista Oficial do Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente**. Rio de Janeiro, UFRJ, v. 6, n. 4, out./dez., 2009.

LOPES, et, al. Escherichia coli como agente etiológico de infecções do trato urinário em pacientes do município de Viçosa-MG. **Revista Brasileira de farmácia (RBF)**. Viçosa, MG, Brasil, 2012.

LOPES, H. V.; TAVARES, Walter. Diagnóstico das infecções do trato urinário. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, RAMB, v. 51, n. 6, nov./dez., 2005.

MOTA, M. L.; **Patogenia da infecção urinária**. 18 p. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo, 2011.

MOURA, L. B, FERNADES, M. G. A Incidência de Infecções Urinárias Causadas por E. Coli. **Revista Olhar Científico**. Faculdades Associadas de Ariquemes, V. 01, n.2, Ago./Dez. 2010.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

RAMOS, M. C. B.; PETRONI, T. F.; **Incidência de bactérias causadoras de Infecções do Trato Urinário em um hospital de Ilha Solteira no ano de 2010**. Discente do Curso de Biomedicina-FITL/AEMS; Docente do curso de Biomedicina-FITL/AEMS, 2013.

RODRIGUES, F. J.; BARROSO, A. P. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. Lisboa, v. 29, n. 2, julho, 2011.

RORIZ-FILHO, J. S.; VILAR, F. C.; MOTA, L. M.; LEAL, C. L.; PISI, P. C. B.

Infecção do trato urinário. **Revista de Medicina – USP**. Ribeirão Preto, USP, v. 43, n. 2, 2010.

SOUZA, A. E S de. **Epidemiologia das infecções urinárias de pacientes atendidos em hospital público**. 5 p. Trabalho realizado no Laboratório de Microbiologia do Hospital Municipal de Santarém, 2009.

TRABULSI, L. B; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.



# CARACTERÍSTICAS DO TECIDO ADIPOSE SUBCUTÂNEO E VISCERAL RELACIONADAS À OBESIDADE

## CHARACTERISTICS OF SUBCUTANEOUS AND VISCERAL ADIPOSE TISSUE RELATED TO OBESITY

Emanuel Perez Floro da Silva<sup>1</sup>  
Anelise Franciosi<sup>2</sup>

39

### RESUMO

O tecido adiposo é um conjunto celular composto por adipócitos, e essas estruturas estão distribuídas principalmente em duas regiões do corpo, de forma subcutânea e adjacente às vísceras, e possui como funções fisiológicas o armazenamento e estoque energético, proteção contra choques mecânicos, isolamento térmico e outros. Contudo seu acúmulo corpóreo excessivo, é classificado como obesidade, uma comorbidade influenciada por fatores como alimentação desregulada, neuropatias, depressão, hipotireoidismo e outras disfunções metabólicas. Esse estado físico pode desencadear doenças: câncer, insuficiência cardíaca, distúrbios do colesterol ou triglicérides, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* do tipo 2, apneia do sono e muitas outras. Esse trabalho é uma pesquisa bibliográfica de cunho observacional descritivo e tem como objetivo analisar as características do tecido adiposo subcutâneo e visceral e as relacionar com a obesidade, buscando compreender as causas, seus efeitos no organismo humano, alguns métodos para o tratamento dessa patologia e o papel do biomédico no auxílio das pessoas afetadas por essa condição.

**Palavras-chaves:** tecido adiposo; fisiopatologia; obesidade.

### ABSTRACT

Adipose tissue is a cellular group composed of adipocytes, and these structures are mainly distributed in two regions of the body, subcutaneously and adjacent to the viscera, and have physiological functions as storage and energy storage, protection against mechanical shocks, thermal insulation and others. However, its excessive body accumulation is classified as obesity, a comorbidity influenced by factors such as unregulated nutrition, neuropathies, depression, hypothyroidism and other metabolic disorders. This physical state can trigger diseases: cancer, heart failure, cholesterol or triglyceride disorders, cardiovascular diseases, systemic arterial hypertension, type 2 diabetes *mellitus*, sleep apnea and many others. This work is a descriptive observational bibliographic research and aims to analyze the characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and relate them to obesity, seeking to understand the causes, their effects on the human body, some methods for

<sup>1</sup> Graduando em Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia (UniFil). – e-mail: emanuel.floroo@edu.unifil.br

<sup>2</sup> Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia (UniFil). Mestrado em Patologia Experimental pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Docente do curso de Biomedicina no Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL). – e-mail: anelise.franciosi@unifil.br

the treatment of this pathology and the role of the biomedical in helping people affected by this condition.

**Keywords:** adipose tissue; pathophysiology; obesity.

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um distúrbio, patológico, metabólico e um fator de risco para a saúde humana, todavia, o entendimento sobre sua fisiopatologia é negligenciada, e por mais que a população mundial tenha conhecimento da existência dessa doença, a maioria não teme o potencial que esse distúrbio possui para prejudicar a saúde das pessoas em todo o globo terrestre (COELHO; BURINI, 2009).

Na década passada, em 2013, o Ministério da Saúde, evidenciou que mais da metade da população (56,9%) com mais de 18 anos está acima do peso, e 20,8% são obesos. E entre 2006 e 2015, o sobrepeso e a obesidade aumentaram radicalmente em todas as camadas da população, 60,1% e 26,5%, respectivamente. Estes dados são alarmantes, pois o sobrepeso e obesidade passaram a ser as principais causas evitáveis de câncer no Brasil. Bernadete Weber, nutricionista pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos, em entrevista ao órgão governamental pertencente ao ministério da saúde (2017), diz que mais de 13 tipos de câncer são causados pela obesidade, e além disso a obesidade aumenta o risco de acidentes vasculares encefálicos (AVE), e o aparecimento de muitas outras doenças (BRASIL, 2017).

A obesidade é o nome dado a determinada condição, em que a massa corpórea está elevada, acima dos limites de normalidade para uma vida saudável, e isso se deve a uma grande porcentagem de tecido adiposo corpóreo. O tecido adiposo, é um órgão e um tipo de tecido conjuntivo, de classe especial, e dentre as formas fisiológicas de armazenamento energético, é o principal encontrado no organismo humano. Este tecido é composto por células chamadas de adipócitos, que possuem a particularidade de armazenar, em seu citoplasma, triacilglicerol (TAG), que é uma forma lipídica, não nocivo para integridade funcional da célula (ALANIZ, 2006).

Quando há quantidades excessivas de moléculas energéticas, como carboidratos e proteínas disponíveis, estas podem ser convertidas em ácidos graxos,

os quais podem ser armazenados em forma de TAG, caracterizando a lipogênese. Em seres humanos, a síntese de ácidos graxos (AG) ocorre principalmente no fígado, glândula mamárias em fase de lactação e, em menor grau, no tecido adiposo e no rim. De outra maneira, quando existe um déficit calórico, os AG depositados no tecido adiposo na forma de triacilglicerol neutro servem como a principal reserva de combustível do corpo, sendo utilizado quando há uma demanda considerável de energia metabólica. A regulação desses processos ocorre por meio do comando do sistema nervoso e endócrino do indivíduo, assim como suas necessidades energéticas (CHAMPE et al., 2009).

Nos mamíferos há dois tipos de tecido adiposo: o tecido adiposo branco (TAB) ou unilocular, e o tecido adiposo marrom (TAM) ou multilocular. O TAB é especializado no armazenamento de energia em períodos de balanço energético positivo e mobilização dessa energia química quando necessário para abastecer a demanda energética do corpo. Esse tecido tem uma capacidade enorme de expansão, que pode ser vista como um mecanismo adaptativo para os períodos de escassez de alimentos. A energia é armazenada como TAG formados a partir de AG esterificados com uma molécula de glicerol. O TAM é formado por adipócito marrom, que comparativamente com o adipócito branco, é menor, possuindo 60  $\mu\text{m}$  de diâmetro, encontrada em fetos, recém-nascidos, e em baixas porcentagens nos adultos. Possui muitas mitocôndrias que não possuem complexo enzimático, então com a oxidação de metabólitos, principalmente ácidos graxos, geram energia térmica, produzida na dissipação da energia da síntese de ATP. Esta liberação de calor é conhecida como sua principal função, a termogênese (LANGIN, 2010).

Além dos dois tipos de tecido adiposo (marrom e branco), é encontrado duas categorias de tecido adiposo branco em regiões diferentes do corpo, como o subcutâneo e o visceral. Os adipócitos do tecido adiposo subcutâneo são metabolicamente menos ativos e apresentam menor atividade lipolítica de que os adipócitos do tecido adiposo visceral. Porém, o acúmulo de gordura visceral, está associado com hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e intolerância à glicose, ou seja, altamente relacionado com as características fisiopatológicas da obesidade (ALANIZ, 2006).

O tempo e a qualidade de vida são piores em obesos. E as possíveis causas para esse distúrbio podem estar relacionadas com aspectos genéticos, mas a atual condição de vida da sociedade, o estresse, e a prioridade em praticidade e economia

de tempo, promoveu uma adaptação na dieta humana, principalmente nos grandes centros populacionais, formada em grande parte por alimentos industrializados. Além disso, estudos apontam que a poluição e bactérias intestinais são fatores que influenciam o surgimento da doença. Logo, para evitar e também tratar a obesidade, é necessário uma alimentação saudável, gasto calórico através de exercícios físicos, assim como uma menor ingestão de calorias, para criar um déficit calórico. E em casos mais delicados, uso de medicamentos, assim como cirurgias (BRASIL, 2017).

Com a relação entre mecanismos fisiológicos das categorias de tecido adiposo em quantidades saudáveis, e fisiopatológico em quantidades massivas, representado no caso da obesidade, este trabalho tem como objetivo: esclarecer os motivos para o combate a esta condição, explorando também as doenças que ela pode desencadear. Desta maneira, o estudo da histologia do tecido adiposo, e os fundamentos da obesidade, apresentam também os possíveis tratamentos, prevenções e o papel do biomédico no combate a essa doença, promovendo uma melhor qualidade de vida para os indivíduos acometidos, e evitando que muitos outros cheguem a esse estado físico, que pode levar ao óbito.

## **2 METODOLOGIA**

O presente trabalho foi realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica de cunho observacional descritivo, utilizando diversas fontes em sites de bases de dados científicos, como Google Acadêmico, PubMed, SciELO, do mesmo modo em livros e artigos científicos publicados nos últimos 20 anos, afim de obter as características principais do tecido adiposo, e levantar dados com as novidades divulgadas por artigos científicos relacionando-as com a Obesidade e sua comorbidade.

## **3 DESENVOLVIMENTO**

### **3.1 Características histológicas do tecido adiposo**

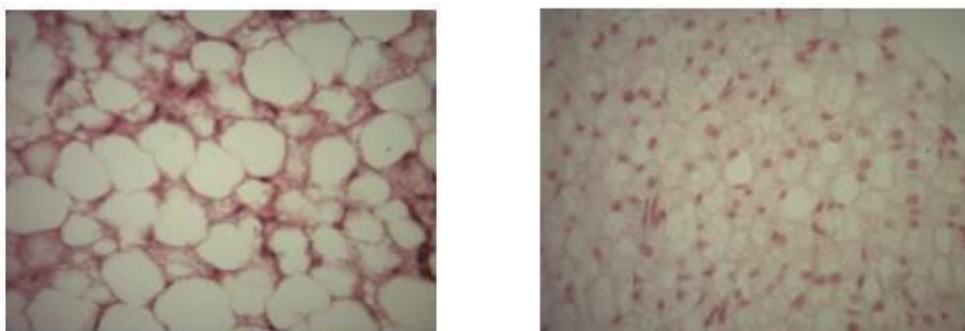
O tecido adiposo é um tipo especial de tecido conjuntivo formado por adipócitos e é dividido em unilocular e multilocular. Ele se encontra espalhado pelo corpo com função de sintetizar e armazenar lipídeos em forma de gotículas de gordura, proteger os órgãos contra choques mecânicos, sustentar os órgãos internos nos seus lugares,

ser isolante térmico e ainda ser a maior reserva de energia que temos no corpo. Cada adipócito é envolto por uma lâmina basal e fibras reticulares (JUNQUEIRA, CARNEIRO. 2013).

A origem do tecido adiposo se inicia com as células-tronco mesenquimais, multipotentes, que originam os lipoblastos, e esses, por sua vez, podem originar células do tecido adiposo unilocular ou multilocular (figura 1) (PARRON, 2018).

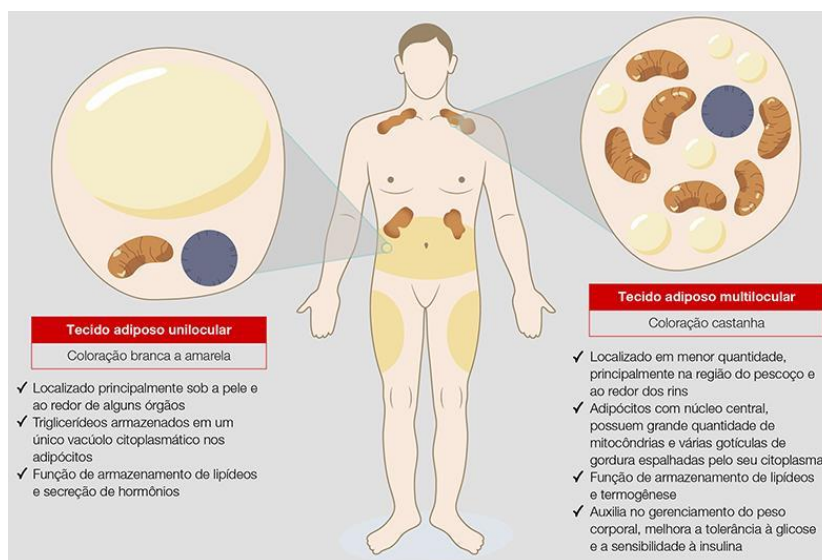
O tecido adiposo unilocular tem coloração que pode variar entre o branco e o amarelo, dependendo da quantidade de carotenos dissolvidos nas gotas lipídicas. O tecido unilocular é o tecido adiposo predominante em adultos. Os adipócitos do tecido adiposo unilocular são grandes (50 – 150  $\mu\text{m}$ ) e esféricos, individualmente, mas, quando agrupados, têm forma oval ou poligonal. A presença de uma única grande gota de lipídio confere aspecto achatado e deslocado do núcleo e de uma fina camada de citoplasma entre a membrana plasmática e a gota lipídica (UNIFAL-MG, 2021).

**Figura 1** - Tecido adiposo unilocular e multilocular, respectivamente.



**Fonte:** Parron (2020)

**Figura 2** - Representação em desenho do tecido adiposo unilocular e multilocular, respectivamente.



**Fonte:** Active Pharmaceutica (2021)

A preparação de lâminas histológicas de rotina com uso de xilol (para diafanizar a amostra de tecido) remove o lipídio do tecido adiposo e isso confere aspecto de “malha” à secção e o que aparenta ser o “fio da malha” é o citoplasma de adipócitos adjacentes. A gota lipídica não é revestida por membrana. As organelas presentes no citoplasma são ribossomos livres, complexo de Golgi, cisternas pequenas de retículo endoplasmático granular, retículo endoplasmático liso, filamentos e mitocôndrias localizados (BEU; GUEDES; QUADROS, 2017).

O tecido adiposo multilocular é chamado também de tecido adiposo pardo, ou marrom, por sua cor característica. Essa cor é devida à vascularização abundante e às numerosas mitocôndrias presentes em suas células. Por serem ricas em citocromos, as mitocôndrias têm a cor avermelhada. Sua distribuição é limitada, estando presente com abundância em recém-nascidos. Esse tecido é abundante nos animais que hibernam, daí a origem do termo glândula hibernante (designação inapropriada). As células do tecido adiposo multilocular são menores que as do tecido adiposo comum e tem forma poligonal, o citoplasma é carregado de gotículas lipídicas de vários tamanhos e contém numerosas mitocôndrias, cujas cristas são particularmente longas, podendo ocupar toda a espessura da mitocôndria, apresentam o núcleo arredondado e centralizado. No tecido adiposo multilocular as

células tomam um arranjo elipsoide, formando massas compactas em associação com capilares sanguíneos, lembrando as glândulas endócrinas (UNIFAL-MG, 2021).

O tecido adiposo multilocular, ou marrom apresenta um grande número de mitocôndrias que, por não possuírem o complexo enzimático necessário para a síntese de adenosina trifosfato (ATP), utilizam a energia liberada pela oxidação de metabólitos, principalmente ácidos graxos para gerar calor. Este processo ocorre porque a proteína desacopladora-1 (são sinônimos: Uncoupling Protein1, UCP-1 e termogenina) é uma proteína da membrana mitocondrial interna do adipócito marrom que atua como um canal de próton, descarregando a energia gerada pelo acúmulo de prótons no espaço intermembranoso das mitocôndrias durante as reações oxidativas do ciclo de Krebs. Esta ação desvia esses prótons do complexo F1F0 (ATP sintetase) e impede a síntese de ATP, permitindo que a energia estocada na mitocôndria se dissipe em calor. A alta concentração de citocromo oxidase dessas mitocôndrias bem como a elevada vascularização por capilares contribui para a coloração mais escura das células e do tecido (UFRGS, 2020).

### 3.2 Obesidade

A obesidade é o resultado de ingestão de calorias além da sua utilização, fundamentalmente o armazenamento de energia desnecessária em células de gordura. Visto sob esse ponto de vista, a obesidade teve benefícios evolutivos, permitindo a sobrevivência em períodos de privação alimentar. Lamentavelmente o mundo agora é dividido em “ricos”, constantemente cercados por um excesso de alimentos e frequentemente obesos, e “pobres”, em grande parte nos países subdesenvolvidos, que morrem aos milhares por inanição (KUMAR et al., 2010)

As taxas de obesidade quase triplicam desde 1975 e aumentaram quase cinco vezes em crianças e adolescentes, afetando pessoas de todas as idades, de todos os grupos sociais, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. A obesidade é um dos principais fatores de risco para várias doenças não transmissíveis (DCNT), como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão e derrame, e várias formas de câncer (WHO, 2020).

O diagnóstico da obesidade é realizado a partir do parâmetro estipulado pela Organização Mundial de Saúde - o body mass index (BMI) ou índice de massa corporal (IMC), obtido a partir da relação entre peso corpóreo (kg) e estatura (m)<sup>2</sup> dos

indivíduos. Através deste parâmetro, são considerados obesos os indivíduos cujo IMC encontra-se num valor igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup> (TAVARES NUNES; SANTOS; 2010).

Na literatura, existe um consenso de que a etiologia da obesidade é bastante complexa, apresentando um caráter multifatorial. Envolve, portanto, uma gama de fatores, incluindo os históricos, ecológicos, políticos, socioeconômicos, psicossociais, biológicos e culturais. Ainda assim, nota-se que, em geral, os fatores mais estudados da obesidade são os biológicos relacionados ao estilo de vida, especialmente no que diz respeito ao binômio dieta e atividade física. Tais investigações se concentram nas questões relacionadas ao maior aporte energético da dieta e na redução da prática da atividade física com a incorporação do sedentarismo, configurando o denominado estilo de vida ocidental contemporâneo (WANDERLEY; FERREIRA; 2010).

O Estudo Nacional de Despesas Familiares (ENDEF), realizado entre 1974/75 a 89, e a Pesquisa sobre Padrões de Vida (PPV), feito em 1996/97, revelaram o aumento da obesidade em todos os níveis de escolaridade para a população masculina e feminina entre 1974/75 a 1989, a partir daí houve aumento apenas em mulheres de baixa escolaridade, com estabilização e também redução entre mulheres de alta de escolaridade (VEDANA et al., 2008).

No Brasil, a obesidade aumentou 67,8% nos últimos treze anos. De acordo com a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), realizada pelo Ministério da Saúde, a maior taxa de crescimento foi entre adultos de 25 a 34 anos (84,2%) e de 35 a 44 anos (81,1%). Hoje, no país, 20,7% das mulheres têm obesidade e 18,7% dos homens. E com relação à obesidade infantil, o Ministério da Saúde e a Organização Pan-americana da Saúde apontam que 12,9% das crianças brasileiras entre 5 e 9 anos de idade têm obesidade, assim como 7% dos adolescentes na faixa etária de 12 a 17 anos (ABESO, 2018).

Os riscos mais importantes da obesidade são o desenvolvimento de outras doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs), como diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares, tendo como consequência maior risco de morte prematura ou redução da qualidade de vida do indivíduo (VEDANA et al, 2008).



### 3.3 Obesidade e classes sociais

A obesidade tende a ser mais frequente em áreas de melhor desenvolvimento tais como o sul e o sudeste do país. Mas, a situação é alarmante nos estados do Sudeste. Com aproximadamente 10 milhões de adultos com sobrepeso e cerca de 3,5 com obesidade. A obesidade tende a ser maior na zona urbana em detrimento da área rural em todas as regiões brasileiras. Diferenças na prevalência da obesidade entre os grupos sociais também são observadas. A população adulta feminina com baixa renda é a mais afetada, que compõem mais de 30% do total de mulheres com excesso de peso. Dos 6,8 milhões de obesos diagnosticados pela PNSN, 70,0% eram do sexo feminino. Tornando-se o maior problema alimentar no Brasil (FERREIRA; MAGALHÃES, 2005).

Dados apontam que há mais crianças obesas em instituições de ensino particulares, e um número muito maior de desnutridas nas públicas. Entretanto, a responsável pela pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, a médica nutróloga Maria Isabel Carneiro Travi, relata que a obesidade apresentada pelos estudantes pobres têm causa diferente. “O maior número de desnutridos nas escolas públicas indica que as crianças se tornam obesas principalmente por ingestão de alimentos com baixo teor nutritivo ou proteico. São mal alimentadas”, explica a médica (ABESO, 2008).

No caso das crianças da rede particular, o motivo principal é a vida sedentária. “São crianças que ficam horas em frente ao computador ou à televisão”, afirma a médica. Já o número ligeiramente menor de obesos entre as crianças das escolas públicas pode estar ligado à prática de atividade física. “São crianças que brincam mais. Por isso, a quantidade de obesos não é ainda maior”. De acordo com Maria Isabel, os resultados da pesquisa reforçam a tese de que a causa principal da obesidade é a má alimentação. “Os pais dão a seus filhos muito salgadinho, suco de saquinho e refrigerante” (ABESO, 2008).

### 3.4 Obesidade e Estética

Na antiguidade e nas sociedades passadas, a mulher com um corpo robusto e acima do peso era valorizada, principalmente por estar relacionada à fecundidade. Na crença da época, quem possuía tais adornos tinha maior probabilidade de ter filhos

“bons e saudáveis”. Esses padrões estéticos bem definidos mudaram com o passar dos anos. Por outro lado, hoje a magreza é palco de obsessões tendo a mulher como protagonista no teatro das ilusões sociais. Neste contexto, a obesidade aparece como coadjuvante ocupando um papel de destaque (BARROS, 2001).

O desejo por um modelo ideal de corpo na sociedade ocasionou estresse e traumas especificamente para a mulher, que através da mídia, compara seu próprio corpo com corpos modelados, sejam eles naturais ou modificado com esteroides, implantes de silicones, ou modelados por cirurgias plásticas, a lipoaspiração e também por efeito da redução do estômago (BANKOFF et al., 1999).

A maioria das pessoas atualmente são magras, ou buscam serem magras, não porque é um estado físico mais saudável que o estado obeso, mas buscam esse padrão pois é considerado bonito (VENDRUSCOLO et al., 2014).

Marx e Engels (1986) defendem que as manifestações ideológicas mais relevantes estão relacionadas com interesses de classe. Do culto ao corpo instalado na sociedade, resulta, aparentemente, que os privilegiados são as pessoas a adotar um estilo de vida “saudável”, porque se trata de um interesse que as envolve diretamente: os seus corpos. Os autores apontam que a ideologia é capaz de produzir uma falsa consciência como essa.

A relação direta entre estética e saúde é exemplificada no caso de uma paciente que realizou a cirurgia de redução de estômago, e depois fez uma cirurgia plástica: “Depois que você fica magra e não tem mais do que reclamar, a cicatriz incomoda um pouco, sim. Mas não troco este corpo pelo outro de jeito nenhum” (VILLAVERDE, 2010a, P. 85). Nesta situação, observa-se que o objetivo maior da paciente não está relacionado à saúde, mas principalmente à estética. Identifica-se que agora, magra, ela se sente satisfeita com seu corpo, mesmo com as cicatrizes que as cirurgias deixaram.

### **3.5 Obesidade e sua ocorrência no sexo masculino e feminino**

A maior concentração de gordura corporal comumente relatada no sexo feminino, por conta de gestações e das diferenças hormonais. Isto soma-se ao fato de que o processo de envelhecimento ocasiona um declínio do hormônio do crescimento (growth Hormon: GH), da taxa metabólica basal e da redução natural do nível de atividade física, além da piora dos hábitos saudáveis na alimentação,

aumentando, desta forma, a redistribuição progressiva da gordura; assim, as mulheres passam a acumular mais gordura abdominal (BARROSO et al., 2017).

Nesse sentido, o GH promove diminuição da oxidação da glicose e de sua captação em vários tecidos, aumento da lipólise e da oxidação de ácidos graxos no tecido adiposo e na musculatura esquelética e cardíaca e estímulo para a produção hepática de glicose, principalmente pela ativação da glicogenólise (PELL, 1990; GHANAAT TAYEK, 2005).

Devido à ação dos hormônios estrógeno e progesterona, responsáveis pelas características femininas, e retenção de líquidos, as mulheres possuem tendência de acumular gordura nos quadris, culotes e nádegas. Já nos homens, a tendência é o excesso de gordura acumular-se na região abdominal, o que os deixam mais susceptíveis a desenvolverem doenças cardiovasculares, hipertensão, derrame, infarto, diabetes e acidentes vasculares (REDE FAMÍLIA, 2017).

Sob a perspectiva do modelo hierárquico conceitual do trabalho realizado por SIQUEIRA et al, no estudo “Diferenças entre sexos nos determinantes da obesidade abdominal em adultos de 40 anos ou mais: estudo de base populacional”, observou-se maior prevalência de obesidade abdominal em homens e mulheres com 60 anos ou mais, que não praticam atividade física e que referiram hipertensão arterial. Acrescenta-se ainda que pertencer ao estrato socioeconômico mais baixo, não ser fumante e referir diabetes *mellitus* foram fatores determinantes da maior prevalência de obesidade abdominal apenas entre mulheres.

### **3.6 Obesidade relacionada com os tipos de tecido adiposo**

Características endócrinas e metabólicas em todos os depósitos de gordura: tecido adiposo visceral (TAV), tecido adiposo subcutâneo abdominal (TASA), tecido adiposo sub glúteo-femural (TASG), gordura intramuscular (GI), podendo ser moduladores, principalmente na obesidade. O TAV tem o metabolismo de maior atividade, devido à maior resposta às catecolaminas e menor sensibilidade à supressão de lipólise mediada pela insulina, além de liberar ácidos graxos livres (AGL) ao fígado. O TASA tem propriedades intermediárias entre TAV e TASG sobre a expressão das citocinas e fatores anti-inflamatórios e à sensibilidade lipolítica das catecolaminas. Apesar de lipólise menor por adipócito, em comparação ao TAV, o TASA tem maior massa total, e é tão importante quanto o TAV na relação entre

adiposidade central e dislipidemias, resistência insulínica (RI), DM2 e doenças cardiovasculares. A GI, em recentes estudos, aparenta relação positiva com a presença de RI (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004).

Muitas pesquisas demonstram a associação positiva entre a distribuição de gordura corporal e a pressão arterial. A obesidade visceral, predominante em homens, também conhecida por gordura abdominal, androgênica ou tipo maçã, é a que mais está associada à hipertensão arterial, ao contrário da distribuição de gordura própria em mulheres, também denominada de ginecoide ou tipo pêra. A obesidade visceral compreende o tecido adiposo encontrado no abdômen e que envolve os órgãos internos (SUPLICY, 2000). No ano de 1988, Reaven deu origem ao conceito de Síndrome X, que seria a associação de hipertensão, dislipidemia, obesidade visceral e intolerância à glicose. Essa associação recebeu também a denominação de “Quarteto da morte”, “Síndrome de resistência à insulina”, “Síndrome plurimetabólica”, “Síndrome do novo mundo”, “Síndrome insulínica e metabólica”, entre outras.

Existe uma relação quase exponencial entre o índice de Massa Corporal e a mortalidade, a qual é determinada em grande parte pelas doenças cardiovasculares. O tipo de distribuição da gordura corporal tem a maior importância como marcador prognóstico, sendo a obesidade abdominal a que apresenta maior correlação com a ocorrência de eventos cardiovasculares – a configuração corporal em “maçã” versus em “pera”. Na obesidade troncular ("upper body") ocorre uma liberação desproporcionada de ácidos gordos não esterificados a partir do tecido adiposo que contribui para a acumulação ectópica de lipídios fora do tecido adiposo em localizações como o fígado e o músculo, parecendo predispor para o aumento da resistência à insulina e a dislipidemia (GIL, 2007).

### **3.7 Obesidade relacionada com diabetes *mellitus* tipo 2**

A relação entre obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 é bem estabelecida. Indivíduos com sobrepeso ou obesidade têm um aumento significativo do risco de desenvolverem diabetes, risco este cerca de 3 vezes superior ao da população com peso considerado normal. Em 2000, 2.9% dos adultos americanos eram obesos e diabéticos. O aumento de 1 kg no peso corporal aumenta em 9% o risco do desenvolvimento de diabetes (SILVEIRA 2002).

Segundo teorias ambientalistas, as causas estão fundamentalmente ligadas às mudanças no estilo de vida e aos hábitos alimentares. Confirmando essas teorias, verifica-se que a obesidade é mais frequente em regiões mais desenvolvidas do País (Sul e Sudeste), pelas mudanças de hábitos associadas a esse processo (ESCRIVÃO et al., 2000). Há demonstrações de que, entre outros diversos fatores, o tempo que uma pessoa passa assistindo à TV pode estar associado à obesidade, visto que o mesmo exerce grande influência sobre os hábitos alimentares e promove o sedentarismo, pois cada hora diante da TV pode resultar em aumento de até 2% em sua prevalência da obesidade (ALMEIDA; NASCIMENTO; QUAIOTI, 2002).

O sobrepeso e a obesidade são os principais fatores que levam a diabetes tipo 2, uma doença crônica e progressiva. Isso porque a gordura leva à resistência periférica a insulina. Vale lembrar que diabetes tipo 1 não tem nada a ver com o peso. Controlar a diabetes é uma das maiores preocupações médicas e deveria ser do paciente também. Diabetes descompensada traz sérios riscos para a saúde e diminui muito o tempo e a qualidade de vida. Pode causar cegueira, falência renal, amputações, entre outras coisas (OSWALDO CRUZ, 2018).

Nos indivíduos portadores de diabetes tipo 2, uma redução de 11% no peso corporal foi associada a uma diminuição de 28% do risco de morte causada por diabetes. O risco de obesos ficarem diabéticos aumenta em 50%, quando o índice de massa corporal (IMC) está entre 33 e 35 kg/m<sup>2</sup>. Acompanhado de a diminuição da resistência à insulina, a perda de peso melhora a resposta das células beta pancreáticas à glicose, além de estar associada a um aumento na liberação de insulina e a uma redução na imunorreatividade da pró-insulina. Evidências sugerem que mesmo uma redução de 5 a 10% no peso corporal melhora a tolerância à glicose. Manson et al. (1994), acreditam que a redução estimada do risco de desenvolver diabetes *mellito* não insulino-dependente associada com a manutenção do peso corporal almejado comparado com a presença da obesidade é de 50 a 75%. Um estudo de Blackburn, em 2002, demonstrou que aproximadamente 80% dos indivíduos com diabetes tipo 2 têm sobrepeso, ou são obesos (SILVEIRA, 2002).

90% dos diabéticos tipo 2 são obesos ou apresentam sobrepeso, porém, nem todo indivíduo obeso é diabético. Este simples dado serve para mostrar que a causa do DM2 não está restrita a um único fator. Muito provavelmente vários fatores estão envolvidos (PINHEIRO, 2021).

Vários estudos têm relatado as consequências da obesidade e sabe-se que o excesso de gordura em adultos está associado à maior ocorrência de DM II, hipertensão, aumento do triglicérido e do colesterol (TERRES et al., 2006).

Os pacientes com DM II têm uma propensão duas a quatro vezes maior de morrer por doença cardíaca em relação a não diabéticos, e quatro vezes mais chance de ter doença vascular periférica (DVP) e acidente vascular cerebral (AVC) (SCHEFFEL; VELÁSQUEZ, 2004).

O *Diabetes Prevention Program* demonstrou que, após três anos de acompanhamento, os indivíduos alocados no grupo de mudança do estilo de vida (dieta e exercício) tiveram uma diminuição do risco de evoluir para o diabetes de 58% que foi significativamente superior (58% vs. 31%) aos que utilizaram medicamentos (metformina).

### **3.8 Obesidade relacionada com doenças cardiovasculares**

As doenças cardiovasculares aparecem em primeiro lugar entre as causas de morte no Brasil e representam quase um terço dos óbitos totais e 65% do total de mortes na faixa etária de 30 a 69 anos de idade, atingindo a população adulta em plena fase produtiva. No Sistema Único de Saúde (SUS), essas doenças foram responsáveis, em 2002, por mais de 1,2 milhão de internações, representaram 10,3% do total de internações e 17% dos gastos financeiros (GODOI et al., 2007).

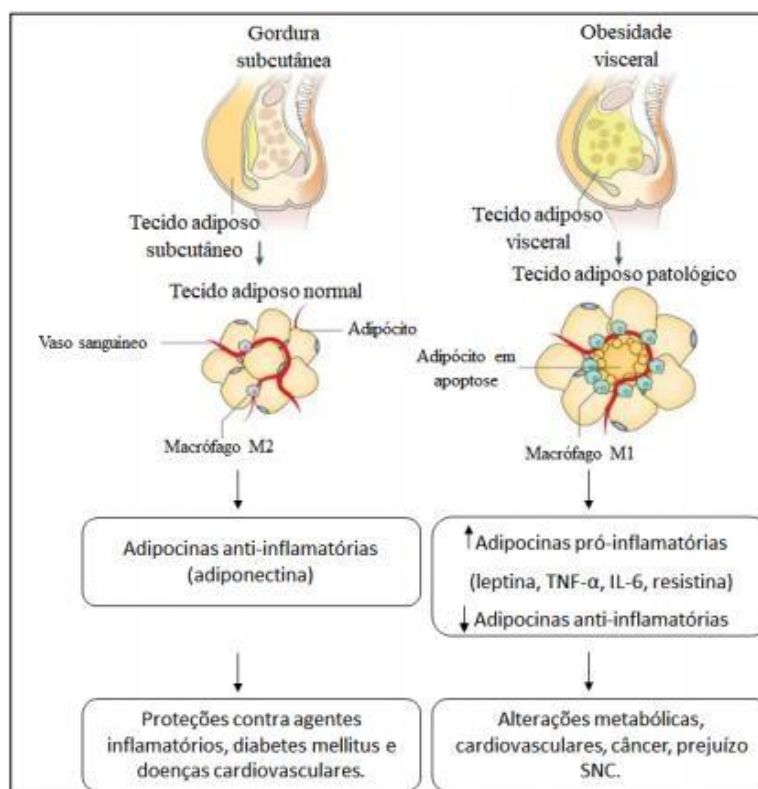
O consumo insuficiente de frutas e hortaliças, e o consumo excessivo de alimentos ricos em gorduras e açúcares estão associados ao desenvolvimento e ao aumento da incidência de obesidade e de outras doenças crônicas não transmissíveis, como as doenças cardiovasculares (DCV). As DCV são a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Dados publicados pela OMS apontam que cerca de 27% dos registros de mortalidade no mundo foram decorrentes de DCV, enquanto, no Brasil, elas foram responsáveis por 31% das mortes. Este cenário epidemiológico preocupa por implicar em diminuição da qualidade de vida das populações, além de custos elevados e crescentes para o governo, a sociedade, a família e os indivíduos (BARROSO et al., 2017).

A obesidade e o sedentarismo são os principais FR para DCV e estão largamente associados à etiologia de muitas DCNT entre adultos. Como evidência a isso, uma pesquisa realizada na Universidade de Cartagena, na Colômbia com 301

sujeitos, o sedentarismo (64,1%) foi o FR com maior prevalência, seguido da obesidade (28%) e dos demais fatores como tabagismo, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos (7,9%) (MENDONÇA, 2016).

Essa situação decorre do fato das artérias serem rodeadas por uma quantidade significativa de tecido adiposo que, em indivíduos obesos, torna-se disfuncional, com inibição dos fatores protetores e potencialização da ação próinflamatória, como mostra a figura 3. O excesso de gordura na região abdominal, o qual se relaciona à deposição de tecido adiposo visceral, é considerado um fator de risco associado às DCNT (SIQUEIRA et al., 2015).

**Figura 3 - Características do tecido adiposo**



Fonte: Braga (2020)

A obesidade como precursora da aterosclerose: estudos apontam que o sobrepeso em crianças ocasiona danos endoteliais que culminam em lesões ateroscleróticas. Isso ocorre devido ao desequilíbrio de mediadores que determinam a homeostasia vascular como, por exemplo, o óxido nítrico. Este é importante quando há aumento da demanda de fluxo sanguíneo, sendo responsável pela vasodilatação.

Assim, o papel do endotélio no controle rígido do diâmetro dos vasos sanguíneos é prejudicado (SOUZA et al., 2019).

A obesidade na patogênese de DCVs: o sobrepeso, consequente do sedentarismo e do consumo excessivo de fast foods, gera hipertrofia dos adipócitos. Estes são responsáveis por liberar substâncias que regulam diversas funções fisiológicas, como a remodelação vascular e a pressão arterial. Todavia, quando há uma desregulação metabólica destas células, ocorre a infiltração de macrófagos e a expressão de variados mediadores da inflamação, que contribuem para o processo inflamatório crônico de baixo grau. Este por sua vez, implica no surgimento de complicações cardiovasculares, como a hipertensão arterial associada ao aumento do angiotensinogênio (SOUZA et al., 2019).

No estudo com mulheres possuindo síndrome metabólica realizado por Taianah Barroso et al. (2017) o sobrepeso e obesidade foram manifestados na população estudada, que teve maior acúmulo de gordura na região abdominal, associada a doenças como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e dislipidemias. Estes são fatores preocupantes, visto que estão associados ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, aumento de complicações metabólicas e outros problemas de saúde.

### **3.9 Obesidade relacionada com o tabagismo**

O tabagismo é reconhecido como uma doença crônica causada pela dependência à nicotina presente nos produtos à base de tabaco. De acordo com a Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), o tabagismo integra o grupo de transtornos mentais e comportamentais em razão do uso de substância psicoativa. Ele também é considerado a maior causa evitável isolada de adoecimento e mortes precoces em todo o mundo (INCA, 2021).

A Organização Mundial da Saúde aponta que o tabaco mata mais de 8 milhões de pessoas por ano. Mais de 7 milhões dessas mortes resultam do uso direto desse produto, enquanto cerca de 1,2 milhão é o resultado de nãofumantes expostos ao fumo passivo. A OMS afirma ainda que cerca de 80% dos mais de um bilhão de fumantes do mundo vivem em países de baixa e média renda onde o peso das doenças e mortes relacionadas ao tabaco é maior (INCA, 2021).



Os fumantes tendem a apresentar menor peso em comparação àqueles que não fumam devido a diversos mecanismos como o aumento da estimulação do sistema adrenérgico; lipólise e termogênese secundários ao aumento da taxa metabólica basal; aumento do gasto energético e supressão do apetite induzida pela nicotina (CASTANHO; SOUZA, 2021).

Para cessar essa prática sem influenciar no ganho de peso, é ideal que além da prática de atividade física, o fumante identifique os alimentos ou bebidas que levam ao cigarro. Por exemplo, o café e o álcool tendem a ser gatilho na maioria dos casos e, portanto, devem ser evitados e substituídos. Outras práticas alimentares que podem contribuir é o aumento da ingestão hídrica, consumo de alimentos gelados como frutas variadas, água de coco, palitos de cenoura (CASTANHO; SOUZA, 2021).

O efeito da nicotina na ação de determinados neurotransmissores relacionados ao controle do apetite e da saciedade no hipotálamo. Apesar dos mecanismos subjacentes a essa relação não estarem bem estabelecidos, a maioria dos estudos mostra que a cessação do tabagismo parece resultar em ganho ponderal, seja pelo aumento da ingestão calórica ou pela diminuição da taxa metabólica basal. Contudo, tais dados devem ser analisados com cautela, pois não há evidência conclusiva quanto à associação entre o tabagismo e a facilitação da perda ou manutenção de peso corporal. Estudo de Coorte, realizado com base nos dados do Framingham Offspring Study, concluiu que o fato de parar de fumar está associado ao menor risco cardiovascular, e que o ganho de peso observado pela cessação não modificou essa relação (SIQUEIRA, et al., 2015).

### **3.10 Obesidade relacionada com o Sars-CoV2**

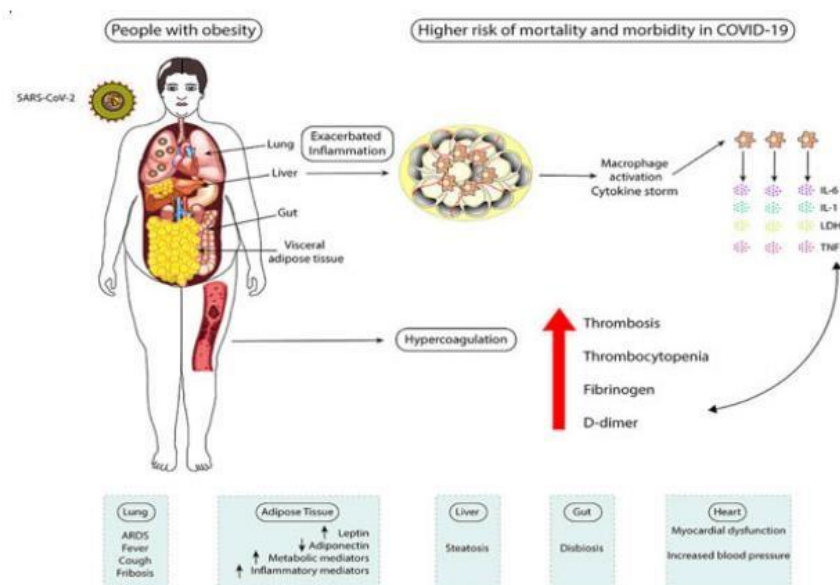
Para um vírus infectar uma célula, ele utiliza um mecanismo similar ao da chave e fechadura. O receptor, nessa analogia, é a fechadura da célula. Caso a célula não tenha o receptor ao qual o vírus se conecta, ela não será infectada.

“Quanto mais obeso, maior o reservatório para replicação viral, mais tecido para se replicar esse vírus tem”, explica a coordenadora do Limi, Kelly Magalhães (TORRES, 2020).

As células adiposas do corpo humano, assim como as dos pulmões, possuem esse receptor. Dessa forma, os cientistas detalham, no artigo, como as células de gordura são acometidas pelo Sars-CoV2 e como o vírus utiliza o excesso de células

para se replicar. Indivíduos obesos, com Índice de Massa Corporal acima de 34, tendem a ter essas células espalhadas por todo o corpo, formando “depósitos de vírus”, como mostra a Figura 4, que se alastram rapidamente pelo organismo do paciente. O conhecimento já existia, mas as conexões feitas pelos cientistas nunca haviam sido publicadas em um único artigo (TORRES, 2020).

**Figura 4 - Células adiposas podem ser reservatórios de vírus**



Células adiposas espalhadas pelo corpo são grandes "reservatórios de vírus". Imagem: reprodução

Fonte: Torres (2020)

### 3.11 Papel do biomédico e tratamentos para essa condição

O biomédico é um dos principais profissionais encarregados de obter os indícios provindos de exames para a comprovação das comorbidades que se relacionam com a obesidade (desregulação dos constituintes lipídicos corpóreos/dislipidemias; indícios de substâncias liberadas em quadros de infarto agudo do miocárdio; quantidades de moléculas sanguíneas alteradas, tanto em sua constituição, quanto em suas quantidades, como na Diabetes e em muitas outras doenças). Logo, também é uma profissão que contribui grandiosamente para a evolução da ciência e compreensão de Patologias. O avanço dos tratamentos e análises na própria obesidade vem sendo explorado por biomédicos que observam não apenas isoladamente a obesidade, mas também, sabendo que a obesidade é

uma doença multifatorial e com correlações a outras doenças, procuram aumentar o conhecimento e aprimorar os materiais já catalogados na literatura científica, em prol dos avanços medicinais, e do futuro da humanidade (USP, 2021).

A orientação dietética, a programação de atividade física e o uso de fármacos antiobesidade constituem os principais pilares para o tratamento da doença. O tratamento convencional para a obesidade de grau III, entretanto, continua produzindo resultados insatisfatórios, com 95% dos pacientes recuperando seu peso inicial em até dois anos. A indicação de cirurgia bariátrica vem se tornando mais frequente devido à dificuldade da abordagem clínica de obesos graves (TAVARES; NUNES; SANTOS, 2010)

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nesta pesquisa, foi possível entender e avaliar de forma mais aprofundada os efeitos fisiológicos do tecido adiposo, com enfoque na fisiopatologia da obesidade, compreendendo melhor os mecanismos físicos e bioquímicos, no desenvolver patologias como doenças cardíacas, desencadeamento de diabetes e muitas outras patologias. Essa avaliação foi essencial para entender como essa doença afeta de forma prejudicial à saúde pública mundial, e como o biomédico pode se envolver nessa questão, auxiliando na realização e análise dos exames bioquímicos, para identificação dessa doença e suas comorbidades, além de trabalhar para aumentar o conhecimento e aprimorar os materiais já catalogados na literatura científica.

Ao encarar a desregulação metabólica com o surgimento de doenças que se relacionam com a obesidade, como o diabetes *mellitus* do tipo 2, e doenças cardiovasculares, os tratamentos mais recomendados envolvem a prática regular de exercícios físicos, a realização de uma dieta balanceada e saudável, e em casos mais graves, o uso de medicamentos e cirurgias que busquem a reversão desse quadro, como a cirurgia bariátrica.

#### REFERÊNCIAS

ABESO. **Mapa da Obesidade**, 2018. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 28 jun. 2021.

ABESO. **Obesidade em Crianças É Questão de Classe Social**, 2008. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-em-criancas-e-questao-declasse-social/>. Acesso em: 07 jul. 2021.

ACTIVE PHAMACEUTICA. **Gerenciamento do peso corporal e “efeito browning”: papel do tecido adiposo marrom no metabolismo**, 2021. Disponível em: <https://activepharmaceutica.com.br/index.php/blog/gerenciamento-do-pesocorporal-e-efeito-browning-papel-do-tecido-adiposo-marrom-no-metabolismo>. Acesso em: 19 nov. 2021.

ALMEIDA, S. S. NASCIMENTO, P. C. B. D. QUAIOTI, T. C. B. Quantidade e qualidade de produtos alimentícios anunciados na televisão brasileira. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo. v.36, n.3, jun. 2002.

ALANIZ, Miriam. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. vol 50, nº 2, p.216229, Abr, 2006.

BANKOFF, A.D.P.; BARROS, D.D. Obesidade, Magreza e Estética. **Revista eletrônica da faculdade de educação física**. Cap 12.

BANKOFF, A.D.P.; CREMONESI, L.N.; ZAMAI, C.A.; BARROS, D.D.; CRIVELLI, D.M. e FERRO, F. Estudo da intensidade do esforço físico em adolescentes obesos. Anais do Congresso Internacional de Ciências do Esporte, 1999.

BARROS, D.D. Da submissão feminina à conquista de uma imagem corporal (ir)real. Faculdade de Educação Física. Dissertação de mestrado Unicamp, 2001.  
BARROSO, Taianah Almeida, Et al. Associação Entre a Obesidade Central e a Incidência de Doenças e Fatores de Risco Cardiovascular. **International Journal of Cardiovascular Sciences**. V. 30, n. 5, p. 416-424, 2017.

BRAGA, Sara Pereira. **Reversão das alterações metabólicas e comportamentais induzidas por dieta hiperlipídica em camundongos por meio de substituição da dieta**. Dissertação submetida ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Fisiológicas. 2020. Florianópolis. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/219552/PCFI0032D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>. Acesso em: 09 out. 2021.

BRASIL. **Obesidade**. 2017. Disponível em: <https://saudebrasil.saude.gov.br/ter-peso-saudavel/videos/obesidade>. Acesso em: 24 mar. 2021.

CASTANHO, Letícia; SOUZA, Thiago. **Tabagismo e Obesidade**. 2021. Disponível em: <https://www.inca>. <https://institutoendovitta.com.br/tabagismo-eobesidade/>. Acesso em: 04 jul. 2021.

CHAMPE, Pamela C.; HARVEY, Richard A.; FERRIER, Denise R.; DALMAZ, Carla. **Bioquímica ilustrada**. 4. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2009. 519 p.

COELHO, Cristianne; BURINI, Roberto. Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.22, n.6, nov./dez. 2009.

ESCRIVÃO, M. A. M. S. et al. Obesidade exógena na infância e na adolescência. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro. vol 76. Suppl 3. p.305-10. 2000.

ESCOBAR, Fernanda de Almeida. Relação entre Obesidade e Diabetes Mellitus Tipo II em Adultos. **Revista Unifoa**. v. 4, n. 11, p. 69-72, 2009.

FERREIRA, Vanessa Alves; MAGALHÃES, Rosana. Obesidade e pobreza: o aparente paradoxo. Um estudo com mulheres da Favela da Rocinha, Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 6, p. 1792-1800, nov-dez, 2005.

GHANAAT, F.; TAYEK, J. A. Growth hormone administration increases glucose production by preventing the expected decrease in glycogenolysis seen with fasting in healthy volunteers. **Metab. Clin. Exp.**, v.54, p.604- 609, 2005.

GIL, Victor M. Gordura visceral e perturbações cardiometabólicas. **Revista factores de risco**. n. 7, p. 56-62, out./dez. 2007.

GODOI, Moacir Fernandes; et al. Mortalidade por doenças cardiovasculares e níveis socioeconômicos na população de São José do Rio Preto, estado de São Paulo, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n. 2, p. 200-206, fev, 2007.

HERMSDORFF, Helen H.M.; MONTEIRO, Josefina B.R.. Gordura Visceral, Subcutânea ou Intramuscular: Onde Está o Problema?. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 48, n. 6, p. 803-811, dez, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde.

**Tabagismo**. 2021. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/tabagismo#:~:text=Al%C3%A9m%20de%20estar%20associado%20%C3%A0s,osteoporose%2C%20catarata%2C%20entre%20outra s.>>. Acesso em: 04 jul. 2021.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchôa; CARNEIRO, José. **Histologia básica**: texto e atlas. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 554 p.

KUMAR, Vinay et al. **Robbins & Cotran patologia**: bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p.

LANGIN, D. Recruitment of brown fat and conversion of white into brown adipocytes: strategies to fight the metabolic complications of obesity?. **Biochim Biophys Acta**, v. 1801, n. 3, p. 372-376, march 2010.

MANSON, J. E.; SPELSBERG, A. Primary prevention of non-insulin dependent diabetes *mellitus*. **American Journal of Preventive Medicine**, 10, 172-184, 1994.

MARX, K; ENGELS, F. A Ideologia Alemã. São Paulo: Hucitec, 1986.

MENDONÇA, Vivian Ferreira. A Relação entre o Sedentarismo, Sobrepeso e Obesidade com as Doenças Cardiovasculares em Jovens Adultos: uma Revisão da Literatura. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**. v. 4, n. 1, p. 79-90, maio 2016.

**OSWALDO CRUZ, Centro Especializado em Obesidade e Diabetes**, Sobrepeso e obesidade são fatores que levam a diabetes tipo 2, **2018**, Disponível em: <https://centrodeobesidadeediabetes.org.br/noticias/sobrepeso-e-obesidade-sao-fatores-que-levam-diabetes-tipo-2/#:~:text=O%20sobrepeso%20e%20a%20obesidade,disfun%C3%A7%C3%A3o%20das%20c%C3%A9lulas%20do%20p%C3%A2ncreas>. Acesso em: 30 jun. 2021.

PARRON, Mariana. **Tecido Adiposo**. 2018. Disponível em: <https://wp.ufpel.edu.br/historep/files/2018/06/TECIDO-ADIPOSO.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2021.

PELL, J. M. The nutritional regulation of growth hormone action. **Nutr. Res. Rev**, v.3, p.163-192, 1990.

PINHEIRO, Pedro. **Diabetes tipo 2- causas e fatores de risco**. 2021. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/endocrinologia/diabetes-tipo-2causas/#Causas>. Acesso em: 30 jun. 2021.

REAVEN, Gerald M. Role of Insulin Resistance in Human Disease. **Diabetes** **1988**. V. 37, n. 12, p. 1595-1607, dez 1988.

REDE FAMILIA. **Porque as mulheres têm mais facilidade de engordar que os homens?**. 2017. Disponível em: <https://www.redefamilia.com.br/2017/01/30/porque-as-mulheres-tem-mais-facilidade-de-engordar-que-os-homens/>. Acesso em: 19 nov. 2021.

SCHEFFEL, C.P, VELÁSQUEZ, M. O. Antropométricos pontos de corte para prevenir doenças crônicas no México. **Revista de obesidade**. n. 11, v.3, p. 442-51, 2004.

SIQUEIRA, Daniele Gonzales Bronzatti, et al. Diferenças entre sexos nos determinantes da obesidade abdominal em adultos de 40 anos ou mais: estudo de base populacional. **Revista Nutrição**, Campinas, v. 28, n. 5, p. 485-496, set./out., 2015.

SILVEIRA, Luiz Alexandre Grincenkov. Correlação entre obesidade e diabetes tipo 2. **Pós-graduação Lato-Sensu em Fisiologia do Exercício e Avaliação Morfofuncional Universidade Gama Filho**, 2002.

SOUZA, Hiasmim Oliveira, et al. Obesidade pediátrica como fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e doenças cardiovasculares. In: ENCONTRO MULTIPROFISSIONAL EM CARDIOLOGIA, 1., 2019, Teresina. **Anais eletrônicos** [...]. Teresina – PI, 2019. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Raquel-Araujo10/publication/350850607\\_anais\\_cardiologia/links/60762c1d4585151ce182f169/anais-cardiologia.pdf#page=14](https://www.researchgate.net/profile/Raquel-Araujo10/publication/350850607_anais_cardiologia/links/60762c1d4585151ce182f169/anais-cardiologia.pdf#page=14). Acesso em: 06 jul. 2021.

SUPLICY, Henrique de Lacerda. Obesidade Visceral, Resistência à Insulina e Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v. 7, n. 2, p. 136-141, abri/jun, 2000.

TAVARES, Telma Braga; NUNES, Simone Machado; SANTOS, Mariana de Oliveira. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. **Revista Médica de Minas Gerais**, 2010.

TERRES, N. G. Prevalência e fatores associados ao sobrepeso e à obesidade em adolescentes. **Revista Saúde Pública**, V.40, N.4, P.627-633, Pelotas, RS 2006.

TORRES, Thaíse. **Inflamação e hipercoagulação exacerbadas podem explicar maior mortalidade de pacientes obesos com covid-19**. 2020. Disponível em: <https://www.unbciencia.unb.br/biologicas/104-cienciasbiologicas/651-inflamacao-e-hipercoagulacao-exacerbadas-podem-explicarmaior-mortalidade-de-pacientes-obesos-com-covid-19>. Acesso em: 06 set. 2021.

UFRGS, Lacvet. **“Proteína desacoplante na gordura marrom”**. 2020. Disponível em: [https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wpcontent/uploads/2020/11/pro\\_t\\_desacopl.pdf](https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wpcontent/uploads/2020/11/pro_t_desacopl.pdf) . Acesso em: 13 jun. 2021.

UNIFAL-MG, Histologia interativa. **“Tecido adiposo”**. 2021. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/tecido-adiposo/>. Acesso em: 13 jun. 2021.

USP, Biomedicina Estética. **Obesidade e inflamação: Biomédica descobre nova relação científica**. 2017. Disponível em: <https://biomedicinaestetica.com.br/obesidade-inflamacaobiomedica/#.YT807BKjIU>. Acesso em: 06/09/2021.

VEDANA, Ediolane Hilbert Brati; et al. Prevalência de Obesidade e Fatores Potencialmente Causais em Adultos em Região do Sul do Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 1156-1162, ago, 2008.

VENDRUSCOLO, Mayra Fernanda et al. A Concepção de Obesidade e Padrão Corporal por Mediações Ideológicas da Mídia. **Revista Pensar a Prática**, Goiânia, v. 17, n. 2, p. 503-516, jan./mar. 2014.

VILLAVERDE, S. Enxugou tem que Esticar. **Revista VEJA**, edição: 2146, 6/janeiro/2010a, p. 84-85.

WANDERLEY, Emanuela; FERREIRA, Vanessa. Obesidade: uma perspectiva plural. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, n.1, p.185-194, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and its roots. **World Obesity Day**. 2020. Disponível em:  
<https://www.who.int/newsroom/events/detail/2020/03/04/default-calendar/world-obesity-day>. Acesso em: 25 jun. 2021.



# TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH): UMA ABORDAGEM CORRELACIONANDO FISIOPATOLOGIA, EPIGENÉTICA E NEUROESTIMULADORES

## ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD): AN APPROACH CORRELATING PATHOPHYSIOLOGY, EPIGENETICS AND NEUROSTIMULATORS

Gabriel Smolak Sobieski e Silva<sup>1</sup>  
Karina de Almeida Gualtieri<sup>2</sup>  
Fábio Goulart de Andrade<sup>3</sup>

63

### RESUMO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) pode ser entendido, segundo a CID-10, como um transtorno ligado ao desenvolvimento da atenção e atividade do indivíduo, no qual o controle de atenção e impulsividade ficam prejudicados. Nesse contexto são destacados em suas causas fatores genéticos, bem como neurobiológicos e, sua manifestação se dá pela falta de controle de impulsos e inibição de alguns comportamentos, prejudicando, assim, a atenção do indivíduo. Ademais, não há um consenso na literatura acerca de quando esse transtorno pode surgir e ainda, considerando os índices epidemiológicos que envolvem a população desde sua infância à vida adulta, sua etiologia variável, sugerindo hipóteses que relacionam fatores epigenéticos, ambientais e a predisposição genética; deve ser salientada a relevância do tema atrelado a diversos fatores que acometem não apenas a parte psíquica, mas também a comportamental e toda a saúde dos indivíduos acometidos. Objetivando uma abordagem acerca dos conceitos que envolvem as noções de doença e saúde nas últimas décadas, em especial, no contexto de comprometimento psíquico relacionado a fatores etiológicos múltiplos e a sua subjetividade nas formas de manifestações patológicas, o presente artigo traz uma revisão bibliográfica, de caráter descritivo reflexivo, fundamentada nas bases de dados *Index Medicus* (Medline), *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO), da *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), buscando como descritores: epigenética do TDAH, fisiopatologia, neuroestimuladores, transtorno de déficit de atenção, entre outros termos correlativos a fim de traçar um delineamento sobre a fisiopatologia, a epigenética e neuroestimuladores associados ao TDAH. A partir disso, foi concluído que o TDAH é uma condição multifatorial, que apresenta uma origem genética; além disso, a relação do indivíduo com o ambiente é capaz de modular a expressão de genes de risco ao TDAH, fazendo com que esse transtorno apresente uma etiologia complexa.

<sup>1</sup> Graduando do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil), Londrina/PR, Brasil. E-mail: smolaksobieski@gmail.com

<sup>2</sup> Orientadora e Docente Titular do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil). Londrina/PR, Brasil. E-mail: karina.gualtieri@unifil.br

<sup>3</sup> Coorientador e Docente Titular da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina/PR, Brasil. E-mail: andrade@uel.br

**Palavras-chaves:** epigenética do TDAH; fisiopatologia; neuroestimuladores; transtorno de déficit de atenção.

## ABSTRACT

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) can be understood, according to the ICD-10, as a disorder linked to the development of attention and activity of the individual, in which the control of attention and impulsivity is impaired. In this context, genetic factors are highlighted, as well as neurobiological factors, and its manifestation is due to the lack of impulse control and inhibition of some behaviors, thus impairing the individual's attention. Furthermore, there is no consensus in the literature about when this disorder may appear and, considering the epidemiological indices that involve the population from childhood to adulthood, its variable etiology, suggesting hypotheses that relate epigenetic and environmental factors and genetic predisposition; the relevance of the topic must be highlighted, linked to several factors that affect not only the psychic part but also the behavioral and the entire health of the affected individuals. Aiming at an approach to the concepts that involve the notions of disease and health in recent decades, especially in the context of psychological impairment related to multiple etiological factors and its subjectivity in the forms of pathological manifestations, this article presents a bibliographical review of reflective descriptive character, based on the Index Medicus (Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) databases, seeking as descriptors: ADHD epigenetics, pathophysiology, neurostimulators, attention deficit disorder, among other correlative terms to outline the pathophysiology, epigenetics and neurostimulators associated with ADHD. From this, it was concluded that ADHD is a multifactorial condition, which has a genetic origin, moreover, the individual's relationship with the environment is capable of modulating the expression of ADHD risk genes, causing this disorder to have an etiology complex.

**Keywords:** ADHD Epigenetics; Pathophysiology; Neurostimulators; Attention Deficit Disorder.

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o crescente índice frente ao número de crianças acometidas pelo transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), que se estende ao comprometimento cognitivo em sua vida adulta, refletido em sintomas relacionados à hiperatividade, impulsividade, desatenção entre outras perdas sociais, faz com que a abordagem do assunto se torna relevante para uma melhor compreensão acerca dos fatores que levam a manifestação desta patologia. O TDAH é uma condição multifatorial e hereditária, envolvido no desenvolvimento neurológico e social dos pacientes. Trazendo a esse contexto, a maior hipótese com relação ao desenvolvimento do TDAH está relacionada à herdabilidade de genes, relacionados

ao neurodesenvolvimento, e à epigenética, relacionada à expressão aumentada de genes de predisposição ao TDAH, fazendo com que seja de extrema importância a melhor compreensão destes mecanismos para o melhor entendimento deste transtorno. Além disso, são destacadas áreas pontuais do sistema nervoso central, sugerindo comprometimento em seu desenvolvimento, atrasos na formação e nas interações entre tais regiões cerebrais, especialmente, quando mediadas por neurotransmissores como a dopamina, a norepinefrina e a serotonina.

A regulação das concentrações dos neurotransmissores na fenda sináptica é de extrema importância para garantir a homeostase do sistema nervoso. Indivíduos portadores de TDAH apresentam flutuações nos níveis de neurotransmissores, em certas regiões cerebrais, apresentando tanto aumentos quanto diminuições das concentrações de neurotransmissores, acarretando em dificuldades em atividades relacionadas ao foco, atenção, pensamentos e ações organizadas.

Tais alterações nos níveis de neurotransmissores podem ocorrer por conta de alterações genéticas em receptores neuronais, que apresentam uma menor ou uma ausência de resposta, quando estimulados pelos neurotransmissores, e em proteínas transportadoras, que potencializam a inibição de neurônios a partir da auto-inibição neuronal.

Diante do contexto apresentado, o tratamento para o TDAH é preconizado a partir da combinação de acompanhamentos psicossociais e do uso de fármacos, classificados como neuroestimuladores, com a finalidade de promover o aumento dos níveis e o aumento da interação de neurotransmissores atuantes na fenda sináptica de neurônios dopaminérgicos e noradrenérgicos; visando diminuir os principais sintomas do transtorno em questão.

Assim, o presente artigo tem como objetivo principal apresentar uma contextualização acerca da etiologia e da fisiopatologia do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), correlacionando seus multifatores e visando a sensibilização de barreiras psicossociais enfrentadas por indivíduos acometidos pelo transtorno, bem como compreender os encaminhamentos terapêuticos através do uso de neuroestimuladores.

## 2 METODOLOGIA

O desdobramento deste trabalho foi concretizado através de uma revisão de literatura, de cunho descritivo e reflexivo, a partir de levantamentos bibliográficos, tendo como base diferentes autores que permitem uma abordagem dos aspectos envolvidos no Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Para a obtenção das informações que compõem este trabalho, foram estabelecidos como parâmetros de inclusão os seguintes critérios: trabalhos apresentando texto completo acerca do tema abordado nos idiomas português, inglês e espanhol foram incluídos desde que, publicados nos últimos 15 anos.

Para seleção e identificação dos artigos foi realizado um rastreamento junto à base de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde: LILACS, BIREME, MEDLINE, no período de março de 2020 a janeiro de 2021. Sendo aqui, buscados como descritores combinados: epigenética do TDAH, fisiopatologia, neuroestimuladores entre outros termos correlatos. Por tratar-se de uma pesquisa desenvolvida com base em processos e métodos próprios da ciência através de artigos publicados de forma impressa ou eletrônica, a opção pela revisão bibliográfica foi realizada de maneira ética, protegendo a identidade dos autores citados.

## 3 TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE (TDAH)

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é uma condição multifatorial e hereditária, envolvida no desenvolvimento neurológico e social dos pacientes. Esse transtorno pode gerar desde sintomas envolvidos com a desatenção até sintomas que envolvam a hiperatividade e a impulsividade (American Psychiatric Association, 2014).

Esse quadro atinge cerca de 3,4% das crianças com menos de 12 anos (THAPAR; COOPER, 2016), representando os principais indivíduos que são afetados pelo TDAH (American Psychiatric Association, 2014), porém, o quadro desenvolvido na infância pode se estender até a vida adulta. Segundo estudos, avalia-se que, aproximadamente, 10 a 15% dos pacientes diagnosticados com TDAH na infância apresentam os mesmo sintomas ao alcançarem a vida adulta (a partir dos 25 anos) (FRANKE et al., 2018), aproximadamente, 40% apresentam uma remissão parcial dos

sintomas e, aproximadamente, 40% apresentam uma remissão total dos sintomas (PALLADINO et al., 2019). De modo geral, os sintomas que tendem a apresentar uma remissão parcial nos pacientes, quando alcançam a vida adulta, estão relacionados à hiperatividade/impulsividade, porém, os sintomas relacionados à desatenção tendem a se manter por toda vida. Outro ponto importante a ser observado é a proporção de indivíduos atingidos em relação ao sexo, onde indivíduos do sexo masculino são diagnosticados em uma proporção de 7 a 8:1, em relação à indivíduos do sexo feminino (THAPAR; COOPER, 2016).

Atualmente, o diagnóstico de TDAH é realizado, principalmente, com base nos critérios de avaliação do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5. De acordo com a American Psychiatric Association (2014), o TDAH pode ser classificado como: TDAH com predominância de desatenção, no qual os pacientes apresentam sintomas relacionados à desatenção; TDAH com predominância de hiperatividade/impulsividade, cujo quadro sintomático se reflete em hiperatividade/impulsividade; e TDAH combinado, quando os pacientes apresentam uma combinação de sintomas relacionados tanto a desatenção quanto a hiperatividade/impulsividade. Combinado a esse critério de classificação, o transtorno ainda pode ser subclassificado quanto à intensidade em leve, moderado ou grave, de acordo com a quantidade de sintomas apresentados pelo paciente.

Ao se aprofundar nos sintomas relacionados ao TDAH, podemos citar como os principais sintomas relacionados à desatenção: dificuldade em manter o foco durante aulas/trabalho ou atividades prolongadas, distraindo-se com facilidade; dificuldade de atenção aos detalhes de atividades, aumentando a incidência de erros; dificuldade de seguir instruções; dificuldade de concentração em diálogos; dificuldade na organização de tarefas ou do ambiente de convívio; dificuldade em realizar atividades mentais por longos períodos, obtendo a tendência de não participar de atividades com essas características ao longo do tempo; dificuldade em lembrar o local em que objetos foram deixados, aumentando a incidência de perda de objetos; e dificuldade em lembrar de tarefas cotidianas. Já em relação aos sintomas relacionados à hiperatividade/impulsividade, são destacados: inquietação de membros superiores e inferiores; dificuldade em permanecer em espera/repouso; tendência a correr e escalar objetos em situações inapropriadas; incapacidade de se manter calmo em situações de lazer e tranquilidade; dificuldade em se manter em silêncio; dificuldade em aguardar em filas de espera ou em situações que necessitam de tempo à ser

atendido; e interrupção de conversas paralelas (American Psychiatric Association, 2014).

Por conta da diversa etiologia do TDAH, os pesquisadores e profissionais envolvidos com os pacientes encontram diversas dificuldades para determinar a melhor abordagem frente ao TDAH. Hipóteses envolvendo fatores epigenéticos, fatores ambientais, durante o início da infância, e predisposição genética, são os principais investigados (SCIBERRAS et al., 2017). Um dos grandes artifícios utilizados pela academia são estudos envolvendo base de dados populacionais, onde diversas características podem ser analisadas (FRANCISCO et al., 2013). Outro método utilizado são os estudos de “genes alvo”, que são realizados para investigar a incidência de cargas genéticas que poderiam levar à uma predisposição ao TDAH (DEMONTIS et al., 2019).

Recentemente, alguns fatores, como a epigenética fetal, começaram a ser analisados, para avaliar um possível envolvimento com o TDAH, como por exemplo, o uso de acetaminofeno (paracetamol), na gravidez, por sua capacidade de interferir no sistema endócrino materno (LIEW et al., 2014). Além disso, diversos estudos demonstram que o TDAH é um distúrbio que pode ser atrelado, de forma primária ou secundária, à outros distúrbios neurológicos, por conta da sobreposição genética/herdabilidade; podendo ser citado alguns exemplos de distúrbios atrelados ao TDAH, como: o Transtorno do Espectro Autista, a Esquizofrenia, o Transtorno Bipolar e o Transtorno Depressivo Maior (LICHTENSTEIN et al., 2009). Fato relevante frente aos índices de indivíduos que apresentam tal transtorno é o aumento na tendência ao desemprego, ao envolvimento em acidentes de trânsito, uma maior vulnerabilidade ao abuso de substâncias ilícitas e que gerem dependência, maiores riscos de contaminações por infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), uma maior utilização de auxílio médico e, até mesmo, uma maior tendência suicida (DEMONTIS et al., 2019).

### **3.1 Fisiopatologia**

A diversa etiologia do TDAH levou os pesquisadores a levantar suposições sobre a função cerebral dos pacientes com TDAH, por conta de uma diminuição da substância cinzenta e branca. Estudos comparativos demonstraram que pacientes portadores de TDAH apresentam diminuição nas regiões do córtex pré-frontal, dos

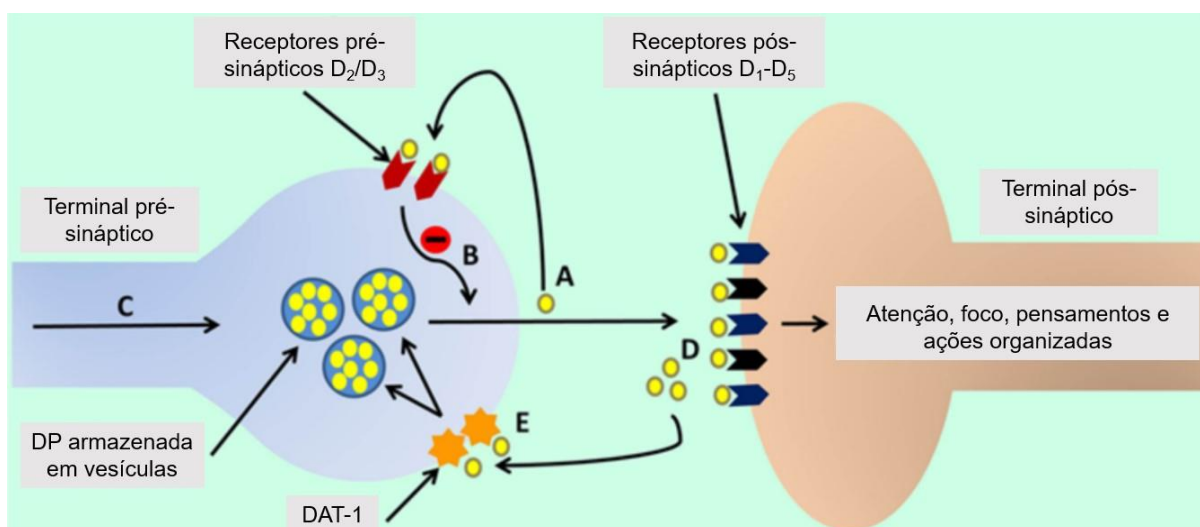
gânglios da base, de regiões parieto-temporais e do cerebelo, por conta de possíveis atrasos no desenvolvimento dessas regiões (KRAIN; CASTELLANOS, 2015).

Outro ponto importante de nota é a interação entre as regiões cerebrais citadas. Tal interação é realizada pelos neurotransmissores dopamina (DP) e norepinefrina (NE) e, em pacientes com TDAH, essa neurotransmissão é inferior (SHARMA; COUTURE, 2014). Estudos recentes indicam que, flutuações nas concentrações de serotonina (SE), em certas regiões cerebrais, também podem estar relacionadas ao desenvolvimento do TDAH (ROOIJL et al., 2015).

### 3.1.1 Neurotransmissão Dopaminérgica

A neurotransmissão dopaminérgica ocorre a partir de potentes sinapses, despolarizando os neurônios que permanecem um estado de inibição, gerado pela própria ação da DP, nos neurônios pré-sinápticos. Esse mecanismo de ação é demonstrado na Figura 1, onde os neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos liberam constantemente uma pequena quantidade de DP, capaz de interagir com os receptores de DP D2 e D3 (DRD3 e DRD4, respectivamente). A ativação desses receptores realiza a inibição da fusão das vesículas sinápticas contendo DP, inibindo assim, a propagação sináptica. E, por fim, para que a liberação de DP seja suficiente para ativação dos receptores de DP D1 a D5 (DRD1 a DRD5), presentes nos neurônios pós-sináptico, o potencial de ação do neurônio pré-sináptico precisa de uma maior intensidade (SHARMA; COUTURE, 2014).

**Figura 1** - Mecanismo de neurotransmissão dopaminérgica



**Fonte:** Sharma e Couture (2014, p.210).

**Legenda:** A figura representa o mecanismo de ação da neurotransmissão dopaminérgica, porém, este mecanismo base também pode ser utilizado para o entendimento das neurotransmissões noradrenérgicas e serotoninérgicas.

Estudos mostram que polimorfismos gênicos possuem a capacidade de aumentar a metilação no receptor DRD4, com isso, ocorre uma diminuição de sua expressão, fazendo com que uma maior quantidade de DP precise ser liberada na fenda sináptica para a despolarização do neurônio pós-sináptico (DADDS et al., 2016). Além disso, a interação diminuída das regiões cerebrais mencionadas, está relacionada à alterações nos receptores DRD5 e a uma menor funcionalidade do receptor de recaptação de DP (DAT-1). Com as alterações nos receptores DRD4 e DRD5, uma maior quantidade de DP é necessária para a propagação do impulso nervoso para o neurônio pós-sináptico; além disso, a diminuição da atividade de DAT-1 leva a uma diminuição da recaptação de DP, fazendo com que a baixa quantidade de DP, que é liberada na fenda sináptica constantemente, consiga interagir por um período de tempo maior com os receptores DRD2 e DRD3, presentes nos neurônios pré-sinápticos, intensificando a inibição do potencial de ação no neurônio pré-sináptico. Tais fatores são passíveis para a compreensão do estado dos pacientes, que diante de certas tarefas, podem parecer distraídos inicialmente, porém, com uma estimulação exacerbada, podem apresentar um efeito rebote, levando à uma resposta de inquietação e hiperatividade (SHARMA; COUTURE, 2014).



### 3.1.2 Neurotransmissão Noradrenérgica

A neurotransmissão noradrenérgica foi estudada inicialmente por conta da sua alta prevalência no córtex pré-frontal, relacionando-se à memória de trabalho, concentração e planejamento, em situações distratórias (PEREIRA; ARAÚJO; MATTOS, 2005).

Dentro do grupo de genes estudados, o de maior enfoque foi o gene codificador da enzima dopamina beta-hidroxilase (D $\beta$ H), responsável por realizar a conversão de DP em NE (ROMAN et al., 2002). Outros genes relacionados à neurotransmissão noradrenérgica também são estudados, como o gene do transportador de norepinefrina (NET-1) e o gene do receptor alfa-2A-adrenérgico (ADRA2A); porém, os estudos relacionados à esses genes são recentes e não possuem uma quantidade significativa de artigos sobre o assunto para que uma metanálise seja realizada (BONVICINI; FARAONE; SCASSELLATI, 2016).

No que se refere ao gene D $\beta$ H, o enfoque está relacionado ao polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), denominado rs1611115, capaz de gerar na população, o alelo T e o alelo C, e, dependendo da combinação alélica dos indivíduos, os níveis séricos e a atividade de D $\beta$ H pode ser alterada. Um estudo aplicando técnicas específicas da área, utilizando o teste de cores e palavras (STROOP), mostrou que indivíduos TT apresentaram um melhor desempenho quando comparados aos indivíduos CT, que por sua vez demonstraram um desempenho mediano, enquanto os indivíduos CC, apresentaram baixo desempenho; além disso, percebeu-se que indivíduos TT apresentaram uma menor atividade de D $\beta$ H, quando comparados aos indivíduos CC, que apresentaram uma maior atividade. Esses parâmetros demonstram que uma maior atividade da enzima D $\beta$ H, leva a um desequilíbrio nos níveis de DP e NE, podendo estar relacionada à uma diminuição da atenção (ROMAN et al., 2002). O desequilíbrio dos níveis de DP, tanto em excesso quanto em escassez, já foram relacionados a uma menor atividade neuronal, levando à uma atividade prejudicada do córtex pré-frontal (BRENNAN; ARNSTEN, 2008).

### 3.1.3 Neurotransmissão Serotoninérgica

De acordo com a ação serotoninérgica no TDAH, são pontuados dois genes alvo de estudos: o gene SLC6A4, responsável pela codificação de uma proteína de

recaptação de SE, presente no neurônio pré-sináptico; e os genes 5-HTR, responsáveis pela codificação de proteínas receptoras de SE, presente no neurônio pós-sináptico. A ativação serotoninérgica altera a função de acordo com a região cerebral, podendo apresentar uma função inibitória ou excitatória e, por conta da complexa interligação das regiões cerebrais por neurônios serotoninérgicos, esse sistema neuronal atua na regulação da aprendizagem, na regulação emocional e na memória emocional (KLEIN et al., 2017).

Desmembrando o gene SLC6A4, o alvo dos estudos visa um polimorfismo encontrado na região promotora do gene, sendo denominado como 5HTTLPR. Esse polimorfismo pode ser gerado pela inserção ou pela deleção de 44 pb, acarretando na formação de dois alelos diferentes, o alelo longo (L) e o alelo curto (S), respectivamente. Fato que se justifica nos estudos de Klein e colaboradores (2017), em que pacientes apresentando um genótipo homocigoto para o alelo S apresentam uma maior ativação do cerebelo, córtex cingulado e tronco cerebral, indicando que ocorre uma maior eficiência na recaptação de SE, encontrada na fenda sináptica, o que se reflete em maior impulsividade, evidenciando o papel de inibição do sistema serotoninérgico; porém, esses pacientes também apresentaram uma menor ativação do córtex pré frontal, indicando que ocorre uma maior eficiência na recaptação de SE, encontrada na fenda sináptica, o que pode gerar dificuldade no aprendizado e evidenciar o papel de excitação do sistema serotoninérgico (KLEIN et al., 2017).

Nesse mesmo contexto, nos genes 5-HTR, o alvo dos estudos visam os diferentes receptores para SE; sendo reconhecidos, hoje em dia, 7 grupos de receptores para SE, denominados de 5-HTR1 a 5-HTR7. Dentre esses grupos, apenas o grupo 5-HTR3 apresenta o receptor ligado diretamente à um canal iônico, os demais grupos de receptores são acoplados à proteína G, gerando uma cascata de sinalização intracelular a partir do AMPc, produzindo sinais excitatórios ou inibitórios. Na metanálise conduzida por Hou e colaboradores, foram estudados todos os grupos de receptores 5-HTR, incluindo os subgrupos dos receptores 5-HTR1, sendo eles 5-HTR1A a 5-HTR1F, dos receptores 5-HTR2, sendo eles 5-HTR2A a 5-HTR2C, e dos receptores 5-HTR3, sendo eles 5-HTR3A e 5-HTR3B; os demais grupos de receptores 5-HTR não apresentam subgrupos. Após os estudos, foi reportada a associação dos receptores 5-HTR1A, 5-HTR1B e 5-HTR2C com o desenvolvimento do TDAH. Ademais, o receptor 5-HTR1A está relacionado com a diminuição do AMPc, aumento na atividade de canais de K<sup>+</sup> e aumento nos níveis

intracelulares de  $Ca^{2+}$ , nos neurônios do hipocampo, septo pelúcido, amígdala e do Hipotálamo, apresentando um SNP na região promotora do gene, denominado de rs6295 e caracterizado como alelo G; este por sua vez, demonstrou aumentar significativamente os riscos para o desenvolvimento do TDAH, principalmente quando encontrado em homozigose (HOU et al., 2018).

O receptor 5-HTR1B é um receptor inibitório e está relacionado com a diminuição do AMPc nos neurônios dos gânglios da base, do corpo estriado (um dos núcleos de base do diencefalo), do hipocampo e de certas regiões do córtex frontal. Quando encontrado nos neurônios pré-sinápticos, é definido como um autoreceptor, realizando a autorregulação inibitória dos neurônios serotoninérgicos, e, nos neurônios pós-sinápticos, como um heteroreceptor, realizando a modulação do neurônio pós-sináptico para a liberação de outros neurotransmissores. Estudos em animais demonstraram que a supressão para o receptor 5-HTR1B gera um comportamento agressivo e impulsivo. Além disso, o gene responsável pela transcrição do receptor 5-HTR1B possui um polimorfismo genético, gerando dois alelos na população, o alelo C e o alelo G; este último, em predominância, é responsável pela diminuição na expressão do receptor 5-HTR1B, sendo um fator de risco para o TDAH (HOU et al., 2018).

O receptor 5-HTR2C é um receptor excitatório e está relacionado com a estimulação da enzima fosfolipase C, que realiza o papel de segundo mensageiro intracelular nos neurônios do sistema límbico, dos gânglios da base e do córtex cerebral. Os receptores 5-HTR2C podem ser encontrados tanto em neurônios serotoninérgicos quanto em neurônios GABAminérgicos; isso ocorre, pois os receptores 5-HTR2C possuem a capacidade de realizar a inibição da liberação de DP e NE, a partir da excitação de interneurônios GABAminérgicos (HOU et al., 2018).

#### 3.1.4 Estudos de GWAS e outros genes de vulnerabilidade

Estudos a partir de GWAS (Estudo de Associação Genômica Ampla, traduzindo do inglês *Genome-wide Association Study*) começaram a ser utilizados por conta de sua capacidade na investigação, pois abordam SNPs que ocorrem em mais de 1% da população, enquadrando-se nas proporções do TDAH. A partir desses estudos, três genes candidatos chamaram a atenção dos pesquisados, o gene CDH13, o gene ADGRL3 (também conhecido por LPHN3) e o gene GFOD1, sendo enquadrados

como genes promissores para uma maior vulnerabilidade ao TDAH (PALLADINO et al., 2019).

O gene CDH13 é responsável pela produção da proteína caderina-13, que é uma proteína atípica do grupo das proteínas caderinas. A caderina-13 possui uma diminuição no número de domínios citosólicos e a ausência de uma estrutura transmembrana, fazendo com que o crescimento de neuritos (projeções iniciais dos axônios), a arborização de dendritos e o desenvolvimento e manutenção das sinapses, funções atreladas à caderina-13, fiquem comprometidos no córtex pré-frontal, na medula, no tálamo e no mesencéfalo, regiões em que essa proteína é expressa (SALATINO-OLIVEIRA et al., 2015).

O gene ADGRL3 é responsável pela produção do receptor latrofilina-3, um receptor acoplado à proteína G, que interage com a proteína transmembrana repetitiva rica em leucina (codificada pelo gene FLRT3), formando um complexo trans-sináptico, que auxilia o desenvolvimento de sinapses glutamatérgicas no cerebelo, amígdala, núcleo caudado e córtex cerebral. O alelo rs2271338 do gene ADGRL3 apresentou uma menor produção do receptor latrofilina-3, levando à uma diminuição das sinapses glutamatérgicas nas regiões cerebrais citadas, sendo caracterizado como um alelo de vulnerabilidade ao TDAH (BRUXEL et al., 2021).

O gene GFOD1 é responsável pela produção do domínio oxirredutase de glicose-frutose contendo 1 transportador de elétrons, porém, não se sabe qual a sua função na fisiopatologia do TDAH. Fato que levou Palladino e colaboradores (2019), a descrever diversos outros genes como possíveis candidatos ao desenvolvimento do TDAH; com isso, Faraone e Larsson (2019) descrevem o TDAH como um transtorno de genes principais, que são afetados por uma regulação defeituosa em genes secundários, que também herdaram mutações. Um exemplo dessa característica são os genes relacionados à canais de íons dependentes de voltagem, como por exemplo, KCNIP4, KCNIP1 e KCNC1, que também foram relacionados ao TDAH e à diversos outros distúrbios psicológicos (PALLADINO et al., 2019).

### 3.2 Epigenética

A epigenética é o ramo da ciência que contempla o estudo da mudança da expressão genética por conta de alterações na conformação do DNA, aumentando, diminuindo ou inibindo a expressão gênica (FREITAS-SILVA; ORTEGA, 2014).

O TDAH é um transtorno multifatorial e hereditário onde, aproximadamente, 70% da etiologia do transtorno é relacionada à herdabilidade de genes relacionados ao neurodesenvolvimento; porém, cerca de 10 a 40% da etiologia é relacionada à epigenética e fatores ambientais em que os indivíduos foram expostos no período pré natal e na infância (SCIBERRAS et al., 2017).

De acordo com diversos estudos, existem vários fatores ambientais, como a exposição a substâncias químicas, desnutrição durante a gestação, quadros de estresse durante a gravidez, prematuridade, dificuldades no parto e complicações no início da infância, que podem servir como fatores de risco para o TDAH. Um dos fatores ambientais levantado, que pode estar relacionado ao risco de desenvolvimento do TDAH, mas ainda não elucidado, é o baixo peso ao nascer, com divergências entre os autores e estudos; ademais, existem indícios da associação de outros fatores como, por exemplo, o tabagismo (SCIBERRAS et al., 2017).

O uso de substâncias tóxicas durante a gravidez pode levar a diversas alterações no desenvolvimento embrionário e, no que se refere ao TDAH, as duas principais substâncias incluem o tabaco e o álcool. O uso do tabaco durante a gravidez afeta, principalmente, o desenvolvimento da plasticidade sináptica, o ciclo de proliferação celular e o desenvolvimento de transmissões colinérgicas e catecolaminérgicas (HAMZA et al., 2019). Outro ponto importante a ser mencionado é que, tanto o uso do tabaco pela mãe quanto pelo pai, pode levar à uma maior incidência ao TDAH, apesar dos índices serem superiores quando o uso do tabaco é por parte materna; isso demonstra a influência do tabaco na regulação epigenética dos gametas tanto femininos quanto masculinos (SCIBERRAS et al., 2017). Já o uso do álcool está intrinsecamente ligado à regulação da metilação do DNA, já que o seu uso está relacionado à uma menor concentração de S-adenosilmetionina (SAM), um dos principais doadores de metila do organismo. Por conta da carência em SAM, ocorre uma hipometilação das histonas do DNA, acarretando em uma maior transcrição de genes, incluindo genes que são um fator de risco ao TDAH. Outro fator de risco relacionado à carência de SAM é a desnutrição, pois uma dieta pobre em nutrientes, principalmente folatos, leva à diminuição na produção de metionina e, consequentemente, SAM, levando à hipometilação das histonas do DNA (HAMZA et al., 2019).

Um ambiente de estresse pode gerar diversos efeitos sobre o embrião/feto no período pré-natal. Segundo Lautarescu, Craig e Glover (2020), a placenta é um órgão

capaz de liberar níveis variados de hormônio liberador de corticotrofina (CRH), induzindo uma maior liberação de cortisol pela mãe; esse fenômeno é capaz de aumentar os níveis de cortisol fetal, auxiliando o desenvolvimento do Eixo Hipotálamo-Adenohipófise-Córtex Adrenal fetal. Um viés encontrado pelos pesquisadores que indica o efeito do Cortisol sobre o desenvolvimento neuronal em fetos do sexo feminino, explica que, mesmo com a necessidade de Cortisol fetal, altos níveis de Cortisol materno, oriundos de ambientes estressantes, são capazes de elevar os níveis de Cortisol fetal além do necessário; esse efeito ocorre pois, os elevados níveis de Cortisol materno, que passam para o feto, geram uma regulação negativa da enzima 11 $\beta$ -hidroxisteróide desidrogenase tipo II (11 $\beta$ -HSD2), responsável por converter o cortisol fetal em cortisona, sua forma inativa; essa alteração pode levar a um maior desenvolvimento da amígdala, em meninas, acarretando em um aumento no comportamento ansioso e no estado de vigia, sintomas característicos do TDAH (LAUTARESCU; CRAIG; GLOVER, 2020).

O estresse também pode acarretar em alterações epigenéticas durante o início da infância. Segundo Lima e colaboradores (2020), o estresse no início da infância está relacionado à uma maior metilação do aminoácido Lys4, presente na Histona3 (H3); esse aumento na metilação acarreta na diminuição da expressão da enzima DNMT3B, que interage com o gene 5-HTR, indicando a relação de exposições ambientais com o desenvolvimento de TDAH.

Outros dois fatores que foram o foco de análises pelos pesquisadores são os partos prematuros e as condições capazes de gerar isquemia/hipóxia fetal. Estudos relacionando o parto prematuro com o TDAH se divergem com relação aos seus resultados; de certa forma, uma maior tendência ao TDAH é encontrada quando o parto prematuro ocorre, mas essa condição pode estar atrelada à herdabilidade de genes com um alto fator de risco ao desenvolvimento do TDAH (SCIBERRAS et al., 2017). Com relação às condições capazes de gerar isquemia/hipóxia fetal, Getahun e colaboradores indicaram que a síndrome da angústia respiratória do recém-nascido, a pré-eclâmpsia e a asfixia durante o parto são fatores fortemente relacionados ao TDAH, pois são capazes de diminuir o fornecimento de oxigênio e nutrientes para o encéfalo, acarretando em lesões neuronais, que são comprovadas pela redução dos níveis de N-acetil-aspartato cerebral (GETAHUN et al., 2013).

Mesmo com diversos relatos abordando a relação da epigenética como um fator de risco ao desenvolvimento do TDAH, estudos ainda devem ser realizados para

se ter a real comprovação de tais fatores, analisando-os separadamente. Muitos estudos relacionados à epigenética do TDAH são inconclusivos em relação aos seus resultados, por abordarem bases de dados populacionais que abrangem diversos fatores em conjunto, como por exemplo, o uso de álcool, tabaco, antidepressivos e drogas ilícitas pela mãe (SCIBERRAS et al., 2017).

### **3.3 Diretrizes de tratamento e fármacos neuroestimuladores**

O tratamento para o TDAH é realizado a partir do uso de fármacos, principalmente, neuroestimuladores, e acompanhamento psicossocial. O uso de fármacos neuroestimuladores visa aumentar os níveis de DP e NE na fenda sináptica de neurônios dopaminérgicos e noradrenérgicos, diminuindo os principais sintomas do TDAH, relacionados à desatenção e à impulsividade. Já a realização do acompanhamento psicossocial está atrelado à uma diminuição da sintomatologia branda, que envolve comportamentos sociais e a realização de pequenas tarefas, para o TDAH infantil, e o controle de uso abusivo de substância, ansiedade e depressão, para o TDAH em adolescentes e adultos (CHAN; FOGLER; HAMMERNES, 2016).

Os fármacos neuroestimuladores utilizados no tratamento do TDAH se enquadram no grupo de fármacos anfetamínicos e não-anfetamínicos (Metilfenidato), ambas as classes, gerando um efeito simpatominérgico. Os neuroestimuladores utilizados possuem uma alta taxa de sucesso, por diminuírem os principais sintomas do TDAH, porém, o maior viés encontrado tanto para quem prescreve quanto para quem utiliza esses medicamentos, é seu grande potencial para abuso e vício; uma alternativa de se diminuir a propensão ao vício é a utilização de neuroestimuladores de ação prolongada, fazendo com que o princípio ativo do fármaco esteja disponível em pequenas quantidades por um longo período de tempo (NAJIB et al., 2017). Dentro dessa classe de medicamentos, nós podemos citar o metilfenidato de curta ação (Ritalina), o metilfenidato de ação prolongada (Concerta ou Ritalina LA) e a Lisdexanfetamina (Venvanse) (CASTELLS; BLANCO-SILVENTE; CUNIL, 2018).

O metilfenidato não é considerado um fármaco anfetamínico, porém, seu mecanismo de ação é parecido com os fármacos anfetamínicos. Este fármaco é capaz de realizar a inibição de DAT e NET, permitindo que a DA e a NE permaneçam por mais tempo na fenda sináptica e se liguem aos seus receptores pós-sinápticos; ele

possui a função de agonista de 5-HTR e de alfa-2A-adrenérgico, permitindo uma melhor regulação da neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica; e ele é capaz de realizar a redistribuição do transportador de monoamina vesicular2 (VMAT-2), permitindo um maior armazenamento dos neurotransmissores DP, NE, SE e Histamina no terminal axônico, acarretando em uma maior liberação na fenda sináptica, posteriormente (FARAONE, 2018). O VMAT-2 é um receptor presente nas vesículas sinápticas, que permite um melhor armazenamento de neurotransmissores nos terminais axônicos (STAHL, 2018). Tais efeitos proporcionados pelo metilfenidato fazem com que ocorra uma maior liberação de DP e NE na fenda sináptica, permitindo uma melhor interação com seus respectivos receptores (FARAONE, 2018).

As anfetaminas são fármacos capazes de realizar a inibição de DAT e NET, permitindo que a DA e a NE permaneçam por mais tempo na fenda sináptica e se liguem aos seus receptores pós-sinápticos; em usos prolongados de anfetaminas, ocorre uma menor expressão de DAT, intensificando essa ação; elas são capazes de realizar a inibição de VMAT-2, fazendo com que os níveis intracelulares de DP, NE, SE e Histamina se elevem e sejam excretados via transporte reverso pelos transportadores de recaptção, como por exemplo, o DAT; esse mecanismo permite com que os receptores de recaptção não consigam realizar seu papel principal, diminuindo ainda mais a recaptção dos neurotransmissores; e elas são capazes de inibir a enzima monoamina oxidase (MAO), que é responsável pela degradação de monoaminas, como a DP, a NA e a SE, fazendo com que a forma ativa desses neurotransmissores permaneça por mais tempo na fenda sináptica (FARAONE, 2018).

### 3.3.1 O uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina

O dimesilato de lisdexanfetamina (LDX) é um fármaco anfetamínico utilizado para o tratamento do TDAH, porém, nos Estados Unidos, esse fármaco também é receitado para o tratamento do transtorno compulsivo alimentar. O LDX é um fármaco administrado por via oral e é absorvido pelo intestino delgado, em sua forma de pró-fármaco; na corrente sanguínea, o LDX será convertido em d-anfetamina (forma ativa do fármaco) e L-lisina, através do processo de hidrólise mediada pelas enzimas peptidases, presentes nas hemácias; a fração d-anfetamina possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e atuar no sistema nervoso central, através da



inibição de DAT e NET, da inibição de VMAT-2 e da inibição da MAO. A fração d-anfetamina é metabolizada no fígado, através da enzima CYP2D6 do citocromo P-450, em ácido hipúrico, ácido benzóico, norefedrina, 4-hidroxinorefedrina e benzil metil cetona. A excreção do LDX é realizada, principalmente, por via renal, onde os principais metabólitos a serem eliminados são: a fração d-anfetamina (41,5% da excreção total), o Ácido Hipúrico (24,8% da excreção total) e o LDX sem alterações bioquímicas (2,2% da excreção total). O LDX possui uma meia vida curta, de aproximadamente 30 min, porém, a fração d-anfetamina possui uma meia vida de 17h, permitindo a utilização do fármaco 1 vez ao dia (WARD; CITROME, 2018).

O uso do LDX demonstrou a diminuição considerável dos sintomas do TDAH (desatenção e hiperatividade/impulsividade). Para o uso infantil, os efeitos do fármaco foram observados a partir de 2h, após a administração, e estendendo seus efeitos até 14h, após sua administração; já para o uso adulto, os efeitos do fármaco foram observados a partir de 1h30, após a administração, e estendendo seus efeitos até 13h, após sua administração. A curto prazo, foi possível observar a melhora dos sintomas dentro de 10 semanas de uso do medicamento, sendo administrado na menor dose (30 mg/dia) ou na maior dose (70 mg/dia); além disso, não foram observados efeitos rebote por conta da longa meia vida do princípio ativo, a d-anfetamina, fazendo com que os sintomas não sejam manifestados durante a noite. Estudos utilizando o LDX durante longos períodos demonstraram que, ao realizarem a interrupção do tratamento, uma recaída dos sintomas ocorre entre 2 semanas, demonstrando que o tratamento com o LDX é vantajoso durante longos períodos, desde que a dose seja controlada corretamente de acordo com as orientações médicas (NAJIB et al., 2017).

Mesmo com efeitos consideráveis sobre a sintomatologia do TDAH, o uso do LDX pode levar a certas reações adversas. Devido ao efeito simpatomimético do LDX, reações adversas envolvendo o sistema cardiovascular são observados, como o aumento da pressão arterial e leves alterações nos sinais vitais, alterando o ecocardiograma de pacientes; porém, pacientes que possuem cardiomiopatias graves ou vasculopatias periféricas graves devem ter cautela ao utilizarem o LDX, pois o uso abusivo de anfetaminas, em pacientes com históricos prévios, leva à pioras no quadro clínico preexistente, podendo causar a morte súbita. Outros efeitos adversos relatados pelos pacientes são comumente relatados por pacientes que realizam o uso de

neuroestimulantes, abrangendo a diminuição do apetite, a boca seca, a insônia e dores de cabeça (NAJIB et al., 2017).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em vista dos argumentos apresentados neste trabalho, o TDAH é uma doença multifatorial com uma alta taxa de herdabilidade genética e com fatores epigenéticos atrelados à vida intrauterina e ao início da infância. Esse transtorno afeta severamente a vida pessoal, acadêmica e a busca por empregos estáveis destes indivíduos, demonstrando a extrema importância do desenvolvimento de pesquisas para o melhor entendimento deste transtorno; além do desenvolvimento de novas drogas capazes de trazer melhores benefícios, visando diminuir os altos riscos atrelados ao vício dos indivíduos.

Outro ponto importante a ser abordado é a relevância da divulgação científica de forma clara e em uma linguagem compreensível para a comunidade, a fim de diminuir o preconceito e a intolerância gerada sobre os indivíduos afetados por este transtorno.

#### REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 [Recurso eletrônico]. (5a ed.; M. I. C. Nascimento, Trad.). Porto Alegre, RS: Artmed, 2014.

BONVICINI, C.; FARAONE, S. V.; SCASSELLATI, C. Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 7, p. 872-884, 2016.

BRENNAN, A. R.; ARNSTEN, A. F. Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1129, n. 1, p. 236-245, 2008.

BRUXEL, E. M.; MOREIRA-MAIA, C. R.; AKUTAGAVA-MARTINS, G. C. et al. Meta-analysis and systematic review of ADGRL3 (LPHN3) polymorphisms in ADHD susceptibility. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 2277-2285, 2021.

CASTELLS, X.; BLANCO-SILVENTE, L.; CUNILL, R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, n. 8, 2018.

- CHAN, E.; FOGLER, J. M.; HAMMERNESS, P. G. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Systematic Review. **Journal of the American Medical Association**, v. 315, n. 18, p. 1997-2008, 2016.
- DADDS, M. R.; SCHOLLAR-ROOT, O.; LENROOT, R. et al. Epigenetic regulation of the DRD4 gene and dimensions of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 25, n. 10, p. 1081-1089, 2016.
- DEMONTIS, D.; WALTERS, R. K.; MARTIN, J. et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. **Nature Genetics**, v. 51, n. 1, p. 63-75, 2019.
- FARAONE, S. V. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 87, n. 1, p. 255-270, 2018.
- FARAONE, S. V.; LARSSON, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 24, n. 4, p. 562-575, 2019.
- FRANCISCO, P. M. S. B.; BARROS M. B. A.; SEGRI N. J. et al. Comparison of estimates of population-based surveys. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 1, p. 60-68, 2013.
- FRANKE, B.; MICHELINI, G.; ASHERSON, P. et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. **European Neuropsychopharmacology**, v. 28, n. 10, p. 1059-1088, 2018.
- FREITAS-SILVA, L. R.; ORTEGA, F. J. G. A epigenética como nova hipótese etiológica no campo psiquiátrico contemporâneo. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, n. 3, p. 765-786, 2014.
- GETAHUN, D.; RHOADS, G. G.; DEMISSIE K. et al. In utero exposure to ischemic-hypoxic conditions and attention-deficit/hyperactivity disorder. **Pediatrics**, v. 131, n. 1, p. 53-61, 2013.
- HAMZA, M.; HALAYEM S.; BOURGOU S. et al. Epigenetics and ADHD: Toward an Integrative Approach of the Disorder Pathogenesis. **Journal of Attention Disorders**, v. 23, n. 7, p. 655-664, 2019.
- HOU, Yw.; XIONG, P.; GU, X. et al. Association of Serotonin Receptors with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. **Current Medical Science**, v. 38, n. 3, p. 538-551, 2018.
- KLEIN, M.; van DONKELAAR, M.; VERHOEF, E. et al. Imaging genetics in neurodevelopmental psychopathology. **American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics**, v. 174, n. 5, p. 485-537, 2017.
- KRAIN, A. L.; CASTELLANOS, F. X. Brain development and ADHD. **Science Direct**, v. 26, n. 4, p. 433-444, 2015.

LAUTARESCU, A.; CRAIG, M. C.; GLOVER, V. Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development. **International Review of Neurobiology**, v. 150, n. 1, p. 17-40, 2020.

LESCH, K.-P.; TIMMESFELD, N.; RENNER, T. J. et al. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. **Journal of Neural Transmission**, v. 115, n. 11, p. 1573-1585, 2008.

LICHTENSTEIN, P.; YIP, B. H.; BJÖRK, C. et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. **The Lancet**, v. 373, n. 9659, p. 234-239, 2009.

LIEW, Z.; RITZ, B.; REBORDOSA, C. et al. Acetaminophen Use During Pregnancy, Behavioral Problems, and Hyperkinetic Disorders. **JAMA Pediatrics**, v. 168, n. 4, p. 313, 2014.

LIMA, R. M. S.; BARTH, B.; ARCEGO, D. M. et al. Amygdala 5-HTT Gene Network Moderates the Effects of Postnatal Adversity on Attention Problems: Anatomic-Functional Correlation and Epigenetic Changes. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, n. 1, 2020. (LIMA et al., 2020)

NAJIB, J.; WIMER, D.; ZENG, J. et al. Review of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of Central Nervous System Disease**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2017.

PALLADINO, V. S.; MCNEILL, R.; REIF, A. et al. Genetic risk factors and gene-environment interactions in adult and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. **Psychiatric Genetics**, v. 29, n. 3, p. 63-78, 2019.

PEREIRA, H. S.; ARAÚJO, A. P. Q. C.; MATTOS, P. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): aspectos relacionados à comorbidade com distúrbios da atividade motora. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 5, n. 4, p. 391-402, 2005.

ROMAN, T.; SCHMITZ, M.; POLANCZYK, G. V. et al. Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine-beta-hydroxylase gene. **American journal of medical genetics**, v. 114, n. 2, p. 154-158, 2002.

SALATINO-OLIVEIRA, A.; GENRO, J. P.; POLANCZYK, G. et al. Cadherin-13 Gene is Associated with Hyperactive/Impulsive Symptoms in Attention/Deficit Hyperactivity Disorder. **American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics**, v.168, n.3, p.162-169, 2015.

SCIBERRAS, E.; MULRANEY, M.; SILVA, D. et al. Prenatal Risk Factors and the Etiology of ADHD—Review of Existing Evidence. **Current Psychiatry Reports**, v. 19, n. 1, p. 1-8, 2017.

SHARMA, A.; COUTURE, J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 2, p. 209-225, 2014.

STAHL, S. M. Mechanism of action of vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitors in tardive dyskinesia: reducing dopamine leads to less “go” and more “stop” from the motor striatum for robust therapeutic effects. **CNS Spectrums**, v. 23, n. 1, p. 1-6, 2018.

THAPAR, A.; COOPER, M. Attention deficit hyperactivity disorder. **The Lancet**, v. 387, n. 10024, p. 1240-1250, 2016.

VAN ROOIJ, D.; HARTMAN, C. A.; van DONKELAAR, M. M. J et. al. Variation in serotonin neurotransmission genes affects neural activation during response inhibition in adolescents and young adults with ADHD and healthy controls. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 16, n. 8, p. 625-634, 2015.

WARD, K.; CITROME, L. Lisdexamfetamine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical efficacy, safety, and tolerability in the treatment of binge eating disorder. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 14, n. 2, p. 229-238, 2018.

# MELASMA E O USO TÓPICO DA CISTEAMINA COMO FORMA DE TRATAMENTO

Giovana Murakami <sup>1</sup>  
Taynara de Lacqua Waldrich <sup>2</sup>

## RESUMO

Este trabalho apresenta como tema a utilização do ativo despigmentante no tratamento do melasma, abordando as características da pele e quais fatores influenciam no seu aparecimento, além da importância do uso de filtros solares, tendo como objetivo realizar uma revisão bibliográfica descrevendo a importância do uso do filtro solar em pacientes com melasma e a eficácia do uso tópico da cisteamina como forma de tratamento. O melasma é uma hiperpigmentação de caráter crônico, que acomete principalmente mulheres na idade fértil, embora ambos os sexos possam ser afetados. É caracterizado pelo aparecimento de manchas acastanhadas com bordas irregulares na pele, localizadas, na maioria das vezes, no rosto, o que pode ser motivo de desconfortos. A etiopatogenia da doença não é bem definida, uma vez que vários fatores podem desencadear o melasma. Um fator importante é a fotoexposição da pele a radiação ultravioleta, a qual está envolvida na produção de melanina e é uma das principais causas do melasma. Deste modo, uma maneira de prevenção são os filtros solares, os quais são usados como barreira, diminuindo a absorção da radiação UV pela pele e, por consequência, os efeitos negativos causados pelo sol são reduzidos. Com base no tratamento de uso tópico, a cisteamina é um ativo indicado para distúrbios de hiperpigmentação da pele. Ela é produzida endogenamente, atuando como antioxidante e reduzindo a atividade de algumas enzimas. Foi concluído que a cisteamina não possui efeito mutagênico, carcinogênico nem melanotóxico. Sua ação despigmentante é resultado da inibição da síntese de melanina.

**Palavras-chave:** Cisteamina; melasma; tratamento; fotoproteção.

## ABSTRACT

This paper presents as its theme the use of active depigmentation in the treatment of melasma, addressing the characteristics of the skin and what factors influence its appearance, in addition to the importance of using sunscreens, aiming to carry out a literature review describing the importance of using sunscreen in patients with melasma and the effectiveness of topical use of cysteamine as a form of treatment. Melasma is a chronic hyperpigmentation that affects mainly women of childbearing age, although both sexes can be affected. It is characterized by the appearance of brownish spots with irregular edges on the skin, located, most of the time, on the face, which can be a reason for discomfort. The etiopathogenesis of the disease is not well defined, as several factors can trigger melasma. An important factor

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia - UniFil. giovana.murakami@edu.unifil.br.

<sup>2</sup> Orientadora: Professora (Mestra) do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia - UniFil. taynara.waldrich@unifil.br.

is the photoexposure of the skin to ultraviolet radiation, which is involved in the production of melanin and is one of the main causes of melasma. Thus, a way of prevention are sunscreens, which are used as a barrier, reducing the absorption of UV radiation by the skin and, consequently, the negative effects caused by the sun are reduced. Based on the treatment for topical use, cysteamine is an active indicated for skin hyperpigmentation disorders. It is produced endogenously, acting as an antioxidant and reducing the activity of some enzymes. It was concluded that cysteamine does not have a mutagenic, carcinogenic or melanotoxic effect. Its depigmenting action results from the inhibition of melanin synthesis.

**Keywords:** cysteamine; melisma; treatment; photoprotection.

## 1 INTRODUÇÃO

A pele representa o maior órgão humano, promovendo comunicação do corpo com o meio externo, sendo barreira mecânica, defesa imunológica e atuando na termorregulação e sensibilidade. Ela é formada por tecidos de origem ectodérmica e mesodérmica, estes se arranjam em três camadas: epiderme, derme e hipoderme. Essas camadas são interdependentes (KASHIWABARA et al., 2016).

O melasma é uma hipermelanose crônica adquirida, resultante da hiperatividade melanocítica, com consequente hiperpigmentação melânica induzida, principalmente, por radiação ultravioleta (MIOT et al., 2009). Trata-se de uma doença dermatológica caracterizada por aparecimento de manchas acastanhadas e simétricas, manifestando em regiões fotoexpostas, principalmente a face, na região malar - maçã do rosto (STEINER et al., 2009). É uma condição frequente que não apresenta cura, somente o controle e tratamento, a fim de amenizar as manchas. Ela afeta ambos os sexos, embora tenha uma maior incidência em mulheres durante o período reprodutivo (TAMLER et al., 2009). A etiopatogenia do melasma não é bem definida, visto que, há vários fatores que estão envolvidos na doença (MIOT et al., 2009). A radiação UV é um fator importante, uma vez que a radiação UV está envolvida na peroxidação de lipídios da membrana celular, liberando radicais livres, resultando na estimulação de melanócitos. Além disso, exposições repetitivas ao sol levam ao aumento do número de melanossomas, que são organelas, onde ocorre a síntese e deposição de melanina (TAMLER et al., 2009). Outra etiologia em questão é a vascular, em que os melanócitos que expressam receptores de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) poderiam aumentar a vascularização, uma

vez que eles poderiam responder a fatores angiogênicos, contribuindo, assim, para a hiperpigmentação cutânea (STEINER et al., 2009).

A cisteamina apresenta um grupo tiol e um grupo amina em sua estrutura química. Ela é considerada um ativo utilizado para desordens de hiperpigmentação da pele e é produzida endogenamente pelo aminoácido L-cisteína. Seu mecanismo de ação fundamenta-se na diminuição da atividade da tirosinase e tirosinase 2, as quais são duas enzimas principais envolvidas no processo de produção de melanina. A cisteamina atua inibindo a oxidação dessas enzimas, uma vez que esse processo é essencial para o início da melanogênese, diminuindo, então, a produção de melanina pelos melanócitos (KASRAEE; MANSOURI; FARSH, 2019). É um antioxidante intracelular natural que é derivado da conversão da coenzima A em pantetina, e esta é quebrada em cisteamina (FARIA, 2020). Por ser um ativo despigmentante, é usado para a correção do melasma e hiperpigmentação da pele. O ativo apresenta alguns efeitos colaterais, como prurido, eritema, rubor e irritação, sendo essas controláveis (COSTA et al., 2020).

A fotoproteção é uma maneira de evitar os efeitos danosos da radiação UV, uma vez que esta tem ação cumulativa, provocando alterações histoquímicas, formação de espécies reativas de oxigênio, envelhecimento precoce, danos ao DNA, entre outros (BALOGH et al., 2011). Além disso, no melasma, os raios ultravioletas estimulam diretamente a atividade melanogênica, uma vez que causam um aumento de tamanho dos melanócitos e da atividade da tirosinase (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

O objetivo deste trabalho é descrever o mecanismo de ação da cisteamina no uso tópico no tratamento do melasma, abordando as características da pele e quais fatores influenciam no seu aparecimento, além do uso de filtros solares como forma de prevenção desta condição.

Trata-se de uma revisão bibliográfica em relação ao tema, utilizando como base artigos científicos, monografias, livros, analisando comparativamente as informações contidas nessas bases de pesquisa. Como fonte de busca, foram usados o SCIELO (Scientific Eletronic Library), Google Acadêmico e PubMed. Os critérios de inclusão foram artigos publicados em torno de 10 anos atrás até a presente data disponíveis nas plataformas científicas com acesso livre. E os critérios de exclusão foram trabalhos sem fundamentação científica e periódicos sem coerência com o tema ou com datas inferiores a sugerida.



## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Aspectos Histológicos Da Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo formada por dois folhetos embrionários, a ectoderma e mesoderma, que dão origem, respectivamente, à epiderme e seus anexos e à derme (MOREIRA, 2014).

O sistema tegumentar é composto pela pele e seus anexos, como os pelos, unhas e glândulas sudoríparas e sebáceas. Ele é a principal barreira física entre o meio interno e externo, além disso, participa de funções importantes para o funcionamento do organismo: protege contra efeitos da radiação ultravioleta, impede a entrada de microrganismos, evita a desidratação, possui receptores sensoriais permitindo a percepção do tato, frio, calor, pressão e dor, realiza termorregulação, sintetiza vitamina D e excreta alguns metabólitos (VANPUTTE; REGAN; RUSSO, 2016).

A pele é composta principalmente por duas camadas, a epiderme e derme. Representação das camadas da pele pode ser observada na Figura 1. A epiderme é a camada mais superficial, constituída por tecido epitelial pavimentoso estratificado queratinizado. É avascular, isto é, não possui vasos sanguíneos nem linfáticos, desempenhando um papel de grande importância para a proteção contra agentes químicos e biológicos, e por consequência, sua nutrição advém dos capilares da derme. A epiderme é composta por várias células, em sua maioria encontram-se queratinócitos, estes produzem queratina, contribuindo para reduzir a perda hídrica e garantir resistência a abrasão. As demais células incluem os melanócitos, participando da coloração da pele; as células de Langerhans, que auxiliam no sistema imunológico; e as células de Merkel, que são associadas as terminações nervosas, envolvidas nas sensações de toque suave e pressão superficial (VANPUTTE; REGAN; RUSSO, 2016).

A epiderme possui cinco estratos: estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal, a partir do mais superficial para o mais profundo (VANPUTTE; REGAN; RUSSO, 2016).

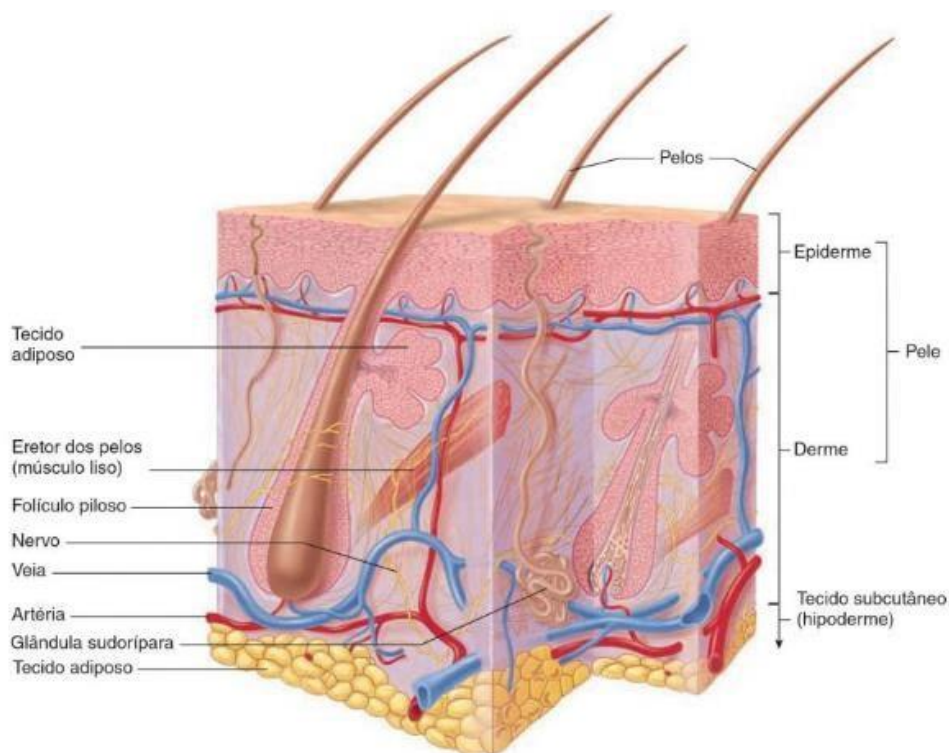
A derme localiza-se abaixo da epiderme, é formada de tecido conjuntivo denso irregular, composta principalmente de fibras de colágeno, porém fibras de elastina e reticulares também estão presentes, promovendo, assim, estrutura e flexibilidade

para o tecido (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019). É onde localizam-se os anexos cutâneos, como pelos, unhas e glândulas sudoríparas e sebáceas. A derme é vascularizada e possui fibroblastos, folículos pilosos, glândulas, musculatura lisa e terminações nervosas. Estão presentes os corpúsculos de Pacini para a percepção da pressão profunda; corpúsculo de Meissner para a detecção de estímulos em dois pontos simultâneos na pele; corpúsculo de Ruffini para sensibilidade contínua de tato ou pressão; e receptores sensoriais de folículos pilosos ao toque suave (VANPUTTE; REGAN; RUSSO, 2016).

Ela apresenta duas regiões: região superficial ou papilar e região profunda ou reticular. A primeira encontra-se em contato com a epiderme, é vascularizada, com função de nutrir e oxigenar a epiderme, possui terminações nervosas e é constituída por tecido conjuntivo frouxo, predominando feixes de fibras de colágeno e dispostas na horizontal. Ela recebe esse nome, uma vez que ela forma projeções, as papilas dérmicas, que se alongam até a epiderme. A segunda camada é formada pela base de folículos pilosos, glândulas, terminações nervosas, colágeno e elastina. É uma região vascularizada e constituída por tecido conjuntivo denso irregular (VANPUTTE; REGAN; RUSSO, 2016).

Logo abaixo da derme, há a hipoderme ou tecido subcutâneo. Segundo Vanputte et al. (2016), a hipoderme não faz parte do sistema tegumentar ou da pele, entretanto ela conecta a pele à musculatura ou aos ossos subjacentes. Esta é uma camada de tecido conjuntivo frouxo, onde localizam-se os adipócitos. O tecido subcutâneo é bem vascularizado, os adipócitos presentes contribuem para o armazenamento energético, proteção mecânica e isolante térmico (VANPUTTE; REGAN; RUSSO, 2016).

**Figura 1 - Camadas da pele e seus anexos.**



**Fonte:** Vanputte (2016)

## 2.2 MELASMA

### 2.2.1 Definição e Epidemiologia

O melasma, termo derivado do grego, em que *melas* significa negro, é uma disfunção hiperpigmentante crônica, isto é, com recidivas frequentes, caracterizada pela presença de manchas acastanhadas, de contorno definido e irregular, localizadas em regiões fotoexpostas, como a face, nas regiões frontal, malar, mandibular, supralabial e nasal (MIOT et al., 2009). Podem manifestar-se em plano epidérmico, dérmico ou misto (HIRT; ESTORILLO, 2020).

Histologicamente, no melasma epidérmico, há deposição de melanina na camada basal, proporcionando uma coloração acastanhada a pele. Já no melasma dérmico, há a presença de macrófagos perivasculares que fagocitam a melanina proveniente da camada epidérmica. E o melasma misto apresenta características tanto dérmicas quanto epidérmicas (BARBOSA; GUEDES, 2018).

Embora acometa ambos os sexos, masculino e feminino, é uma condição prevalente nas mulheres, principalmente em idade fértil, com fototipo entre III e V -

classificação de Fitzpatrick em uma escala de I a VI (HIRT; ESTORILLO, 2020). A idade de aparecimento é de aproximadamente entre 30-35 anos, raros os casos prépuberes (MIOT et al., 2009).

Sua prevalência populacional varia conforme a composição étnica, fototipo da pele e intensidade de exposição solar (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014). Apresenta maior predomínio em orientais e indivíduos de origem hispânica (TAMLER et al., 2009). Um estudo sobre a epidemiologia do melasma na população brasileira, descreveu que o melasma representa, entre os distúrbios pigmentares, o que mais promoveu a busca por tratamentos dermatológicos, sendo 23% para homens e 29,9% para mulheres.

Além disso, as melanodermias representam o terceiro lugar (8,4%) no *ranking* de melanodermias relatadas em consultas dermatológicas no Brasil (BARBOSA; GUEDES, 2018).

Um estudo, em 2013, analisando 515 pacientes de uma clínica dermatológica da Universidade Estadual Paulista, o melasma foi uma das principais queixas, sendo 34% nas mulheres e 6% em homens (BARBOSA; GUEDES, 2018). No Brasil, devido à grande miscigenação e ao clima tropical do país, há maior contribuição para o desenvolvimento desta condição (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

Durante a gravidez, a prevalência do melasma tem variado muito entre os países. Segundo Handel et al. (2014), um estudo no Sul do Brasil, descreveu a presença do melasma em 10,7% de 224 gestantes. Em outros países, como no Irã, foi identificado em 16% das mulheres; em Marrocos, em 37%; e no Paquistão, cerca de 46%. Essas evidências reforçam o envolvimento hormonal na etiologia do melasma, pois durante a gestação, há elevados níveis de estrogênio, progesterona e melanocortina, sugerindo o desencadeamento do melasma neste período (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014; VANPUTTE; REGAN; RUSSO, 2016).

Em contrapartida, dados epidemiológicos em homens com melasma são poucos. Um estudo em Porto Rico, os homens representaram 10% dos casos e apresentaram as mesmas condições histopatológicas e clínicas das lesões que as mulheres, revelando que os hormônios sexuais femininos podem não ser um fator isolado e essencial para o desenvolvimento do melasma, embora sejam importantes, não excluindo o fato de que possam ser um estímulo para a dermatose (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

### 2.2.2 Etiopatogenia

A etiopatogenia do melasma não é completamente elucidada, diversos fatores internos e externos podem estar envolvidos em sua patogênese (BARBOSA; GUEDES, 2018).

Por esse motivo, ela pode ser considerada uma condição multifatorial, uma vez que vários fatores podem favorecer o aparecimento do melasma, não responsabilizando isoladamente apenas um fator para seu desenvolvimento. Dentre estes fatores encontram-se: exposição aos raios ultravioleta, fatores genéticos (cerca de 60% dos casos apresentam histórico familiar), drogas fototóxicas, estresse, medicamentos anticonvulsivantes, disfunções endócrinas, fatores hormonais (contraceptivos ou reposição hormonal), liberação de ACTH e MSH (hormônio estimulador de melanócito), gravidez. Entretanto, a predisposição genética, fator hormonal e a exposição solar têm favorecido significativamente, visto que, durante ou logo após períodos de exposição solar, as lesões de melasma tornam-se mais evidentes (HIRT; ESTORILLO, 2020; MIOT et al., 2009). Outra etiologia em questão é a vascularização da pele, em que os melanócitos que expressam fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF) poderiam aumentar a vascularização, uma vez que eles poderiam responder a fatores angiogênicos, contribuindo para a hiperpigmentação da pele (STEINER et al., 2009).

A exposição solar é o fator desencadeante mais importante do melasma. Os raios ultravioletas estimulam diretamente a atividade melanogênica, uma vez que causam um aumento de tamanho dos melanócitos e da atividade da tirosinase (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014). A ação indireta da radiação UV é a liberação de mediadores dos queratinócitos na pele, entre eles MSH, histaminas, endotelinas-1 (ET-1) e fator de crescimento de queratinócito (KFG) que ativam a tirosinase e PAR2, responsáveis por transferir os melanossomas para os queratinócitos (MIOT et al., 2009).

Sobre a etiopatogenia do melasma e a radiação UV, Costa et al. (2010, p.614) afirma que:

Uma das teorias mais aceitas é de que a radiação ultravioleta cause a peroxidação dos lipídios da membrana celular, com consequente formação de radicais livres, os quais estimulam os melanócitos a produzir melanina excessivamente, promovendo, assim, hiperpigmentação cutânea.

Outro fator são os hormônios sexuais femininos. Gravidez, uso de anticoncepcionais e reposições hormonais são os fatores mais comumente citados. Um estudo nos Estados Unidos em 1967, relatou que entre 61 mulheres que faziam o uso de anticoncepcionais e desenvolveram o melasma por conta do contraceptivo, 52 (87%) apresentaram durante o período gestacional. Isso indica que episódios pigmentares induzidos por hormônios sexuais podem ser fator de risco para um evento pigmentar subsequente em indivíduos predispostos (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

Os hormônios estrogênicos atuam nos melanócitos de maneira não genômica, induzindo a pigmentação. Eles aumentam a expressão dos receptores de melanocortina tipo 1 (MCR-1) nos melanócitos, envolvidos na fisiopatologia do melasma, e também aumentam a expressão do gene PDZK1, que leva à transcrição da tirosinase, apesar de não alterarem o número de melanócitos nem queratinócitos (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

Durante a gravidez, especialmente durante o terceiro trimestre, há também estímulo para melanogênese. Elevação do hormônio MSH, estrogênio e progesterona também levam ao aumento da tirosinase e da dopacromo tautomerase, os quais podem estar envolvidos no processo de desenvolvimento de pigmentação nessa fase (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

Alguns casos de melasma são relatados após episódios estressantes. A explicação para isso sugere que propiomelanocortinas (ACTH e MSH) são hormônios relacionados ao estresse, que possuem a capacidade de ativarem os receptores de melanocortina (MCR-1) nos melanócitos, estimulando, então, a melanogênese (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

Os fatores genéticos também contribuem bastante para o desenvolvimento da hiperpigmentação, fato comprovado pela alta incidência de melasma em indivíduos da mesma família. Entretanto, ainda não foi identificado um modo de herança (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

### 2.2.3 Identificação Através De Exames Clínicos

O diagnóstico do melasma é essencialmente clínico, sendo classificada pela disposição topográfica das lesões e pela distribuição de melanina nas camadas da pele por meio de exames histopatológicos e lâmpada de Wood (TAMLER et al., 2009).

Clinicamente, as lesões do melasma podem ser categorizadas em três padrões: centrofacial, malar e mandibular. O padrão centrofacial é o mais comum e as lesões são predominantemente no centro da face, ou seja, nas áreas glabellar, frontal, nasal, zigomática, supralabial e mentoniana. O segundo inclui as regiões malar e nasal, e o último, a região mandibular. Apesar de menos comum, outras áreas podem ser afetadas, compondo o melasma extrafacial, como os braços, antebraços, pescoço, região cervical e esternal e, eventualmente, nas costas, podendo estar associado a qualquer dos padrões supracitados. Os melasmas que acometem os membros superiores estão mais presentes em mulheres na menopausa e mais velhas, podendo estar associados à reposição hormonal (TAMLER et al., 2009; HANDEL; MIOT; MIOT, 2014).

O exame clínico pela lâmpada de Wood e dermatoscopia é de grande importância, uma vez que eles podem classificar o melasma de acordo com sua localização, epidérmico, dérmico e misto, influenciando de maneira positiva na adequação do tratamento e no prognóstico, visto que os melhores resultados terapêuticos são encontrados no melasma epidérmico, normalmente (HAMMERSCHMIDT et al., 2012).

A lâmpada de Wood é uma luz ultravioleta A de longo comprimento de onda. Ela penetra no estrato córneo e epiderme, e a profundidade do pigmento determinará a fluorescência. Dessa forma, áreas cutâneas que apresentam concentração de melanina aumentada na epiderme, a coloração torna-se mais escura, divergindo da pele normal ao redor e, por outro lado, as regiões com menor concentração de melanina tornam-se mais claras e brilhantes (TAMLER et al., 2009).

Além disso, pode-se concluir que as variações de pigmentação epidérmica são mais visíveis pela lâmpada de Wood quando comparadas as alterações dérmicas, as quais são menos visíveis ou ausentes. Como justificativa, a luz UV alcança em menor proporção a derme, portanto, menos fluorescência será emitida, isto é, a melanina dérmica pouco influencia na quantidade de luz observada (TAMLER et al., 2009).

Embora seja o método mais amplamente empregado para a classificação do melasma, a luz de Wood apresenta baixo índice de sensibilidade, especificidade e acurácia nos três tipos histopatológicos do melasma, conforme observado em estudo realizado por Ponzio et al. (1993). Outra desvantagem, é que a técnica não apresenta muita utilidade em indivíduos de fototipo V e VI (classificação de Fitzpatrick), devido à alta atividade dos melanócitos na produção de melanina, assim, não há contraste entre as alterações, permanecendo menos visíveis (TAMLER et al., 2009).

Além disso, uso de medicamentos tópicos, alterações colágenas e vasculares e uso de filtro solares podem alterar o exame, gerando resultados impreciso (TAMLER et al., 2009).

Através do exame pela lâmpada de Wood, a diferença na pigmentação da pele afetada é destacada (HANDEL; MIOT; MIOT, 2014). No melasma tipo epidérmico, à medida que a luz é absorvida pela excesso de melanina nas regiões basal e suprabasal há acentuação da cor (Figura 2A e 2B). No melasma dérmico, a acentuação não é observada (Figura 3A e 3B), já no misto, é observado aumento da coloração em apenas algumas regiões (4A e 4B), uma vez que neste caso há deposição de melanina em ambas as camadas, epiderme e derme (TAMLER et al., 2009).



**Figura 2** – Melasma epidérmico. A) Clínica; B) Exame sob a lâmpada de Wood; C) Exame dermatoscópico



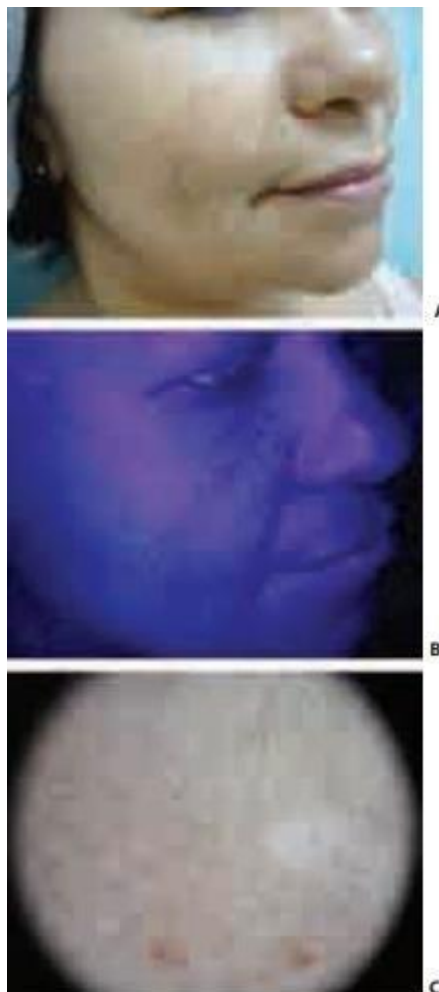
**Fonte:** Tamler (2009)

**Figura 3** – Melasma dérmico. A) Clínica; B) Exame sob a lâmpada de Wood; C) Exame dermatoscópico



Fonte: Tamler (2009)

**Figura 4** – Melasma misto. A) Clínica; B) Exame sob a lâmpada de Wood; C) Exame dermatoscópico.



Fonte: Tamler (2009)

A dermatoscopia é um exame não invasivo, cujo instrumento para a visualização é uma aparelhagem óptica que permite o aumento de seis a 400x. É um método comprovadamente fidedigno para a observação, que possibilita a visualização de grupamentos celulares pigmentares que decorre principalmente da melanina e hemoglobina da rede vascular (TAMLER et al., 2009).

A pigmentação da melanina, através do exame, depende da sua profundidade, quantidade ou densidade, isto é, a coloração varia do preto na camada córnea, passando para o castanho nas camadas mais profundas da epiderme e para o azul ou cinza azulado na derme (TAMLER et al., 2009). Além disso, no melasma epidérmico e dérmico visto pela dermatoscopia, é acompanhado de telangiectasias, enquanto no misto, há apenas o pigmento cinza azulado (BARBOSA; GUEDES, 2018).

Em estudo desenvolvido por Kim et al. (2007), foi demonstrado que, por ensaio imuno-histoquímica, houve um aumento significativo de vascularização, em número e em tamanho, nas áreas acometidas por melasma. Além disso, pôde-se considerar que a quantidade de vasos tem relação positiva com o grau de pigmentação, uma vez que existe a relação da desoxi-hemoglobina na contribuição da coloração da pele. Essa observação vascular é correspondente com a literatura recente quanto a perspectiva da patogênese do melasma, contribuindo significativamente para futuras respostas (TAMLER et al., 2009).

Outra vantagem do exame, é que ele não sofre influência de fatores incluindo o fototipo do paciente, alterações vasculares e colágenas ou uso de produtos tópicos, permitindo a observação e classificação mais precisa do melasma (TAMLER et al., 2009).

Pela dermatoscopia, é observado no tipo epidérmico, uma coloração acastanhada e rede pigmentar regular (Figura 2C); no dérmico, uma coloração cinza azulada sem rede pigmentar regular (Figura 3C); e no misto, apresenta áreas compatíveis com ambos (Figura 4C) (TAMLER et al., 2009).

## **2.3 FOTOPROTEÇÃO DE AMPLO ESPECTRO PARA O SUCESSO DO TRATAMENTO**

### **2.3.1 Radiação Ultravioleta**

Os raios ultravioletas são radiações emitidas pelo sol e apresentam espectro de comprimento de ondas entre 200 e 400 nanômetros (nm). Esses espectros são divididos em três comprimentos de ondas: UVA (320 a 400 nm), UVB (280 a 320 nm) e UVC (100 a 280 nm) (LOPES; SOUSA; LIBERA, 2018).

Ademais, a radiação UVA pode ser subdividida em: UVA I (340 a 400 nm) e UVA II (320 a 340 nm) (BALOGH et al., 2011).

A exposição a esse tipo de radiação é diária, principalmente quando não há o uso de vestimentas e protetores químicos UV. Essa exposição acarreta danos leves até mais severos, como mudanças degenerativa da elastina e do colágeno, causando flacidez, telangectasias, enrugamento e conseqüente aparência envelhecida da pele. Em relação as mudanças mais severas, inclui: queimaduras, inflamações, mutações genéticas e até câncer de pele (LOPES; SOUSA; LIBERA, 2018).

Uma vez que essa radiação é absorvida pela epiderme e derme, lesões podem ser causadas no DNA, principal alvo da radiação UV, alterando sua estrutura e sua função. O acúmulo excessivo de danos no DNA pode resultar, posteriormente, transformações malignas das células (BALOGH et al., 2011).

A radiação UVA está envolvida no processo de envelhecimento da pele, já que ela apresenta comprimento de onda maior que 320 nm e quantidade de energia inferior, o que favorece a penetração mais profunda pela derme. Ela influencia negativamente a elasticidade da pele, agrava fotodermatoses e gera radicais livres oxidativos, responsáveis pelo envelhecimento cutâneo precoce, além de provocar redução da quantidade de células de Langherans e aumento de células inflamatórias da derme (BALOGH et al., 2011). Ela apresenta pouca ação eritematosa, entretanto provoca pigmentação da pele (RENNÓ; RENNO; NASSIF, 2014).

Já a radiação UVB atinge mais a epiderme, devido a sua alta energia e está relacionada a danos ao DNA, geração de inflamação, queimaduras, manchas e carcinogênese. Ela interage diretamente com o DNA, causando mutações nos dímeros de pirimidinas, podendo gerar doenças malignas (BALOGH et al., 2011).

A radiação UVB também estimula a síntese de  $\alpha$ -MSH e ACTH nos melanócitos e queratinócitos. O  $\alpha$ -MSH induz a atividade da tirosinase e síntese de melanina via MCR-1. Além disso, a incidência da radiação nos melanócitos aumenta os níveis de RNAm de MCR-1 (MIOT et al., 2009). Ela provoca eritema de variados graus e está relacionada com a síntese de vitamina D, que está envolvido no funcionamento do sistema imunológico e no metabolismo ósseo (BALOGH et al., 2011).

A radiação UVC está no espectro de comprimento de onda de 100 a 280 nm. Ela apresenta muita energia, tornando-se muito lesiva. Porém, a camada de ozônio absorve a radiação UVC não chegando até a superfície da terra (RENNÓ; RENNO; NASSIF, 2014).

### **2.3.2 Luz Visível e Infravermelho**

Não somente a luz do sol, mas as luzes vindas das lâmpadas também podem causar o melasma. Estas são as luzes visíveis, também denominada radiação visível. Ela está na faixa do espectro solar entre 380 e 760nm, essa faixa do espectro encontra-se entre a radiação infravermelha e a ultravioleta, sendo percebida através

das diferentes cores através do sistema óptico. Assim como a radiação UVA, ela é capaz de promover pigmentação imediata da pele, com participação da melanina e da oxi-hemoglobina. Além disso, ela também participa da geração de radicais livres, responsáveis pelo fotoenvelhecimento que promove elastose e alterações pigmentares (SCHALKA et al., 2012).

Em relação a fotoproteção à luz visível, o uso de protetores solares com pigmento colorido possui uma maior eficácia absorptiva em comparação aos protetores brancos. Podendo concluir que a presença de pigmento colorido interfere positivamente contra a faixa da luz visível, podendo ser usado em tratamentos ou prevenção de dermatoses pigmentares (SCHALKA et al., 2012).

O valor de fator de proteção solar (FPS) não tem relação direta com a eficácia absorptiva na faixa da luz visível, sendo assim, não deve-se levar em consideração somente o FPS para a proteção contra a luz visível (SCHALKA et al., 2012).

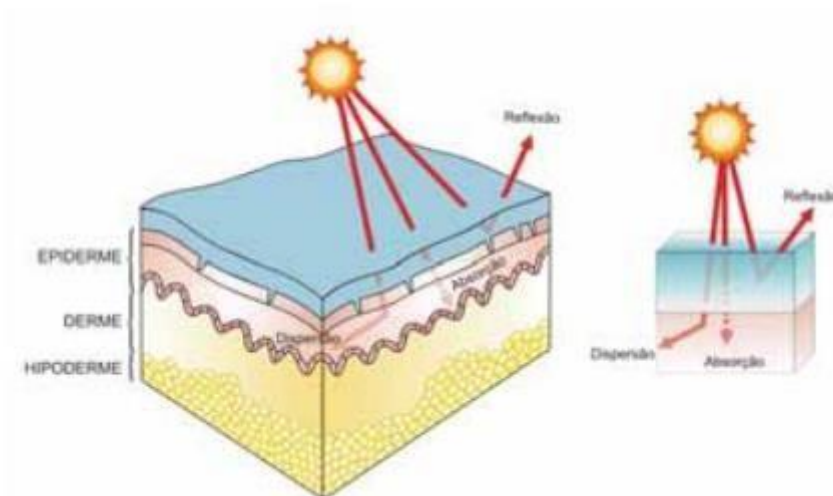
A radiação infravermelha (RI) pode transmitir energia na forma de calor, elevando a temperatura da pele. A exposição crônica ao calor pode gerar alterações cutâneas e provocar hiperpigmentações (BALOGH et al., 2011).

### **2.3.3 Fotoproteção**

A fotoproteção é considerada o padrão ouro para a prevenção de efeitos nocivos da radiação UV, da formação de hiperpigmentações e consequente envelhecimento precoce da pele.

Os filtros solares são utilizados como barreira com o objetivo de reduzir a quantidade de radiação UV a ser absorvida pela pele. Eles diminuem a radiação por mecanismos, como a dispersão, reflexão e absorção, conforme ilustrado na Figura 5 (SCHALKA; REIS, 2011).

**Figura 5** – Mecanismos de interação dos filtros com a radiação solar



**Fonte:** Schalka (2011)

Os protetores solares podem ser divididos em filtros orgânicos (químicos) e inorgânicos (físicos). Estes são compostos por partículas de óxidos metálicos que possuem capacidade de refletir ou dispersar a radiação, por mecanismo óptico. O óxido de zinco (ZnO) e o dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) são os principais representantes que são utilizados em associação aos filtros químicos. Como característica, os filtros inorgânicos possuem baixa permeação cutânea e elevada fotoestabilidade, isto é, capacidade em permanecer sua função fotoprotetora por longos períodos de exposição solar (SCHALKA; REIS, 2011).

Ademais, as micropartículas de óxido de zinco proporcionam uma maior proteção contra a radiação UVA, porém, por refletirem toda luz ultravioleta e se depositarem sobre a pele, podem provocar a coloração esbranquiçada, o que gera um inconveniente estético. As partículas podem ter seu tamanho reduzido, acarretando melhor aceitação do produto (SCHALKA et al., 2012).

Já os filtros orgânicos possuem o mecanismo de absorção para impedir a radiação, transformando em radiação de baixa energia e comprimento de onda mais longo, seja na faixa de luz visível (fluorescência), seja na faixa de radiação infravermelha (calor). Como característica, eles possuem estabilidade fotoquímica e resistência à água. Além disso, eles podem ser subclassificados em relação a sua capacidade de absorção de comprimentos de ondas mais curtos ou mais longos, filtros UVA, filtros UVB e de amplo espectro (UVA e UVB) (SCHALKA; REIS, 2011).

Os exemplos mais comuns de filtros orgânicos são: ácido para-aminobenzoico e derivados que absorvem na faixa de radiação UVB; cianamatos; benzofenonas que possui pouca fotoestabilidade; e dibenzoilmetanos que absorvem radiação UVA (RENNÓ; RENNÓ; NASSIF, 2014).

Comparando os filtros solares de amplo espectro com outros que não são de amplo espectro, existe uma superioridade dos filtros de amplo espectro, protegendo contra danos ao DNA e na fotocarcinogênese (SCHALKA; REIS, 2011).

A eficácia dos fotoprotetores dependem dos que apresentam em sua composição filtros com amplo espectro de absorção na faixa de radiação UVA e UVB e ser estável a pele, ao calor e sob a luz do sol, fornecendo proteção por várias horas. Além disso, o protetor deve formar um filme homogêneo, distribuindo-se por toda a superfície cutânea e não devem ser irritantes, sensibilizantes ou tóxicos.

Paralelamente, os filtros solares devem cobrir e proteger a pele, mas não penetrá-la, a fim de não permitir o contato sistêmico com substâncias que o compõem (SCHALKA; REIS, 2011).

### **2.3.4 Fator De Proteção Solar (Fps)**

Em 1934, Friedrich Ellinger descreveu pela primeira vez a eficácia dos protetores solares. Para isso, o autor determinava a Dose Eritematosa Mínima na pele protegida e não protegida, utilizando os dois antebraços e lâmpada de mercúrio. Ele propunha um coeficiente de proteção que diminuía na medida em que a proteção aumentava (SCHALKA; REIS, 2011).

Já em 1956, Rudolf Schulze avaliou o fator de proteção que denominou de “Fator de Schulze”, o autor dividia o tempo de exposição mínimo para a indução de eritema com o uso do protetor pelo tempo necessário para a formação de eritema sem o uso do protetor solar, empregando radiação progressiva emitidas por lâmpadas com espectro de radiação mais próximo ao da luz solar (SCHALKA; REIS, 2011).

Franz Greiter, em 1974, introduziu o termo Fator de Proteção Solar (FPS), sendo somente uma nova nomenclatura do método de Schulze. Apesar da grande popularidade, o método não foi padronizado, gerando muita variação dos valores encontrados nos fotoprotetores. Por isso, em 1978, a agência regulatória norte-americana FDA (Food and Drug Administration) estabeleceu a primeira normatização determinando que o FPS é a razão entre a Dose Eritematosa Mínima



(DEM) da pele protegida, aplicando 2 mg/cm<sup>2</sup>, e a Dose Eritematosa Mínima (DEM) da pele não protegida (SCHALKA; REIS, 2011).

A quantidade de 2 mg/cm<sup>2</sup> foi definida observando que quantidades inferiores diminuem a homogeneidade do filme protetor na pele, em consequência das irregularidades da superfície cutânea (SCHALKA; REIS, 2011).

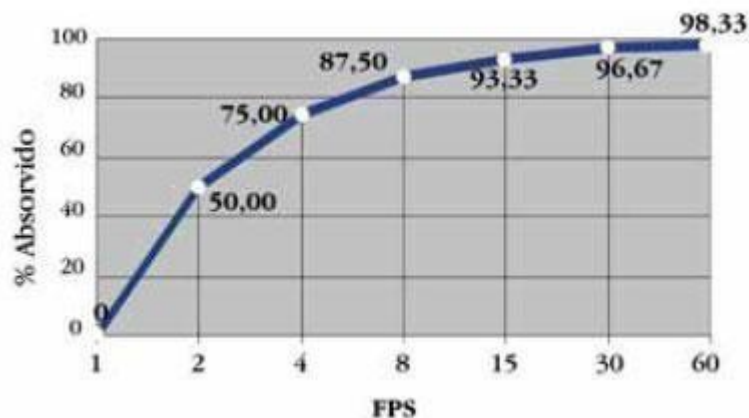
O Fator de Proteção Solar é um método de para quantificar o grau de proteção dos filtros solares para a proteção contra a radiação UVB, uma vez que ela é responsável por causar eritema cutâneo. Ou seja, quanto maior o FPS, maior a proteção contra o eritema. O FPS é uma razão entre o tempo de exposição solar necessários para causar vermelhidão na pele protegida com protetor solar e na pele desprotegida, onde DEM é a dose mínima de radiação capaz de causar eritema, expresso em KJ/min (CRIADO; MELO; OLIVEIRA, 2012).

Essa metodologia é aplicada internacionalmente, expressando em um número de FPS a eficácia dos protetores solares. No Brasil, eles são considerados cosméticos pela ANVISA (Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2002) (CRIADO; MELO; OLIVEIRA, 2012).

Na literatura, existem controvérsias acerca do FPS. Por meio da espectrofotometria e análises matemáticas, foi demonstrado que o valor da absorvância de um cerco protetor solar pode ser relacionado ao inverso do valor do FPS, conforme essa equação:  $A = 1 - 1/FPS$ , onde A é a absorvância do produto (SCHALKA; REIS, 2011).

Com esse cálculo, é possível observar uma curva de relação entre a absorvância e o FPS, conforme apresentada no Gráfico 1 (SCHALKA; REIS, 2011).

**Gráfico 1 –** Relação entre absorvância e valor de FPS

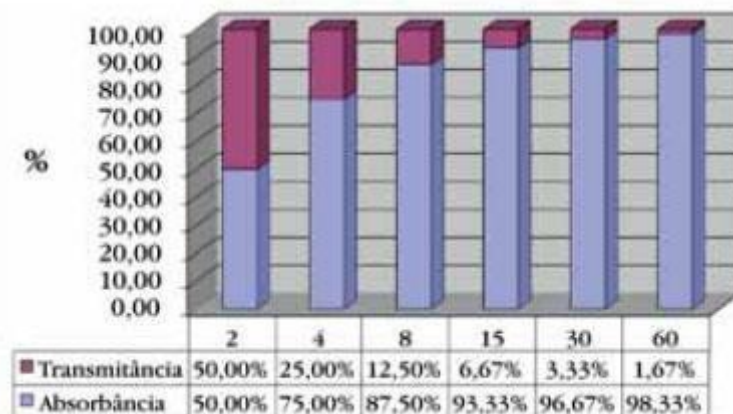


Fonte: Schalka (2011)

Nele, é possível visualizar um ganho proporcional de absorbância em relação ao aumento do FPS que é reduzido drasticamente quando o valor de FPS fica acima de 30. Dessa maneira, o FDA publicou uma monografia final em 1993, considerando a limitação do valor de FPS em 30 (SCHALKA; REIS, 2011).

Em contrapartida, ao analisar a transmitância (energia que passa pelo protetor) ao invés de analisar a absorbância (energia que é absorvida pelo protetor) pela equação:  $T = 1 - A$ , é percebido que a quantidade de energia que é transmitida pelo protetor solar de FPS 60 é somente a metade da energia que passa pelo FPS 30, propondo que a proteção oferecida pelo produto de FPS 60 é o dobro daquela oferecida pelo produto de FPS 30, conforme pode ser observada no Gráfico 2 (SCHALKA; REIS, 2011).

**Gráfico 2 – Relação entre absorbância e transmitância x FPS**



Fonte: Schalka (2011)

Outro fator a ser considerado é a quantidade de produto aplicado e o FPS. A quantidade aplicada determinada pela FDA, 2 mg/cm<sup>2</sup>, é o principal interferente na eficácia do fotoprotetor, em relação ao FPS. Portanto, caso a aplicação for insuficiente, o que ocorre na maioria dos casos, a proteção proposta no rótulo torna-se reduzida e a relação entre absorbância e FPS não é mais válida (SCHALKA; REIS, 2011).

Embora seja a principal informação acerca da eficácia fotoprotetora, a interpretação do FPS não deve ser baseada somente no valor numérico exposto no rótulo do produto, ou seja, outros fatores podem contribuir para a eficácia do fotoprotetor, como a forma adequada do uso, em relação a quantidade aplicada e

regularidade na reaplicação. Além da proteção UVA, fotoestabilidade e resistência a água (SCHALKA; REIS, 2011).

## **2.4 USO TÓPICO DA CISTEAMINA COMO AGENTE NO TRATAMENTO DO MELASMA**

### **2.4.1 Cisteamina**

A cisteamina apresenta um grupo tiol e um grupo amina, conforme em sua fórmula molecular  $C_2H_7NS$  (FARIA, 2020). Ela é produzida endogenamente pelo aminoácido L-cisteína, é encontrada em todas as células de mamíferos, porém em baixa concentração plasmática. É considerada um antioxidante intracelular natural obtido a partir do produto do metabolismo da coenzima A, que é convertida em pantetina, em seguida, hidrolisada pela pantetinase, obtendo ácido pantotênico e cisteamina, posteriormente (ATALLAH; CHARCOSSET; GREIGE-GERGES, 2020).

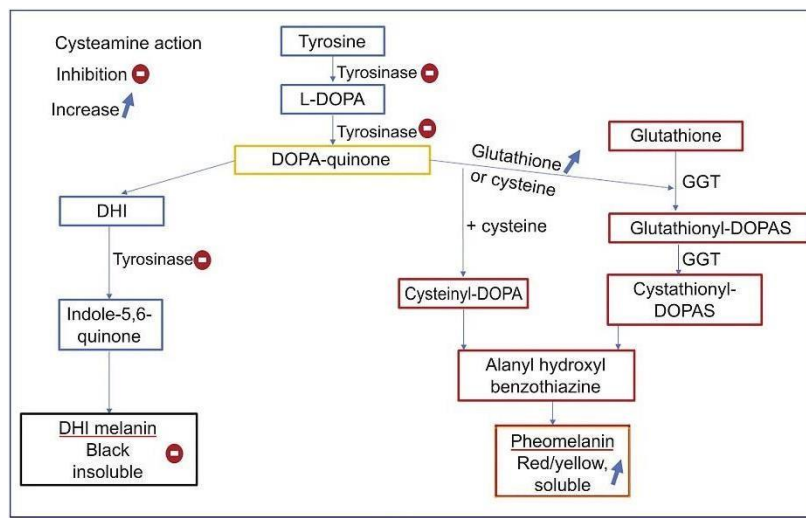
Por ser considerada um ativo despigmentante, é utilizado para o tratamento de desordens de hiperpigmentação da pele (COSTA et al., 2020). Como vantagem, ela apresenta critérios de não mutagenicidade ou carcinogenicidade (ATALLAH; CHARCOSSET; GREIGE-GERGES, 2020).

Em suma, seu mecanismo de ação fundamenta-se na diminuição da ação das enzimas tirosinase 1 e tirosinase 2, inibindo a oxidação dessas enzimas, diminuindo, então, a produção de melanina pelos melanócitos (KASRAEE; MANSOURI; FARSHI, 2019). Além disso, ela possui ação na diminuição da atividade da enzima peroxidase e atua como quelante de ferro e cobre (ATALLAH; CHARCOSSET; GREIGE-GERGES, 2020). Outra atuação é no aumento da síntese de glutathione intracelular, um potente antioxidante, ao ser administrada em baixas concentrações, a cisteamina transporta a cisteína para dentro das células, contribuindo para a síntese de glutathione. (HIRT; ESTORILLO, 2020).

Responsável pela conversão da tirosina em L-DOPA e, esta, em dopaquinona, a enzima tirosinase quando inibida, não permite que obtenha a formação de dopaquinona, prejudicando, dessa forma, a síntese de melanina. Já peroxidase catalisa a etapa final da reação de polimerização oxidativa dos indóis, formando a eumelanina (ATALLAH; CHARCOSSET; GREIGE-GERGES, 2020).

O efeito da cisteamina não é melanocitotóxico, e sua ação despigmentante é resultante da inibição da síntese de melanina (FARIA, 2020). A reação bioquímica da melanogênese com o uso da cisteamina pode ser visualizado na Figura 6. Em relação às reações que o ativo pode causar, encontra-se na literatura a sensação de aquecimento, eritema, prurido e irritação (COSTA et al., 2020).

**Figura 6 - Mecanismo de ação da cisteamina no processo de melanogênese**



Fonte: Atallah (2020)

Em relação às reações que o ativo pode causar, encontra-se na literatura a sensação de queimação, eritema, prurido, ressecamento, formigamento temporário e hiperpigmentação (rara). Indivíduos com vitiligo, lactantes e gestantes são contraindicados a utilização do produto (KASRAEE; MANSOURI; FARSHI, 2018).

Kasraee e seus colaboradores publicaram um estudo em dezembro de 2018 no *Journal of Cosmetic Dermatologic*, avaliando a eficácia do uso da cisteamina tópica em paciente de 44 anos, sexo feminino, com melasma resistente a fórmula de Kligman's. Em relação a posologia, inicialmente, foi utilizado o creme de cisteamina 5%, durante 15 minutos e retirado, à noite (KASRAEE; MANSOURI; FARSHI, 2018).

Após 2 meses de tratamento, foi observada resposta terapêutica moderada, obteve diminuição significativa da quantidade de melanina nas lesões, diminuição do halo hipocrômico e das telangiectasias, entretanto ainda apresentava telangiectasias residuais (KASRAEE; MANSOURI; FARSHI, 2018).

Após 4 meses, houve desaparecimento da hipopigmentação perilesional e do eritema e redução significativa das lesões hipercrômicas e das telangiectasias (KASRAEE; MANSOURI; FARSHI, 2018).

A paciente foi orientada a usar o creme, como forma de manutenção, 2 vezes por semana e foi monitorada a cada 6 meses, durante 3 anos. O uso do creme foi bem tolerado, não houve reaparecimento das lesões e não induziu efeitos colaterais durante os 3 anos de tratamento da paciente. Nos exames clínicos e dermatoscópicos, não foram observadas atrofias da pele (KASRAEE; MANSOURI; FARSHI, 2018).

**Figura 7** - Mulher de 44 anos com melasma antes do tratamento com cisteamina (A) e após 4 meses de tratamento (B).



Fonte: Kasraee (2018)

#### 2.4.2 Melanina e Melanogênese

A melanina é um grupo de pigmentos principal responsáveis pela cor da pele, e oferece também proteção contra a radiação ultravioleta decorrente do sol (HIRT; ESTORILLO, 2020). Embora tenha função de proteção em níveis normais, quando sua produção é exacerbada, ela tende a se acumular na pele, causando ou agravando alterações de pigmentação, como melasma, hiperpigmentação pós-

inflamatória e, ainda, levar ao desenvolvimento de neoplasias cutâneas (BARBOSA; GUEDES, 2018). Ela é produzida pelos melanócitos, células dendríticas que possuem formato irregular e com processos celulares que se alongam entre os queratinócitos no estrato basal e espinhoso, dentro de melanossomas que são vesículas formadas por uma membrana que recebe do complexo de golgi (VANPUTTE; REGAN; RUSSO, 2016).

Todos os indivíduos possuem a mesma quantidade de melanócitos pelo corpo, entretanto o que difere as tonalidades de pele são o grau de atividade dos melanócitos, dos melanossomas e o tipo de melanina sintetizada, eumelanina e feomelanina. Portanto, a pigmentação da pele não é uma variação significativa na quantidade de melanócitos (MIOT et al., 2009).

Os fatores principais que dão início da melanogênese são: enzima tirosinase, Tyrp 1 e Tyrp 2-Dct. Outros fatores, além dos supracitados, podem estimular a melanogênese, como o hormônio estimulante de alfa-melanócitos, radiação ultravioleta, MCR-1, histaminas, citocinas e entre outros (MIOT et al., 2009).

Durante o processo de biossíntese da melanina, o componente inicial é a tirosina, um aminoácido essencial, que é oxidado pela enzima tirosinase, obtendo LDOPA (L-dihidroxifenilalanina), em seguida, é oxidada novamente pela mesma enzima, resultando em dopaquinona (HIRT; ESTORILLO, 2020). A presença ou ausência de cisteína determina a síntese de feomelanina ou eumelanina pelos melanócitos em quantidades variáveis (MIOT et al., 2009).

Na ausência de cisteína, a L-dopaquinona é convertida em ciclodopa e, posteriormente, em dopacromo. O dopacromo pode ser degradado em DHI (indol-5,6quinona) e em DHICA (5,6-dihidroxiindol-2 ácido carboxílico), este em menor quantidade do que DHI. A dopacromo tautomerase (TRP-2-DAT) é a enzima responsável por catalisar esse processo. A tirosinase relacionada à proteína 1 (TRP1) catalisa a oxidação de DHICA, formando eumelanina. (MIOT et al., 2009).

Na presença de cisteína, a dopaquinona é convertida em cisteinildopa (5-Scisteinildopa e 2-S-cisteinildopa), que são oxidadas em intermediários benzoatiazínicos, formando feomelanina (MIOT et al., 2009).

A eumelanina é um pigmento com tons que variam do marrom ao preto, é insolúvel e alcalino, enquanto a feomelanina é solúvel, alcalino e com tons que variam do amarelo ao vermelho. Esta possui como característica grande potencial em gerar radicais livres, como consequência à exposição à radiação ultravioleta, contribuindo

para os efeitos tóxicos da radiação UV, uma vez que eles também têm capacidade de causar lesões no DNA. Por outro lado, a eumelanina consegue absorver e dispersar os raios ultravioletas, isso reduz os efeitos danosos do sol por desintensificar sua penetração na pele (MIOT et al., 2009).

A presença de feomelanina é relativamente maior em indivíduos de pele mais clara, isso explica a incidência maior de problemas de pele desses indivíduos, já que os radicais livres podem estar relacionados ao surgimento de neoplasias (MIOT et al., 2009).

A melanina total é a mistura de monômeros de feomelanina e eumelanina e o que controla essa quantidade nos melanossomas é o MC1-R, receptor de melanocortina do tipo 1 (MIOT et al., 2009).

Após o processo de biossíntese da melanina, o aparelho de Golgi dos melanócitos empacota a melanina em vesículas, denominadas melanossomas, que migram para dentro dos processos celulares do melanócito e, assim, os queratinócitos fagocitam a extremidade dos processos celulares, adquirindo os melanossomas (VANPUTTE; REGAN; RUSSO, 2016). Os melanossomas espalham-se pelo citoplasma dos queratinócitos, a fim de protegê-los das radiações ultravioletas (MIOT et al., 2009).

### 3 CONCLUSÃO

O melasma é uma hiperpigmentação crônica da pele, a qual não apresenta cura, aumentando a expectativa em tratamentos para a doença. No presente estudo, após a busca na literatura, é possível concluir que a etiopatogenia do melasma não é totalmente compreendida. Há diversos fatores que contribuem para o seu desenvolvimento, como questões genéticas, fatores hormonais, exposição à radiação UV, entre outros. Além disso, a luz visível estimula a produção de melanina e consequente possibilidade de agravamento e/ou surgimento do melasma.

Apesar de ainda não haver cura para esta condição, o tratamento existe e deve perdurar por toda vida como forma de controle, diminuindo o desconforto estético gerado para alguns indivíduos.

O uso tópico da cisteamina é uma alternativa para diminuir as consequências do melasma, oferecendo bons resultados de maneira segura e eficaz, uma vez que é considerada uma substância não mutagênica, não cancerígena nem melanotóxica.

Vale ressaltar o uso frequente de protetores solares, em quantidades adequadas e de maneira uniforme, uma vez que eles apresentam a função de bloquear a absorção de raios UV e luzes visíveis que são emitidas por lâmpadas fluorescentes e de eletrônicos pela pele, prevenindo os efeitos nocivos da radiação UV, hiperpigmentações e o envelhecimento precoce da pele.

Em relação a eficácia do uso da cisteamina, pode-se concluir que houve uma diminuição da quantidade de melanina nas lesões, diminuição do halo hipocrômico e das telangiectasias, entretanto ainda apresentava telangiectasias residuais, após 2 meses. E após 4 meses, houve melhora das telangiectasias e das lesões hiperocrômicas.

## REFERÊNCIAS

- ATALLAH, C.; CHARCOSSET, C.; GREIGE-GERGES, H. Challenges for cysteamine stabilization, quantification, and biological effects improvement. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 2020.
- BALOGH, T. S.; VELASCO, M. V. R.; PEDRIALI, C. A., KENEKO, T. M.; BABY, A. R. Ultraviolet radiation protection: current available resources in photoprotection. **Anais brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 4, p. 732-742, 2011.
- BARBOSA, K. L.; GUEDES, M. R. M. MELASMA: TRATAMENTO E SUAS IMPLICAÇÕES ESTÉTICAS. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 30, n. 2, p. 85-94, 2018.
- BERNARDO, A. F. C.; SANTOS, K.; SILVA, D. P. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em Foco**, v. 1, n. 11, p. 1221-33, 2019.
- COSTA A.; MOISÉS T. A.; CORDERO T.; ALVES C. R. T.; MARMIRORI J. Associação de emblica, licorice e belides como alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 5, p. 613-620, 2010.
- COSTA, F. V.; SOUZA, L. S.; CONRADESQUE, P. R.; CARNIEL, P. Resposta terapêutica da cisteamina no tratamento do melasma. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 6, p. 87, 2020.
- CRIADO, P. R.; MELO, J. N.; OLIVEIRA, Z. N. P. Fotoproteção tópica na infância e na adolescência. **Jornal de Pediatria**, v. 88, p. 203-210, 2012.
- FARIA, T. M. Uso da cisteamina no tratamento de Melasma. **BWS Journal**, v. 3, p. 1-9, 2020.



HAMMERSCHMIDT, M.; MATTOS, S. M. L., SUZUKI, H. S.; FREITAS, C. F. N. P.; MUKAI, M. M. Avaliação dos métodos de classificação do melasma de acordo com a resposta ao tratamento. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 4, n. 2, p. 155-158, 2012.

HANDEL, A. C.; MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A. Melasma: a clinical and epidemiological review. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 89, n. 5, p. 771-782, 2014.

HIRT, A. Z.; ESTORILLO, A. L. A. CISTEAMINA: SEU PAPEL NO TRATAMENTO DO MELASMA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 6, n. 12, p. 16-16, 2020.

KASHIWABARA, T. B.; KASHIWABARA, Y. M. B.; ROCHA, L. L. V.; BACELAR, L. F. F.; FRANÇA, P. L. V. L.; KASHIWABARA, L. M. R.; KASHIWABARA, Y. B. Medicina Ambulatorial IV com ênfase em dermatologia. 4 edição. Montes Claros, MG: **Dejan Gráfica e Editora**, 2016.

KASRAEE, B.; MANSOURI, P.; FARSHI, S. Significant therapeutic response to cysteamine cream in a melasma patient resistant to Kligman's formula. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 18, n. 1, p. 293-295, 2019.

KIM, E. H.; KIM, Y. C.; LEE, E. S.; KANG, H. Y. As características vasculares do melasma. **Journal of dermatological science**, v. 46, n. 2, pág. 111-116, 2007.

LOPES, L. G.; SOUSA, C. F.; LIBERA, L. S. D. Efeitos biológicos da radiação ultravioleta e seu papel na carcinogênese de pele: uma revisão. **Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, v. 7, n. 1, p. 117-146, 2018.

MIOT, L. D. B.; MIOT, H. A.; SILVA, M. G.; MARQUES, M. E. A. Fisiopatologia do melasma. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 84, n. 6, p. 623-635, 2009.

MOREIRA, C. Desenvolvimento embrionário humano. **Revista de Ciência Elementar**, v. 2, n. 4, 2014.

RENNÓ, F. C.; RENNO, R. C.; NASSIF, P. W. Atualização em Fotoprotetores. **Revista Uningá Review**, v. 18, n. 3, 2014.

SCHALKA, S.; ADDOR, F. A. S.; AGELUNE, C. M.; PEREIRA, V. M. C. Proteção oferecida por fotoprotetores contra luz visível-uma proposta de avaliação. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 4, n. 1, p. 45-52, 2012.

SCHALKA, S.; REIS, V. M. S. Fator de proteção solar: significado e controvérsias. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, p. 507-515, 2011.

STEINER, D.; FEOLA, C.; BIALESKI, N.; SILVA, F. A. M. Tratamento do melasma: revisão sistemática. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 1, n. 2, p. 87-94, 2009.

TAMLER, C.; FONSECA, R. M. R.; PEREIRA, F. B. C.; BARCAUI, C. B. Classificação do melasma pela dermatoscopia: estudo comparativo com lâmpada de Wood. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 1, n. 3, p. 115-119, 2009.

VANPUTTE, C.; REGAN, J.; RUSSO, A. Sistema Tegumentar. **Anatomia e Fisiologia de Seeley**. 10. ed. McGraw Hill Brasil, 2016. p. 139-159.

# IMPORTÂNCIA DA CONSCIENTIZAÇÃO E CONTROLE DA CANDIDÍASE EM GESTANTES

## IMPORTANCE OF CANDIDIASIS AWARENESS AND CONTROL IN PREGNANT WOMEN

Heloisa de Oliveira Garcia<sup>1</sup>  
Anelise Franciosi<sup>2</sup>

113

### RESUMO

Este artigo aborda a infecção Candidíase Vulvovaginal (CVV), doença a qual é responsável pelo acometimento patológico das gestantes e principalmente de mulheres com vida sexual ativa, que se tornou um dos principais e mais frequentes problemas de saúde pública no ramo da ginecologia. O estudo tem como finalidade também, promover a conscientização quanto aos cuidados e prevenção desta doença, bem como o controle da mesma, tendo maior relevância na elucidação dos fatores de riscos, como alterações hormonais, diabetes, uso de antibióticos, os quais são considerados grandes agravantes para a gestação, já que muitos desses antibióticos podem ser agentes teratogênicos, levando a malformações no feto, e por fim, a identificação e apresentação de dados a respeito dessa doença fúngica causada pelas leveduras do gênero *Candida*. O trabalho se refere a uma pesquisa bibliográfica descritiva por meio da utilização de artigos científicos disponíveis em bases de dados online e, quando necessário, livros. Por meio deste trabalho, foi possível observar a real necessidade da conscientização sobre o tema proposto, e que se este objetivo fosse alcançado, muitas infecções poderiam ser evitadas. Por fim, o diagnóstico é um importante passo que deve ser levado em consideração, pois uma vez positivo leva a necessidade do tratamento, mesmo que contraindicado.

**Palavras-chave:** *candida albicans*; vulvovaginite; gestante.

### ABSTRACT

This article addresses Vulvovaginal Candidiasis infection (VVC), a disease which is responsible for the pathological involvement in pregnant women and mainly active sexual life women, becoming one of the main and the most frequent public health problems in the gynecology area. This study also aims to promote awareness about the care and prevention of this disease, as well as its control, with greater relevance in the elucidation of risk factors, such as hormonal changes, diabetes, use of antibiotics, considered aggravating to pregnancy, since many of these antibiotics can be teratogenic agents, causing malformations in the fetus and, finally, the identification and presentation of data about this fungal disease caused by yeasts of the candida genus. The work refers to a descriptive research through the use of scientific articles

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil). E-mail: heloisagarcia@edu.unifil.br.

<sup>2</sup> Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil). Email: anelise.franciosi@unifil.br.

available in online databases and, when necessary, books. Through this work, it was possible to observe the real need to raise awareness about the proposed theme and that, if this objective were achieved, many infections could be avoided. Finally, the diagnosis is an important step that must be taken into account, as once positive, it leads to the need for treatment, even if contraindicated.

**Keywords:** *Candida albicans*; Vulvovaginitis; Pregnant.

## 1 INTRODUÇÃO

Candidíase é o termo utilizado para determinar doenças causadas por leveduras do gênero *Candida sp.* O fungo polimórfico *Candida albicans* faz parte do microbioma humano normal. Na maioria dos indivíduos, *C. albicans* reside como um comensal inofensivo ao longo da vida. Sob certas circunstâncias, contudo, *C. albicans* é passível de causar danos que variam de infecções superficiais da pele a infecções sistêmicas com risco de vida (MAYER; WILSON; HUBE, 2013).

A escassez de condições predisponentes, a diversidade entre as leveduras infectantes e a predominância de isolados de *C. albicans* suscetíveis a antifúngicos sustentam o defeito do hospedeiro na imunidade da mucosa vaginal como um fator chave na patogênese da vulvovaginite por *Candida* recorrente (DIAS, 2011).

Alterações no ambiente vaginal são geralmente necessárias para a transformação dos organismos oportunistas de *Candida* de comensais para patogênicos (GONÇALVES, 2015). A secreção elevada de estrogênio aumenta a adesão e penetração da levedura na mucosa vaginal. A influência do hormônio muda a textura do colo do útero, enquanto as glândulas hipertrofiadas aumentam sua produção de muco. Por ser altamente alcalino, o muco cervical diminui temporariamente a acidez do conteúdo vaginal e, com o glicogênio, cria um ambiente ideal para o desenvolvimento de doenças patogênicas.

Segundo Zisova et al. (2016), há correlação estatisticamente significativa entre a presença de infecção por *Candida* em mães e recém-nascidos e ele descreve a infecção por *Candida* na gravidez como um fator de risco independente para o desenvolvimento desta infecção em recém nascidos. A transmissão vertical tem papel importante na colonização neonatal por *Candida* nos primeiros dias de vida.

Tendo em vista a necessidade de um manejo adequado em relação à candidíase, tanto no que diz respeito ao diagnóstico como ao tratamento, é fundamental reiterar a importância da prevenção por meio da educação em saúde.

O tipo e a qualidade da amostra biológica, submetida ao laboratório de micologia, são fatores importantes no sucesso do isolamento e na identificação do agente etiológico. A assepsia antes da coleta e a quantidade da amostra são fatores básicos para o sucesso do diagnóstico fúngico por leveduras do gênero *Candida* (BARBEDO; SGARB, 2010).

Como diagnóstico, exemplifica-se cultura em ágar Sabouraud e ágar Mycosel, onde a amostra biológica é processada para evidenciar pelo exame direto. Deve ser semeada sobre a superfície do meio de cultura sólida, podendo ser em tubos ou placas de Petri. Espécies do gênero *Candida* tendem a apresentar coloração branca ou creme em colônias leveduriformes homogêneas de textura cremosa e superfície lisa (BARBEDO; SGARB, 2010). Outra forma de análise é através da prova do tubo germinativo que, a partir de uma alçada da colônia isolada, é feita uma suspensão em tubo de ensaio contendo 0,5 mL de soro humano (pode-se usar também soro estéril de bovino, cavalo ou coelho). Incuba-se a 37°C durante um período máximo de 2 a 3 horas. Esse prazo é importante porque após esse período, outras espécies de *Candida*, além de *C. albicans*, formam também tubo germinativo. Deposita-se, então, uma gota da suspensão sobre lâmina, cobrindo com lamínula e examinando ao microscópio óptico com objetiva de 40x. A presença de tubo germinativo na forma de pequeno filamento que brota do blastoconídio sem formar constrição com a célula-mãe, permite a identificação presuntiva de *C. albicans* (BARBEDO; SGARB, 2010).

A espécie *Candida* cresce prontamente em meio de ágar Sabouraud dextrose, o meio mais comumente usado para o isolamento de espécies de *Candida*, o que permite o crescimento de *Candida* e suprime o crescimento de algumas bactérias devido ao baixo pH e a alta concentração de dextrose. Esse método inclui esfregar a zaragatoa estéril na área infectada, seguida de um risco no meio do ágar Sabouraud dextrose e incubar a 37°C durante alguns dias para permitir o desenvolvimento de colônias (HANI et al., 2015).

Os medicamentos empregados para o tratamento de candidíase vaginal são os agentes imidazólicos e triazólicos, entre os quais fluconazol, miconazol, clotrimazol, itraconazol e cetoconazol, e também os agentes poliênicos (nistatina e algumas formulações contendo anfotericina B) (GAZETA JÚNIOR; GIGOLETO; FRIGONEZI,

2011). Medicamentos orais são contraindicados para gestantes. O aumento da resistência aos antifúngicos e a falta de novos medicamentos ou vacinas contra *Candida* despertaram interesse no desenvolvimento de novas estratégias de tratamento. Um exemplo são as imunoterapias que podem ser usadas sozinhas ou em combinação com os tratamentos atuais (WHIBLEY; GAFFEN, 2015).

Tendo em vista tudo o que foi mencionado, este trabalho tem como objetivo conscientizar as gestantes sobre a importância do diagnóstico da candidíase durante a gestação, bem como identificar possíveis causas para o desenvolvimento da doença e, por fim, caracterizar o modo de transmissão comum entre gestantes para que, por meio dele, seja possível auxiliar no diagnóstico precoce da candidíase em gestantes.

## 2 METODOLOGIA

Para atingir os objetivos, foi realizada uma revisão bibliográfica qualitativa e explicativa a fim de simplificar informações, envolvendo a definição da infecção por *C. albicans*, possíveis sintomas, o acometimento em gestantes e suas respectivas causas, além de orientação quanto ao acompanhamento. A pesquisa foi caracterizada por meio de revisão de literatura no período de 2020 e 2021. A base de dados utilizados foram Scientific Electronic Librery Online (SciELO), Google acadêmico e National Library of Medicine National Institutes of Health dos EUA (PubMed) nos últimos 25 anos.

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Candidíase

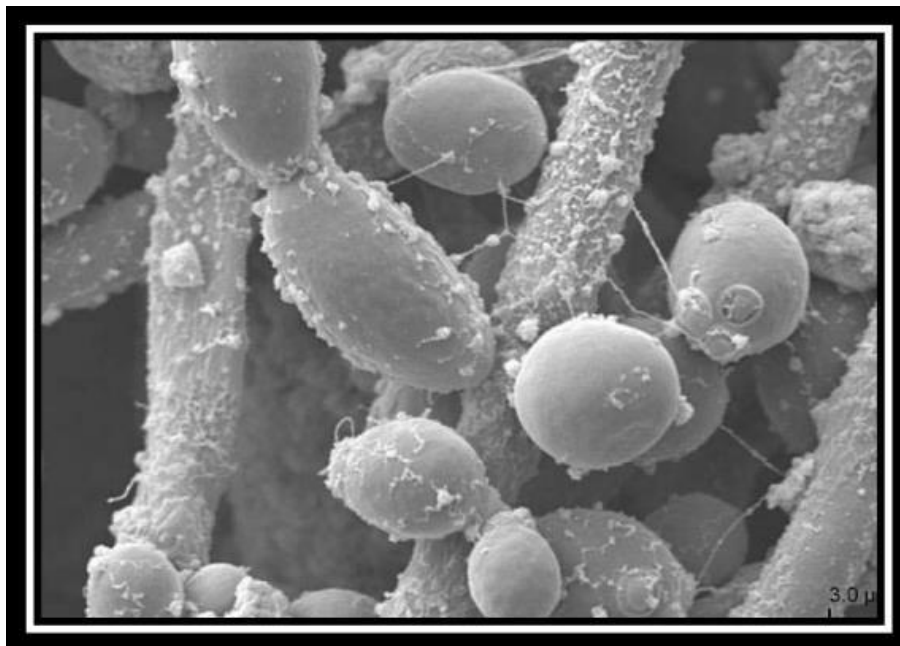
A *Candida* é um fungo oportunista que faz parte da microbiota normal dos humanos. Ela existe como um parasita vaginal inativo, encontrando-se também em outros locais do corpo, como na cavidade oral, no trato gastrointestinal e geniturinário (RIBEIRO et al., 2019).

Os microrganismos do gênero *Candida* são eucarióticos, gram-positivos, com quitina presente na sua parede celular e membrana plasmática fosfolipídica. Possui como perfil microbiológico, a formação de colônias úmidas com odor específico e coloração branco-amarelada com capacidade de assimilar carbono e

realizar fermentação. Seu desenvolvimento ocorre em circunstâncias com ambientes ácidos, pH entre 2,5-7,5 e com temperatura de 20 a 38°C (SANTANA et al., 2013). Além disso, idade superior a 45 anos, ter diagnóstico de diabetes tipo 1 e uso de antibióticos também são fatores que propiciam a infecção. Quando o corpo apresenta uma certa instabilidade hormonal, citopatológico e/ou imune, acaba desencadeando a candidíase; por exemplo, a gravidez, o uso de anticoncepcionais orais com altas doses de estrogênio, dispositivos intrauterinos, obesidade, doenças da tireóide, uso de corticóides e drogas imunossupressoras (PALUDO; MARIN, 2018). Além disso, alguns estudos apontam que disfunções psicológicas podem contribuir para a incidência da doença, como a depressão e o estresse (YANO; NOVERR; FIDEL JÚNIOR, 2019).

Cerca de 80 a 90% das CVV, têm a *Candida albicans* como agente etiológico (Figura 1) (AHMAD; KHAN, 2019) embora as espécies não albicans (NA), tais como: *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* têm sido relatadas como espécies provenientes de agentes de CVV nas últimas décadas. Nakamura Vasconcelos et al. (2017) aponta que as espécies *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* podem ser responsáveis por até 30% dos episódios de Candidíase Vaginal Recorrente (CVVR) em determinadas regiões.

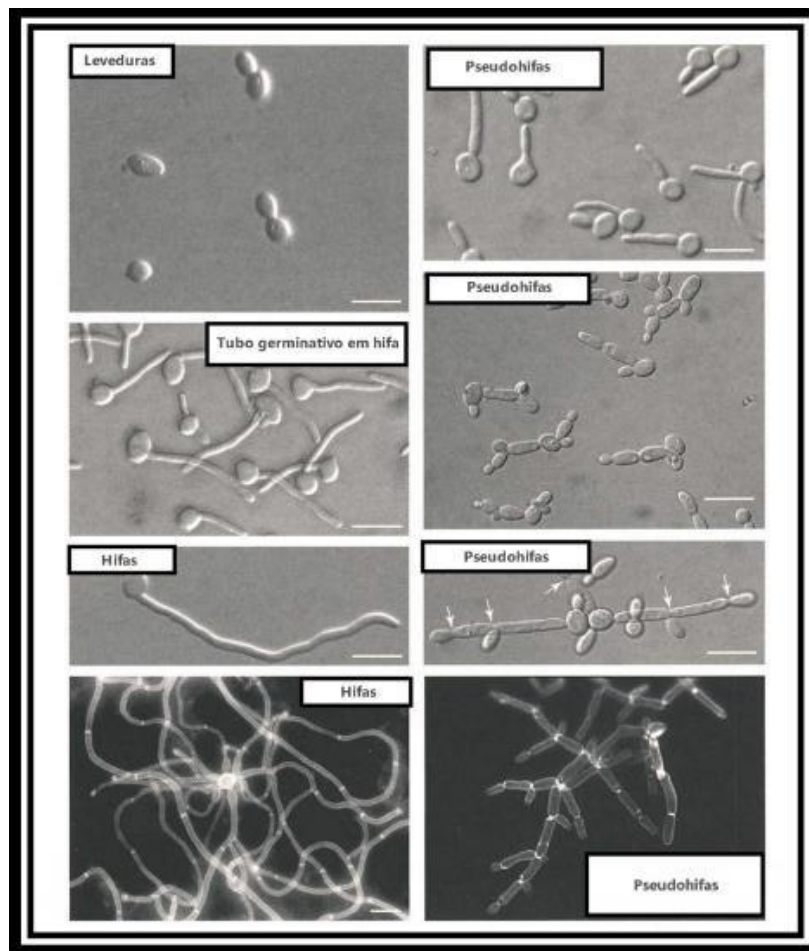
**Figura 1** - Imagem de *Candida albicans* (aumento de 1000x) por microscopia eletrônica.



**Fonte:** Adaptado de Koban et al. (2010).

Como característica marcante na biologia da *C. albicans*, a sua plasticidade morfológica, ou seja, a capacidade de crescer em formas morfológicas diferentes, de levedura, apresentando uma morfologia unicelular arredondada ou ovóide, e também de estruturas alongadas com formação de cadeia de células, as hifas. Entre as duas fases há uma fase de transição, onde denomina-se tubos germinativos. As falsas hifas podem ocorrer através do brotamento da levedura sem necessidade da separação da célula mãe, o que produz filamentos alongados, que mantêm as constrictões nas junções do septo, sendo seu comprimento bastante variado (Figura 2) (SUDBERY, 2011). O desenvolvimento das hifas, foi reconhecido como um importante fator de virulência, visto que essas estruturas filamentosas têm alta capacidade de invasão dos tecidos (SUDBERY, 2011).

**Figura 2-** Morfologia das leveduras, hifas e falsas hifas.

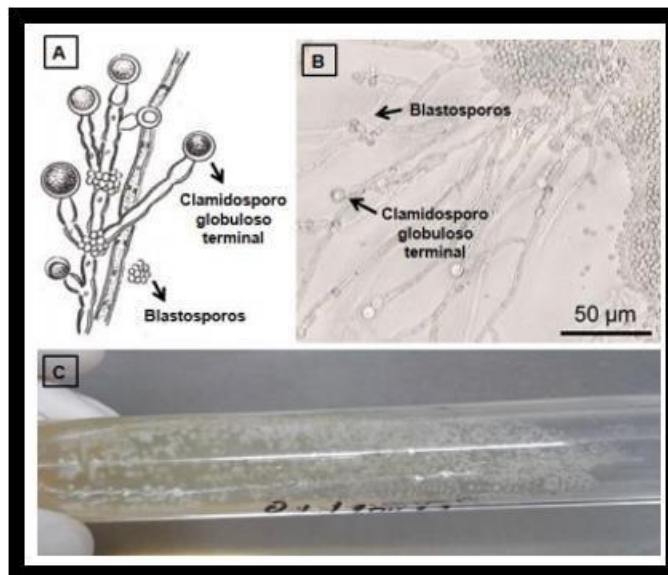


Fonte: Adaptado de Sudberby (2011).



Ela é caracterizada por apresentar muitos clamidósporos (filamentos formados do aparelho vegetativo dos fungos) esféricos, terminais e blastosporos ovóides ou globosos (Figura 3) (MAC DONALD; WEGNER, 1962). Estas são estruturas encarregadas pela infecção e inserção do fungo (TASCHDJIAN; REISS; KOZINN, 1960). A espécie cresce com a presença das vitaminas biotina e tiamina e com um meio rico em carboidratos (MARTINS, 1980; MURILLO DE LINARES; MARIN, 1978), visto que esta levedura assimila o açúcar como única fonte de carbono para o seu crescimento.

**Figura 3** - *Candida albicans*: (A) Esquema da micromorfologia do fungo; (B) Microscopia do fungo da cepa ATCC 10231; (C) Cultivo de *Candida albicans* da cepa ATCC 10231.



Fonte: Adaptado de LACAZ, 2002.

A hipótese fisiopatológica é a de que há uma redução ou alteração do microbioma vaginal, expandindo a colonização, proliferação e expressão de leveduras com características de virulência. Assim, nota-se que o sinal patológico da doença está baseado em uma condição inflamatória aguda da vulva e da mucosa vaginal induzida e acompanhada de crescimento desenfreado de *Candida* (SHUKLA; SOBEL, 2019).

Os medicamentos à base de corticosteróides têm características imunossupressoras. São utilizados em quadros inflamatórios e doenças autoimunes, incluindo a artrite reumatóide que está fortemente relacionada ao aumento da taxa de candidíase vulvovaginal. Essa classe de medicamentos tem a capacidade de incitar o

aumento do nível de glicose no sangue, modificando o ambiente natural da vagina, além de interferir na função celular de todos os componentes das fases da resposta inflamatória, deixando assim, a migração de leucócitos. Outro fator importante é que as cepas de *Candida spp.* são mais comuns em usuárias de corticóides quando comparadas com as não usuárias. O que pode ser entendido pela redução da imunidade do indivíduo, facilitando que tais microrganismos com menos virulência provoquem a infecção. Sabe-se também que, como as espécies não-albicans possuem maior resistência ao tratamento antifúngico comum, os usuários de corticóides são mais acometidos pela recorrência da doença (FARHAN; MOHARRAM; SALAH, 2018).

De forma clínica, a candidíase pode se manifestar na região cutânea, na mucosa, cutaneomucosa ou visceral. Sua proliferação ocorre em superfícies quentes e úmidas, causando vaginite, dermatite das fraldas e candidíase oral, sendo essas as manifestações usuais da doença. É importante frisar que estas citadas anteriormente não oferecem ameaça à vida, porém refletem um problema socioeconômico (ALVARES; SVIDZINSKI; CONSOLARO., 2007).

### 3.2 Candidíase Vulvovaginal

Caracterizada por uma infecção da vulva e da vagina, a candidíase vulvovaginal (CVV) tem como causa uma das inúmeras espécies de *Candida*, podem se tornar patogênicas sob determinadas situações que alteram o ambiente da vagina. Seu diagnóstico tem sido corriqueiro pelos ginecologistas e sua existência tem se elevado significativamente, apresentando como a segunda infecção genital mais comum nos EUA e no Brasil (VAL; FILHO.,2001).

Com apresentação por prurido, dispareunia e corrimento vaginal em grumos que geralmente é branco, espesso e de odor fétido, lembrando uma nata de leite. A vulva e a vagina apresentam-se com edemas, hiperemias e, em alguns casos, é acompanhada de ardor ao urinar e sensação de queimação. Se não realizar o tratamento com cautela, essa infecção pode se estender pelo períneo, região perianal e inguinal. Essa infecção, muitas vezes, pode estar relacionada com dispositivos intrauterinos, gravidez e a higiene íntima vigorosa (HOLANDA et al., 2007).

São típicos dos casos de candidíase vulvovaginal as paredes da vagina e do colo uterino apresentarem pequenos pontos de cores brancas e amareladas. No

período pré-menstrual, a tendência da infecção é de se intensificar, pois a cavidade vaginal torna-se mais ácida e isso potencializa a mesma citada anteriormente. Os ciclos menstruais também é um colaborador para a CVV, pois é nesse período que ocorrem picos hormonais de Hormônio Folículo Estimulante (FSH), Hormônio Luteinizante (LH), estradiol e progesterona, responsáveis pela ovulação e formação do corpo lúteo e que estão alterados ou ausentes nas mulheres de ciclos irregulares. Alguns desses são facilitadores para a invasão do fungo na mucosa da vagina. Em média, 5% das mulheres desenvolvem de forma recorrente a candidíase vulvovaginal, tendo uma ocorrência de quatro ou mais episódios no ano. Isso acontece quando o fungo não é eliminado completamente da região da vagina, apresentando-se baixas concentrações de microrganismos e se aliando aos fatores imunológicos das pacientes (ROSA; RUMEL, 2004). Além disso a CVV vem afetando milhões de mulheres todos os anos, sendo considerado um importante problema de saúde pública, embora não esteja relacionado à mortalidade, porém a morbidade relacionada à candidíase é um dos motivos que resulta em angústia, ansiedade, alterando a auto estima da mulher, causando dor, grande desconforto, alterações significativas no desempenho laboral e nas relações sexuais (SOBEL, 2016).

### **3.3 Fatores de risco para o desenvolvimento da candidíase**

A resistência à colonização raramente é estudada e compreendida, mas entre os fatores de riscos que contribuem para o desenvolvimento da CVV, podemos destacar: os genes, que determinam a suscetibilidade do hospedeiro à infecção, desenvolvimento inflamatório, desequilíbrio da microbiota da vagina, idade, atividade sexual, diabetes e outras doenças além do uso de anticoncepcionais orais à base de estrogênio, terapia de reposição hormonal, uso antibióticos e gravidez (BRANDOLT et al., 2017).

Baseando-se na existência de fatores de risco, Sobel (2016) reforçou em seu estudo que a recorrência de vaginite causada por *Candida* pode ser atribuída a um aumento da colonização desta levedura na vagina, e alguns fatores que favorecem seu crescimento, dividindo-se em: relacionado ao hospedeiro (HIV, diabetes descompensada, uso de antibióticos, uso de esteróides, terapia de reposição hormonal, dieta e presença de atopia vaginal), hereditariedade (polimorfismo, fatores familiares e relacionado à raça), comportamento (uso de anticoncepcionais orais, uso

de esponjas contracepção, uso de DIU – Dispositivo Intrauterino, prática e frequência de atividade sexual e sexo oral), doença de pele vulvar, vaginose bacteriana e causas idiopáticas (SOBEL, 2016). Além dos fatores de risco já mencionados anteriormente, é importante salientar outras formas rotineiras da infecção como: por meio de contato sexual, recaída resultante de um tratamento anterior que não houve erradicação completa da levedura e *Candida* adquirida do intestino (KANG et al., 2018; SOBEL, 2016).

Uma descoberta recente pode implicar diretamente na patogênese da infecção; trata-se de um desequilíbrio da microbiota vaginal, nomeando-se de Disbiose vaginal. A microbiota vaginal desempenha uma tarefa importante no cuidado da colonização por organismos patogênicos, incluindo agentes infecciosos do trato urinário e infecções sexualmente transmissíveis, e exerce a manutenção da saúde reprodutiva e ginecológica da mulher (MARTIN et al., 2012). Outro estudo relatou os fatores de risco de CVV através de método laboratorial, nas quais foram relacionadas mulheres assintomáticas e testes laboratoriais que excluía a colonização por *Candida*. Notou-se a relação entre o consumo de leite e produtos lácteos e as mudanças nos hábitos intestinais e a ocorrência de CVV. Portanto, considerando que a levedura pode migrar do final do intestino para à vagina, pode-se inferir que a dieta é benéfica para a colonização do intestino, junto com outros fatores predisponentes e pode de fato ser listado como um fator de risco de CVV (PEREIRA et al., 2021).

### 3.4 Diagnóstico e tratamento

A principal razão que leva mulheres a procurar serviços de saúde é o corrimento vaginal, caracterizado, por muitas vezes, como as vaginites infecciosas, que são as causas mais comuns. O diagnóstico da CVV requer um exame pélvico. Para que se tenha um diagnóstico fidedigno do patógeno, é importante ressaltar que a qualidade da amostra biológica é crucial, uma vez que esse material será submetido à análise laboratorial (RODRIGUES et al., 2013; SCHALKWYK; YUDIN, 2015).

Exemplos de amostra para análise são preconizadas conforme a manifestação clínica, como pedaços de pele e unhas, raspados de mucosa oral, vaginal ou anal, secreção do trato respiratório, sangue, líquido, urina, fezes, dentre outros. Para a coleta deve-se obter uma amostra de secreção da parede lateral da vagina, utilizando-se

uma haste. Em pacientes com corrimento vaginal leve e comprometimento excessivo da vulva e lábios, é melhor que seja coletado um espécime da mucosa irritada.

O diagnóstico pode ser confirmado também por meio da identificação das lesões e o exame direto das amostras com uso de hidróxido de potássio (KOH) ou coloração de Gram, que pode resultar na confirmação do diagnóstico pela visualização de leveduras em brotamento ou pseudo-hifas na região. Em casos de recorrência da patologia ou a resistência da mesma, indica-se a cultura para apontar se o agente é uma espécie mais resistente, como a *C. glabrata* ou a *C. krusei* (BARBEDO; SGARBI, 2010).

Assim, o parecer da vaginite requer a inspeção visual da secreção vaginal, da vagina e do colo do útero, bem como a coleta e avaliação de uma amostra da secreção sob o microscópio. A análise da região do útero é importante para descartar outras infecções que também causam o corrimento vaginal anormal. As características da secreção vaginal devem ser observadas durante o exame: cor, viscosidade, adesão às paredes vaginais e presença de odor (KABIR; AHMAD, 2013).

O diagnóstico antecipado e o tratamento correto são importantes para impedir, no caso de gestantes, o nascimento prematuro e infecção do recém-nascido (NORBERG et al., 2015). Segundo BARDIN et al., (2014), em estudo sobre os hábitos de higiene de mulheres com vulvovaginites, há relatos de que as mulheres fazem uso de roupas íntimas de tecido sintético, apresentam o costume semelhante de depilação, não utilizam ou fazem pouco uso de sabonete líquido íntimo, submetendo-se, também, ao uso de adornos na região e tatuagens.

Areal (2015) cita em seu estudo, que o medicamento seria o primeiro método a ser escolhido para o tratamento da CVV, sendo este por via intravaginal, podendo ser em modelo de cremes, supositórios ou em óvulo, utilizando entre 3 a 14 dias ou ainda utilizando o antifúngico oral.

Os fármacos de escolha para a candidíase vulvovaginal são: Miconazol (2% - creme), aplicação de 5 g, durante 7-14 dias, Clotrimazol (100mg/comprimido), durante 7 dias, Terconazol (0,8% - creme), aplicação completa de 0,5 g, Fluconazol (150mg), em dose única. Alguns desses fármacos são de uso ponderado no período gestacional. Barbosa (2015) ressalta que o tratamento tradicional utilizado nas mulheres com diagnóstico de candidíase condiz apenas a um combate ao agente etiológico, não levando em consideração o quadro geral da paciente, como redução

de libido, quadros álgicos gastrointestinais, dentre outros sintomas, o que, muitas vezes, não traz uma melhora significativa na saúde da paciente.

Como meios profiláticos, as mulheres acometidas pela candidíase vaginal recorrente devem procurar reduzir o consumo de açúcar, utilizar calcinha de algodão branca, utilizar saias e manter a área genital arejada, realizar a higiene genital com sabonete neutro e manter a área genital seca, evitar ducha, lavar roupas íntimas com sabão neutro e secar no sol (AREAL, 2015).

### 3.5 Candidíase Vulvovaginal em gestantes

A gravidez representa na vida da mulher uma fase muito importante marcada pelas inúmeras alterações psicológicas e fisiológicas. Devido a essas mudanças, a gestação é um período que requer o máximo de atenção à saúde para evitar riscos à vida, tanto da mulher quanto do feto. Devido aos níveis elevados de estrógeno e progesterona presente durante a gravidez e às mudanças no trato genital inferior, as gestantes ficam mais suscetíveis a candidíase vulvovaginal. O aumento das paredes da vagina, de sua temperatura, do fluxo sanguíneo e da acidez são algumas transformações que ocorrem para proteger o feto no período gestacional, todavia, causam desequilíbrio na flora vaginal e tendo como consequência a propagação da *Candida* (LIMA et al., 2013). Segundo Brandão (2017) a *Candida albicans*, espécime com maior prevalência de infecção, apresenta uma proteína que se liga facilmente ao estrógeno, causando uma maior interação entre ambos.

A candidíase pode apresentar um risco maior às gestantes pela falta de cuidado e interesse em procurar auxílio médico. Diante desse fato, a *Candida* retrata muitos problemas ao feto e uma gestação com muitos riscos. Ponto não menos a ser citado também, é a ausência de um acompanhamento eficaz no sistema público de saúde no que concerne ao cuidado pré-natal e às orientações sobre as possíveis infecções que o período gestacional pode apresentar (JESUS, 2017).

Jesus (2017) frisa em seu estudo, que é de suma importância um acompanhamento adequado para as gestantes, para se ter um controle de infecções e fatores agravantes, além disso, também realizar medidas profiláticas para a saúde da mulher e do bebê. Cita também, que grande parte das mulheres necessitam de acompanhamento e de orientações advindas da unidade de saúde, pois é responsabilidade desta de integrá-las ao cuidado nesse momento. Barbosa (2015),

corroboram em seus estudos, mostrando que muitas gestantes deixam de procurar ajuda profissional por motivos tolos, por exemplo, medo, vergonha e preconceito, facilitando assim as complicações na gravidez.

Bonfanti e Gonçalves (2010) compreendem em seu estudo, que o feto pode adquirir a candidíase de duas formas: durante a gestação ou durante o parto. É importante observar o recém nascido nas suas primeiras semanas, no seu período pós-parto, no qual este pode apresentar colonização oral por leveduras, candidíase cutânea e meningite por *Candida sp.*, endocardite, pneumonia e peritonite. Seu diagnóstico é feito através de exames clínicos e também na cultura, quando seus sintomas forem duvidosos (COSTA et al., 2010).

Quando mencionado o tratamento da Candidíase em gestantes, os medicamentos utilizados são por duas vias: via oral e tópicos, com o uso de cremes com aplicação local. Os cremes mais utilizados são a nistatina, cetoconazol, butoconazol e clotrimazol. Os medicamentos tópicos aliviam de forma significativa os sinais e sintomas da Candidíase. Todavia, em virtude de recidivas do quadro de Candidíase em gestantes, é considerável o reconhecimento das leveduras para evitar a resistência destes microrganismos aos medicamentos utilizados durante o tratamento (SOUZA et al., 2012).

Alguns autores não recomendam o emprego de medicamentos sistêmicos para o tratamento da Candidíase em gestante, em específico, no primeiro trimestre gestacional, sendo recomendado somente antifúngicos tópicos. A nistatina é uma pomada tópica que pode ser utilizada pelas gestantes, entretanto o cetoconazol pode trazer efeitos deletérios ao feto, sendo, portanto, evitado durante o tratamento (VASCONCELOS et al., 2016).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Vulvovaginite é determinada principalmente pelo diagnóstico clínico, mas deve ser levado em consideração o histórico médico completo do paciente e o exame físico, além de avaliações de laboratório, envolvendo tecnologias avançadas e de rotina, pois é essencial para um diagnóstico preciso e melhoria dos resultados do tratamento.

A candidíase vulvovaginal recorrente em gestantes pode causar desconforto devido aos seus sinais e sintomas que podem interferir em sua vida social e sexual.

Além de causar transtornos às gestantes, a candidíase também pode causar graves consequências ao feto, por isso é uma doença notória nas políticas públicas de saúde. O cuidado pré-natal tornou-se um meio pelo qual os profissionais devem investigar minuciosamente a saúde das mães e dos bebês.

Outro fator que deve ser melhor estudado, por meio de pesquisas, é o uso de medicamentos para o tratamento da candidíase vulvovaginal em gestantes. Não há consenso científico sobre a segurança dos medicamentos orais. Alguns autores recomendam o uso apenas de antifúngicos tópicos. Portanto, ressalta-se a necessidade de novas pesquisas sobre o uso de medicamentos sistêmicos no tratamento da candidíase na gestação.

## REFERÊNCIAS

AHMAD; Khan. Prevalence of Candida species and potential risk factors for vulvovaginal candidiasis in Aligarh, India. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, [s. l.], v. 144, n. 1, p. 68–71, 2009.

ALVARES CA, SVIDZINSKI TIE, CONSOLARO MEL. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** Rio de Janeiro, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442007000500004>.

AREAL, Netya Aparecida Silva. Atualização do manejo da candidíase vulvovaginal (CVV) e da candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR) visando a melhora da assistência a mulheres e gestantes. **Dissertação (Especialização em Microbiologia aplicada)**. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. 2015.

BANERJEE, T.; SOUTHWORTH, M. (eds.). **City Sense and City Design: writings and projects of Kevin Lynch**. Cambridge, MA: The MIT Press. 1991.  
BARBEDO, Leonardo S. e SGARBI, Diana BG. DST - J bras **Doenças Sex Transm.**, v. 22, n. 1: p.22-38, 2010.

BARBOSA, Miryan Scanduzzi. Tratamento homeopático da candidíase vulvovaginal recorrente: revisão da bibliografia e relato de casos. **Dissertação (Especialização em Homeopatia)**. São Paulo: Centro Alpha de Ensino. 2015.

BRANDÃO, Laise Diana dos Santos. **Prevalência e susceptibilidade antifúngica de Candida spp implicadas na candidíase vulvovaginal em gestantes**. Dissertação (Mestrado em Biologia parasitária). Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2017.

BRANDOLT, Tchana Martinez et al. Prevalence of Candida spp. in cervical vaginal



samples and the in vitro susceptibility of isolates. **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 48, n. 1, p. 145–150, 2017.

CHANG, HANNAH H. ET AL. National, regional, and world wide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications **The Lancet**, 16 de novembro de 2012. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61856-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61856-X).

DIAS, Luciana Brasili. Candidíase vulvovaginal em Mato Grosso, Brasil: estado de gravidez, espécies causadoras e testes de drogas. **Revista Brasileira de Microbiologia Braz. J. Microbiol.** vol.42 no.4 São Paulo out./Dez. 2011

FARHAN, M.A.; MOHARRAM, A.M.; SALAH, T.; SHAABAN, O.M. **Types Of Yeasts That cause vulvovaginal candidiasis in chronic users corticosteroids**. Med Mycol. 2018.

FRANÇOIS, L. M.; DUNCAN, W; BERNHARD, H.. **Candida Albicans Pathogenicity mecanismos, Virulence**, 4: 2, 119-128, 2013. DOI: 10.4161 / viru.22913

GAZETA JÚNIOR, A.; GRIGOLETO, A.R.L.; FREGONEZI, P.A.G.. Candidíase Vaginal: uma questão de educação em saúde. **Brazilian Journal of Health**, Vol. 2, n. 2, 2011.

GOLDENBERG, Robert L. Epidemiologia e causas de parto prematuro. **The Lancet**, 05 de janeiro de 2008.

GONÇALVES, Bruna et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. **Critical Reviews in Microbiology**. 21 de dezembro de 2015, 905927, <http://dx.doi.org/10.3109/1040841X.2015.1091805>

JESUS, Carliene Sousa. **Perfil de gestantes com síndrome do corrimento vaginal atendidas na estratégia de saúde da família: revisão integrativa**. Dissertação (Bacharelado em Enfermagem). Governador Mangabeira: Faculdade Maria Milza. 2017.

HANI et al.. Candidíase: uma infecção fúngica - desafios atuais e progresso na prevenção e no tratamento. **Infectious Disorders - Drug Targets**, 15 (1), 42-52. 10.2174, 2015.

HOLANDA AARD, FERNANDES ACS, BEZERRA CM, FERREIRA M AF, HOLANDA MRR, HOLANDA JCP, et al. Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal comcomitante. **Rev Bras de Ginecol e Obst.**, Rio de Janeiro. 2007; 29:3-9.

KABIR, M.A.; AHMAD, Z. Candida Infections And Their Prevention. **ISRN Preventive Medicine.**, v. 2013, p. 01-13, 2013.

KANG, Chang Ho et al. In Vitro Probiotic Properties of Lactobacillus salivarius MG242 Isolated from Human Vagina. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 343–349, 2018.

- KOBAN, Ina et al. Treatment of *Candida albicans* biofilms with low-temperature plasma induced by dielectric barrier discharge and atmospheric pressure plasma jet. *New Journal of Physics*, [s. l.], v. 12, 2010.
- LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N.T. (2002). **Tratado de Micologia Médica**, 9 ed., São Paulo, Sarvier, 2002.
- LIMA, Thais Marques; TELES, Liana Mara Rocha; OLIVEIRA, Amanda Souza; CAMPOS, Fernanda Camara; BARBOSA, Rita de Cassia Carvalho; PINHEIRO, Ana Karina Bezerra; DAMASCENO, Ana Kelve de Castro. Corrimentos vaginais em gestantes: comparação de abordagem sindrômica com exames da prática clínica da enfermagem. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 47, n. 6, p. 1265-1271, Dec. 2013.
- MAC DONALD, D. O.; WEGNER, M. J. A slide culture technique for the identification of *Candida albicans*. **Tex Rep Biol Med**. v.20, p.128-130, 1962.
- MARTIN, David H. et al. The microbiota of the human genitourinary tract: trying to see the forest through the trees. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, [s. l.], v. 123, p. 242–256, 2012.
- MARTINS, J. E. C. **Etiopatogenia e aspectos clínicos das candidíases superficiais, cutâneas e cutâneo-mucosas**. In: LACAZ, C. S. *Candidíases*. São Paulo: EPU, 1980. p.79- 88.
- MURILLO DE LINARES, L.; MARIN, C. **Frequency Of Yeasts Of The genus *Candida* in humans, as pathogens and a part of normal flora**. In: *Proceedings of the Fourth International Conference on the Mycosis. The black and white yeasts*. Washington, Pan American Health Organization, 1978.n.356, p.124-133.
- NAKAMURA-VASCONCELOS, Sandra Sayuri et al. Emergence of *Candida glabrata* in vulvovaginal candidiasis should be attributed to selective pressure or virulence ability? **Archives of Gynecology and Obstetrics**, [s. l.], v. 296, n. 3, p. 519–526, 2017.
- PALADINE, H.L.; DESAI, U.A. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. **American Family Physician**. V 97, n. 5, p. 321-329, 2018.
- PALUDO, R.M.; MARIN, D. Relação entre candidíase de repetição, disbiose intestinal e suplementação com probióticos: uma revisão. **Destaques Acadêmicos**, v. 10, n. 3, p. 46-57. 2018. Disponível em: <http://www.univates.br/revista>.
- PEREIRA, Livia Custódio et al. Vulvovaginal candidiasis and current perspectives: new risk factors and laboratory diagnosis by using MALDI TOF for identifying species in primary infection and recurrence. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [s. l.], 2021.

RIBEIRO, F.C.; ROSSONI, R.D.; DE BARROS, P.P.; SANTOS, J.D.; FUGISAK, L.R.O.; LEÃO, M.P.V.; JUNQUEIRA, J.C. Action mechanisms of probiotics on *Candida* spp. and candidiasis prevention: an update. **J. Appl Microbiol.** 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31705713>>.

RODRIGUES, M.T.; GONÇALVES, A.C.; ALVIM, M.C.T.; FILHO, D.S.C.; ZIMMERMANN, J.B.; SILVA, V.L.; DINIZ, C.G. Associação entre cultura de secreção vaginal, características sociodemográficas e manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de candidíase vulvovaginal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 12, p. 554-561, 2013.

ROSA MI, RUMEL D. Fatores associados à candidíase vul- vovaginal: estudo exploratório. **Rev Bras Ginecol Obs- tet.**, Rio de Janeiro. 2004; 26(1).

SANTANA, Diorgenes Pinto; RIBEIRO, Evandro Leao; MENEZES, Antônio Carlos Severo; NAVES, Plínio Lazaro Faleiro. Novas abordagens sobre os fatores de virulência da *Candida Albicans*. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. V. 12, n. 2. 2013.

SOBEL, J. D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 214, n. 1, p. 15–21, 2016.

SOBEL, J.D. Genital candidiasis. **Medicine**, v. 42, p. 364-368, 2014.

SUDBERY, P. Growth of *Candida albicans* hyphae. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 9, n. 10, p. 737–748, 2011.

SCHALKWYK, J.V.; YUDIN, M.H. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 37, n. 3, p. 266-274, 2015.

SHUKLA, A.; SOBEL, J.D. **Vulvovaginitis Caused by Candida Species Following Antibiotic Exposure**. v. 21, n. 11, p. 44. 2019.

SOUZA, G. N.; VIEIRA, T.C.S.B.; CAMPOS, A.A.S.; LEITE, A.P.L.; SOUZA, E. Tratamento das vulvovaginites na gravidez. **FEMINA- FEBRASGO**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 3, p. 126-8, maio-jun., 2012.

TASCHDJIAN, C. L.; REISS, F.; KOZINN, P. S. Experimental vaginal candidiasis in mice its implication superficial candidiasis in humans. **J Invest Derm.** v.34, p.89-94, 1960.

WIBLEY, N. e GAFFEN, SL. **Beyond Candida albicans: Mecanismos de imunidade a não Candida albicans espécie, citocina** (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.07.025>

YANO, J.; NOVERR, M.C.; FIDEL JÚNIOR, P.L. **Cytokines in the host response to Candida vaginitis: identifying a role for non-classical immune mediators S100 alarmins**. **Cytokine**, v. 58, n. 01, p. 118-128, 2012.

VAL ICC, FILHO GLA. Abordagem atual da candidíase vulvovaginal. **J Bras de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. 2001; 13:3-5.

VASCONCELOS, Clara Nina Eto; SILVA, Natalia Nitsa Pereira; BATISTA, Paula Neiva; KALIL, Jose Helvecio. Estudo comparativo entre terapia oral e local no tratamento de corrimentos vaginais: candidíase, tricomoníase e vaginose bacteriana. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. V. 15, n. 1. 2016.

ZISOVA, Liliya G. et al. Vulvovaginal Candidiasis in Pregnant Women and its Importance for Candida Colonization of Newborns. **Original Article Medicine**. 2016. 10.1515.

# PRINCIPAIS ESPÉCIES DE INSETOS COM IMPORTÂNCIA MÉDICO-LEGAL PARA A CRONOTANATOLOGIA NO BRASIL

## MAIN INSECTS SPECIES WITH MEDICO-LEGAL IMPORTANCE FOR CHRONOTHANATOLOGICAL INVESTIGATION IN BRAZIL

Lorena Lamberto Barizon<sup>1</sup>  
Thiago Salem Pançonato Teixeira<sup>2</sup>

131

### RESUMO

Os insetos fazem parte de um grupo biológico exuberante, podendo ser encontrados em diversos ambientes, incluindo os locais de crime, dando apoio à investigação forense. Muitas técnicas podem auxiliar na verificação do intervalo *post-mortem* (IPM) e na caracterização da possível causa *mortis*, com ajuda da investigação das fases de desidratação cadavérica, *algor*, *livor*, *rigor mortis* e a putrefação ou decomposição de um cadáver. Os insetos são de suma importância para a perícia criminal, uma vez que podem ser precisos na estimativa do tempo de morte do indivíduo. O estudo visa ampliar o conhecimento das espécies de dípteros, sendo considerados o principal grupo de interesse para a perícia criminal, tais como as moscas do gênero *Chrysomya*, pertencentes à família *Calliphoridae* que são as primeiras a colonizar os cadáveres, entre elas estão presentes a *Chrysomya albiceps*, *Chrysomya megacephala* e *Chrysomya putoria*. Os aspectos relacionados à classificação e identificação das espécies, bem como o seu ciclo de vida, precisam ser considerados cuidadosamente no intuito de evitar erros na estimativa do IPM. Considerando que diferentes espécies se desenvolvem em condições ambientais específicas e que o Brasil possui rica biodiversidade, este trabalho tem por objetivo ampliar o conhecimento acerca das principais espécies de insetos de importância médico-legal no país.

**Palavras-chaves:** cronotanatognose; entomologia; insetos.

### ABSTRACT

Insects are part of an exuberant biological group, and can be found in various environments, including crime scenes, providing support for forensic investigation. Many techniques can assist in the verification of the post-mortem interval (MPI) and in the characterization of the possible cause of death, in association with the investigation of the phases of cadaveric dehydration, *algor*, *livor*, *rigor mortis* and putrefaction or decomposition of a corpse. Insects are of extreme importance for criminal forensics since it may be of use to estimate the time of death of the individual. The study aims to expand the knowledge of dipteran species, being considered the main interest group for criminal forensics, such as flies of the genus *Chrysomya*, belonging to the family *Calliphoridae* who are the first to colonize the corpses, among them are present,

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil) – e-mail: lorena.barizon@unifil.br

<sup>2</sup> Orientador e Docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil) – thiago.teixeira@unifil.br

*Chrysomya albiceps*, *Chrysomya megacephala* and *Chrysomya putoria*. Aspects related to the classification and identification of species, as well as their life cycle, need to be carefully considered in order to avoid errors in the estimation of PMI. Whereas different species develop under environmental conditions and Brazil has a rich biodiversity, this work aims to expand knowledge about the main insect species of medical and legal importance in the country.

**Keywords:** chronothanatognosis; entomology; insects.

## 1 INTRODUÇÃO

Cronotanatognose (do grego, *kronos* - tempo, *thanatos* - morte e *gnosis* - conhecimento) ou intervalo *post-mortem* (IPM) é o espaço de tempo entre o momento da morte e a necropsia para identificação do tempo em que o indivíduo está morto. São utilizados fenômenos imediatos ou consecutivos à morte para determinar o IPM (GARRIDO; NAIA, 2014).

Os fenômenos imediatos são consequências da cessação das funções vitais e são vistos apenas sinais de presunção de morte, uma vez que podem ser revertidos, sendo eles a perda da consciência, imobilidade, arreflexia, parada da circulação sanguínea e da respiração. Os fenômenos consecutivos seguem-se aos imediatos, sendo empregados para o diagnóstico propriamente dito da morte, entre eles o *algor mortis*, *livor mortis* e *rigor mortis*, a desidratação cadavérica, o resfriamento cadavérico e a hipóstase (SOUZA et al.; 2018).

No Brasil, o primeiro relato relacionado a entomologia forense foi em 1908, onde Oscar Freire apresentou insetos necrófagos, junto com os resultados de suas investigações, com base em estudos cadavéricos em humanos e em pequenos animais (iniciados em maio de 1906, apud PUJOL-LUZ, 2008). A entomologia forense no Brasil tem sido facilitada pelo estudo de insetos da ordem Diptera (moscas), pertencentes à família *Calliphoridae*, que são as primeiras a colonizar os cadáveres, devido aos seus hábitos necrófagos e também por contribuírem para a estimativa do intervalo *post-mortem* (PUJOL-LUZ et al., 2008).

Os insetos fazem parte de um grupo biológico exuberante, podendo ser encontrados em diversos ambientes, incluindo os locais de crime, dando apoio à investigação forense. Esses insetos contribuem e direcionam a investigação da polícia científica, e podem indicar com precisão o tempo de morte da pessoa, além de auxiliar

na determinação do uso de drogas ou toxinas, uma vez que estas alteram o desenvolvimento dessas espécies (SILVA, 2017). Alguns fatores ambientais como, por exemplo, temperatura, acessibilidade aos insetos e profundidade do corpo também influenciam na decomposição do cadáver, e a taxa de desenvolvimento dos insetos que o colonizam (GONÇALVES, 2014).

O estudo da fauna cadavérica é importante para a cronotanatognose, e se caracteriza pelo aparecimento de algumas espécies de insetos relacionados ao tempo de morte. As moscas da família *Calliphoridae* apresentam distribuição mundial, existem mais de 1000 espécies e cerca de 150 gêneros reconhecidos. Dentre essas espécies seis se destacam: *Chrysomya megacephala*, *Chrysomya albiceps*, *Chrysomya putoria*, *Lucilia eximia*, *Hemilucilia segmentaria* e *Cochliomyia macellaria*. Sendo *Chrysomya megacephala*, *Chrysomya albiceps* e *Chrysomya putoria* as mais conhecidas e estudadas (CARVALHO, 2006).

Apesar de ser uma ciência pouco conhecida, a entomologia forense possui grande importância na área criminal, ajudando na confirmação de crimes e pendências judiciais. Desta forma, o estudo e reconhecimento das fases dos insetos são essenciais para resoluções de casos. A entomologia forense tem sido aplicada, porém a sistemática para sua execução deve se adequar às peculiaridades, limitações e dificuldades enfrentadas pela equipe pericial (MARTINS, 2009).

Considerando que diferentes espécies se desenvolvem em condições ambientais específicas e que o Brasil possui rica biodiversidade, este trabalho tem por objetivo descrever as principais espécies de insetos envolvidos na cronotanatognose para resolução de crimes, além de descrever os fatores relacionados na determinação do intervalo *post-mortem*.

## 2 METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica, com caráter descritivo e qualitativo, através da busca por artigos científicos nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e Scielo. Os artigos selecionados foram publicados entre o ano de 2000 e 2021, utilizando como palavras-chave: cronotanatognose, entomologia, insetos, intervalo *post-mortem*.

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Cronotanatognose

Após o exato momento da morte começam a ocorrer fenômenos abióticos consecutivos e transformativos que indicam a realidade da morte e por meio deles é possível calcular o tempo em que ocorreu o óbito. O corpo passa por uma ampla gama de alterações *post-mortem* que são rotineiramente usadas na ciência forense para a estimativa do intervalo *post-mortem* (IPM). Essas modificações incluem evaporação tegumentar, *algor mortis*, *livor mortis*, *rigor mortis* e putrefação (DE-GIORGIO et al., 2019).

A desidratação cadavérica, também chamada de evaporação tegumentar, caracteriza-se pela perda de água da superfície da pele do cadáver e endurecimento, e ocorre nas primeiras 24h, essa perda é contínua, o que caracteriza um decréscimo no peso, aproximadamente 8g/kg em recém-nascidos e crianças e de 10 a 18 g/kg em cadáveres de adulto por dia (MAIA, 2012).

O *algor mortis* ocorre devido à ausência de atividade metabólica, fazendo com que temperatura corpórea se iguale à temperatura ambiente. O abaixamento da temperatura é 0,5 °C nas três primeiras horas, depois 1°C por hora, e que o equilíbrio térmico com o ambiente se faz em torno de 20 horas nas crianças, e de 24 a 26 horas nos adultos. Esse fator depende das condições de temperatura e ambiente em que se encontra o cadáver. A tendência da temperatura é de se aproximar à temperatura ambiente, porém dependerá da idade do cadáver e da causa *mortis* (MAIA, 2012).

O *livor mortis*, ocorre quando se tem a perda da circulação sanguínea, fazendo com que a pressão se torne nula e com a força da gravidade o sangue se concentra nas regiões de declive do corpo, resultando no surgimento de pequenas áreas circulares vermelhas. As baixas temperaturas atrasam a dissociação do oxigênio da hemoglobina. Após 1 hora da morte estas são bem visíveis, observa-se também que, decorridas 8 a 12 horas fixam-se definitivamente nos órgãos internos do cadáver, não mais se deslocando qualquer que seja a mudança de posição do corpo. Normalmente as manchas são roxas escuras, podendo variar para tonalidade vermelha acentuada (MAIA, 2012).

O *rigor mortis* também chamado de rigidez cadavérica, surge devido à mudança bioquímica do corpo que ocasiona a rigidez do cadáver de forma progressiva, sempre



no sentido de cima para baixo do corpo, iniciando na cabeça, mandíbula, pescoço, em seguida membros superiores, tórax, abdome e por fim os membros inferiores (SCHEURER, 2005).

Dependente de fatores externos, como temperatura ambiente, é afetado por uma variabilidade interindividual significativa devido à idade, sexo, condições físicas, atividade física antes da morte e a causa da morte, por exemplo, é provável que os homens tenham um *rigor mortis* mais forte do que as mulheres, pois têm, em média, uma massa muscular maior. A avaliação do desenvolvimento e do estado de rigidez cadavérica geralmente depende de uma classificação qualitativa, ao flexionar as articulações, por exemplo, a do joelho ou do cotovelo, o médico forense estima a força necessária para dobrá-las, é uma medição muito subjetiva, e por repetidas medições e comparações, ele também é capaz de dizer se o *rigor* está começando, totalmente desenvolvido ou completamente resolvido. O *rigor* total deve durar de 18 a 36 horas, depois disso, a rigidez desaparece gradualmente, deixando os músculos novamente flácidos (DE-GIORGIO et al., 2019).

Um dos motivos da grande variabilidade consiste na diferente composição bioquímica dos músculos: cada um deles possui uma proporção diferente de fibras vermelhas, que possuem metabolismo oxidativo, e fibras brancas, que possuem metabolismo glicolítico, e sabe-se que o *rigor mortis* começa mais cedo nas fibras vermelhas do que nas brancas, provavelmente devido às diferenças no nível de ácido láctico, que depende do nível de glicogênio (DE-GIORGIO et al., 2019).

A putrefação, é caracterizada pela decomposição do cadáver devido a ação de bactérias saprófitas anaeróbicas como por exemplo *Clostridium welchii*. A decomposição de matéria orgânica é feita por fatores abióticos, como temperatura, e umidade. De acordo com Carvalho (2010) a putrefação pode ser dividida em quatro períodos:

- Cromático: entre 18 e 24 horas, apresentando manchas esverdeadas;
- Enfisematoso: fase de massa gasosa, surge na primeira semana e se mantém por aproximadamente 30 dias, são produzidos gases como por exemplo amônia, sulfídrico e hidrogênio fosforado;
- Coliquativo: início no primeiro mês, se estendendo de 2 a 3 anos. Tem - se a redução dos tecidos, o amolecimento, sendo chamado de putrilagem;
- Esqueletização, onde tem o término da putrilagem, se desfazendo em pó, passando para o esqueleto ósseo.

A datação nem sempre é fácil de ser realizada, pois está demasiadamente dependente de diversos fatores. Superficialmente ela está relacionada à análise dos fenômenos cadavéricos naturais do corpo, mas como também estes são pouco objetivos e variam à influência de fatores internos e externos, o resultado dessa análise, é muitas vezes um valor aproximado ou até um intervalo de tempo (WOELFERT, 2003).

O cadáver humano torna-se uma rica fonte de nutrientes devido à autólise das células, que atrai vários microrganismos invasores, em diferentes estágios de degradação. A sucessão de microrganismos difere significativamente, o que pode ser explorado para uma estimativa precisa do IPM. O perfil genético da composição do microbioma é o parâmetro mais crucial para a análise do tanatomiobioma para prever o intervalo de tempo *post-mortem*. Para o mesmo propósito, abordagens cultiváveis e independentes de cultura têm sido praticadas. Com o advento das técnicas de biologia molecular, muitas ferramentas e técnicas avançadas estão sendo usadas hoje em dia para explorar a tanatomiobioma (DASH; DAS, 2020).

Essas técnicas são realizadas a fim de estimar o tempo *post-mortem*. Embora seja de grande importância, ainda há falta de entomologistas especializados no estudo da fauna cadavérica e um distanciamento entre entomologistas e profissionais da área criminal. Além disso, as espécies de insetos de importância médico-legal podem variar conforme as condições ambientais. Por isso, são necessários estudos que caracterizem os principais insetos de importância médico-legal.

### **3.2 Insetos de importância médico-legal**

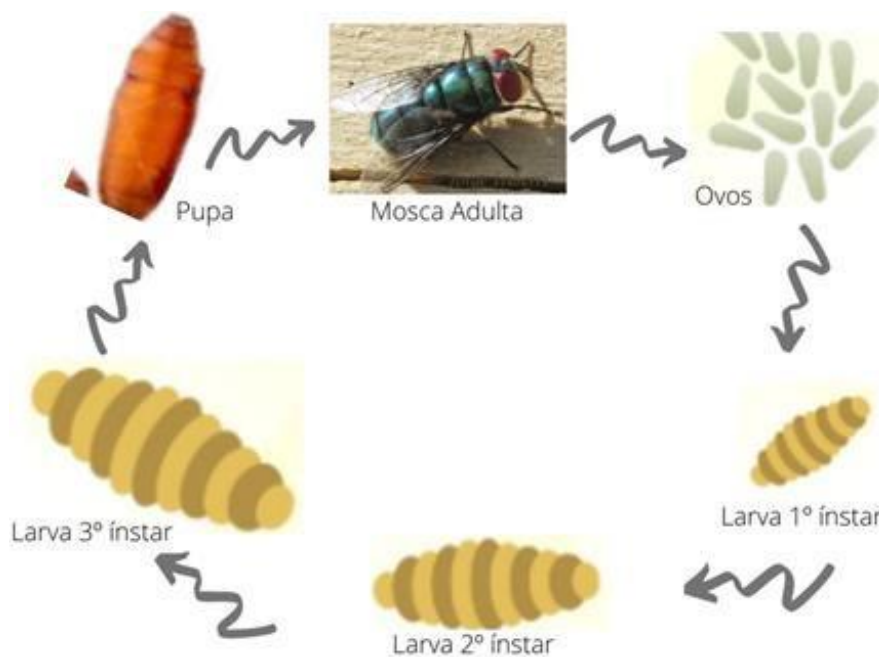
Os insetos de importância forense são aqueles que utilizam o cadáver como substrato para o desenvolvimento de suas formas imaturas (larvas), sendo isso fundamental para a determinação do intervalo *post-mortem*. Com isso faz-se necessário identificar quais ordens, famílias e espécies de insetos são os mais abundantes, mais recentes e mais constantes a colonizarem os cadáveres, a fim de determinar sua importância médico-legal (GONÇALVES, 2014).

O desenvolvimento larval dos insetos do gênero *Chrysomya* pode ser dividido em três fases, sendo que os estágios entre essas três mudas são mais conhecidos como instares. Cada instar tem características específicas que viabiliza a diferenciação de cada fase larval, como o número de tubérculos (protuberâncias de

diferentes tamanhos); espinhos (protuberâncias menores que os tubérculos, podendo ter de uma a três pontas); espiráculos (poros localizados na parede do corpo que se estendem seu interior formando as traqueias, onde ocorrem as trocas gasosas); cornos; esqueleto céfalo faríngeo e duração de desenvolvimento em horas (BRUSCA; BRUSCA, 2013).

A mosca fêmea adulta põe ovos em matérias orgânicas, como por exemplo, um cadáver. Os ovos eclodem, surgindo pequenas larvas, que vão se alimentar do indivíduo morto e crescer em estágio chamados de instares. Será formada uma pupa (estágio intermediário entre a larva e o adulto), na qual irá passar por uma mudança metabólica e física chamada de metamorfose completa (holometábolo), onde ocorrem mudanças visíveis. A mosca adulta emerge da pupa e acasala, se a mosca for fêmea, irá botar ovos, iniciando o ciclo novamente (PEREIRA, 2021). Esse ciclo corresponde aos insetos do gênero *Chrysomya* (Figura 1), descrito a seguir, onde cada espécie apresenta suas características.

**Figura 1** - Ciclo de Vida das Moscas da ordem Diptera



Para que haja aplicação da entomologia forense em casos de morte violenta são necessários conhecimentos entomológicos e alguns questionamentos, como por exemplo, a identidade do cadáver, como foi que ocorreu a morte, o local do acontecimento, a data da morte e até mesmo se a morte foi de maneira acidental ou criminal. Faz se necessário a identificação do cadáver, o que nesse caso não é

impossível, pois os insetos necrófagos se alimentam de tecidos em decomposição, tornando possível a extração do sangue do trato digestório dos insetos, podendo ser realizado o exame de DNA (OLIVEIRA-COSTA, 2003).

Logo após a morte, os métodos tanatológicos são uma ferramenta confiável para determinar o tempo da morte. Quando a decomposição progrediu para decomposição avançada ou restos secos, os dados entomológicos podem ser ainda mais úteis na previsão de um intervalo *post-mortem*. Para realizar uma estimativa de IPM mais precisa, os entomologistas forenses usam dados dos insetos que presumivelmente ovipositam no corpo primeiro (AMENDT, 2004).

A taxonomia clássica é considerada padrão ouro para determinação de espécies de larvas, o método convencional usado na determinação da idade dos espécimes é a observação das mudanças anatômicas e morfológicas das larvas da mosca (PAULA et al., 2018).

Quando o corpo está em estado de decomposição avançada, é necessário avaliar os pupários, principalmente de moscas, nas proximidades do corpo. Qualquer pupa viva inteira é coletada e mantida para emergência em moscas adultas para confirmar a identificação das larvas coletadas e direcionar o investigador aos bancos de dados aplicáveis. Muitas vezes, os pupários eclodidos no local são ignorados porque a identificação morfológica é difícil devido à falta de características importantes para a taxonomia tradicional e aos danos presentes nos pupários como resultado da emergência de adultos, dificultando seu uso (PAULA et al., 2018).

Quando a decomposição do cadáver é extremamente avançada, os únicos constituintes não cadavéricos encontrados nas proximidades são pupários de mosca. Assim, os pupários podem fornecer dados confiáveis sobre o intervalo *post-mortem* porque eles persistem em restos decompostos, mesmo depois de anos (PAULA et al., 2018).

Uma ferramenta complementar que tem sido usada para agilizar a identificação das espécies é a análise de compostos químicos cuticulares. Esses compostos são constituintes da camada lipídica dos insetos, usados principalmente para prevenir a dessecação e para comunicação química. Eles são uma mistura de alcanos lineares, sendo o principal composto no estágio de pupa das moscas, alcanos ramificados e alcenos. Os hidrocarbonetos cuticulares no campo da entomologia forense podem ser usados como uma ferramenta taxonômica complementar para a identificação de espécies, populações, idade e estágio de desenvolvimento. A função dos HCs pode

variar, mas primeiramente atuam como barreira contra a desidratação, além de proteger contra patógenos (PAULA et al., 2018).

### 3.3 *Chrysomya albiceps*

Mosca varejeira com origem em áreas temperadas do Velho Mundo. A espécie foi relatada em diferentes países europeus como uma espécie invasora. A presença desta espécie no Novo Mundo foi confirmada com um relatório do Brasil. Até o momento, esta espécie foi relatada em várias partes do mundo e pode ser citada como uma espécie com distribuição mundial, limitada pelas condições térmicas do meio ambiente (KORDSHOULI, 2020).

A *Chrysomya albiceps* é um dos insetos mais comuns usados nas estimativas do IPM. Logo que pousam no cadáver, começa uma sequência de fases de desenvolvimento bem caracterizadas, que inclui oviposição, três instares larvais, pupação e, finalmente, eclosão da mosca adulta (ALAJMI et al, 2020).

Mosca de cor verde metálica, com espiráculo mesotorácico branco, suas larvas apresentam uma fileira de tubérculos que contém pequenas cerdas apicais e escamas na base que não são pigmentadas (Figura 2). Dependendo da temperatura, os ovos eclodem entre 24-36 horas e as larvas primeiro se alimentam de exsudatos do cadáver fresco decomposto, porém no segundo e terceiro instares, podem se tornar predadores ou mesmo canibais. É considerado um útil indicador forense (OLIVEIRACOSTA, 2003) (Tabela 1).

*Chrysomya albiceps* (Wiedemann), conhecida popularmente como varejeira, foi introduzida no Brasil a partir da década de 70 (GUIMARÃES et al., 1978). Atualmente, encontra-se distribuída em quase todo o território nacional dada sua considerável habilidade de dispersão e adaptação, e ganhando importância na área econômica por estar associada a quadros de miíases (ESTRADA, 2009).

**Figura 2** - Mosca de *Chrysomya albiceps*



Fonte: Cavallari (2021 p. 41)

**Tabela 1** - Características morfológicas da *Chrysomya albiceps*

FASE	CORPO	CARACTERÍSTICAS	ESPIRÁCULO
1º Ínstar	Segmentos 2 a 8 – anel de espinhos e 9 a 12 – ¼ do segmento	Esqueleto céfalo faríngeo inferior a 3 mm – leve pigmentação	Posterior com peritrema aberto
2º Ínstar	Segmentos 2 a 5 – anel de espinhos completos e 6 a 12 com espinhos por ½	Peritrema aberto Esqueleto Cefalofaríngeo com diafragma completo	—
3º Ínstar	Segmentos 3 a 12 – linhas de tubérculos conspícuos dorsalmente	3º e 4º segmento com tubérculos menores Chifres dorsal e ventral de comprimentos iguais	Posterior com peritrema incompleto – muito pigmentado
Adulto	Tórax metálico, asa com seção basal	Olho com omatídeos normal Vista dorsal com pelos	Anterior esbranquiçado Posterior com dois opérculos

Fonte: Flores; Wolff (2009).

### 3.4 *Chrysomya megacephala*

Introduzida na década de 70 no Sul do Brasil, em torno de 1975-1976, período que coincidiu com o grande aumento de refugiados da Angola para o Brasil, quando alguns viajaram de seus países acompanhados de seus animais domésticos

(GUIMARÃES et al., 1978). Desde então rapidamente disseminou-se pela América do Sul (OLIVEIRA-COSTA, 2013).

O ciclo de atividade dos adultos de *C. megacephala* é influenciado pelo fotoperíodo e temperatura do ambiente, sendo que esta espécie utiliza comportamentos de termorregulação quando ocorre aumento da temperatura ambiental ou alterações na presença e ausência de luz (GOMES, 2006).

Em outras regiões do mundo, *C. megacephala* é mais conhecida como “mosca de latrina do oriente”. Sendo que o adulto possui coloração azul-verde metálica em seu tórax e abdome, e tem grande quantidade de omatídeos presentes na cabeça, que compõem os olhos compostos na tonalidade vermelha. Seu espiráculo mesotorácico (anterior) é acastanhado, as larvas não apresentam tubérculos, mas possuem esclerito oral parcialmente pigmentado com uma mancha branca escura. Seu pupário é opaco, de superfície irregular e apresenta seis tubérculos pouco conspícuos (Tabela 2) (OLIVEIRA-COSTA, 2003).

As moscas apresentam dimorfismo sexual, que pode ser observado na região da cabeça (olhos holópticos nos machos e dicópticos nas fêmeas) e nos omatídeos que apresentam simetria nas fêmeas e nos machos fora da área de distribuição original, são assimétricos. Regiões mais quentes e úmidas tendem a favorecer o desenvolvimento deste inseto e sua abundância (OLIVEIRA-COSTA, 2003).

A fêmea comumente realiza a postura de seus ovos no substrato em decomposição, apresentando uma produção média de duzentos ovos e tem preferência por ovipor em condições de baixa intensidade luminosa. A larva possui três instares, que possuem duração total de 3 dias, com um período pupal de 3,5 dias. O tempo de vida varia em torno de um mês a dois meses, desde estágio de ovo até adulto (RUIZ, 2007).

Os ovos de *C. megacephala* levam aproximadamente 12 horas para desenvolver em uma temperatura de 26 °C, enquanto a larva demora em torno de cinco dias para empupar, e a pupa em torno de cinco dias até a emergência do adulto (GABRE et al., 2005; BARROS-CORDEIRO; PUJOL-LUZ, 2010).

Atualmente é uma das espécies necrófagas mais abundantes em vários estados brasileiros, sendo que, detalhes desse seu período de mais rápido crescimento larval e efeitos de interrupções no mesmo por falta de alimento, não tinham sido ainda devidamente estudados. Posterior à determinação do período de

mais rápido crescimento larval (PMRC), com seu início às 48 horas e final às 72 horas do desenvolvimento larval para a espécie (RUIZ, 2007).

Apesar de ser uma das espécies mais frequentes, a *Chrysomya megacephala* (Figura 3), não é considerada uma boa indicadora forense em regiões de mata, mas é considerada boa indicadora forense para áreas urbanas. Esta espécie é comumente conhecida como mosca varejeira, possuindo grande importância ecológica e médicosanitária. São decompositoras de matéria orgânica, já que suas larvas se desenvolvem em organismos em decomposição (RUIZ, 2007).

**Figura 3** - Mosca de *Chrysomya megacephala*



Fonte: <http://cookislands.bishopmuseum.org/species.asp?id=9197> e <https://flickr.com/photos/pondapple/9089189662> (19 out. 2021)

**Tabela 2** - Características morfológicas da *Chrysomya megacephala*

FASE	TAMANHO (mm)	CORPO	CARACTERÍSTICAS	ESPIRÁCULO	TEMPO (h)
1º ínstar	0,95	12 segmentos	Antena – 1 par Palpos – 1 par Pseudoencéfalo largo	—	16
1º para o 2º	0,55	—	Cornos dorsal e ventral em desenvolvimento	Formação anterior Último segmento larval	16 à 18
2º ínstar	1,44	Segmentos separados – fileira de micro espinhos	—	—	18 à 32
2º para o 3º	0,49	Formação – maxila e cornos dorsal e ventral	—	Formação do espiráculo anterior e posterior	34 à 36
3º ínstar	1,96	Segmento 9 e 10 volta completa de espinhos – 11 e 12 quase completa	—	—	36 à 98
Adulto	10 a 12	Asa em vista dorsal, com pelos - macho	Verde azulada Olhos com omatídeos	Mesotorácico – castanho	—

Fonte: Barros-Cordeiro (2010).



### 3.5 *Chrysomya putoria*

Trata-se de um potencial vetor mecânico de polivírus tipo I e III, vírus Coxsackie, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*, *Escherichia coli* e *Giardia lamblia*, além de outros patógenos entéricos, e também atuam como agentes irritantes e espoliantes. Podem invadir tecidos necrosados de vertebrados, pois suas larvas podem produzir miíases secundárias (OLIVEIRA et., 2007). Destaca-se ainda pelo potencial no uso de bioterapia ou terapia larval, técnica que usa larvas para remoção de tecidos necrosados e auxiliar na cicatrização de feridas (MARCONDES, 2006).

O adulto, de coloração verde e similar a *C. albiceps*, distingue-se desta somente por uma cerda próxima ao espiráculo mesotorácico branco. As larvas apresentam cutícula sem tubérculos e coberta de finas cerdas principalmente do dorso posterior, com protuberância anal em forma de sino (OLIVEIRA-COSTA, 2003).

De acordo com Amorim; Ribeiro (2001), seu pupário é opaco, sua superfície irregular e apresenta seis tubérculos muito conspícuos (Tabela 3). Oliveira (2007) descreve as larvas de primeiro ínstar de *Chrysomya putoria* como: o intervalo de tempo deste ínstar compreende de zero a 12 horas, sendo que as larvas apresentavam um comprimento médio de  $2,61 \pm 0,69$  mm; corpo composto por 12 segmentos separados por grupos de fileiras de espinhos que variam em formato, tamanho e posição, localizados nos limites entre os segmentos. Apresenta tórax metálico. Pseudocéfalo largo, membranoso e com estreitamento próximo aos palpos e antenas; presença de cristas orais na cavidade pré-oral; palpos e antenas conspícuos; primeiro segmento torácico rodeado por grupos de espinhos que variam em forma e tamanho.

No intervalo de 14 a 24 horas o comprimento larval médio é de 0,73 mm. Os segmentos das larvas estavam separados por grupos de fileiras de espinhos que variam em formato, tamanho e posição. Entre as 24 e 28 horas, as larvas apresentam as características do segundo ínstar com a formação do espiráculo anterior de terceiro ínstar. No último ínstar, as larvas apresentaram comprimento médio de 1,77 mm com início do abandono da dieta após 68 horas de desenvolvimento (OLIVEIRA, 2007).

A mosca adulta possui uma cerda estigmática robusta; 1-2 cerdas propleurais, espiráculo torácico anterior e calíptre inferior brancos; antenas e gena pretas ventralmente ou totalmente; olhos com facetas iguais, tergitos abdominais, na margem

posterior, com faixas pretas transversas; asa hialina; mesonoto sem faixas longitudinais distintas (CARVALHO; RIBEIRO 2005).

*Chrysomya putoria*, (Figura 4), é um díptero que apresenta comportamento necrobiontófago, que se alimentam de material orgânico em estado de putrefação, também se trata de uma espécie em abundância no Brasil, principalmente nos centros urbanos (MARINHO et al., 2003).

**Figura 4** - Mosca de *Chrysomya putoria*



**Fonte:** Dellavecchia (2013).

**Tabela 3** - Características morfológicas da *Chrysomya putoria*

FASE	TAMANHO (mm)	CORPO	CARACTERÍSTICAS	ESPIRÁCULO	TEMPO (h)
1º ínstar	0,69	12 segmentos – fileiras de espinhos	—	—	0 a 12
1º para o 2º	0,15	—	Esqueleto céfalo faríngeo	—	12 a 14
2º ínstar	0,73	Segmentos das larvas separados – constituído de uma a três pontas	—	Anterior - 2º segmento torácico Pseudoencéfalo cristais orais finas	12 a 24
2º para o 3º	—	—	—	Formação anterior, se modifica até atingir a forma definitiva	24 e 28
3º ínstar	1,77	início do abandono da dieta após 68 horas de desenvolvimento.	—	—	—
Adulto	—	Antenas pretas Segmento abdominal com faixas pretas transversas	Olhos com facetais iguais Asa hialina Mesonoto sem faixas	Torácico anterior e caliptra inferior brancos	—

Fonte: Oliveira (2007).

Como apresentado anteriormente, os insetos da família *Calliphoridae* são os principais insetos presentes no corpo em decomposição sendo úteis como indicadores do tempo *post-mortem*. A mosca *Chrysomya albiceps*, está limitada a ambientes temperados, apresenta cor verde metalizada e os ovos eclodem entre 24 e 36 horas após a oviposição. Já as moscas da espécie *Chrysomya megacephala* apresentam corpo azul-verde metálico, e seu comportamento é influenciado pela temperatura e luminosidade. É usada na investigação de IPM principalmente em centros urbanos e a eclosão dos ovos acontece 26 horas após a oviposição. Por outro lado, *Chrysomya putoria* difere de *C. albiceps* somente por uma cerda próxima ao espiráculo mesotorácico branco, presente principalmente em centros urbanos.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conhecer os fenômenos abióticos consecutivos é primordial para se determinar o diagnóstico da morte, relacionando com os principais insetos da ordem Diptera, que estão entre os primeiros colonizadores de cadáveres nos estágios iniciais do processo de decomposição, por ser a principal fonte nutricional de seus estágios larvais, o acompanhamento de seu desenvolvimento

larval fornece indicadores para investigações forenses e avaliação do intervalo *post-mortem* dos cadáveres. As espécies de insetos de importância médico-legal podem variar conforme as condições ambientais associadas ao desenvolvimento de cada espécie, características anatômicas e morfológicas das larvas da mosca. Por isso são necessários estudos que caracterizem os principais insetos de importância médico-legal, salientando as condições específicas de cada região.

## REFERÊNCIAS

ALAJM, Reem et al. Gene expression as age estimation marker in the larval stages of the forensic blowfly, *Chrysomya albiceps*, at different temperatures. **Journals Elsevier**, Arábia Saudita, p. 1-8, dez./2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1752928X20302031?via%3Di%3Dhub>.

AMENDT, J, Krettek R, Zehner R. **Forensic entomology**. *Naturwissenschaften*. 2004; 91: 51–[65].

AMORIM J.A; RIBEIRO O.B **Distinction among the Puparia of Three Blowfly Species (Diptera: Calliphoridae) Frequently Found on Unburied Corpses**. *Memória Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, Vol. 96: 000-000, 2001.

BARROS-CORDEIRO, K. B. e PUJOL-LUZ, J. R. Morfologia e duração do desenvolvimento pós-embrionário de *Chrysomya megacephala* (Diptera: Calliphoridae) em condições de laboratório. **Pap. Avulsos Zool.** (São Paulo) [online], v.50, n.47, p. 709-717, 2010.

BRUSCA, R C.; BRUSCA G R. **Invertebrados**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

CARVALHO C. T. E; QUEIROZ, M. R. P. **Descrição das principais famílias de díptera utilizadas na entomologia forense**. V Mostra de Produção Científica da PósGraduação Latu Sensu da PUC Goiás, v. 1, p. 13, 2010

CARVALHO, S.L. **Redescrição das larvas de terceiro ínstar de cinco espécies de dípteros Califorídeos (INSECTA, DIPTERA) de importância para Entomologia Forense**. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal da Universidade de Brasília. 2006.

CAVALLARI, M.L. **Decomposição cadavérica e sucessão ecológica: análise da entomofauna em carcaças de porcos (SUS Scrofa Domesticus) intoxicados por cocaína e carbamato**. SÃO PAULO, p. 41-41, out./2021.

DASH, Hirak Ranjan; DAS, Surajit. Thanatobiome and epinecrotic community signatures for estimation of post-mortem time interval in human cadáver. **Springer-Verlag**, Índia, out./2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00253-020-10922-3>. Acesso em: 25 out. 2021.

CARVALHO, A. R.; DE MELLO, R. P.; D'ALMEIDA, J. M. **Dinâmica Populacional e Parasitismo de Himenópteros Parasitóides de Chrysomya megacephala (Fabricius) (Diptera: Calliphoridae)**, Rio de Janeiro, RJ, mar. 2005.

DE-GIORGIO, Fabio et al. **A novel method for post-mortem interval estimation based on tissue nano-mechanics**. International Journal of Legal Medicine, Alemanha, p. 1133-1139, mar. 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00414-019-02034-z>. Acesso em: 2 set. 2021.

ESTRADA, A. D.; MAICON D. G.; THYSSEN J. P.; ARÍCIO X LINHARES. Taxa de Desenvolvimento de Chrysomya albiceps (Wiedemann) (Diptera: Calliphoridae) em Dieta Artificial Acrescida de Tecido Animal para Uso Forense. **Ecology, Behavior and Bionomics Neotropical Entomology**, v.38, n.2, p. 203-207, 2009.

FLORES, E.; WOLFF, M. Descripción y clave de los Estadios Inmaduros de las Principales Especies de Calliphoridae (Diptera) de Importancia Forense em Colombia. **Neotropical Entomology**, 38 (3):418-429, 2009.

GABRE, R. M.; F. F. ADHAM; H. CHI. Life table of Chrysomya megacephala (Fabricius) (Diptera: Calliphoridae). **Acta Oecologica**, v. 27, p. 179–183, 2005.

GARRIDO, Rodrigo Grazinoli; Naia, Maria João Teixeira. **Cronotanatognose: a Influência do Clima tropical na determinação do Intervalo post-mortem**, Universidade Católica de Petrópolis, 2014.

GOMES, L.; GOMES, G.; OLIVEIRA, G. H.; SANCHES, R. M.; ZUBEN, V. J. C. Influence of photoperiod on body weight and depth of burrowing in larvae of Chrysomya megacephala (Fabricius) (Diptera, Calliphoridae) and implications for forensic entomology. **Revista Brasileira de Entomologia**, v.50, n.1, p. 76-79, 2006.

GONÇALVES, R.E.M. Entomologia Forense e Cronotanatognose: Insetos de Importância Médico-Legal. **Forensic Journal**, São Paulo, v.3, n.1, p.5-6, março 2014.

GUIMARÃES, J. H.; PRADO, A. P.; LINHARES, A. X. Three newly introduced blowfly species in Southern Brazil (Diptera: Calliphoridae). **Rev Bras Entomol.**, 1978.

KORDSHOULI, R.S. et al. Thermal requirements of immature stages of Chrysomya albiceps (Diptera: Calliphoridae) as a common forensically

important fly. **Journals Elsevier**, Arábia Saudita, p. 1-8, dez./2020. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1355030621000071?dgcid=rss\\_sd\\_all](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1355030621000071?dgcid=rss_sd_all).

LABORATÓRIO DE ESTUDOS DE DÍPTEROS. **Chrysomya putoria**. Disponível em: <http://ledunirio.blogspot.com/2013/08/chrysomya-putoria.html>.

MAIA, S.F. **Criminalística Geral**. Disponível em: [http://tmp.mpce.mp.br/esmp/apresentacoes/l\\_Curso\\_de\\_Investigacao\\_Criminal\\_Homicida/02\\_Criminalistica\\_Geral\\_29\\_11\\_2012.pdf](http://tmp.mpce.mp.br/esmp/apresentacoes/l_Curso_de_Investigacao_Criminal_Homicida/02_Criminalistica_Geral_29_11_2012.pdf). Acesso em: 25 mar. 2021.

MARCONDES C.B. **Terapia larval de lesões de pele causadas por diabetes e outras doenças**. Florianópolis, Ed. UFSC, 2006. 88 p.

MARINHO, C.R.; AZEVEDO, A.C.G.; COELHO V.M.A. Diversidade de Califorídeos (Diptera: Calliphoridae) em área urbana. **Entomologia y Vectores**, Rio de Janeiro, 10:185-199, 2003.

MARTINS, E. **Análise dos processos de decomposição e sucessão ecológica em carcaças de suíno (*Sus scrofa* L.) mortos por disparo de arma de fogo e overdose de cocaína e protocolo de procedimento diante de corpo de delito**. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências. Botucatu: [s.n.], 2009.

OLIVEIRA, M.S.; MELLO, R. P.; QUEIROZ, M. M. C. Morfologia e duração dos instares larvais de *Chrysomya putoria* (Wiedemann) (Diptera, Calliphoridae), em laboratório. **Rev. Bras. entomol.** [online], v.51, n.2, p. 239-245, 2007.

OLIVEIRA-COSTA, Janyra. **Entomologia Forense – Quando os insetos são vestígios**. Campinas: Millennium, 2003.

OLIVEIRA-COSTA, J. **Entomologia Forense: quando os insetos são vestígios**. 3.ed. São Paulo: Editora Millennium, 2013. 502p

PAULA, M. C. *et al.* New method for estimating the post-mortem interval using the chemical composition of different generations of empty puparia : Indoor cases. **New method for estimating the post-mortem interval using the chemical composition of different generations of empty puparia** , Mato Grosso do Sul, dez./2018.

PEREIRA, Caio Tourinho. **Levantamento de dípteros coletados em cadáveres humanos nas ocorrências atendidas pelo Instituto Geral de Perícias de Florianópolis, SC**. Universidade Federal de Santa Catarina. p. 20-21, nov./2021.

PUJOL-LUZ, José Roberto; ARANTES, Luciano Chaves; CONSTANTINO, Reginaldo. **Cem anos da Entomologia Forense no Brasil (1908-2008)**. Universidade de Brasília. Brasília, DF, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbent/v52n4/a01v52n4.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2021.

RUIZ, R.A. **Aspectos da biologia larval de *Chrysomya megacephala* (F.) (Diptera: Calliphoridae)**: curva de crescimento e período de mais rápido desenvolvimento larval. Rio Claro, SP. Nov/2007. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/99561>

SCHEURER, E, et al. Statistical evaluation of time-dependent metabolite concentrations: Estimation of post-mortem intervals based on in situ <sup>1</sup>H-MRS of the brain. **NMR Biomed.**,v.18, n.3, p.163–72, 2005.

SILVA, C. A.; **A entomologia forense na investigação criminal: aplicação e importância.** Conteúdo Jurídico, 2017. Disponível em: <https://conteudojuridico.com.br/consulta/Artigos/48622/a-entomologia-forense-na-investigacao-criminal-aplicacao-e-importancia>. Acesso em: 25 mar. 2021.

SOUZA, Paula Helena dos Santos et.al. A Tanatognose por Observação dos Fenômenos Cadavéricos. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, ano 3, ed. 7, v. 6, p. 28-42, jul. 2018. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/fenomenos-cadavericos> Acesso em: 9 abr. 2021.

WOELFERT, A.J.T. **Introdução à Medicina Legal.** Canoas: ULBRA, 2003.

# ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA DOENÇA DE CHAGAS

## DIAGNOSTIC APPROACH TO CHAGAS DISEASE

Manoela Niero Batista<sup>1</sup>  
Larissa Rodrigues Bosqui<sup>2</sup>

### RESUMO

A doença de Chagas é uma das parasitoses de larga distribuição no continente americano, possui como agente etiológico o protozoário *Trypanosoma cruzi* e como vetor os triatomíneos, popularmente conhecidos como barbeiros. A patologia por ele causada representa um importante problema de saúde pública no Brasil, tornando-se uma doença potencialmente emergente, pois o vetor também é encontrado em áreas não endêmicas, reflexo disso é que a parasitose não somente é propagada pelo vetor, mas também pela migração de pessoas infectadas de forma assintomática. Por ser uma doença negligenciada, a grande maioria dos pacientes chagásicos tem acesso limitado a esse assunto. Visando não apenas informar as características básicas essenciais, mas tratando de maneira mais específica suas diferentes modalidades diagnósticas (exames parasitológicos diretos, método de Strout, sorologias, ELISA, IFA, PCR, entre outros), tem como perspectiva promover o controle da doença sendo necessário para isso a prevenção de sua ocorrência ou se não possível prevenir o diagnóstico eficaz e correto de forma precoce, para uma resolução assertiva da doença.

**Palavras chaves:** *Trypanosoma cruzi*; diagnóstico; doença de Chagas; triatomíneos.

### ABSTRACT

Chagas disease is one of the most widely distributed parasitic diseases in the American continent. Its etiological agent is the protozoan *Trypanosoma cruzi* and triatomines, popularly known as barbers, are its vectors. This pathological condition represents an important public health problem in Brazil, the infection has become a potential emerging disease, as the vector is found in non-endemic areas, reflecting that the parasitosis is not only propagated by the vector, but also by migration of asymptomatic infected people. As it is a neglected disease, the vast majority of chagasic patients have limited access to this subject. Aiming not only to inform the essential basic characteristics, but to deal more specifically with its different diagnostic modalities (direct parasitological tests, Strout method, serology, ELISA, IFA, PCR, among others), the perspective is to promote the control of the disease, being necessary for this to prevent its occurrence or, if not possible to prevent, diagnose it effectively and correct as early as possible for an assertive resolution of the disease.

**Keywords:** *Trypanosoma cruzi*; diagnosis; Chagas disease; triatomines.

<sup>1</sup> Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil). E-mail: manoelianierob@gmail.com

<sup>2</sup> Docente e Orientadora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil). E-mail: larissa.bosqui@unifil.br



## 1 INTRODUÇÃO

O controle de grandes endemias como a doença de Chagas (DC) ainda é um dos maiores desafios da Saúde Pública. Apesar de intensas pesquisas a respeito dos aspectos biomédicos da doença, poucas informações sobre os seus conhecimentos essenciais têm sido geradas e levadas para a população, principalmente sobre os diferentes diagnósticos aplicados a cada fase da doença e suas particularidades (BERN et al., 2019).

O diagnóstico precoce da infecção é crucial em casos de qualquer infecção aguda, porque permite o tratamento imediato e oportuno, reduzindo a morbimortalidade de apresentações clínicas graves de DC e progressão para infecções crônicas sintomáticas. No entanto, os métodos parasitológicos tradicionais atualmente usados apresentam baixo desempenho (ABRAS et al., 2018).

A observação por microscopia é altamente dependente do operador e de baixa sensibilidade, a hemocultura e os xenodiagnósticos são métodos complicados que podem levar vários meses antes que um resultado possa ser relatado, os testes sorológicos para infecção por *T. cruzi* nem sempre são aplicáveis; para sorodiagnóstico de bebês nascidos de mães soropositivas é necessário esperar até pelo menos oito meses de idade e em pacientes com DC gravemente imunocomprometidos resultados falsos soronegativos podem ser obtidos. Contudo, técnicas de biologia molecular, especialmente a reação em cadeia da polimerase (PCR), tem sido proposta por apresentar alta sensibilidade em comparação com as técnicas parasitológicas clássicas (ABRAS et al., 2018).

A desinformação é agravada pelo desinteresse e falta de participação comunitária, justificado por se tratar de uma enfermidade cujos efeitos e sintomas, em geral, não são notados de imediato. Uma identificação tardia aumentará a expansão da doença, por isso deve-se promover o direcionamento estratégico de tais conhecimentos essenciais, com o objetivo de provocar suspeitas da doença pela comunidade, pois se não existir suspeita, não existirá diagnóstico e, por conseguinte não haverá tratamentos adequados (NUNES et al., 2013). O rastreamento da doença de Chagas e o diagnóstico precoce são custo-efetivos, no entanto, um grande número de pacientes em países endêmicos e não endêmicos ainda são diagnosticados tardiamente ou não são diagnosticados. Portanto, há uma necessidade de estabelecer uma estratégia diagnóstica eficiente para lidar com a infecção (ABRAS et al., 2018).

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica descritiva, realizada entre o período de 2010 e 2021. As buscas foram obtidas a partir de periódicos das bases de dados como PubMed, Scielo e Google Acadêmico. As palavras-chave utilizadas foram: *Trypanossoma cruzi*; diagnóstico, doença de Chagas; triatomíneos.

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Transmissão

A forma básica de transmissão da doença de Chagas (DC) corresponde à transmissão pelo protozoário, *Trypanosoma cruzi*, que ocorre quando as fezes do vetor (triatomíneo) infectado, durante seu repasto sanguíneo, entram no local da picada ou nas membranas mucosas de um hospedeiro mamífero (DIAS; AMATO NETO; LUNA, 2011; BERN et al., 2019). Entretanto, existem outras formas de transmissão denominadas de secundárias, a exemplo da infecção por transplante de órgãos, transfusão de hemocomponentes, transmissão congênita, exposição ocupacional e consumo de alimentos ou bebidas contaminadas pelo vetor ou fezes do vetor (MAGALHÃES-SANTOS, 2014; BERN et al., 2019).

### 3.2 Manifestações clínicas e complicações

A doença de Chagas se apresenta classicamente em uma fase aguda ou inicial, seguida por uma fase crônica que pode ser categorizada em formas indeterminadas, cardíacas ou digestivas com diferentes manifestações clínicas (PEDRA et al., 2011; MAGALHÃES-SANTOS, 2014; NUNES, 2013). A fase aguda da doença é caracterizada pela proliferação do parasito na corrente sanguínea e sua disseminação pelo sangue ou vasos linfáticos, afeta muitos tipos celulares, principalmente fibras musculares cardíacas, resultando no recrutamento de células inflamatórias em grande intensidade, sem, haver manifestações clínicas evidentes.

Em casos de sintomas, esses são: febre, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia e os sinais característicos o edema bpalpebral ou unilateral

(Sinal de Romaña-Mazza) e o chagoma de inoculação (PEDRA et al.,2011; MAGALHÃES-SANTOS, 2014; NUNES, 2013).

A fase crônica é caracterizada em três formas distintas. A primeira é a forma indeterminada onde não se observam alterações cardíacas. A segunda é a forma cardíaca, quando sintomas cardíacos surgem com destruição progressiva de cardiomiócitos, acúmulo de colágeno intersticial e dano ao sistema de condução cardíaco. A cardiopatia chagásica ocorre em um padrão segmentar e pode apresentar alterações que incluem cardiomiopatia dilatada, fenômenos tromboembólicos e arritmias que podem levar à morte súbita. A terceira forma é a crônica digestiva, quando o paciente apresenta alterações ao longo do trato digestório, com consequentes alterações na sua motilidade e morfologia, sendo o megaesôfago e o megacólon as manifestações mais comumente observadas (MAGALHÃES-SANTOS, 2014; SANTOS; FALCÃO, 2020).

### 3.3 Diagnósticos da fase aguda e crônica

O exame parasitológico é o mais indicado na fase aguda, este critério é definido pela presença de formas tripomastigotas de *T. cruzi*. Os tripomastigotas são encontrados nos fluidos durante o estágio agudo (como no líquido cefalorraquidiano ou em esfregaços sanguíneos), quando os níveis de parasitemia estão altos. Os tripomastigotas são extracelulares e apresentam cinetoplasto na extremidade oposta à da presença do flagelo, membrana ondulante que corre em uma das faces do parasita e núcleo central (GUARNER, 2019). Existem dois principais métodos para detectar os tripomastigotas: um esfregaço da camada leucocitária ou o método de Strout. No método de Strout, a amostra é obtida sem anticoagulante, podendo coagular o sangue. Com o intuito de remover eritrócitos não presentes no coágulo, ocorre a centrifugação da amostra. Obtém-se o soro proveniente da interface e ocorre a centrifugação novamente para concentrar os parasitas, que vão estar presentes em um esfregaço manchado do pellet (GUARNER, 2019).

Recomenda-se a realização simultânea de diferentes modalidades de exames parasitológicos diretos - pesquisa a fresco de tripanossomatídeos, métodos de concentração ou lâmina corada de gota espessa ou de esfregaço. Quando os resultados do exame a fresco e de concentração forem negativos na primeira coleta, devem ser realizadas novas coletas até a confirmação do caso e/ou desaparecimento

dos sintomas da fase aguda, ou ainda confirmação de outra hipótese diagnóstica (DIAS, 2016).

Nos casos em que não se identifica o parasito na pesquisa direta, a verificação da presença de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgM no sangue periférico é considerada sugestiva da fase aguda, quando associada ao contexto epidemiológico e manifestações clínicas. A soroconversão para infecção por *T. cruzi* é definida pela presença de uma primeira amostra de soro não reagente para anticorpos anti-*T. cruzi*, associada a uma segunda amostra reagente (coletada 2 a 4 semanas após), com base em um ensaio que inclua ambas as amostras simultaneamente (DIAS, 2016).

Na fase crônica, o diagnóstico é essencialmente sorológico, pois os parasitas já infectam as células e se transformaram em amastigotas. Devido à parasitemia subpatente nessa fase da doença de Chagas, o método de escolha mais adequado é pela presença de anticorpos IgG contra antígenos *T. cruzi*. A detecção desse anticorpo precisa ser confirmada por pelo menos dois métodos sorológicos diferentes (geralmente ensaio de imunoabsorção enzimática, imunofluorescência indireta ou hemaglutinação indireta), pois um teste sorológico sozinho não é sensível o suficiente (GUARNER, 2019; RASSI JR et al., 2010). Além de necessitar de dois testes sorológicos diferentes, é recomendado que um deles seja de elevada sensibilidade em conjunto com outro de alta especificidade ou com princípios/métodos distintos entre si ou mesmo que possuam diferentes preparações antigênicas (DIAS, 2016).

Os métodos parasitológicos de enriquecimento/multiplicação, hemocultura e xenodiagnóstico apresentam comprovadamente baixa sensibilidade, o que implica a ausência de valor diagnóstico quando o resultado for negativo. Quando apresentam resultados positivos, possuem utilidade principalmente no controle do tratamento específico ou nos casos não usuais, quando a sorologia apresenta resultados inconclusivos (DIAS, 2016).

O diagnóstico sorológico para doença de Chagas costuma ser difícil de interpretar, mesmo sendo amplamente usado atualmente, especialmente na fase crônica. O diagnóstico sorológico possui algumas desvantagens: a persistência de resultados positivos em pacientes cronicamente infectados por anos após o tratamento, a possibilidade de reações cruzadas com outros tripanossomatídeos como *Trypanosoma rangeli* ou *Leishmania spp.* e a transmissão de anticorpos passivos da mãe para o recém-nascido (ABRAS et al., 2018).

Técnicas de biologia molecular, especialmente a PCR (reação em cadeia da polimerase), com sua alta sensibilidade em comparação com as técnicas parasitológicas clássicas, têm sido proposta como ferramenta útil para o diagnóstico da infecção por *T. cruzi*, pois um resultado de PCR positivo confirma a presença do DNA do parasita, o que não ocorre no teste de sorologia. Sendo também uma ótima opção para o diagnóstico precoce de casos congênitos. Contudo sua realização é complexa e seu resultado não é imediato, possui alto custo e demanda de tecnologias de ponta (ABRAS et al., 2018).

### 3.4 Diagnósticos da infecção durante a gravidez e congênita

A detecção da infecção durante a gravidez é principalmente realizada por meio de dois testes sorológicos convencionais: o ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática) e o IFA (ensaio de imunofluorescência indireta). Para mulheres grávidas que entram em maternidades para parto sem sorodiagnóstico prévio é fundamental os métodos de diagnóstico rápido (imunocromatográficos, imunodot ou imunofiltração). Esses testes de triagem são realizados rapidamente, mas não foram validados em larga escala e precisam ser confirmados com testes sorológicos padrão (CARLIER et al., 2011).

O diagnóstico para os neonatos pode ser realizado no microscópico, a partir da detecção de parasitas vivos no sangue do cordão umbilical ou sangue venoso do recém-nascido. As técnicas parasitológicas que concentram os parasitas por centrifugação podem ser realizadas por tubos capilares ou Eppendorf tubos. Esses testes oferecem um diagnóstico rápido e definitivo, além de possuírem elevada sensibilidade e necessitarem de uma pequena quantidade de sangue. A técnica mais indicada e utilizada nesse caso é o microhematócrito (RASSI JR et al., 2010; CARLIER et al., 2011).

Se o teste não for feito no início da vida ou se até mesmo os resultados forem repetidamente negativos, detecção de infecção congênita deve ser testada novamente entre o 6 e 9 meses de idade (preferencialmente bebês com idade maior que 8 meses, devido a ausência de anticorpos maternos nessa faixa etária). Dessa vez é realizada pela detecção de anticorpos específicos para *T. cruzi* por meio de testes sorológicos (RASSI JR et al., 2010; CARLIER et al., 2011).

Mas existem outras alternativas, como os ensaios baseados na amplificação do DNA do *T. cruzi* por PCR, apresentando uma grande sensibilidade e especificidade, particularmente útil para a detecção da infecção quando os agentes infecciosos estão em baixos títulos, (na sorologia muitas vezes passam despercebidos). O método baseia-se em PCRs em tempo real direcionando minicírculos de DNA de satélite (SatDNA) ou cinetoplasto (kDNA) (FLORES-CHAVEZ et al., 2021).

### 3.5 Tratamento

No Brasil o tratamento disponível é baseado apenas no nitroimidazol ou benzonidazol, fármaco lançado na década de 1970 que apresenta atividade principalmente na fase aguda da doença, com mecanismo de ação proposto de realizar a ligação covalente entre seus intermediários após nitroredução com componentes celulares do parasito. Além disso, é capaz de melhorar a fagocitose e inibir a NADH-fumarato-redutase do *T. cruzi*, aumentando sua morte (RIBEIRO, 2017; SANTOS; FALCÃO, 2020). O tratamento da DC na fase aguda e na fase crônica recente tem comprovada eficácia, ao passo que na fase crônica tardia os resultados não são muito animadores. Então, deve-se analisar se o paciente se beneficia ou não na evolução da doença com o tratamento proposto. Ou seja, é possível tratar todas as formas analisando individualmente cada caso e levando em consideração o risco-benefício (PEDRA et al., 2011; SANTOS; FALCÃO, 2020).

### 3.6 Profilaxia

O controle do vetor ainda é a principal intervenção preventiva contra a doença em países endêmicos. A sua incidência está diretamente relacionada às condições habitacionais (casas de pau-a-pique, por exemplo). Cuidados com a conservação das casas, aplicação sistemática de inseticidas, utilização de mosquiteiros ou telas metálicas em portas e janelas e medidas de proteção individual, como por exemplo: repelentes e roupas de mangas longas são algumas das medidas preventivas que devem ser adotadas, principalmente em ambientes rurais (SILVEIRA, 2011; CHAO et al., 2020).

Também é necessário informar a comunidade sobre como agir quando moradores encontram triatomíneos (o barbeiro) no domicílio. Não se deve esmagar, apertar, bater ou danificar o inseto, deve-se proteger a mão com luva ou saco plástico e acondicionar os insetos em recipientes plásticos, com tampa de rosca para evitar a fuga. Por fim, é dever do governo intensificar ações de vigilância sanitária e inspeção, em todas as etapas da cadeia de produção de alimentos suscetíveis à contaminação (SILVEIRA, 2011).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos são os métodos de diagnóstico da doença de Chagas, sejam eles apropriados para fase aguda ou crônica; conhecendo como identificar essa parasitose é possível tomar medidas para lidar com a mesma, ou seja, quanto mais precoce for o diagnóstico maiores serão as chances e as possibilidades para um tratamento bem sucedido. Além desse conhecimento também provocar uma maior atenção na luta contra a afecção dessa doença e seus vetores, por consequência causando maior vigilância e hábitos profiláticos diários, dando destaque para uma população que melhor compreende sua realidade.

Contudo, apesar da gama de diagnósticos já conhecidos e utilizados, o problema relacionado a eles é o custo-benefício, pois os métodos mais precisos em seus resultados são em sua maioria os mais dispendiosos, dificultando seu acesso por grande parte da população.

#### REFERÊNCIAS

ABRAS, Alba; BALLART, Cristina; LLOVET, Teresa; ROIG, Carme; GUTIÉRREZ, Cristina; TEBAR, Silvia; BERENGUER, Peres; PINAZO, María-Jesus; POSADA, Elizabeth; GASCÓN, Joaquim; SCHIJMAN, Alejandro G.; GÁLLEGO, Montserrat; MUÑOZ, Carmen. Introducing automation to the molecular diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection: A comparative study of sample treatments, DNA extraction methods and real-time PCR assays. **PLOS ONE**, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195738>. Acesso em: 30 out. 2021.

BERN, Caryn; MESSENGER, Louisa A.; WHITMAN, Jeffrey D.; MAGUIRE, James H. Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. **ASM Journals. Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 1, 2019. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00023-19>. Acesso em: 30 out. 2021.

CARLIER, Yves; TORRINO, Faustino; SOSA-ESTANI, Sergio; RUSSOMANDO, Graciela; LUQUETTI, Alejandro; FREILIJ, Hector; ALBAJAR VINAS, Pedro. Congenital Chagas Disease: Recommendations for Diagnosis, Treatment and Control of Newborns, Siblings and Pregnant Women. *PLoS Negl Trop Dis* 5(10): e1250. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001250>. **PLOS**, 2011. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001250>. Acesso em: 19 out. 2021.

CHAO, Chen; LEONE, José L.; VIGLIANO, Carlos A. Chagas disease: Historic perspective. **ScienceDirect**, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443920300284?via%3Dihub#>. Acesso em: 30 out. 2021.

DIAS, João Carlos Pinto et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Projeto financiado pela Unidade Técnica de Vigilância das Doenças de Transmissão Vetorial, Secretaria de Vigilância em Saúde, **Ministério da Saúde do Brasil, Brasília-DF. Epidemiologia e Serviços de Saúde** [online], v. 25, n. spe., p. 7-86, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000500002>.

DIAS, João Carlos Pinto; AMATO NETO, Vicente; LUNA, Exedito José de Albuquerque. Mecanismos alternativos de transmissão do Trypanosoma cruzi no Brasil e sugestões para sua prevenção. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba**, v.44, n.3, p.375-379, jun. 2011. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822011000300022&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000300022&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 22 set. 2021. Epub 27-maio-2011.

FLORES-CHAVEZ, Maria D.; ABRAS, Alba; BALLART, Cristina; PEREZ, Ismael Ibañez; PEREZ-GORDILLO, Pilar; GÁLLEGO, Montserrat; MUÑOZ, Carmen; MOURE, Zaira; IGUAL, Elena Sulleiro; NIETO, Javier; DIEZ, Emilia García; CRUZ, Israel; PICADO, Albert. Evaluation of the Performance of the Loopamp Trypanosoma cruzi Detection Kit for the Diagnosis of Chagas Disease in an Area Where It Is Not Endemic, Spain. **ASM Journals Journal of Clinical Microbiology**, v. 59, n. 5, 2021. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.01860-20>. Acesso em: 30 out. 2021.

GUARNER, Jeannette. Chagas disease as example of a reemerging parasite, Seminars in Diagnostic Pathology, **Sciencedirect**, v 36, n 3, 2019, p 164-169, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0740257019300401>. Acesso em: 18 out. 2021.

MAGALHÃES-SANTOS, Isis Fernandes. TRANSMISSÃO ORAL DA DOENÇA DE CHAGAS: BREVE REVISÃO. **Revista de ciências Médicas e Biológicas**, 2014. Disponível em: <https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/10034>. Acesso em: 21 set. 2021.

NUNES, Maria Carmo Pereira; DONES, Wistremundo; MORILLO, Carlos A.; ENCINA, Juan Justiniano; RIBEIRO, Antônio Luiz. Chagas Disease: An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. **ScienceDirect**, 2013. Disponível em:



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971302250X?via%3Dihub#>  
Acesso em: 30 out. 2021.

PEDRA, R., DE OLIVEIRA, R., PRESTES BEYRODT, C., & FRANÇA, H. (2011). Desafio em saúde pública: tratamento etiológico da doença de Chagas na fase crônica. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, 2011. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/3404>. Acesso em: 20 set. 2021.

RASSI JR, Anis; RASSI, Anis; MARIN-NETO, José Antonio. Chagas disease. Volume 375, ISSUE 9723, P1388-1402. **The Lancet**, 2010. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60061-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60061-X/fulltext). Acesso em: 19 out. 2021.

RIBEIRO, Vanessa Aparecida Oliveira. Tratamento farmacológico da Doença de Chagas e suas perspectivas. 2017. 59 f., il. **Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) Universidade de Brasília**, Brasília, 2017. Disponível em: <https://bdm.unb.br/handle/10483/17566>. Acesso em: 21 set. 2021.

SANTOS, Érico; FALCÃO, Luiz Menezes. Chagas cardiomyopathy and heart failure: From epidemiology to treatment. **ScienceDirect**, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255120302067?via%3Dihub>. Acesso em: 30 out. 2021.

SILVEIRA, Antônio Carlos; PIMENTA JUNIOR, Fabiano. A inserção institucional do controle da doença de Chagas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba**, v.44, supl.2, p.19-24, 2011. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822011000800004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000800004&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 22 set. 2021.

# METILFENIDATO E O SEU PAPEL NO APRIMORAMENTO COGNITIVO

## METHYLPHENIDATE AND ITS ROLE IN COGNITIVE IMPROVEMENT

Mariana Walichek Lima<sup>1</sup>

Milene Leivas Vieira<sup>2</sup>

### RESUMO

O metilfenidato é um psicoestimulante que está sendo usado cada vez mais para a prática do aprimoramento cognitivo farmacológico (ACF). Esse fármaco age nas fendas sinápticas do cérebro inibindo a recaptação de dopamina e noradrenalina, mantendo esses neurotransmissores por mais tempo na fenda sináptica. Isso prolonga o efeito desses estimulantes mantendo um maior tempo de concentração e motivação. Devido aos benefícios que o MPH pode proporcionar, pessoas saudáveis têm feito o uso do fármaco para alcançar o aprimoramento cognitivo. Este trabalho tem como objetivo reunir informações que comprovem a eficácia do MPH para o aprimoramento cognitivo e verificar se há relatos de efeitos adversos do uso do MPH a curto e longo prazo. Foi realizada uma busca retrospectiva nos portais eletrônicos de artigos Pubmed, Google acadêmico e SciELO, com os descritores metilfenidato e aprimoramento cognitivo. Com os dados obtidos, conclui-se que o MPH é capaz de proporcionar o aprimoramento cognitivo em alguns pontos, como melhora do estado de alerta, da função inibitória cerebral, capacidade de planejamento mais rápido, entre outros. O efeito e ação variam para cada indivíduo sob influência de outros fatores externos. Os efeitos adversos mostram que essa prática pode causar efeitos como cefaléia, perda de apetite, até grandes complicações mais graves, como problemas hepáticos, taquicardias, dependência medicamentosa.

**Palavras-chave:** metilfenidato; aprimoramento cognitivo; psicoestimulantes.

### ABSTRACT

Methylphenidate is a psychostimulant that is increasingly being used for the practice of pharmacological cognitive enhancement (ACF). This drug acts on the synaptic clefts of the brain, inhibiting the reuptake of dopamine and norepinephrine, keeping these neurotransmitters longer in the synaptic cleft. This prolongs the effect of these stimulants maintaining a longer time of concentration and motivation. Due to the benefits that MPH can provide, healthy people have been using the drug to achieve cognitive improvement. This work aims to gather information that proves the effectiveness of MPH for cognitive improvement and to verify if there are reports of adverse effects of the use of MPH in the short and long term. A retrospective search was carried out in the electronic portals of Pubmed, Academic Google and SciELO articles, with the descriptors methylphenidate and cognitive enhancement. With the data obtained, it is concluded that the MPH is able to provide cognitive improvement

<sup>1</sup> Discente do Curso de Biomedicina da Unifil. E-mail: marywali@edu.unifil.br

<sup>2</sup> Docente do Centro Universitário Filadélfia – Unifil. E-mail: milene.vieira@unifil.br

in some points, such as improved alertness, brain inhibitory function, faster planning capacity, among others. The effect and action varies for each individual under the influence of other external factors. Adverse effects show that this practice can cause effects such as headache, loss of appetite, and even more serious complications, such as liver problems, tachycardia, drug dependence.

**Keywords:** methylphenidate; cognitive enhancement; psychostimulants.

## 1 INTRODUÇÃO

161

O Metilfenidato (MPH) é um psicoestimulante derivado da benzilpiperidina e da fenetilamina que tem estrutura relacionada com as anfetaminas. Age no sistema nervoso central (SNC) principalmente sobre a atividade mental, sendo mais ativo no córtex pré-frontal (CPF) e parietal, essas regiões estão relacionadas com atenção, memória e julgamento da percepção temporal (COSTA, 2016; FARIAS, 2018). O MPH se liga aos transportadores da dopamina e noradrenalina bloqueando-os, aumentando assim a concentração dessas catecolaminas na fenda sináptica e seu tempo de ação (FARDIN; PILOTO, 2015).

A indicação terapêutica do MPH é para controle do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), um distúrbio neuropsiquiátrico muito comum na infância e na adolescência, caracterizado por desatenção, impulsividade e hiperatividade, que causa prejuízo na vida educacional e profissional, além de estar relacionado com outras desordens psiquiátricas. O MPH tem potencial estimulante, o que resulta em melhora na concentração, coordenação motora e controle dos impulsos, melhorando o dia-a-dia de muitos pacientes, principalmente crianças em rotina escolar (SALVIANO, 2015; SCHERER, 2010).

Baseado nos efeitos farmacológicos do MPH e com objetivo de conseguir manter todas as tarefas diárias, estudantes saudáveis têm usado esse medicamento com a intenção de alcançar a potencialização cerebral, mesmo em uso não-terapêutico (FARDIN; PILOTO, 2015; FARIAS, 2018; SCHERER, 2010).

A medicalização é um processo capaz de transformar sensações físicas e psicológicas normais, em sintomas de doenças. Tem sido um comportamento comum na sociedade moderna e em constante crescimento a administração de medicamentos de forma descontrolada buscando alcançar alívio de sensações que, teoricamente, são descritas nos padrões de normalidade (TRIGUEIRO; LEME, 2020). Problemas

como cansaço e dificuldades do cotidiano trazem reflexos à população, fazendo com que busquem soluções rápidas e práticas, como o uso de medicamentos (MONTEIRO et al., 2017).

A medicalização tem sido utilizada como aprimoramento ou melhoramento cognitivo, também chamado Doping Intelectual, no qual intervenções são feitas com substâncias psicoativas, lícitas e ilícitas para melhoria do desempenho educacional e profissional (MONTEIRO et al., 2017; TRIGUEIRO; LEME, 2020). Estudos mostram que estudantes que fazem o uso de estimulantes, pela necessidade de estudar, para melhora da concentração e melhorar o estado de alerta (FARDIN; PILOTO, 2015). Universitários e vestibulandos representam dois dos grupos de indivíduos que fazem o uso de estimulante com o objetivo de melhorar o desempenho cognitivo, que têm feito o uso indiscriminado de medicamentos com capacidade estimulatória ao sistema nervoso central (TRIGUEIRO; LEME, 2020).

O MPH é um medicamento procurado nesta categoria pois entre seus benefícios encontra-se a diminuição da inquietação motora, melhora na concentração e causa uma sensação de ânimo. Não há evidências que o uso do MPH tenha efeito sobre a capacidade de memória e aprendizado do indivíduo (BRANT; CARVALHO, 2012; CHEFFER et al., 2018; MOURA, 2017). O uso deste medicamento, por pessoas saudáveis, é questionado devido a ausência de embasamento científico e falta de estudos que comprovem sua eficácia em casos de uso não-terapêutico. Com isso, esse trabalho tem como objetivo reunir informações que comprovem a eficácia do MPH para o aprimoramento cognitivo e verificar se há relatos de efeitos adversos do uso do MPH a curto e longo prazo.

## **2 METODOLOGIA**

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica feita através de livros e buscas de artigos científicos. Para a busca dos artigos foram utilizadas as bases de dados eletrônico internacional e nacional, como MEDLINE, PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online), e Google Acadêmico. A pesquisa foi realizada no segundo semestre de 2020 e no primeiro semestre de 2021, as palavras-chave utilizadas na busca dos trabalhos foram: metilfenidato, TDAH, aprimoramento cognitivo, efeitos colaterais, medicalização e indivíduos saudáveis.

Os critérios de inclusão foram artigos em idiomas português, inglês e espanhol que abordassem o efeito do MPH em relação ao aprimoramento cognitivo em pessoas saudáveis e com TDAH, desde crianças até adultos. Também artigos de pesquisas e experimentos em animais. Os artigos pesquisados e usados nesta revisão estavam disponíveis na íntegra e para consulta gratuita. Foram incluídos apenas artigos de 2010 em diante.

Os critérios de exclusão foram artigos que não estavam disponíveis na íntegra e que não faziam correlação com o efeito do MPH no aprimoramento cognitivo e artigos relacionados a indivíduos com doenças associadas, exceto o TDAH.

### **3 DESENVOLVIMENTO**

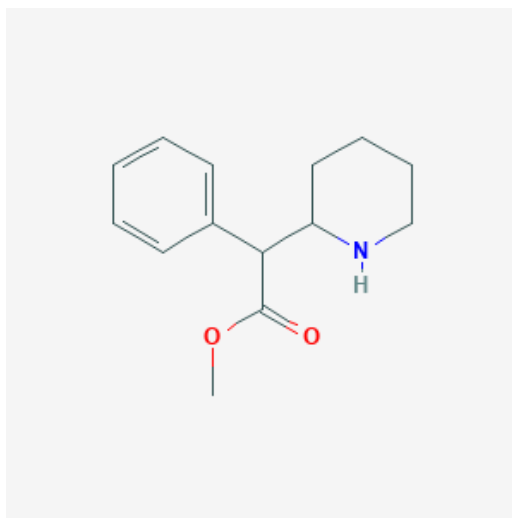
#### **CLORIDRATO DE METILFENIDATO**

O cloridrato de metilfenidato (MPH) é uma substância base para a fabricação de fármacos utilizados, principalmente, para tratamento de TDAH (transtorno de déficit de atenção e hiperatividade), de narcolepsia e tem sido usado para melhor desempenho intelectual em indivíduos saudáveis (MACHADO; TOMA, 2016; SIGNOR; SANTANA, 2016).

O MPH foi sintetizado na Suíça em torno de 1944, devido a uma pesquisa que tinha como objetivo encontrar um fármaco que tivesse menos efeitos colaterais que a benzedrina. A benzedrina tinha como função aliviar a congestão nasal e a asma, mas ao longo do tempo descobriram outros efeitos como melhora na narcolepsia, estado de alerta entre outros. O MPH passou a ser comercializado em 1954, após ser patenteado, como um psicoestimulante leve. A sua comercialização no Brasil começou em 1998 e seu consumo tem aumentado consideravelmente; segundo nota técnica o consumo de Ritalina aumentou 180% de 2009 para 2013. (COSTA, 2017; MELO, et al., 2020; SIGNOR; SANTANA, 2016).

O MPH é derivado do grupo de anfetaminas, especificamente da benzilpiperidina e fenetilamina, tendo nome químico de metil 2-fenil-2-(2-piperidil) acetato e a fórmula química é  $C_{14}H_{19}NO_2$  (COSTA, 2016; FARDIN; PILOTO, 2015; MELO et al., 2020).

**Figura 1** - fórmula estrutural do metilfenidato



**Fonte:** Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methylphenidate#section=Top>

No Brasil, o MPH é comercializado em 3 tipos de formulações, sendo: RITALINA® que tem uma liberação rápida no organismo, sendo necessário a administração de 2 a 3 doses por dia; a RITALINA LA®, que tem uma liberação controlada e CONCERTA® que, no organismo, tem liberação lenta, sendo necessário apenas 1 dose do medicamento por dia. A administração do MPH é feita por via oral, mas alguns pacientes relataram a administração por via intranasal e em, principalmente, casos de uso abusivo, a administração por via intravenosa. (BUSARDÒ et al. 2016; SALVIANO, 2015).

O mecanismo de ação do MPH ainda não é totalmente compreendido, mas acredita-se que ele possui o mecanismo similar ao das anfetaminas (FARDIN; PILOTO, 2015), é um fármaco lipossolúvel, sendo assim ele tem facilidade em atravessar a barreira hematoencefálica (SCHERER, 2010). Sabe-se que ele atua na fenda sináptica inibindo transportadores da dopamina (SLC6A3) e da norepinefrina (SLC6A2), reduzindo a recaptção da dopamina (DA) e da norepinefrina (NE); com isso, tem maior disponibilidade de DA e NE na fenda sináptica do córtex pré frontal. Isso promove uma melhoria nas funções como a memória de trabalho, já que são moduladores de aprendizagem e motivação. (BERKE, 2018; FARIAS, 2018; SCHERER, 2010; STEVES et al, 2019; MELO et al., 2020). O MPH também exerce ação excitatória nos neurônios do córtex pré-frontal devido a uma ativação indireta dos receptores alfa-2-adrenoceptores e D1 (BUSARDÒ et al. 2016). Um estudo em ratos mostrou que o MPH é capaz de aumentar a concentração de DA em regiões de

recompensa, principalmente na área tegmental ventral (VTA) que fica no mesencéfalo, uma região do cérebro composta por neurônios dopaminérgicos e GABAérgicos (ácido gama-aminobutírico) e no núcleo accumbens (NAc), região onde a dopamina também é liberada. Essas regiões também respondem a outros estimulantes com potencial de uso abusivo, como a cocaína e outras anfetaminas (COOPER et al. 2017; NAVRATILOVA et al., 2016; SALVIANO, 2015).

Após a ingestão, o MPH é absorvido no trato gastrointestinal, porém devido ao longo processo de metabolização, a biodisponibilidade dele é abaixo de 30% , tendo meia-vida de 2 a 6 horas após a liberação, exceto nos fármacos de liberação prolongada (FARDIN; PILOTO, 2015; FARIAS, 2018). No fígado o MPH sofre metabolismo enantiosseletivo; a enzima CES1 (carboxilesterase) metaboliza o MPH, através de uma clivagem seletiva da ligação éster metílico do l-MPH tendo como resultado o ácido ritalínico, essa modificação é importante para que ocorra a hidrólise do l-enantiômero de MPH em d-enantiômero de MPH, pois o d-MPH é capaz de se ligar a DA, enquanto o l-MPH não consegue fazer esta ligação (BUSARDÒ et al. 2016; COSTA, 2016; SCHERER, 2010; STEVES et al, 2019). Segundo Costa (2016), cerca de 80% do MPH é excretado na urina em um período de 48 horas.

## **METILFENIDATO E O APRIMORAMENTO COGNITIVO**

O uso de medicamentos para aprimoramento cognitivo ou de forma “off-label” (uso de medicações em que o médico acredita ser eficiente para o paciente, mesmo não havendo comprovações) vem aumentando nos últimos anos. (CARVALHO, 2016; FORLINI; RACINE, 2009; TRIGUEIRO; LEME, 2020). Essas práticas têm causado preocupações éticas devido ao risco de um descontrole e o uso abusivo de fármacos, tornando um grande problema de saúde pública. É possível dividir as substâncias usadas com o intuito de aprimoramento cognitivo como: substâncias sem necessidade de receita médica, que são bebidas energéticas, cafeína, etc; fármacos usados de forma terapêutica, como o MPH e anfetaminas; e drogas usadas de forma ilícita, que são as metanfetaminas e ecstasy. O aprimoramento cognitivo farmacológico (ACF) vem sendo um assunto discutido mundialmente, devido ao aumento acentuado na população. Uma questão que está sendo levantada é sobre a possibilidade de indivíduos que fazem o uso de estimulantes já apresentarem anteriormente algum

déficit neuropsicológico (BUSARDÒ et al. 2016; COSTA, 2016; FORLINI; RACINE, 2009; LINSSEN; AMW et al., 2014; MAIER et al. 2015).

O MPH está sendo utilizado mundialmente, com uso não-terapêutico, por estudantes universitários, trabalhadores e jogadores com o intuito de melhorar a concentração, o desempenho, a memória, a agilidade e aumentar o estado de vigília. O uso do MPH de forma não terapêutica tem sido maior do que para uso terapêutico, isso porque está cada vez maior a busca por psicoestimulantes capazes de potencializar o desempenho intelectual dos indivíduos. O fato dessa prática estar crescendo é que para conseguir o acesso à substância, pacientes forjam sintomas de TDAH, já que seu diagnóstico é feito por análise e exames clínicos. Outras formas que tem contribuído para o uso abusivo do MPH é o compartilhamento do fármaco entre amigos, indicação de colegas e professores e a compra ilegal (COSTA, 2016; FORLINI; RACINE, 2009 TRIGUEIRO; LEME, 2020).

Um estudo feito por MAIER, et al. (2015), avaliou 25 participantes que não estavam fazendo o uso de MPH para ACF no momento do teste, mas que haviam feito nos últimos 6 meses. Foram descartados participantes que fizeram o uso atual ou anterior de substâncias ilícitas, pessoas com transtornos médicos, entre outros. O objetivo era avaliar esses participantes em relação aos controles, indivíduos que nunca haviam feito o uso de estimulantes. Avaliaram as funções cognitivas, a cognição social, personalidade e interação através de testes específicos. Entre os testes, havia o teste de vocabulário de múltipla escolha, testes de Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, teste de empatia multifacetada, e alguns outros. Como resultados obtidos, os indivíduos que faziam o uso de ACF apresentaram mais sintomas de TDAH do que os indivíduos controles. O estudo apresentou que 5 usuários de ACF preencheram os critérios para diagnóstico de TDAH, sem antes ter sido diagnosticados. Nos resultados, não houve diferença significativa entre os domínios cognitivos dos usuários de ACF em relação aos controles, mas houve melhor desempenho nas funções executivas dos usuários de ACF. Em relação a busca por novidades, os usuários de ACF mostraram níveis mais altos, já em relação a recompensa emocional, apresentaram níveis mais baixos de dependência; os usuários de ACF também apresentaram maior impulsividade, traços negativos de personalidade e se mostraram mais anti-sociais. O estudo relatou ser improvável o melhoramento cognitivo ter sido devido ao uso de MPH no ACF, mas que o MPH traz melhora nos sintomas de TDAH, sendo assim, é possível considerar



que o MPH age controlando o impulso, auxiliando o estudante a começar e manter os estudos e não que ele cause uma melhora cognitiva. O estudo concluiu que o MPH pode causar melhora em um domínio cognitivo, mas como consequência causar deficiência de outros domínios. O autor relata que até o momento ainda não foram descritas consequências neurobiológicas, cognitivas e psicopatológicas pelo uso de MPH como ACF a longo prazo, porém o ACF pode causar alterações por essa prática consistir no uso de drogas. O MPH, por exemplo, pode prejudicar a neuroplasticidade alterando a função cognitiva, comportamental e de personalidade dos indivíduos.

Howlett et al. (2017), fez um estudo sobre a ação do MPH na aprendizagem de indivíduos saudáveis. Para isso, convidaram 20 indivíduos que fizeram duas tarefas de aprendizagem, sendo divididas em uma sessão com uso de MPH, em dose única, e uma sessão com uso de placebo. Durante os testes foi excluído 1 voluntário. Para os resultados, utilizaram o método ANOVA 2x2 com o desempenho dependendo da substância e da sessão. Os estudos mostraram que o MPH tem potencial de melhorar o estado de alerta, de atenção, no desempenho, na aprendizagem comportamental, mas que os efeitos variaram durante as sessões. A melhora na atenção pode ser explicada pelo efeito do MPH em reduzir o acoplamento nas redes visuais, somatomotoras e padrão (SRIPADA et al. 2013).

Para avaliar os efeitos do MPH em algumas funções, Linssen et al. (2012) desenvolveu um projeto no qual avaliou 19 voluntários saudáveis, todos do sexo masculino, com uma faixa etária entre 18 a 40 anos. Para o teste, foram distribuídas de forma cruzada doses de 10mg, 20mg e 40mg de MPH e placebo, e depois os voluntários realizaram tarefas. Com as tarefas foi possível medir a memória declarativa, a memória operacional espacial, a flexibilidade cognitiva, a influência de recompensa, impulsividade motora, a capacidade de planejamento. Como resultados, não houve efeito considerável na memória declarativa, nem na memória operacional espacial. O MPH foi capaz de aprimorar o desempenho nos testes auditivos, também proporcionou melhora no desempenho geral; no teste de capacidade de planejamento o MPH tornou mais rápido o processo de resposta.

O MPH aumenta a dopamina estriatal, pois após sua ingestão foi observado o aumento na atividade do córtex cingulado anterior dorsal (dACC) e também no lobo parietal inferior esquerdo. Essa dopamina estriatal é responsável por transmitir sinais de erro para os gânglios da base, proporcionando a percepção de erro. A dose de 20 e 40 mg do MPH é capaz de aumentar a memória retardada de palavras, mas não a

recordação imediata. Ele também tem a capacidade de aumentar a precisão em tarefas como memória de curto prazo e de trabalho. Em contrapartida, ele causa uma falha na latência de planejamento. A eficácia do MPH parece depender das limitações do ambiente e do tipo de tarefa. Em relação a duração do efeito do fármaco no organismo, foi constatado que o aumento do tempo de resposta, precisão nas tarefas auditivas e a flexibilidade cognitiva só aumentaram até 4,5 horas após a administração do medicamento (BAGOT; KAINER, 2014).

Em um procedimento experimental feito por Repantis et al. (2021), foram selecionados 48 voluntários do sexo masculino sem nenhum transtorno médico e sem uso de drogas e álcool. O objetivo deste estudo era comparar o efeito do MPH, do modafinil e da cafeína como estimulantes. O modafinil é um estimulante não anfetamínico, ele age aumentando os níveis extracelulares de catecolaminas e também age de forma indireta no sistema hipocretinérgico, aumentando a vigília e aumentando a função cognitiva. Para o experimento, cada participante recebeu ou um estimulante ou o placebo, antes de participar de uma série de testes nos quais avaliavam a memória declarativa, o raciocínio lógico, a velocidade de processamento da informação, a memória de trabalho, a criatividade e pensamento diferente, a memória verbal, a atenção prolongada, o afeto subjetivo, a retenção de informações e a motivação. Os resultados obtidos sobre o MPH foram: O MPH teve capacidade de melhorar a memória declarativa, já nas demais áreas como: raciocínio lógico, memória de trabalho, atenção prolongada; não houve alterações consideráveis em relação ao placebo.

Para seu estudo, Schmidt et al. (2017) convidou voluntários, todos saudáveis, e pediu para que não consumissem álcool durante as avaliações. Esse estudo foi feito para comparar a ação do MPH, modafinil e MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) mas para este artigo foram selecionados apenas os dados do MPH. O MDMA é uma substância que atua liberando os receptores 5-HT nos terminais sinápticos. Em uma ordem intercalada, foram distribuídos o MPH (60mg), o modafinil (600mg), o MDMA (125mg) e o placebo, depois esperou que os fármacos atingissem o pico na corrente sanguínea e iniciaram os testes. Foram feitos testes para avaliar a execução ou a inibição de respostas motoras dependentes dos estímulos visuais. Foi necessário a exclusão de 3 pacientes pois não concluíram as 4 sessões. O MPH mostrou um aumento na ativação cerebral, principalmente em relação ao desempenho, se comparado ao placebo, mas não mostrou melhora na concentração; ele também

melhora a função inibitória cerebral, aumenta o número de acertos e aumenta o tempo de reação cerebral. As regiões do cérebro em que houve aumento da ativação durante a função de inibição de resposta, foram: frontal, temporal, parietal, cerebelar e estriado-talâmica.

Dolder et al. (2018), fez uma pesquisa com 24 pessoas saudáveis para entender os efeitos agudos do MPH, do MDMA e do modafinil, para isso, foi distribuído de forma intercalada doses de MPH (60mg), MDMA (125mg) e modafinil (600mg) e feito testes em cada voluntário. Uma tarefa é a de reconhecimento de emoção facial, onde os participantes precisavam diferenciar as emoções das fotos apresentadas a eles. Outra tarefa era responsável por medir a excitação sexual, também foram avaliados a concentração no plasma, efeitos endócrinos e os efeitos adversos. O MPH aumentou levemente o nível de cortisol, ocitocina e prolactina, aumentou a ansiedade dos pacientes, ele não alterou a precisão em reconhecer as emoções faciais. Os principais efeitos colaterais relatados pelos voluntários foram: boca seca, cefaléia e falta de apetite.

Wagner et al. (2017), fez um estudo para avaliar a ação das catecolaminas em uma consolidação sináptica. Para isso, foi necessário a participação de 53 homens saudáveis e doses de 20mg de MPH ou placebo. O MPH não teve efeito sobre a memória, mas uma diferença que vale ressaltar é que o MPH teve ativação na região do giro pós-central, que é associado com produção de catecolaminas, já os que fizeram uso de placebo tiveram maior ativação na região occipital-temporal, onde não há grande produção de catecolaminas.

Van Der Schaaf et al. (2013) fizeram um estudo com 19 voluntários saudáveis com o intuito de descobrir se o MPH tem diferença na aprendizagem de recompensa e na aprendizagem por punição. Essa dúvida surgiu pois em pacientes com TDAH o uso de agonistas de dopamina, melhoram a aprendizagem por recompensa mas piora a aprendizagem por punição. Para esse estudo, cada participante recebeu uma dose de MPH e, em outro momento, um placebo, após isso, foram realizados vários testes sobre o paciente para avaliar a reação à recompensa e a reação à punição. Como resultados obtidos, conclui-se que o MPH melhorou a relação de recompensa/punição em participantes com alta memória de trabalho e piorou essa relação em participantes com baixa memória de trabalho.

## EFEITOS COLATERAIS DO METILFENIDATO

Estudos mostram que o MPH pode causar diversos efeitos adversos a curto prazo como: midríase, alucinações, depressão, insônia, perda do apetite, cefaléia, dor abdominal, tiques, tontura, náuseas, ansiedade, irritabilidade, diminuição da libido, inquietação, entre outros (MOURA, 2017); e efeitos colaterais mais severos, que surgem com o uso prolongado do MPH, como anorexia, dependência medicamentosa, efeitos cardiovasculares e possível redução da estatura (LEITE; BALDINI, 2011) Além disso, estudos realizados em camundongos mostraram que há redução da resposta neuronal do córtex pré-frontal (MONTEIRO et al., 2017). Estudos avaliaram e descreveram, que apesar dos riscos, os estudantes optam pela administração deste medicamento pois afirmam que sentem melhora na concentração e na disposição após a administração do mesmo (HARAYAMA et al, 2015; MONTEIRO et al., 2017).

Estudos sugerem que o MPH pode causar efeitos adversos leves no sistema cardiovascular, como taquiarritmias, aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial (BUSARDÒ et al. 2016; MELO et al., 2020).

Alguns estudos relatam que o MPH está associado com o priapismo, que são ereções dolorosas e duradouras; e também pode causar insuficiência hepática. Entretanto houve recuperação após a interrupção do uso. Em alguns casos foi necessário o transplante hepático. A principal sugestão do mecanismo que causa essa hepatotoxicidade é a ação tóxica direta do MPH sobre os hepatócitos (BUSARDÒ et al. 2016). Em caso de overdose, o indivíduo pode apresentar crises convulsivas, agitação, letargia, hipertermia (SALVIANO, 2015).

Houve um relato no qual constatou que um homem tomava 125 comprimidos de MPH por dia, esse foi um dos primeiros indícios do potencial abusivo deste fármaco. Outros indícios são relatos de paranóias, delírios e alucinações. Também pode ocorrer o abuso do MPH quando há associação com outras drogas, como: álcool, cannabis, anfetaminas, etc (BUSARDÒ et al., 2016).

Em um estudo feito com ratos jovens, quando houve a administração do MPH por via intraperitoneal de uma dose única de 1 mg / kg ou o tratamento crônico, observou alterações depressivas nos neurônios piramidais no córtex pré-frontal destes ratos. Isso indica que o córtex pré-frontal dos jovens é mais sensível ao MPH do que dos adultos (BUSARDÒ et al., 2016).

Em casos de uso abusivo do MPH, também se torna comum a administração por via intravenosa, foi comprovado que altas doses de MPH administrados por essa via podem comprometer a maturação das fibras dopaminérgicas (BUSARDÒ et al., 2016).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos encontrados para realizar essa revisão apresentaram algum tipo de melhora cognitiva após o uso do MPH como ACF. A melhora apresentada na maior parte dos estudos foi sobre o desempenho nos testes, em relação aos pacientes que tomaram placebo. Essa melhora e as demais podem ter acontecido devido à ação do MPH sobre a inibição da recaptação de dopamina e noradrenalina, moduladores responsáveis pela motivação, com isso a quantidade na fenda sináptica é maior e então sua ação é prolongada.

Em alguns aspectos, o MPH foi capaz de proporcionar o aprimoramento cognitivo esperado pelos indivíduos saudáveis, mas ele também foi responsável por causar sintomas e reações de leve a grave, no uso a curto prazo e no uso a longo prazo, como: insônia, perda do apetite, cefaléia, dor abdominal, tiques, tontura, náuseas, ansiedade, irritabilidade, anorexia, dependência medicamentosa, efeitos cardiovasculares e possível redução da estatura. Isso mostra que o benefício do uso de medicamentos com o intuito de aprimorar o desempenho cognitivo, deve ser balanceado com os malefícios, destacando também o alto risco de dependência e abuso.

O MPH é capaz de proporcionar melhora em alguns aspectos que influenciam o desempenho cognitivo, como a melhora na concentração, mas há variações sobre a ação direta do fármaco na melhora de memória, cognição e raciocínio, dependendo de cada indivíduo, da dose do medicamento, de quais testes foram aplicados e de qual região seria avaliada.

#### REFERÊNCIAS

BAGOT, Kara Simone, Yifrah KAMINER. "Efficacy of stimulants for cognitive enhancement in non-attention deficit hyperactivity disorder youth: a systematic review." *Addiction (Abingdon, England)*, vol. 109,4 (2014)

BERKE, Joshua D. What does dopamine mean? **Nat Neurosci.** 2018 Jun; vol. 21,6 (2018): 787-793.

BRANT, L.C; CARVALHO, T.R.F. Metilfenidato: medicamento gadget da contemporaneidade. **Interface - Comunicação, saúde, educação**, v.16, n.42, p.623-36, jul/set. 2012.

BUSARDÒ, Francesco Paolo et al. "From Clinical Application to Cognitive Enhancement: The Example of Methylphenidate." **Current neuropharmacology**, vol. 14,1 (2016): 17-27.

CARVALHO, Marisa Lima. O desafio do uso off label de medicamentos. 2016.

CHEFFER, H. M. et al. Metilfenidato em estudos publicados no Brasil. **Revista Orbis Latina**, v.8, n.2, p. 74-96, jul/dez. 2018.

COOPER, Sarah et al. "Reward Circuitry in Addiction." **Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics** vol. 14,3 (2017): 687-697

COSTA, Jéssica Sophia. Metilfenidato: uso e quantificação. **Universidade Fernando Pessoa**, 2017.

DOLDER, Patrick C et al. "Direct comparison of the acute subjective, emotional, autonomic, and endocrine effects of MDMA, methylphenidate, and modafinil in healthy subjects." **Psychopharmacology** vol. 235,2 (2018): 467-479.

FARDIN, Carlos Eduardo; PILOTO, Juliana A. da Rocha. Uso indiscriminado do Metilfenidato para o aperfeiçoamento cognitivo em indivíduos saudáveis. **Revista UNINGÁ Review**,v. 23, n. 3, Jul, 2015.

FARIAS, Tiago Lopes. O metilfenidato modifica a atividade no córtex pré-frontal e parietal acelerando o julgamento do tempo. **Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Piauí (UFPI)**, 2018.

FORLINI, Cynthia, and Eric Racine. "Disagreements with implications: diverging discourses on the ethics of non-medical use of methylphenidate for performance enhancement." **BMC medical ethics** vol. 10 9. 6 Jul. 2009.

HARAYAMA, R. et al. **Nota técnica o consumo de psicofármacos no Brasil dados do sistema nacional de gerenciamento de produtos controlados Anvisa** (2007-2014). jun. 2015.

HOWLETT, Jonathon R et al. "The effect of single-dose methylphenidate on the rate of error-driven learning in healthy males: a randomized controlled trial." **Psychopharmacology** vol. 234,22 (2017)

LEITE, E.G; BALDINI, N.L.F. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e metilfenidato: uso necessário ou induzido?. **Revista Gestão e Saúde, Universidade de Brasília**, n. 1, p. 142-155, jul/set. 2011.

LINSSEN, A M W et al. "Methylphenidate produces selective enhancement of declarative memory consolidation in healthy volunteers." **Psychopharmacology** vol. 221,4 (2012): 611-9.

LINSSEN, A M W et al. "Cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers: a review of single dose studies." **The international journal of neuropsychopharmacology** vol. 17,6 (2014): 961-77.

LORELLO, Claudio et al. "Methylphenidate hydrochloride increases energy expenditure in healthy adults." **Obesity (Silver Spring, Md.)** vol. 16,2 (2008)

MACHADO, Leonardo Chaves; TOMA, Marizia do Amaral. Qual a verdadeira função do metilfenidato na memória de indivíduos saudáveis? Revista **UNILUS Ensino e Pesquisa (RUEP)**, v. 13, n. 30, p. 126-130, 2016.

MAIER, Larissa J et al. "Pharmacological Cognitive Enhancement in Healthy Individuals: A Compensation for Cognitive Deficits or a Question of Personality?." **PloS one** vol. 10,6 24 Jun. 2015

MELO, Raíza Santos, et al. RITALINA: consequências pelo uso abusivo e orientações de uso. **REVISTA CIENTÍFICA ONLINE - UNIATENAS**, 2020.

MONTEIRO, B.M.M et al. Metilfenidato e melhoramento cognitivo em universitários: um estudo de revisão sistemática. **Universidade Federal de São João del Rei**, v. 13, n. 4, p. 232-242 out-dez, 2017.

MOURA, Marcio Henrique De. As consequências do uso prolongado e não terapêutico do metilfenidato. **Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA)**, 2017.

NAVRATILOVA, Edita et al. "Positive emotions and brain reward circuits in chronic pain." **The Journal of comparative neurology** vol. 524,8 (2016): 1646-52.

REPANTIS, Dimitris et al. "Cognitive enhancement effects of stimulants: a randomized controlled trial testing methylphenidate, modafinil, and caffeine." **Psychopharmacology** vol. 238,2 (2021): 441-451.

SALVIANO, Luiza Herbene Macedo Soares. Estudo de segurança da Ritalina (Cloridrato de Metilfenidato) em animais adultos: aspectos de neurotoxicidade e nefrotoxicidade. **Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos (PPGDITM) da Universidade Federal do Ceará**, 2015.

SCHERER, Emilene Barros da Silva. Metilfenidato causa alterações neuroquímicas e comportamentais em ratos. **Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2010.

SCHMIDT, André et al. "Comparative Effects of Methylphenidate, Modafinil, and MDMA on Response Inhibition Neural Networks in Healthy Subjects." **The international journal of neuropsychopharmacology** vol. 20,9 (2017): 712-720.

SIGNOR, Rita; SANTANA, A. P. TDAH e medicalização. **São Paulo, Brasil: Plexus**, 2016, p. 10

SRIPADA, Chandra Sekhar et al. "Distributed effects of methylphenidate on the network structure of the resting brain: a connectomic pattern classification analysis." **NeuroImage** vol. 81 (2013)

TRIGUEIRO, Emilia Suitberta de Oliveira. Adolescentes e o doping intelectual: elementos para debate. **Universidade de São Paulo (USP)**, set. 2015.

TRIGUEIRO, Emilia Suitberta de Oliveira; LEME, Maria Isabel da Silva. Estudantes e o doping intelectual: vale tudo na busca do sucesso no vestibular? **Psicologia Escolar e Educacional**, v.24, 2020.0

WAGNER, Isabella C et al. "Methylphenidate during early consolidation affects long-term associative memory retrieval depending on baseline catecholamines." **Psychopharmacology** vol. 234,4 (2017).

ZHOU, Yuan et al. "Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia." **Neuroscience bulletin** vol. 31,2 (2015): 207-19.



# TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE: EFEITOS DO DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA NO TECIDO HEPÁTICO

## TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: EFFECTS OF LISDEXAMFETAMINE DIMESYLATE OF THE LIVER

Maylla Cardoso de Oliveira<sup>1</sup>  
Andressa Megumi Niwa<sup>2</sup>

175

### RESUMO

O Dimesilato de Lisdexanfetamina (LDX) é um fármaco utilizado para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), já que possui ação psicoestimulante no Sistema Nervoso Central, que conseqüentemente produz uma melhora na função executiva e nos sintomas causados pelo TDAH. A administração repetida do LDX pode promover aumento no grau de estresse oxidativo sofrido pelo fígado, diminuição do estoque de glicogênio de camundongos agregados e aumento de Alanina Aminotransferase (ALT), criando preocupações sobre o quão seguras são as anfetaminas para o tratamento do TDAH. Com isso, o objetivo deste trabalho é analisar os efeitos do Dimesilato de Lisdexanfetamina causados no tecido hepático de pacientes que realizam tratamento para TDAH, além de esclarecer a fisiopatologia e outros aspectos importantes deste distúrbio. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de caráter exploratório e quantitativo, dando preferência a trabalhos publicados nos últimos dez anos e selecionados em fontes acadêmicas de referência. Através deste trabalho, procurou-se obter mais informações sobre os efeitos hepáticos causados pelo uso do LDX, concluindo que este fármaco pode ser considerado clinicamente seguro, pois apresentou um perfil satisfatório de efeitos adversos e uma melhora significativa nos sintomas causados pelo TDAH em todas as idades, além dos seus efeitos benéficos serem observados em longa duração.

**Palavras-chaves:** hepatotoxicidade; psicoestimulante; estresse oxidativo.

### ABSTRACT

Lisdexafetamine Dimesylate (LDX) is a drug used to treat Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) because it has a psychostimulant action on the Central Nervous System, producing improvements in executive function and symptoms caused by ADHD. Repeated administration of LDX can cause an increase in oxidative stress suffered by the liver, a decrease in stocked up glycogen of aggregated mice and an increase in Alanine Aminotransferase (ALT), raising concerns about how safe amphetamines are for the treatment of ADHD. Thus, the objective of this research is

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia (Unifil). E-mail: mayllaoliveira@edu.unifil.br

<sup>2</sup> Graduada em Biomedicina pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Mestrado e Doutorado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Docente do curso de Biomedicina no Centro Universitário Filadélfia (Unifil). E-mail: andressa.niwa@unifil.br

to analyze the effects of Lisdexamphetamine Dimesylate caused in the liver of patients with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, explaining the pathophysiology and other important aspects of this disorder. For this, a bibliographic research of exploratory and quantitative character was done, giving preference to researches published in the last ten years and selected in academic reference sources. Through this research, it was expected to obtain more information about the liver effects caused by the use of LDX, concluding that this drug could be considered clinically safe because it presented a satisfactory profile of adverse effects and a significant improvement in symptoms caused by ADHD, in addition its beneficial effects are observed in long duration at all ages.

**Keywords:** hepatotoxicity; psychostimulant; oxidative stress.

## 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é caracterizado como sendo um distúrbio de desenvolvimento neurológico que acomete principalmente indivíduos durante a infância (FARAONE et al., 2015), porém estudos afirmam que dois terços dos jovens com TDAH ainda apresentarão sintomas do TDAH quando forem adultos (FARAONE; LARSSON, 2019). As taxas de prevalência de TDAH em crianças variam em torno de 6,5% (POLANCZYK et al., 2007), já as estimativas para adultos variam amplamente entre os estudos, pois ocorrem, em média, em cerca de 2,5–3,4% (FAYYAD et al., 2007; SIMON et al., 2009). Este distúrbio ocorre frequentemente entre a população, porém ainda é bastante subdiagnosticado (RAMAN et al., 2018).

Apesar de o TDAH muitas vezes ser considerado uma consequência do estilo de vida moderno, esse transtorno foi mencionado primeiramente ao final do século XVIII (FARAONE et al., 2015). Durante as pesquisas das últimas décadas, o TDAH foi caracterizado como sendo comum em todos os países estudados (FAYYAD et al., 2017; POLANCZYK et al., 2014) e pode afetar o nível de produtividade, o bem-estar e a expectativa de vida dos pacientes em todo o mundo (ERSKINE et al., 2013). Por ser um distúrbio demasiadamente heterogêneo, ele se manifesta de uma maneira diferente entre as pessoas, dependendo da trajetória do paciente com o TDAH (LUO et al., 2019; POSNER et al., 2020). Os sintomas que caracterizam esses pacientes consistem em níveis inadequados de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade (FARAONE et al., 2015), causando consequências que afetam vários segmentos da vida do indivíduo acometido (LUO et al., 2019).

Para o tratamento do TDAH existem métodos farmacológicos e não farmacológicos, sendo que entre os farmacológicos existem os medicamentos psicoestimulantes, que são comumente prescritos como tratamento para o TDAH (SEIXAS et al., 2012), como o uso das anfetaminas, que tem aumentado nas últimas décadas (SAFER, 2016). Entre os medicamentos que possuem como base a anfetamina, existe o Dimesilato de Lisdexanfetamina (LDX). Após ingestão deste pró-fármaco, ele é absorvido para o sangue e hidrolisado por enzimas, promovendo a liberação da d-anfetamina, que é terapeuticamente ativa (ERMER; PENNICK; FRICK, 2016), produzindo uma atividade estimulante do sistema nervoso central (WILENS, 2003).

Embora o número de medicamentos contendo anfetaminas tenha aumentado nas últimas décadas (CUNILL et al., 2016), ainda existem preocupações sobre o quão seguro as anfetaminas são para o tratamento do TDAH (CASTELLS et al., 2018). Na maior parte dos estudos, a perda do apetite dos pacientes é o efeito adverso mais relatado, além de perda de peso, anorexia, insônia, dor de cabeça e boca seca (COGHILL et al, 2014). Em experimentos anteriores, uma das características mais marcantes encontradas após a administração repetida de danfetamina promovida em ratos foi o aumento no grau de estresse sofrido pelo tecido hepático (CARVALHO et al, 1999). Além disso, estudos demonstram que após a dosagem oral de LDX em ratos, houve diferença significativa no peso de órgãos, incluindo o fígado (KRISHNAN; MONTCRIEF, 2007).

É de elevada importância realizar o tratamento adequado para o TDAH, pois embora os sintomas sejam frequentemente graves durante a infância, existe alta possibilidade de evoluírem à medida que as crianças crescem, caso elas não sejam tratadas. Dessa forma, há grande necessidade de buscar informações confiáveis para garantir a medicação correta para este transtorno, fornecendo assim, bem-estar para o indivíduo acometido e para sua família. Neste contexto, muitos estudos mostram o potencial do LDX como o principal tratamento, porém, diante da relevância clínica e social deste assunto, se faz necessária uma busca mais aprofundada para identificar a real ação desse fármaco no TDAH, avaliando se o tecido hepático não será prejudicado.

Dessa forma, o presente estudo busca analisar os efeitos do LDX no tecido hepático de pacientes com TDAH, a fim de identificar as consequências que podem ser ocasionadas ao fígado, possibilitando a avaliação do potencial deste fármaco após

sua metabolização pelo organismo. Além disso, espera-se esclarecer alguns aspectos relevantes sobre o TDAH, como a sua etiologia, fisiopatologia, sintomatologia e diagnóstico.

## **2 METODOLOGIA**

O presente estudo foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica de caráter exploratório e qualitativo contendo dados, conceitos e técnicas retirados de artigos científicos, teses e dissertações sobre o tema em bibliotecas, sites e plataformas online como o SciELO, PubMed e o Google Acadêmico. A fim de obter um trabalho com temas mais atuais, foi dada preferência para trabalhos publicados nos últimos dez anos (2011 a 2021). As buscas ocorreram pela seleção das palavras-chave (Hepatotoxicidade, psicoestimulante e estresse oxidativo) e pela restrição do período das publicações. Em seguida, foram realizadas as leituras, fichamentos e resenhas dos artigos, os quais serviram de embasamento teórico para a construção do trabalho final.

## **3 TRATAMENTO COM DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA PARA O TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE**

### **3.1 Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade**

O Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é uma condição do desenvolvimento neurocomportamental que começa durante a infância ou no início da adolescência, sendo caracterizada por níveis inadequados de atenção e/ou hiperatividade-impulsividade (FARAONE et al., 2015). Sabe-se também que diversos estudos afirmam que grande parte dos jovens com TDAH ainda apresentarão sintomas deste distúrbio quando estiverem mais velhos (FARAONE; LARSSON, 2019).

As consequências ocasionadas por este transtorno abrangem vários domínios, incluindo problemas educacionais e vocacionais, padrões de interação familiar e relações sociais (LUO et al., 2019). Por ser bastante heterogêneo, ele se manifesta de forma diferente entre os pacientes em termos de sintomas, etiologia, trajetórias de desenvolvimento, presença de diagnósticos de comorbidade e resposta a tratamentos

(LUO et al., 2019; POSNER; POLANCZYK; SONUGABARKE, 2020). Além disso, estudos demonstram que, em determinados casos, os pacientes podem apresentar um risco aumentando para o desenvolvimento de doenças psiquiátricas associadas durante a infância, adolescência ou na idade adulta (BIEDERMAN; NEWCORN; SPRICH, 1991).

A heterogeneidade do TDAH produz diferentes subtipos: apresentações predominantemente desatentas (TDAH-PI), apresentações predominantemente hiperativo-impulsivas (TDAH-HI) e apresentações combinadas (TDAH-C) (POSNER et al., 2020; CARLSON; MANN, 2000). O TDAH-PI é mais frequente no sexo feminino e parece apresentar, em conjunto com o TDAH-C, uma taxa mais elevada de prejuízo no âmbito acadêmico (ROHDE et al., 2000). Por outro lado, as crianças com predomínio de sintomas de TDAH-HI são mais agressivas e impulsivas, fazendo com que elas acabem sendo rejeitadas pelos colegas e são alvos de impopularidade (ROHDE et al., 2000). Embora os sintomas de conduta, de oposição e de desafio aconteçam mais frequentemente em pessoas com qualquer um dos tipos de TDAH do que em pessoas que não apresentam este transtorno, o TDAH-C está bastante associado a esse quadro comportamental e ocasiona maiores consequências para o paciente, quando comparado aos outros tipos (ROHDE et al., 2000).

### 3.1.1 Etiologia

Há vários estudos que indicam que existem diversos fatores combinados que podem aumentar o risco de TDAH, como: fatores ambientais, fatores sociais, fatores culturais, além de poder ocorrer alterações estruturais e/ou funcionais do sistema de condução nervosa no cérebro (ROHDE; HALPERN, 2004). Assim como ocorre com outros transtornos mentais e outras doenças, a influência genética não pode ser desconsiderada, pois a ação de múltiplos genes entre si e suas interações com o ambiente refletem diretamente no surgimento e evolução dos casos (ROMAN; ROHDE; HUTZ, 2002). Esta importante contribuição de fatores relacionados à genética para o desenvolvimento do TDAH está atribuída em diversas pesquisas, que evidenciam não só uma recorrência familiar bastante significativa, mas também uma herdabilidade consideravelmente elevada para este distúrbio (TANNOCK, 1998). Entre os genes mais estudados estão os que codificam componentes dos sistemas

dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos (CASTELLANOS, 1997; QUIST; KENNEDY, 2001).

A etiologia do TDAH também pode ter associações entre fatores ambientais e o surgimento do distúrbio em crianças, como: família bastante numerosa, pais envolvidos na criminalidade, classe social inferior e grave desentendimento familiar. A exposição ao fumo e álcool durante a gravidez também é um fator ambiental relacionado ao TDAH (BIEDERMAN et al., 1995; MICK et al., 2002). Além disso, existem intercorrências durante o período gestacional ou neonatal que podem aumentar o risco do indivíduo desenvolver este transtorno, como: toxemia (FARAONE; BIEDERMAN, 1998), um distúrbio metabólico que ocorre como consequência da elevada demanda do feto por glicose, fazendo com que a mãe aumente o processo de lipólise como mecanismo compensatório, gerando grande síntese de corpos cetônicos e acarretando em alterações na homeostase dos metabólitos (ROOK, 2000); eclampsia (FARAONE et al., 1998), manifestação convulsiva ou comatosa da doença hipertensiva da gravidez (PHUPONG; DEJTHEVAPORN, 2008; RONCAGLIA et al., 2008); tempo de duração do parto; baixo peso no nascimento e saúde materna comprometida (FARAONE et al., 1998).

### 3.1.2 Fisiopatologia

Existem estudos que indicam que alterações nos genes transportador (*DAT*) e receptor de dopamina (*DRD4*) estão associadas na suscetibilidade ao desenvolvimento do TDAH. Por outro lado, há pesquisadores que sugerem que este distúrbio é uma condição heterogênea com diversas etiologias, sendo elas genéticas ou não (FARAONE et al., 1998). Há uma relação, especialmente em adultos, dos sintomas de TDAH e os polimorfismos do receptor de dopamina que faz parte do complexo de transmissão noradrenérgica. O aparecimento de alterações noradrenérgicas no córtex pré-frontal (CPF), evidenciadas por estudos de imagem funcional (ERNST et al., 1998), caracteriza uma das teorias mais convincentes do TDAH: a disfunção neurotransmissora do CPF, determinada, em alguns casos, de forma genética. Sabe-se que existem diversas causas desta disfunção do córtex préfrontal e que o tratamento do desequilíbrio da função noradrenérgica pode ajudar na melhora dos sintomas de forma independente da causa (ARNSTEN, 2000; JAKALA et al., 1999).

A perda total ou redução de catecolaminas no córtex pré-frontal acaba prejudicando a capacidade de atenção e de memória operacional, fatores que são importantes para a promoção do desenvolvimento de ações e estratégias com sucesso. As funções executivas, ou seja, as funções que permitem o autocontrole são afetadas, como as atividades volitivas e interpretativas, além do controle sobre a supressão de informações supérfluas e que causam distrações (BARKLEY, 1997). O tratamento através de agentes noradrenérgicos tem como função promover a melhora das atividades do córtex pré-frontal, como a memória de trabalho, resposta inibitória e planejamento de ações sob um ambiente com diversas distrações impostas (JAKALA et al., 1999).

Há relatos de sugestões por autores de que baixos níveis de dopamina podem estar relacionados ao déficit na regulação dos sinais provenientes dos gânglios de base, situação que justifica as evidências de associação entre alterações qualitativas da movimentação de crianças entre cinco e seis anos e o futuro diagnóstico do TDAH (KRUESI et al., 1990; SPIVAK et al., 1999). Sobre a função serotoninérgica, ela também pode se encontrar alterada em transtornos do comportamento, além disso, ela atua indiretamente na modulação do sistema noradrenérgico, podendo afetá-lo (KRUESI et al., 1990; SPIVAK et al., 1999).

### 3.1.3 Sintomatologia

O TDAH pode ser definido como um padrão persistente e trans-situacional de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que é considerado inapropriado para o respectivo estágio de desenvolvimento e que pode interferir no funcionamento ou desenvolvimento do indivíduo (*American Psychiatric Association*, 2014). Dessa forma, este transtorno é caracterizado pelo aparecimento de elevados níveis de sintomas que interferem ou diminuem a qualidade de vida do paciente nos âmbitos sociais, acadêmicos e/ou ocupacionais (FAYYAD et al., 2017). É importante salientar que os sintomas de TDAH não refletem diretamente em manifestações de comportamentos de oposição, desafio, hostilidade ou falha em entender tarefas ou instruções, embora elas sejam frequentemente observadas de modo secundário em pessoas com este transtorno (FARAONE; BIEDERMAN; MICK, 2006).

Os sintomas clínicos de TDAH se apresentam de forma heterogênea, podendo existir vários níveis de gravidade e sintomas que podem se sobrepor em outros

distúrbios psicológicos. De fato, já existem pesquisas que demonstram que estes sintomas podem se apresentar temporariamente não só nestes distúrbios, mas também durante estados fisiológicos bastante comuns nos tempos modernos, como privação de sono ou exaustão excessiva (POIRIER et al., 2016).

Podem acontecer mudanças características no perfil de sintomas ao longo da vida dos indivíduos afetados. As crianças muito pequenas possuem propensão a exibirem sintomas de exteriorização, como comportamentos mais hiperativos e impulsivos. Durante a meia infância, os sintomas que se tornam mais evidentes são os relacionados à desatenção. Já no final da adolescência e durante a idade adulta, o que prevalece é a desatenção, porém com declínio nos sintomas que são referentes à hiperatividade motora (FRANCX et al., 2015; WILLCUTT et al., 2012).

Existem diferenças sexuais relevantes entre as taxas de TDAH, mas que se modificam ao longo da vida, tanto em ambientes clínicos quanto na comunidade (KOOIJ et al., 2010; LARSSON et al., 2011). Geralmente, em clínicas de crianças e adolescentes, cerca de 80% dos casos de TDAH são desenvolvidos por meninos, enquanto em clínicas de adultos, a quantidade de homens é de cerca de 50%. Uma possível razão para a predominância em homens são os maiores níveis de hiperatividade e impulsividade que eles apresentam em comparação com as meninas, enquanto elas são mais propensas a apresentarem sintomas relacionados à desatenção e comportamentos perturbadores (KOOIJ et al., 2010).

#### 3.1.4 Distúrbios associados

Durante a vida do paciente acometido por TDAH, o padrão de comorbidades pode mudar (COSTELLO et al., 2003; TAURINES et al., 2010). Em crianças, as comorbidades mais prevalentes são o transtorno desafiador de oposição (TDO) e o transtorno de conduta (TC). Já durante a adolescência e na idade adulta, os transtornos por uso de substâncias (TUS) se tornam cada vez mais um grande problema. Além dos TUS, os adultos podem apresentar transtornos de humor e ansiedade, transtorno de personalidade antissocial (TPAS), transtornos relacionados ao sono, entre outros (JACOB et al., 2007).

Além disso, um fato bastante importante, é que os sintomas e as comorbidades relativas ao TDAH podem provocar problemas relacionados ao desempenho acadêmico pelos indivíduos afetados. Entre 25% a 40% de todos os pacientes com



TDAH têm grandes dificuldades de leitura e escrita, e muitos apresentam distúrbios de linguagem coexistentes (SCIBERRAS et al., 2014; WILLCUTT et al., 2012). Porém, parte das crianças também apresentam comprometimentos que não estão relacionados à leitura ou escrita, mas que afetam o raciocínio aritmético, que é a área da matemática que lida com operações numéricas (HALPERIN et al., 1984).

Como consequência do TDAH, podem existir quadros de resultados ocupacionais negativos, como desemprego (BIEDERMAN et al., 2006; KLEIN et al., 2012), dificuldade em manter empregos (BARKLEY et al., 2006; BIEDERMAN et al., 2006), problemas financeiros (BARKLEY et al., 2006; KLEIN et al., 2012) e a incapacidade para o trabalho quando há o afastamento por conta da doença (KLEINMAN et al., 2009; SECNIK et al., 2005). Estudos também demonstraram que as pessoas acometidas pelo TDAH correm maior risco de desenvolverem relacionamentos sociais ruins, como altas taxas de separação e divórcio (BIEDERMAN et al., 2006; KLEIN et al., 2012), várias mudanças de residência e paternidade precoce (BARKLEY et al., 2006).

Ademais, um estudo relatou que o TDAH está associado a elevadas taxas de mortalidade e que estas mortes são causadas principalmente por motivos não naturais, especialmente acidentes (DALSGAARD et al., 2015). Outras pesquisas confirmaram que as pessoas acometidas por este distúrbio correm maior risco de acidentes graves de transporte e também podem desenvolver comportamento suicida, contribuindo para o aumento das taxas de mortalidade (CHANG et al., 2014). Contudo, é de elevada importância avaliar corretamente os distúrbios associados dos pacientes para evitar grandes consequências, principalmente as irreversíveis, como a morte (CHANG et al., 2014).

### 3.1.5 Diagnóstico

Quando o profissional capacitado está diante de um paciente com queixas referentes ao comportamento incompatível àquele esperado para a idade e inteligência, o Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH) é uma das hipóteses diagnósticas, distúrbio que pode acarretar consequências para o desenvolvimento de indivíduos em diferentes segmentos da vida (PEREIRA et al., 2005).

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM V*), o diagnóstico é realizado quando a criança atende a pelo menos seis dos nove critérios de um ou de ambos os domínios da síndrome (hiperatividade/impulsividade e desatenção) em pelo menos dois locais de avaliação distintos, como por exemplo em casa e na escola. No caso de adultos, funciona da mesma maneira, o que difere é que o paciente precisa atender pelo menos cinco critérios da síndrome. Outro critério para o diagnóstico é a permanência dos sintomas por pelo menos seis meses e eles devem ser nitidamente inconsistentes com a idade do paciente (*American Psychiatric Association, 2014*).

Também é possível distinguir qual subtipo de TDAH o paciente apresenta: para o tipo predominantemente Hiperativo/Impulsivo o paciente deve apresentar seis ou mais dos critérios de impulsividade/hiperatividade, para o tipo predominantemente desatento o paciente deve apresentar seis ou mais critérios de desatenção e, além disso, o paciente pode atender aos critérios dos dois domínios da síndrome, caracterizando o quadro de TDAH combinado (*American Psychiatric Association, 2014*) (Quadro 1).

**Quadro 1** - Critérios do "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*" para TDAH, 2014.

Desatenção
Falha para prestar atenção a detalhes
Dificuldades para manter atenção sustentada nas tarefas
Frequentemente parece não escutar quando se fala diretamente com ele (a)
Frequentemente não segue instruções ou falha na finalização de tarefas
Tem dificuldade para organizar tarefas ou atividades
Frequentemente perde coisas necessárias para a realização de tarefas
É facilmente distraído (a) por estímulos externos
É frequentemente esquecido (a) em atividades diárias

Hiperatividade
Mexe os membros com frequência ou se move na cadeira
Levanta-se da cadeira constantemente na sala de aula ou em outros locais

Corre ou sobe excessivamente nas coisas
Tem dificuldades para brincar calmamente
Com frequência "não para", agindo como se estivesse "com o motor ligado"
Fala excessivamente

Impulsividade
Explode em respostas antes das questões serem completadas
Tem dificuldades em esperar a sua vez
Frequentemente interrompe os outros

**Fonte:** American Psychiatric Association (2014).

### 3.2 Tratamento com Dimesilato de Lisdexanfetamina

Independente da idade, o tratamento recomendado para o TDAH deve ser realizado por meio da psicoeducação, farmacoterapia e psicoterapia. Caso seja necessário, há a inclusão também de treinamentos, terapia cognitivo-comportamental e terapia familiar ou de casal (FARAONE et al., 2015; KOOIJ et al., 2010).

Várias abordagens não farmacológicas são usadas no tratamento do TDAH ao longo do desenvolvimento. Em diversos países, casos leves em crianças e adolescentes possuem um tratamento primário não farmacológico. Já em casos moderados ou graves é recomendado combinar o tratamento não farmacológico e o medicamentoso para que existam melhores evoluções (FARAONE et al., 2015). Porém, pesquisas demonstram que os tratamentos não farmacológicos na infância mostraram menor eficácia na redução dos sintomas do que os tratamentos medicamentosos para o TDAH (SONUGA-BARKE et al., 2013).

Entre os tratamentos farmacológicos indicados para o TDAH existem os remédios estimulantes e não estimulantes. Metilfenidato e anfetaminas são as opções estimulantes. Já a atomoxetina, guanfacina e clonidina são os fármacos não estimulantes (FARAONE et al., 2015). Contudo, apenas o metilfenidato, lisdexanfetamina e atomoxetina são oficialmente permitidos para o tratamento do TDAH em crianças e adultos na maior parte do continente europeu

(RAMOSQUIROGA et al., 2013). Entre as anfetaminas, apenas a lisdexanfetamina é permitida para o tratamento do TDAH no Brasil (CORTESE et al., 2018).

Em termos de efeitos colaterais do tratamento medicamentoso para o TDAH, os mais típicos são diminuição do apetite, distúrbios do sono, dores de cabeça, sonolência, lágrimas, desconforto abdominal, náuseas e vômitos, irritabilidade, alterações de humor, constipação, fadiga, sedação e aumento da pressão arterial e pulso. Atrasos na altura e no peso são relativamente menores com estimulantes, muitas vezes parecem atenuar com o tempo e parece não afetar a altura e o peso finais na idade adulta (FREDRIKSEN et al., 2013).

De fato, já se descobriu que as pessoas com TDAH não tratadas tiveram resultados piores em longo prazo em comparação com indivíduos tratados (SHAW et al., 2012). Nos indivíduos tratados houve melhora no meio acadêmico, comportamento antissocial, direção de meios de transporte, utilização de drogas não medicinais/comportamento viciante, obesidade, ocupação, uso de serviços, autoestima e relações sociais, porém esse tratamento não resultou em normalização (SHAW et al., 2012). Existem estudos que concluíram que as evidências dos efeitos da medicação utilizada em longo prazo são limitadas e inconsistentes, existindo a necessidade de estudos mais aprofundados para permitir conclusões definitivas (VAN DE LOO-NEUS; ROMMELSE; BUITELAAR, 2011).

Entre a classe dos fármacos psicoestimulantes para o tratamento do TDAH existem as anfetaminas, uma categoria muito estabelecida e eficaz para crianças, adolescentes e adultos (SWANSON; BALER; VOLKOW, 2011). Existem alguns tipos de anfetaminas disponíveis para o tratamento de TDAH, entre elas estão a lisdexanfetamina, dexanfetamina e sais de anfetamina misturados (MARKOVITZ; PATRICK, 2017).

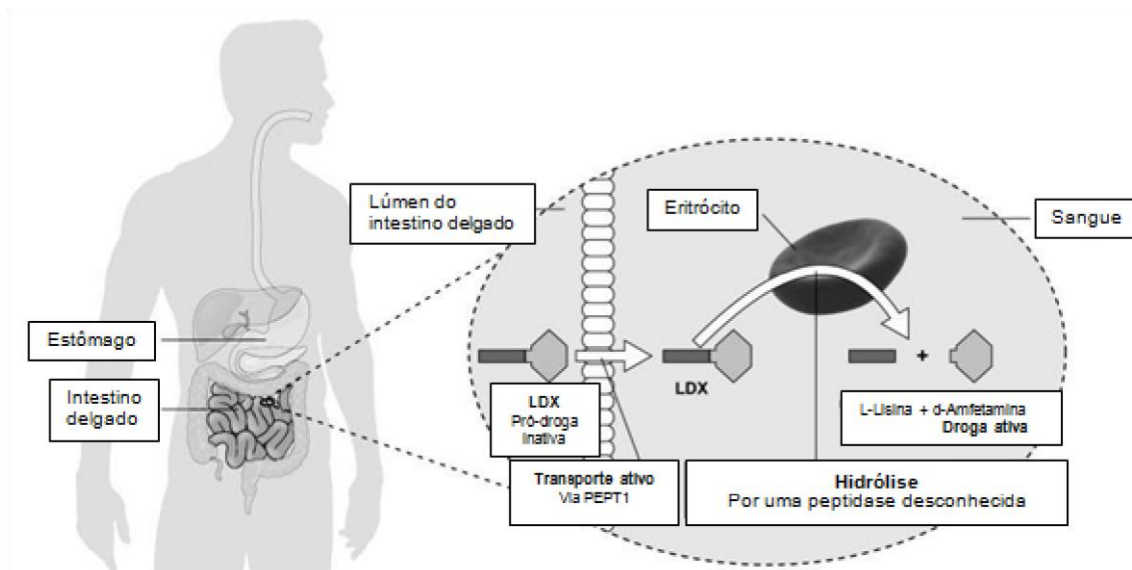
O Dimesilato de Lisdexanfetamina (LDX) é o primeiro pró-fármaco baseado em anfetaminas que possui longa duração (BIEDERMAN et al., 2007), e está aprovado para o tratamento de pessoas de todas as idades com TDAH nos EUA, Canadá, Brasil e Austrália. No continente europeu, ela é a única anfetamina de ação prolongada disponível e também foi aprovada em determinados países para o tratamento de crianças e adolescentes que não obtiveram uma boa resposta através do tratamento com Metilfenidato. No Reino Unido, Suécia e Dinamarca, também é aprovado o uso de LDX para o tratamento de adultos com TDAH (HODGKINS et al., 2012).

Após a administração oral do fármaco através de cápsulas ou comprimidos mastigáveis, a molécula farmacologicamente inativa, que é formada pela Danfetamina covalentemente ligada a L-lisina, um aminoácido essencial, é ligeiramente captada do intestino delgado por transporte ativo mediado por transportador (ERMER et al., 2012), que possivelmente é o transportador de peptídeo transportador de oligopeptídeo (PEPT1) (PENNICK, 2010). Já na corrente sanguínea, o LDX é hidrolisado no citoplasma dos eritrócitos por uma aminopeptidase desconhecida, existindo a liberação da d-anfetamina, que é farmacologicamente ativa (Figura 1) (SHARMAN; PENNICK, 2014). A hidrólise é um processo relativamente lento, contribuindo para o efeito de longa duração e, possivelmente, para a diminuição da dependência por drogas (JASINSKI; KRISHNAN, 2008)

A molécula de D-anfetamina possui um elevado volume de distribuição (377 l), atravessando a barreira hematoencefálica para ter acesso aos locais de sinapse do sistema nervoso central, podendo exercer seus efeitos terapêuticos (HEAL et al., 2013). O mecanismo de ação desta molécula é caracterizado pelo aumento da liberação de dopamina e noradrenalina e pelo bloqueio da recaptação de dopamina, aumentando o tempo de disponibilidade destes neurotransmissores na fenda sináptica, produzindo os efeitos terapêuticos, como o aumento da atenção e a diminuição dos sintomas relacionados à impulsividade e hiperatividade dos pacientes com TDAH (SHIRE, 2016). Vale ressaltar também que alguns autores afirmam que a D-anfetamina também pode ser metabolizada no fígado em ácido hipúrico, ácido benzóico-refedrina, 4-hidroxinorefedrina e benzilmetilcetona, o que pode estar relacionado aos efeitos adversos ocasionados ao tecido hepático (ROBERTS et al., 2015).

Quando há início do tratamento com o Dimesilato de Lisdexanfetamina ou o paciente está trocando de medicamento, a dose inicial recomendada é de 30mg uma vez ao dia, geralmente no período da manhã. Dependendo da resposta do paciente, podem ser adicionados 20mg em intervalos semanais até que a dose máxima recomendada seja atingida, que é de 70mg/dia (PADILHA et al., 2018).

**Figura 1 - Processo de hidrólise de LDX no sangue**



**Legenda:** O LDX é absorvido no intestino delgado por um transportador chamado PEPT1 através de transporte ativo. Já na corrente sanguínea, o LDX é hidrolisado no interior dos eritrócitos por uma peptidase desconhecida, dando origem à L-Lisina e d-Amfetamina (droga ativa).

**Fonte:** Ermer, Pennick e Frick (2016).

### 3.2.1 Efeitos do Dimesilato de Lisdexanfetamina no Fígado

Uma das características mais marcantes encontradas após a administração repetida de d-anfetamina promovida em diversos experimentos foi o aumento no grau de estresse sofrido pelo tecido hepático (CARVALHO et al., 1999). O fígado contém muitos tipos celulares, mas a principal célula do parênquima, o hepatócito, constitui a maior parte do fígado e é responsável por inúmeras funções metabólicas, como a produção da bile, síntese de fatores de coagulação e hormônios, metabolização de nutrientes e fármacos, armazenamento e liberação de ferro, armazenamento do glicogênio, além de diversas outras funções. Células endoteliais revestem os capilares sinusoidais, canais fenestrados que permitem a troca de substâncias entre o tecido e a corrente sanguínea (RAPPAPORT, 1958).

#### 3.2.1.1 Aumento de Alanina Aminotransferase (ALT)

As transaminases séricas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) são marcadores de laboratório clínico, mensurados rotineiramente para a função hepática (BEZAN et al., 2015). Tanto a ALT quanto a

AST estão concentradas no fígado, e as elevações em seus níveis são dois índices clínicos rotineiros que indicam dano hepático. Em comparação com a concentração de AST também em outros tecidos, ALT é mais especificamente originado do fígado. Portanto, níveis aumentados de ALT no sangue são considerados mais específicos para danos ao fígado do que AST (GIANNINI et al., 2005).

Em um estudo que avaliou o perfil de toxicidade do LDX por meio do tratamento de ratos, houve alterações nos parâmetros séricos de ALT após o vigésimo oitavo dia de tratamento com 40 mg/kg/dia e 80 mg/kg/dia de LDX em machos e fêmeas, indicando uma possível lesão hepática causada pela ingestão do fármaco (KRISHNAN; MONTCRIEF, 2007).

### 3.2.1.2 *Indícios de estresse oxidativo pelo uso de anfetaminas*

A glutathiona (GSH) é uma molécula formada pelo ácido glutâmico, cisteína e glicina, produzida pelas células do organismo e possui papel central na biotransformação e eliminação de xenobióticos, além disso, também age na defesa das células contra o estresse oxidativo. Este peptídeo é encontrado em elevadas concentrações dentro das células, essencialmente em todos os organismos aeróbicos. Após a oxidação da GSH em glutathiona dissulfeto (GSSG), processo necessário para a redução de espécies oxidantes, a GSH é regenerada através de um ciclo catalítico (HUBER; ALMEIDA; FÁTIMA, 2008).

A hipertermia é uma característica comum do consumo de anfetaminas mediado pela estimulação das vias serotoninérgicas (GORDON et al., 1991). Sabese que a hipertermia é, sem dúvida, um fator bastante importante para a toxicidade celular (GORDON et al., 1991). Em estudos nos quais foram utilizadas células hepáticas de ratos *in vitro* incubadas entre 37° a 41°, existiu indícios do acontecimento de estresse oxidativo sofrido por estas células, pois houve depleção de GSH, aumento de GSSG, indução de peroxidação lipídica e perda de viabilidade celular (GORDON et al., 1991).

### 3.2.1.3 *Níveis de glicose e glicogênio após a administração de D-anfetamina*

Em uma pesquisa, os níveis de glicose no sangue e glicogênio nos tecidos foram determinados em camundongos isolados e em camundongos agrupados

(quatro por gaiola) após a administração de D-anfetamina (10mg/kg) (MOORE; SAWDY; SHAUL, 1965).

Percebeu-se que os camundongos que estavam separados individualmente tiveram uma maior excitabilidade e um aumento da atividade motora, porém a administração do fármaco não causou óbitos. Os camundongos que estavam agrupados obtiveram aumento acentuado da excitação e da atividade motora, porém foi seguido por um estado depressivo por cerca de 1 a 2 horas, sendo que 25% dos camundongos morreram após este estado de depressão (MOORE; SAWDY; SHAUL, 1965).

A administração de D-anfetamina nos camundongos isolados não provocou efeito significativo sobre a glicose no sangue e nos níveis de glicogênio nos tecidos. Já os camundongos que estavam agrupados, a administração de D-anfetamina causou uma diminuição acentuada nos níveis de glicogênio estocados no fígado, músculo esquelético e cérebro. Relatou-se que apenas os animais deprimidos tiveram hipoglicemia, fenômeno que pode estar relacionado com a morte dos animais agrupados (MOORE; SAWDY; SHAUL, 1965).

#### 3.2.14 Hepatite Eosinofílica durante o uso de LDX

Um menino branco de quatorze anos começou a apresentar alguns sintomas, como dor abdominal, icterícia generalizada, além de náuseas, vômitos, anorexia e perda de peso. Após a realização de exames, houve constatação de hepatite através de marcadores bioquímicos. Seu histórico médico constava apenas o TDAH, por conta disso, seu único medicamento há cerca de cinco meses era o LDX (30 mg por dia) (HOOD; NOWICKI, 2010).

Não foi possível revelar a causa de hepatite deste paciente, porém, o achado de hepatite eosinofílica através da realização de uma biópsia apontou uma reação medicamentosa, que possivelmente foi causada pelo uso do LDX. Após a interrupção do tratamento farmacológico para o TDAH, houve cessação dos sintomas, levando à conclusão de que a hepatite resultou de uma reação ao LDX (HOOD; NOWICKI, 2010).



## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos estudos relacionados à segurança do uso do Dimesilato de Lisdexanfetamina (LDX) confirmaram a eficácia do fármaco para o tratamento do TDAH. O LDX pode ser considerado um fármaco clinicamente seguro, pois apresentou um perfil satisfatório de efeitos adversos. Além disso, na maioria dos casos, este fármaco promoveu melhora significativa dos sintomas causados pelo TDAH e seus efeitos benéficos possuíram longa duração.

Todas estas informações são de extrema relevância no aspecto científico e social, pois é de elevada importância buscar o tratamento adequado para o TDAH, promovendo maior bem-estar para o paciente e sua família, além de evitar o surgimento ou evolução de comorbidades associadas. É preciso ressaltar também a necessidade de acompanhamento médico dos pacientes, para que, caso existam efeitos adversos causados pelo uso do LDX, eles sejam identificados brevemente.

## REFERÊNCIAS

ADLER, L. A. et al. Pharmacodynamic Properties of Lisdexamfetamine in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **J. Child Adolesc. Psychopharmacol.**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 196-199, mar. 2017.

American Psychiatric Association. (2014). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre, RS: Artmed.

ARNSTEN, A. F. Genetics of childhood disorders: XVIII. ADHD, Part. 2: norepinephrine has a critical modulatory influence on prefrontal cortical function. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, [s.l.], v. 39, n. 9, p. 1201-1203, set. 2000.

BARCKLEY, R. A. et al. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, [s.l.], v. 45, n. 2, p. 192-202, fev. 2006.

BARCKLEY, R. A. Sense of time in children with ADHD, effects of duration, distraction and stimulant medication. **J. Int. Neuropsychol. Soc.**, [s.l.], v. 3, n. 4, p. 359-369, jul. 1997.

BEZAN, A. et al. The Preoperative AST/ALT (De Ritis) Ratio Represents a Poor Prognostic Factor in a Cohort of Patients with Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. **The Journal of Urology**, [s.l.], v. 194, n. 1, p. 30-35, jan. 2015.

- BIEDERMAN, J. et al. Efficacy and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate (NRP104) in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, forced-dose, parallel-group study. **Clin. Ther.**, [s.l.], v. 29, n. 3, p. 450-463, mar. 2007.
- BIEDERMAN, J. et al. Family-environment risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. **Arch. Gen. Psychiatry**, [s.l.], v. 52, n. 6, p. 464-470, jun. 1995.
- BIEDERMAN, J. et al. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. **J. Clin. Psychiatry**, [s.l.], v. 67, n. 4, p. 524-540, abr. 2006.
- BIEDERMAN, J.; NEWCORN, J.; SPRICH, S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. **Am. J. Psychiatry**, [s.l.], v. 148, n. 5, p. 564-77, mai. 1991.
- CARBONI, E; SILVAGNI, A. Experimental investigations on dopamine transmission can provide clues on the mechanism of the therapeutic effect of amphetamine and methylphenidate in ADHD. **Neural Plasticity**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 77-95, jan. 2004.
- CARLSON, C. L.; MANN, M. Attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive subtype. **Clin. N. Am.**, v. 9, n. 3, p. 499-510, jul. 2000.
- CARVALHO, F. et al. Effect of d-amphetamine repeated administration on rat antioxidant defences. **Arch. Toxicol.**, [s.l.], v. 73, p.83-89, mar. 1999.
- CASTELLANOS, F. X. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Clin. Pediatr.**, [s.l.], v. 36, n. 7, p. 381-393, jul. 1997.
- CASTELLS, X. et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], v. 8, n. 8, ago. 2018.
- CHANG, Z. et al. Serious transport accidents in adults with attentiondeficit/hyperactivity disorder and the effect of medication: a population-based study. **JAMA Psychiatry**, [s.l.], v. 71, n. 3, p. 319-25, mar. 2014.
- COGHILL, D. R. et al. A Systematic Review of the Safety of Lisdexamfetamine Dimesylate. **CNS Drugs**, [s.l.], v. 28, n. 6, p. 497-511, jun. 2014.
- CORTESE, S. et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attentiondeficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, [s.l.], v. 5, p. 727-738, jul. 2018.
- COSTELLO, E. J. et al. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. **Arch. Gen. Psychiatry**, [s.l.], v. 60, n. 8, p. 837-844, ago. 2003.

CUNILL, R. et al. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. **Psychopharmacology (Berl)**, [s.l.], v. 233, p. 187-197, out. 2016.

CUPP, M. J.; TRACY, T. S. Cytochrome P450: new nomenclature and clinical implications. **Am. Fam. Phys.**, [s.l.], v. 57, p. 107-116, jan. 1998.

DALSGAARD, S. et al. Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. **Lancet Psychiatry**, [s.l.], v. 2, n. 8, p. 702-709, ago. 2015.

ELIAS, H. A re-examination of the structure of the mammalian liver. I. **Parenchymal architecture**. *Am. J. Anat.*, [s.l.], v. 84. n. 2, p. 311-333, mar. 1949.

ERMER, J. C. et al. Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate after targeted gastrointestinal release or oral administration in healthy adults. **Drug. Metab. Dispos.**, [s.l.], v. 40, n.2, p. 290-297, fev. 2012.

ERMER, J. C.; PENNICK, M.; FRICK, G. Lisdexamfetamine dimesylate: prodrug delivery, amphetamine exposure and duration of efficacy. **Clin. Drug Investig.**, [s.l.], v. 36, n. 8, p. 341-356, mai. 2016.

ERNST, M. et al. DOPA decarboxylase activity in attention deficit disorder adults: a (fluorine-18) fluorodopa positron emission tomographic study. **J. Neurosci.**, [s.l.], v. 18, n. 15, p. 5901-5907, ago. 1998.

ERSKINE, H. E. et al. Epidemiological modelling of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder for the Global Burden of Disease Study. **J Child Psychol Psychiatry**, [s.l.], v. 54, n. 12, p. 1263-1274, out. 2013.

FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J.; MICK, E. The age dependent-decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. **Psychol. Med.**, [s.l.], v. 36, n. 2, p. 159-165, fev. 2006.

FARAONE, S. V.; BIEDERMAN, J. Neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol. Psychiatry**, [s.l.], v. 44, n. 10, p. 951-558, nov. 1998.

FARAONE, S. V. et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. **Nat. Rev. Dis. Primers**, [s.l.], v. 6, n. 1, p. 1-23, ago. 2015.

FARAONE, S. V. et al. Familial subtypes of attention deficit hyperactivity disorder: a four year follow-up study of children from antisocial ADHD families. **J. Child Psychol. Psychiatry**, [s.l.], v. 39, n. 7, p. 1045-1053, out. 1998.

FARAONE, S. V.; LARSSON, H. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **Mol. Psychiatry**, [s.l.], v. 24. n. 4, p. 562-575, abr. 2019.

FAYYAD, J. et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. **Br. J. Psychiatry**, [s.l.], v. 190, p. 402-409, mai. 2007.

FAYYAD, J. et al. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. **Atten. Defic. Hyperact Disord.**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.47-65, mar. 2017.

FLECKENSTEIN, A. E. et al. New insights into the mechanism of action of amphetamines. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, [s.l.], v. 47, p. 681-698, fev. 2007.

FRANCX, W. et al. White matter microstructure and developmental improvement of hyperactive/impulsive symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder. **J. Child Psychol. Psychiatry**, [s.l.], v. 56, n. 12, p. 1289-1297, dez. 2015.

FREDRIKSEN, M. et al. Long-term efficacy and safety of treatment with stimulants and atomoxetine in adult ADHD: a review of controlled and naturalistic studies. **Eur. Neuropsychopharmacol.**, [s.l.], v. 23, n. 6, p. 508-527, jun. 2013.

GIANNINI, E. G. et al. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. **Canadian Medical Association Journal**, [s.l.], v. 172, n. 3, p. 367-379, fev. 2005.

GORDON, C. J. et al. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on autonomic thermoregulatory responses of the rat. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, [s.l.], v. 38, n. 2, p. 339-344, fev. 1991.

HALPERIN, J. M. et al. Reading disabled hyperactive children: a distinct subgroup of attention deficit disorder with hyperactivity. **J. Abnorm. Child Psychol.**, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 1-14, mar. 1984.

HEAL, D. J. et al. Amphetamine, past and present - a pharmacological and clinical perspective. **Journal of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 27, n. 6, p. 479-96, jun. 2013.

HODGKINS, P. et al. Amphetamine and methylphenidate medications for attention deficit/hyperactivity disorder: complementary treatment options. **Eur. Child Adolesc. Psychiatry**, [s.l.], v. 21, n. 9, p. 477-492, set. 2012.

HOOD, B.; NOWICKI, M. J. Eosinophilic Hepatitis in an Adolescent During Lisdexamfetamine Dimesylate Treatment for ADHD. **Pediatrics**, [s.l.], v. 125, n. 6, p. 1510-1513, mai. 2010.

HUBER, P. C.; ALMEIDA, W. P.; FÁTIMA, A. Glutathione and related enzymes: biological roles and importance in pathological processes. **Química Nova**, Brazil, v. 31, n. 5, p. 1170-1179, abr. 2008.

JACOB, C. P. et al. Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. **Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.**, [s.l.], v. 257, n. 6, p. 309-317, set. 2007.

JAKALA, P. et al. Guanfacine, but not clonidine, improves planning and working memory performance in humans. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 20, n. 5, p. 460-470, mai. 1999.

- JASINSKI, D. R.; KRISHNAN, S. Human pharmacology of intravenous lisdexamfetamine dimesylate: abuse liability in adult stimulant abusers. **J Psychopharmacol.**, [s.l.], v. 23, p. 410-418, jul. 2008.
- KLEIN, R. G. et al. Clinical and Functional Outcome of Childhood Attention-AttentionHyperactivity Disorder 33 Years Later. **Arch. Gen. Psychiatry**, [s.l.], v. 69, n. 12, p. 1-9, dez. 2012.
- KLEINMAN, N. L. et al. Incremental employee health benefit costs, absence days, and turnover among employees with ADHD and among employees with children with ADHD. **J. Occup. Environ. Med.**, [s.l.], v. 51, n. 11, p. 1247-1255, nov. 2009.
- KOOIJ, S. J. et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. **BMC Psychiatry**, [s.l.], v. 10, p. 67, set. 2010.
- KRISHNAN, S. M.; MONTCRIEF, S. Toxicity Profile of Lisdexamfetamine Dimesylate in Three Independent Rat Toxicology Studies. **Nordic Pharmacological Society**, [s.l.], v. 101, p. 231-240, abr. 2007.
- KRISHNAN, S. M.; PENNICK, M.; STARK, J. G. Metabolism, distribution and elimination of lisdexamfetamine dimesylate: open-label, single-centre, phase I study in healthy adult volunteers. **Clin. Drug Investig.**, v. 28, n. 12, p. 745-755, 2008.
- KRUESI, M. J. et al. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites, aggression and impulsivity in disruptive behavior disorders of children and adolescents. **Arch. Gen. Psychiatry**, [s.l.], v. 47, n. 5, p. 419-426, mai. 1990.
- LARSSON, H., et al. Developmental trajectories of DSM-IV symptoms of attentiondeficit/hyperactivity disorder: genetic effects, family risk and associated psychopathology. **J. Child Psychol. Psychiatry**, [s.l.], v. 52, n. 9, p. 954-963, set. 2011.
- LUO, Y. et al. A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). **Front. Hum. Neurosci.**, [s.l.], v. 13, n. 42, fev. 2019.
- MARKOWITZ, J.S.; PATRICK, K. S. The clinical pharmacokinetics of amphetamines utilized in the treatment of attention\_deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, [s.l.], v. 27, n. 8, p. 678-689, out. 2017.
- MICK, E. et al. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, [s.l.], v. 41, n. 4, p. 378-385, abr. 2002.
- MOORE, K. E.; SAWDY, L. C.; SHAUL, S. R. Effects of d-amphetamine on blood glucose and tissue glycogen levels of isolated and aggregated mice. **Biochemical Pharmacology**, United States of America, v. 14, p. 197-204, mar. 1965.

PADILHA, S. C. O. S. et al. Efficacy and safety of drugs for attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. **Eur. Child Adolesc. Psychiatry**, [s.l.], v. 27, n. 10, p. 1335-1345, fev. 2018.

PENNICK, M. Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine. **Neuropsychiatr. Dis. Treat.**, [s.l.], v. 6, n. 1, p. 317327, jun. 2010.

PEREIRA, H. S. et al. Attention-deficit hyperactivity disorder: aspects related to motor activity comorbidity. **Rev. Bras. Saúde Materno Infantil**, [s.l.], v. 5, n. 4, p. 391-402, dez. 2005.

PETER, R. et al. Hydroxylation of chlorzoxazone as a specific probe for human liver cytochrome P450-IIIE1. **Che. Res. Toxicol.**, [s.l.], v. 3, p. 566-573, nov. 1990.

PHUPONG, V.; DEJTHEVAPORN, T. Predicting risks of preeclâmpsia and small for gestational age infant by uterine artery Doppler. **Hypertens. Pregnancy**, [s.l.], v. 27, n. 4, p. 387-395, 2008.

POIRIER, A. et al. The impact of sleep restriction on daytime movement in typically developing children. **Atten. Defic. Hyperact Disord.**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 53-58, mar. 2016.

POLANCZYK, G. V. et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. **International Journal of Epidemiology**, [s.l.], v. 43, n. 2, p. 434-442, jan. 2014.

POLANCZYK, G. V. et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. **Am. J. Psychiatry**, [s.l.], v. 164, n. 6, p. 942-948, jun. 2007.

POSNER, J.; POLANCZYK, G. V.; SONUGA-BARKE, E. Attention-deficit hyperactivity disorder. **The Lancet**, [s.l.], v. 395, n. 10.222, p. 450-462, fev. 2020.

QUIST, J. F.; KENNEDY, J. L. Genetics of childhood disorders: XXIII. ADHD, part 7: the serotonin system. **J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry**, [s.l.], v. 40, n. 2, p. 253-256, fev. 2001.

RAMOS-QUIROGA, J. A. et al. Attention deficit hyperactivity disorder in the European adult population: prevalence, disease awareness, and treatment guidelines. **Curr. Med. Res. Opin.**, [s.l.], v. 29, n. 9, p. 1093-1104, set. 2013.

RANI, H. P. et al. Numerical investigation of non-Newtonian microcirculatory blood flow in hepatic lobule. **Journal of biomechanics**, [s.l.], v. 39, n. 3, p. 551-563, 2006.

RAPPAPORT, A. M. The structural and functional unit in the human liver (liver acinus). **Anat. Rec.**, [s.l.], v. 130, n. 4, p. 673-689, abr. 1958.

ROBERTS, J. K. et al. A Population Pharmacokinetic Analysis of

- Dextroamphetamine in the Plasma and Hair of Healthy Adults. **Clin. Drug Investig.**, [s.l.], v. 35, n. 10, p. 633–643, out. 2015.
- ROHDE, L. A. et al. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. **Braz. J. Psychiatry**, v. 22, n. 2, p. 7-11, jan. 2001.
- ROHDE, L. A.; HALPERN, R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 2, p. 61-70, abr. 2004.
- ROMAN, T.; ROHDE, L. A.; HUTZ, M. H. Susceptibility genes in attention/deficit hyperactivity disorder. **Rev. Bras. Psiquiatria**, [s.l.], v. 24, n. 4, p. 196-201, out. 2002.
- RONCAGLIA, N. et al. Prediction of superimposed preeclampsia using uterine artery doppler velocimetry in women with chronic hypertension. **Prenat. Diagn.**, [s.l.], v. 28, n. 8, p. 710-714, ago. 2008.
- ROOK, J. S. Pregnancy toxemia of ewes, does and beef cows. **Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.**, [s.l.], v. 16, n. 2, p. 293-317, jul. 2000.
- SAFER, D. J. Recent trends in stimulant usage. **Journal of Attention Disorders**, [s.l.], v. 20, n. 6, p. 471-477, jun. 2016
- SCIBERRAS, E. et al. Language problems in children with ADHD: a communitybased study. **Pediatrics**, [s.l.], v. 133, n. 5, p. 793-800, mai. 2014.
- SECNIK, K.; SWENSEN, A.; LAGE, M. J. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. **Pharmacoeconomics**, [s.l.], v. 23, n.1, p. 93-102, 2005.
- SEIXAS, M. et al. Systematic review of national and international guidelines on attention-deficit hyperactivity disorder. **Journal of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 26, n. 6, p. 753-765, set. 2012.
- SHARMAN, J.; PENNICK, M. Lisdexamfetamine prodrug activation by peptidase-mediated hydrolysis in the cytosol of red blood cells. **Neuropsychiatr. Dis. Treat.**, [s.l.], v. 10, p. 2275–2280, nov. 2014.
- SHAW, M. et al. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. **BMC Med.**, [s.l.], v. 10, p. 99, set. 2012.
- Shire Farmacêutica Brasil Ltda. Bula do Medicamento. Profissional e Paciente. Venvanse. Dimesilato de lisdexanfetamina. Disponível em. Acesso em: 03 de Dezembro de 2021.
- SIMON, V. et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. **Brit. J. Psychiatry: J. Mental Sci.**, [s.l.], v. 194, n. 3, p. 204–211, mar. 2009.

SONUGA-BARKE, E. J. et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. **Am. J. Psychiatry**, [s.l.], v. 170, n. 3, p. 275-289, mar. 2013.

SPIVAK, B. et al. Circulatory levels of catecholamines, serotonin and lipids in attention deficit hyperactivity disorder. **Acta Psychiatr. Scand.**, [s.l.], v. 99, n. 4, p. 300-304, abr. 1999.

SULZER, D. et al. Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. **Progress in Neurobiology**, [s.l.], v. 75, n. 6, p. 406-433, abr. 2005.  
SWANSON, J. M.; BALER, R. D.; VOLKOW, N. D. Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 36, n. 1, p. 207-226, jan. 2010.

TANNOCK, R. Attention-deficit/hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological, and genetic research. **J. Child. Psychol. Psychiat.**, [s.l.], v. 39, n. 1, p. 65-99, jan. 1998.

TAURINES, R. et al. Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Atten. Defic. Hyperact. Disord.**, [s.l.], v. 2, n. 4, p. 267-289, dez. 2010.

VAN DE LOO-NEUS, G. H.; ROMMELSE, N.; BUITELAAR, J. K. To stop or not to stop? How long should medication treatment of attention-deficit hyperactivity disorder be extended? **Eur. Neuropsychopharmacol.**, [s.l.], v. 21, n. 8, p. 584-599, ago. 2011.

WIGAL, S. B. et al. A 13-hour laboratory school study of lisdexamfetamine dimesylate in school-aged children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health**, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 17, jun. 2009.

WIGAL, T. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. **Behav, Brain Funct.**, [s.l.], v. 6, n. 1, p. 34, jun. 2010.

WILENS, T. A. M. et al. ADHD treatment with once-daily OROS methylphenidate Interim 12-month results from a long-term open-label study. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, [s.l.], v. 42, p. 424-433, abr. 2003.

WILLCUT, E. G. et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. **J. Abnorm. Psychol.**, [s.l.], v. 121, n. 4, p. 991-1010, nov. 2012.

WRIGHTON, S. A. et al. Isolation and characterization of human liver cytochrome P450 2C19: correlation between 2C19 and S-mephenytoin 4'-hydroxylation. **Arch. Biochem. Biophys.**, [s.l.], v. 306, p. 240-245, out. 1993



# TERAPIA GÊNICA NA IMUNOTERAPIA COM CAR T CELLS ANTI-CD19 DIRECIONADA À LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

## GENE THERAPY IN IMMUNOTHERAPY WITH ANTI-CD19 CAR T CELLS FOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Natália Feitosa Santos<sup>1</sup>  
Anelise Franciosi<sup>2</sup>  
Andressa Megumi Niwa<sup>3</sup>

199

### RESUMO

A leucemia Linfoide Aguda é o câncer infantil mais comum. Essa neoplasia maligna é advinda de sucessivas mutações genéticas em células progenitoras da linhagem linfoide, em que cerca de 85% dos casos são de células B-precursoras e 1 a 2% do subtipo células-B maduras. A quimioterapia é uma das formas de tratamento mais conhecida para doenças neoplásicas e atua principalmente nas células com rápida proliferação. Porém sua ação é sistêmica, ou seja, atinge também as células sadias do organismo, gerando os efeitos colaterais. Com a tecnologia do DNA recombinante, terapias utilizando células adotivas imunológicas modificadas para reconhecer de modo mais específico os clones leucêmicos linfoides B como as CAR T cells (*Chimeric Antigen Receptor T cells*) contra CD19 têm trazido novas perspectivas de tratamento. O presente trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica de artigos dos últimos dez anos e tem como objetivo apresentar novos resultados encontrados na terapia gênica utilizando CAR T cells específicas. Por fim nota-se que esta imunoterapia é um tratamento em desenvolvimento, com vantagens presentes no que diz respeito ao bem estar do paciente, e ao sucesso na remissão tumoral. No entanto ainda é uma terapia de alto custo e encontra-se disponível em apenas alguns países.

**Palavras-chave:** tecnologia do DNA recombinante; receptor antigênico quimérico; câncer.

### ABSTRACT

Acute lymphoid leukemia is the most common childhood cancer. This malignant neoplasm results from successful genetic mutations in lymphoid progenitor cells, in which about 85% of the cases are precursor B cells and 1 to 2% of the mature B-cell subtype. Chemotherapy is one of the most well-known forms of treatment for neoplastic diseases and acts mainly on cells with rapid proliferation. However, its action is systemic, that is, it also affects the healthy cells of the organism, generating

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL). – email: natalia.feitosa@edu.unifil.br.

<sup>2</sup> Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia (UniFil). Mestrado em Patologia Experimental pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Docente do curso de Biomedicina no Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL). – email: Anelise.franciosi@unifil.br.

<sup>3</sup> Graduada em Biomedicina pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Mestrado e Doutorado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Docente do curso de Biomedicina no Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL). – email: andressa.niwa@unifil.br

side effects. With recombinant DNA technology, therapies using immunological adoptive cells modified to more specifically recognize B lymphoid leukemic clones such as CAR T cells (Chimeric Antigen Receptor T cells) against CD19 have brought new treatment perspectives. The present work will be carried out through a bibliographic review of articles from the last ten years and aims to present new results found in gene therapy using specific CAR T cells. Finally, it is noted that this immunotherapy is a treatment under development, with advantages present with regard to the well-being of the patient, and success in tumor remission. However, it is still a high-cost therapy and is available in only a few countries.

**Keywords:** recombinant DNA technology; chimeric antigenic receptor; cancer.

## 1 INTRODUÇÃO

Dentre os principais problemas de saúde no mundo o câncer se encontra em primeiro lugar, tendo sua incidência e mortalidade crescentes (BRAY et al., 2018).

Segundo dados do INCA (2020), no Brasil, são esperados 5.920 casos de leucemia em homens e de 4.890 em mulheres, gerando um total de 10.810 mil novos casos entre 2020 e 2022.

A leucemia é caracterizada por uma doença de expansão celular clonal maligna que acomete as células mieloides ou linfoides (PINTO et al., 2020). Existem mais de 12 tipos de leucemias, dentre as primárias são listadas quatro: leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfóide aguda (LLA) e leucemia linfóide crônica (LLC) (SILVA et al., 2020).

A LLA é uma doença agressiva, podendo progredir rapidamente, gerar insuficiência da medula óssea, levar à morte (MORAES, et al., 2017). A doença desenvolve-se a partir de formas imaturas de linfócitos, podendo afetar inicialmente as células B ou as células T (SILVA; SOUSA; CARDOSO, 2018; PUERTA; MELLO; SANT'ANA, 2019).

Alguns fatores estão associados a uma maior predisposição do desenvolvimento da doença, como a exposição ao benzeno, radiação, algumas infecções virais, síndromes genéticas (WALLACE et al., 2016; LITTLE et al., 2018; BARTENHAGEN et al., 2017; GOCHO et al., 2019).

O diagnóstico da LLA requer uma análise clínica e laboratorial complementares para que haja confirmação da hipótese ou sua eliminação (PERINI, 2016; CAZORLA et al., 2020).

Atualmente a quimioterapia é o principal tratamento para a LLA, utilizando-se substâncias químicas de modo isolado ou combinado, visando evitar a progressão da doença ou de promover sua cura (PERINI, 2016; DANTAS et al., 2015).

Um dos protocolos de tratamentos conhecidos é o GBTLI-LLA99 para tratamento de crianças acometidas com LLA, onde se utiliza da combinação de vincristina, prednisona, l-asparaginase, daunorrubicina, junto a, metotrexato, citarabina, e dexametasona gerou taxa de sobrevida considerável. Porém a combinação de alguns destes fármacos como a prednisona e l-asparaginase estão associados ao aumento de eventos trombóticos e desenvolvimento de pancreatite em pacientes, já no caso da vincristina a neurotoxicidade dependente da dose também está associada a ocorrência de polineuropatias, e sucedendo assim efeitos colaterais aos fármacos utilizado (CAZÉ et al., 2010).

Porém, o tratamento quimioterápico tem como consequência uma série de efeitos colaterais, dado que o tratamento não afeta exclusivamente as células cancerígenas, mas também as células saudáveis do corpo, principalmente as que possuem rápido grau de multiplicação (SILVA; NASCIMENTO, 2010).

Neste contexto, uma nova tecnologia que une o tratamento imunoterápico com a terapia gênica trouxe perspectivas para uma melhor sobrevida do paciente acometido por LLA (GIACOMINI, 2012; LINDEN, 2010; AMARAL; JUVENALE, 2020).

As CAR T cells é uma técnica *ex vivo*, gerada pela manipulação de células imunes do próprio paciente, capaz de reconhecer um antígeno específico, matando assim as células neoplásicas (BIANCO, 2017). Em específico para o subtipo de LLA de células B, o cluster utilizado na técnica é restrito às células B (normais e malignas) (KALOS et al., 2012).

Segundo Stephan Grupp, MD, Ph.D., que liderou o estudo, com a utilização da técnica, estão sendo observados remissões com taxas globais acima de 80%, uma melhora significativa em comparação ao sucesso de tratamentos anteriores e suas taxas (NCI, 2017).

Sabendo-se que tratamentos mais específicos podem reduzir os efeitos colaterais e serem mais eficientes, o estudo de CAR T cells vem alcançando dados relevantes que podem aprimorar e beneficiar indivíduos com LLA, devolvendo a eles uma melhor qualidade de vida e maiores chances de remissão completa.

Diante das diversas informações que a literatura tem disponibilizado, o presente estudo tem o objetivo de elucidar os termos envolvidos tanto na doença

quanto no tratamento diante da técnica, como também propiciar o entendimento de todo o procedimento para a obtenção final das CAR T cells. Fornecendo informações sobre seu mecanismo de ação diante do tumor, suas vantagens e desvantagens e, por fim, revelando uma nova vertente de terapia gênica e imunoterapia em relação ao câncer, visando o bem estar do paciente e a eficácia do tratamento.

## **2 METODOLOGIA**

O presente estudo foi realizado por meio de pesquisa bibliográfica de caráter exploratório e qualitativo contendo dados, conceitos e técnicas retirados de artigos científicos, teses e dissertações sobre o tema em bibliotecas, sites e plataformas online como o SciELO, PubMed, LILACS e o Google Acadêmico. A fim de obter um trabalho com temas mais atuais, foi dada preferência para trabalhos publicados nos últimos dez anos.

## **3 DESENVOLVIMENTO**

### **3.1 Leucemia linfóide aguda**

A leucemia linfóide aguda (LLA) é comumente encontrada em crianças caracterizando 90% dos casos de leucemias, acometendo a idade entre 3-7 (MARTHO; DEGASPIRI; TARSITANO, 2017). O diagnóstico e diferenciação da LLA se dá pela realização da coleta de amostras de sangue periférico, aspirado da medula óssea e biópsia (VIZCAÍNO et al., 2016). Nas amostras é realizado o mielograma, utilizando-se de análises morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas e de biologia molecular (FISH e PCR), que auxiliam juntamente a designação do esquema terapêutico (NEHMY et al., 2011; VIZCAÍNO et al., 2016).

Na LLA as células mais comumente encontradas nos pacientes são precursores de células B (LLA-B) que correspondem a 80-85% dos casos, e o segundo tipo mais encontrado são as de células T (GUILLÉN et al., 2017).

Conhecendo as semelhanças morfológicas por análise microscópica entre as células precursoras linfóides B normais e neoplásicas, a imunofenotipagem possibilita a diferenciação destas células, além de seu estágio de maturação. A análise

imunofenotípica identifica os diferentes antígenos estruturais da célula, sejam eles de membrana, intracitoplasmáticos ou encontrados nuclearmente, através da interação com anticorpos monoclonais específicos (WOHLFAHRT et al., 2015; ZAGO et al., 2013).

A nomenclatura simplificada a partir da Imunofenotipagem por Citometria de Fluxo Multiparamétrica (IMF) utilizada para a classificação das LLA de células precursoras B, foi realizada pelo grupo europeu de classificação imunológica das leucemias (EGIL), baseando-se nas moléculas de superfície celular expressas conforme a etapa de maturação de uma célula não neoplásica (ZAGO et al., 2013).

Posto isto a LLA do tipo B são divididas em 4 subtipos, em uma sequência do fenótipo mais imaturo para o mais maduro apresentados na tabela abaixo:

**Quadro 1** — Classificação imunofenotípica da LLA empregues pelo EGIL.

Classificação	Imunofenótipo
LLA-B	CD19+ e/ou CD79a+ e/ou CD22+
B-I (LLA pró-B)	Sem expressão de outros antígenos
B-II (LLA comum)	CD10+
B-III (LLA pré-B)	IgM+ citoplasmático
B-IV (LLA B-maduro)	Cadeia $\kappa$ + ou $\lambda$ + (citoplasma ou superfície)

**Fonte:** Adaptado de Zago et al. (2013).

As crianças em comparação aos adultos são mais afetadas pelos subtipos B-II e B-III, sendo o subtipo B-I e B-IV os que afetam mais os adultos. O subtipo B-II é o encontrado com maior frequência na população, já os subtipos encontrados com menor frequência na população são os B-I e B-IV respectivamente (ZAGO et al., 2013).

Os subtipos LLA-B são frequentemente associados a anormalidades citogenéticas específicas, podendo assim apresentar prognósticos favoráveis ou não (ZAGO et al., 2013).

Entre os nove tipos de anormalidades genéticas encontradas em LLA-B, a OMS classificou-as em diversos grupos, sendo seis tipos principais de translocações em cromossomos específicos além da classificação de hipoploidia e hiperploidia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

## Quadro 2 - Classificação das Leucemias Agudas de células B pela OMS.

LLA de células B com uma translocação entre os cromossomos 9 e 22 [t (9; 22) (q34.1;q11.2)], <i>BCR-ABL1+</i> (o cromossomo Filadélfia, que cria o gene de fusão BCR-ABL1)
LLA de células B com uma translocação entre o cromossomo 11 e 23 [t ((v;11q23.3)), rearranjo <i>KMT2A (MLL)</i>
LLA de células B com uma translocação entre os cromossomos 12 e 21 [t (12; 21)(p13.2;q22.1)], <i>ETV6-RUNX1</i>
LLA de células B com uma translocação entre os cromossomos 1 e 19 [t (1; 19) (q23;p13.3)], <i>TCF3-PBX1</i>
LLA de células B com uma translocação entre os cromossomos 5 e 14 [t (5; 14) (q31.1;q32.3)], <i>IL3-IGH</i>
LLA de células B com translocações envolvendo certas tirosina quinases ou receptores de citocinas (também conhecido como "LLA semelhante a BCR-ABL1")
LLA de células B com hiperdiploidia (as células de leucemia têm mais de 50 cromossomos)
LLA de células B com hipodiploidia (as células de leucemia têm menos de 44 cromossomos [células normais têm 46])
LLA de células B com amplificação (muitas cópias) de uma porção do cromossomo 21 (iAMP21)
LLA célula B, não especificado por outros critérios.

Fonte: Adaptado de Arber et al. (2016).

O subtipo B-I quando associado a mutação do tipo t(4;11), assim como o subtipo B-III que possui frequente t(1;19) possuem prognóstico desfavorável, diferentemente do subtipo B-II onde quando associado com t(12;21) apresenta bom prognóstico (ZAGO et al., 2013).

Como tratamento inicial, o esquema de quimioterapia combinada na maior parte dos subtipos possui um bom resultado considerável, porém, uma grande parte dos pacientes sofre de recidiva (PARK; BRENTJENS, 2010).

### 3.2 Resposta Antitumoral

A imunovigilância é caracterizada pela resposta de eliminação gerada pelo sistema imune diante a identificação de células mutadas ou neoplásicas, causando a repressão de expansão e metástases destas células pelo organismo. Este processo possui conjunção a imunoeedição do câncer que é compreendido por três etapas, sendo elas respectivamente: eliminação, equilíbrio e escape (ALMEIDA, 2017).

Durante a fase de eliminação que é correspondente a imunovigilância, ocorre o reconhecimento das células neoplásicas pelo sistema imunológico, onde é

necessária a interação da imunidade inata e adaptativa. Nesta etapa as vias efetoras são mediadas pela via do IFN- $\gamma$ , uma vez que esta substância pode aumentar a expressão de moléculas de MHC de classe I pelas células tumorais como também, ativar a destruição das células neoplásicas por macrófagos e aumentar a sensibilidade de lise destas células por Linfócitos T Citotóxicos. O processo principal de apresentação antigênica tumoral ocorre através das células dendríticas que reconhecem e apresentam os antígenos tumorais aos linfócitos T CD4+ e CD8+, tumor-específicos, estimulando sua proliferação, que após, migração para o local do tumor, reconhecem e destroem as células neoplásicas (TORRENZINI; ATHANAZIO, 2008).

Na segunda fase há um equilíbrio variável entre as células neoplásicas sobreviventes que resistiram ao ataque do sistema imune, e as células de defesa do organismo, podendo perdurar este estágio por um tempo prolongado. Já na última fase conhecida como evasão, as células neoplásicas se expandem de forma descontrolada uma vez que inibem o ataque do sistema imune, através de diversos mecanismos, podendo ser pela produção de citocinas inibitórias - TGF- $\beta$  (inibe a proliferação e função efetora de linfócitos e macrófagos) ou IL-10, insensibilidade a

IFN- $\gamma$ , diminuição ou não expressão de MHC e antígenos, entre outras situações que também podem ocorrer devido ao microambiente tumoral (TORRENZINI; ATHANAZIO, 2008).

O microambiente medular ósseo é dependente das células estromais que produzem fatores de crescimento e citocinas, porém nas leucemias estas moléculas podem ser expressadas de forma anormal, uma vez que os blastos produzem também estas moléculas. Com a homeostasia medular prejudicada, o microambiente tumoral é favorecido, beneficiando a expansão das células neoplásicas (BAKKER et al., 2016).

Dentre os fatores pró angiogênicos produzidos pelos blastos leucêmicos está o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento básico de fibroblasto (bFGF), sendo este último de maior relevância para a LLA. O microambiente em LLA detêm de uma maior riqueza em mediadores como interleucinas e quimiocinas (ALMEIDA, 2017).

### 3.3 Terapia gênica

Mesmo após Johann (Gregor) Mendel, o monge do século XIX fundador da genética, eram poucas as informações sobre a natureza física dos genes, até que James Watson e Francis Crick em meados de 1950 desenvolveram o modelo da dupla fita de DNA que revolucionou a ciência da época. Já em 1970, a descoberta de uma série de enzimas que tornavam possível separar os genes dispostos em locais pré-conhecidos ao longo da molécula de DNA e por final incorporá-lo de volta de forma reprodutível, introduziu na história a tecnologia do DNA recombinante (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

O primeiro tratamento com resultados positivos utilizando a técnica de recombinação de DNA como terapia gênica ocorreu em 1989 em uma paciente de quatro anos, acometida por SCID-ADA, uma doença genética que causa deficiência enzimática de adenosina desaminase necessária para o desenvolvimento imune das células T levando a sua degeneração, ocasionando síndrome de imunodeficiência combinada severa (LINDEN, 2010).

O conceito terapia gênica tem como ideia a capacidade de corrigir genes mutados ou modificações sítio-específicas, através de uma melhoria genética, inserindo o gene sadio nas células do paciente tendo como alvo o tratamento terapêutico (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

A tecnologia de DNA recombinante para a terapia gênica em primeira instância tinha como ideia a correção de doenças monogênicas (mutação de um único gene), entretanto o tratamento por esta via engloba também doenças complexas como o câncer, visando neste caso a indução de morte celular seletiva das células neoplásicas (LINDEN, 2010).

#### 3.3.1 Terapia gênica na Leucemia linfóide aguda

A imunoterapia tem sido determinada como um dos grandes avanços para o tratamento de câncer, onde as técnicas trazem mais segurança, eficácia e aumento da resposta antitumoral proporcionado pelo conhecimento de imunologia celular e molecular (GIACOMINI, 2012).



A terapia gênica pode ser combinada à técnica de terapia celular, ou seja, utilizando células do paciente aperfeiçoadas geneticamente para o tratamento da doença, valendo-se assim como uma técnica *ex vivo* (LINDEN, 2010).

De forma clássica e simplificada a técnica *ex vivo* para as CAR-T cells condiz em nove etapas sequentes, o sangue obtido do paciente é submetido a leucaferese obtendo as células mononucleares do sangue periférico, a amostra então é preparada para a seleção e ativação das células T, antes da modificação de gene com vetores virais ou não virais (KAISER et al., 2015).

Estudos demonstraram uma boa abordagem e sucesso clínico com a utilização de beads magnéticas revestidas com anti-CD3 e anti-CD28 (sendo no caso CTS

Dynabeads CD3 / CD28) em conjunção ao um ímã adaptado para bolsa de amostra.

A técnica isola e estimula a ativação das células T de forma simultânea (MILONE et al., 2009; KAISER et al., 2015).

Por conseguinte, as células passam pela transferência de gene por um vetor, o meio então é enriquecido para que haja a expansão clonal das CAR T cells, encaminhando assim para a formulação final do produto onde ocorre a Cryopreservação para que seja encaminhado ao local onde o paciente recebe a dose do produto (KAISER et al., 2015).

Células T modificadas geneticamente com receptores antigênicos quiméricos, conhecidas como CAR T cells, do inglês *Chimeric Antigen Receptor T cells* é derivada de uma manipulação das células imunes do próprio paciente com finalidade de reconhecer antígeno específico e matar as células neoplásicas (BIANCO, 2017).

As doenças neoplásicas do sangue possuem diversos antígenos que têm sido descritos para caracterizar o precursor destas células de acordo com comparação de dados da hematopoiese sem alterações. Os antígenos específicos descobertos são registrados numericamente através da identificação de anticorpos monoclonais, em um sistema de nomenclatura nomeado de Sistema CD (*Clusters of differentiation*) (PEREIRA, 2019).

O CD19 é um cluster de expressão restrita a células B normais e malignas tornando-o um alvo de ampla aceitação para testar com segurança células T autólogas com CAR anti-CD19. Isto faz com que o receptor antigênico quimérico atue como um TCR específico, reconhecendo e matando a célula leucêmica. O CAR é manuseado *in vitro* e gerado em linfócitos T CD8<sup>+</sup> *ex vivo*. Após a interação com o

antígeno alvo a célula irá produzir uma cascata de ataque direta e exclusiva à célula com antígeno alvo específico reconhecida, se tornando independente de apresentação por MHC (KALOS et al., 2012).

A produção de CAR T cells atualmente leva de 10 a 14 dias, onde as instalações responsáveis pela fabricação são guiadas pelas regras de boas práticas de fabricação, e autorizadas por órgãos de saúde referente ao seu país de desenvolvimento (LORENTZEN; STRATEN, 2015). Nos Estados Unidos, país central onde ocorre a produção destas células, o procedimento é aprovado e avaliado pela FDA (FDA, 2019).

As moléculas CAR são receptores membranares híbridos formados pela junção de um domínio extracelular que é um fragmento variável de cadeia única (scFV), um transmembranar composto por CD8 e um citoplasmático originado de cadeia CD3 $\zeta$ . Três gerações subsequentes da molécula foram desenvolvidas incorporando domínios para coestimulação (DCE), apresentando nesta última a combinação de mais de dois DCE (MAUS et al., 2014).

Porém, atualmente as CAR T cells podem ser potencializadas com a introdução de genes codificantes de citocinas pró proliferativas (IL-12) ou ligantes coestimuladores, gerando potencialmente uma próxima geração de CAR T cells (BRENTJENS; CURRAN, 2012).

Para a construção genética do CAR é obtido mRNA de esplenócitos previamente expostos e imunizados ao antígeno-alvo, sendo isoladas apenas as regiões que codificam os compostos de proteínas de domínio citoplasmático (CD3 $\zeta$ ) e de transmembrana (CD8, CD28). Já o scFV é obtido através de uma criação de hibridoma isolando a região codificante de anticorpo contra o CD19 neste caso, por conseguinte são realizadas diversas PCR com intuito de amplificar e ligar os mRNAs, gerando assim a sequência codificante de interesse (MARTHO; DEGASPIRI; TARSITANO, 2017).

A PCR de sobreposição é responsável por fundir o scFv aos domínios CD8, CD28 e CD3 $\zeta$ , junto ao rearranjo de IgH, ligante glicina serina e rearranjo de IgL (DAVILA et al., 2013).

Dentre as dificuldades do processo, está a inserção do gene na célula-alvo, necessitando de um vetor específico, eficiente, sem imunogenicidade, altamente purificado e concentrado, além da necessidade de obtê-lo em grande quantidade para

que possa carrear a molécula de DNA e liberá-la corretamente, como também para que haja produção e disponibilidade em alta escala (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

Dentre os veículos de transporte do transgene terapêutico para a célula-alvo utilizados na terapia genética estão os de tipo viral e não viral. Os vetores virais são aqueles produzidos a partir de vírus, sendo seu genoma de DNA ou RNA (OLIVEIRA et al., 2018).

A construção destes vetores depende da identificação de suas sequências virais envolvidas no processo de replicação e empacotamento do genoma viral, como também possuir conhecimento dos mecanismos de transmissão possíveis do transgene em interesse para a célula-alvo (COURA, 2012; OLIVEIRA, et al., 2018).

Através de vetores como  $\sigma$ -retrovirais ou vetores lentivirais a construção genética é inserida por transdução viral nos linfócitos T CD8<sup>+</sup> obtidos do paciente por aférese. O RNA é convertido através da ação da transcriptase reversa em DNA e inserido no genoma celular hospedeiro de forma estável passando a expressar CAR T anti-CD19 (MARTHO; DEGASPIRI; TARSITANO, 2017).

Resultados de estudos sobre a utilização de vetores lentivirais apresentaram dados sobre um melhor perfil de segurança para sua utilização na terapia gênica, uma vez que possuem uma menor tendência de associação ao material genético em locais de possibilidades carcinogênicas (OLIVEIRA et al., 2018). No entanto, a metodologia de transferência dos genes é variável uma vez que cada centro de pesquisa e desenvolvimento possa atuar com diferentes vetores (BRENTJENS; CURRAN, 2012).

O processo de produção das CAR T cells anti-CD19 podem conter variações de suas etapas, desde o tipo de ativação, expansão, transferência de gene por vetor, e estrutura. Porém a Tisagenlecleucel, comercialmente conhecida como Kymriah, indicada para o tratamento de pacientes de até 25 anos de idade acometidos por LLAB refratária, possui semelhança em sua fabricação ao processo já descrito, sendo ela conhecida por ser uso terapêutico de primeira classe na imunoterapia de células T autólogas geneticamente modificadas dirigida por CD19 (FDA, 2019).

Atualmente, ainda que o tratamento por CAR-T cells anti-CD19 em paciente com LLA-B, tenha obtido resultados efetivos como os publicados por Brentjens et al. (2013) e Qasim et al., (2017), os custos associados a terapia prejudicam a sua implementação e adoção em grande escala. Nos EUA, os produtos de terapia com CAR-T cells chegam a \$373.000 para o Yescarta e \$475.000 para o Kymriah. Com a junção dos custos hospitalares, o valor do tratamento se eleva para mais. Dessa

forma, este fator fez com que o Reino Unido gerasse uma contra recomendação do uso de Yescarta, através do contexto de seu Sistema nacional de saúde (NHS) após a realização de análise custo-benefício de seu Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) (CHICAYBAM et al., 2020).

### 3.3.2 Efeitos de resposta gerado por CAR-T cells anti-CD19

Estudos clínicos demonstraram que, para a função efetiva das CAR-T cells antiCD19, é necessário que o paciente tenha passado por alguma terapia de condicionamento, a fim de diminuir a carga de antígeno, e se possível, gerar a depleção das células T reguladoras imunossupressoras. A hipótese foi derivada após a infusão de CAR-T cells em camundongos sem terapia prévia de condicionamento, gerando resultados de resposta a eliminação de células B insatisfatórios, ou quase nulos. Em contraposição com a realização do pré-tratamento de condicionamento resultou em linfócitos depleção, com aplasia de células B, persistência de CAR-T cells a longo prazo e erradicação do tumor (DAVILA; BOUHASSIRA et al., 2013)

Estudos demonstraram que no caso de pacientes com LLA-B refratária que comumente não alcançavam remissão completa, etapa esta necessária para a realização de um transplante alogênico de células tronco, após terapia com CART-T cells anti-CD19, puderam ser submetidos ao transplante (BRENTJENS et al., 2013).

Não obstante de que se possa haver a reposição de imunoglobulinas nos pacientes tratados pela técnica, é de conhecimento que obtendo como alvo o CD19, a depleção por tempo prolongado de linfócitos B normais, e conseqüentemente implicações diante a imunidade humoral pode ocorrer, gerando uma desvantagem do processo (ATTIANESE et al., 2011).

Outros quadros foram observados, como o aumento do nível de citocinas séricas após a infusão de CAR-T cells, contudo o acompanhamento destas alterações deve ser realizado uma vez que estas podem correlatar uma síndrome da liberação de citocinas (SRC). A SRC é outro quadro observado derivado da toxicidade do tratamento, os sintomas geralmente incluem febre, hipotensão, hipóxia e alterações neurológicas. Como principal probabilidade, a maior parte das citocinas séricas elevadas são derivadas da produção pelas CAR-T cells anti-CD19, e outra parte desencadeada pelas mortes de células B, e resposta de macrófagos ativadas pela

lise das células tumorais. Os níveis de citocinas correlacionam-se a carga tumoral e severidade da SRC (LORENTZEN; STRATEN, 2015).

#### 4 CONCLUSÃO

A partir dos dados encontrados na literatura, é perceptível que as CART cells geraram avanços para a área de terapia gênica. Sua associação a imunoterapia desenvolveu novas possibilidades para o tratamento do câncer e conseqüentemente da LLA. Com os resultados obtidos através de pesquisas clínicas, e da terapia já vigente conhecida como Kymriah é notável os resultados positivos com remissão completa para pacientes com LLA-B refratária.

Porém, a individualização da terapia desencadeada por meio da necessidade de cada paciente, faz com que o processo de fabricação destas células seja de difícil padronização, aumentando os custos e conseqüentemente gerando menor chances de acesso a terapia.

Assim como grande parte dos tratamentos direcionados ao câncer, as CAR T cells possuem efeitos colaterais notificados, mas que por sua vez, se há o acompanhamento devido do paciente pelos profissionais envolvidos, os quadros sintomáticos e assintomáticos podem ser controlados e na maioria das vezes revertidos.

Isto faz com que as CAR T cells permaneçam sendo um tratamento promissor para a LLA, onde com processos de padronização e simplificação da técnica, poderá gerar um maior acesso a pacientes acometidos por LLA.

#### REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Renata dos Santos. Avaliação do Papel de Moléculas Imunológicas Solúveis, Polimorfismos Genéticos e Micrnas em Leucemia Linfoblástica Aguda De Células T Da Infância Recife. 2017.

AMARAL, Camilla Martin; JUVENALE, Michelangelo. Leucemia linfóide aguda em pacientes infante-juvenis - Acute lymphoid leukemia in child-youth patient. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 3, p.4770-4784 may./jun. 2020.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Subtypes of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)**. 17 oct. 2018. Disponível em:

<<https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>>. Acesso em: 18 de maio, 2020.

ARBER, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391- 2405, 2016.

ATTIANESE, Greta M. P. G. et al, In vitro and in vivo model of a novel immunotherapy approach for chronic lymphocytic leukemia by anti-CD23 chimeric antigen receptor. **Blood**, v. 117, n. 18, p. 4736–4745, 2011.

BAKKER, Emyr *et al*, The role of microenvironment and immunity in drug response in leukemia. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1863, n. 3, p. 414–426, 2016.

BARTENHAGEN, Christoph; FISCHER, Ute; KORN, Klaus; et al. Infection as a cause of childhood leukemia: virus detection employing whole genome sequencing. **Haematologica**, v. 102, n. 5, p. e179–e183, 2017.

BIANCO, Thiago M. CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS, NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS E TERAPIA CELULAR. **Jornal de Ciências Biomédicas & Saúde**, Uberaba (MG), v. 3, n. 1, p. 1, 2017.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken**, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.

BRENTJENS, R. J. et al. CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. **Science Translational Medicine**, v. 5, n. 177, p. 177ra38-177ra38, 2013.

BRENTJENS, Renier J.; CURRAN, Kevin J., Novel cellular therapies for leukemia: CAR-modified T cells targeted to the CD19 antigen. **Hematology**, v. 2012, n. 1, p. 143–151, 2012.

CAZÉ, Marcelino Oliveira; BUENO, Denise; SANTOS, Maria Elisa Ferreira dos. Estudo referencial de um protocolo quimioterápico para leucemia linfocítica aguda infantil. **Rev. HCPA & Fac. Med. Univ. Fed. Rio Gd. do Sul**, v. 30, n. 1, p. 5–12, 2010.

CAZORLA, Maria P. V.; ÁLVAREZ, Fernando C.; PICO, Juan R.; GARAIKOA, Fuad H. Utilidad diagnóstica de la biopsia de médula ósea en pediatría. **J. health med. sci.**, 6(3):191-198, 2020.

CHICAYBAM, Leonardo et al, Transposon-mediated generation of CAR-T cells shows efficient anti B-cell leukemia response after ex vivo expansion. **Gene Therapy**, v. 27, n. 1–2, p. 85–95, 2020.

DANTAS, Giselly K. S.; SILVA, Lailanne T. A.; PASSOS, Xisto S.; CARNEIRO, Cristiene C. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA EM

PACIENTES INFANTO-JUVENIS. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações**, v. 13, n. 2, p. 3-18, 2015.

DAVILA, Marco L.; BOUHASSIRA, Diana C. G.; PARK, Jae H.; et al. Chimeric antigen receptors for the adoptive T cell therapy of hematologic malignancies. **International Journal of Hematology**, v. 99, n. 4, p. 361–371, 2013.

DAVILA, Marco L. et al. CD19 CAR-Targeted T Cells Induce Long-Term Remission and B Cell Aplasia in an Immunocompetent Mouse Model of B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e61338, 2013.

GIACOMINI, Giovana; MENEZES, Hercules. Técnicas e Perspectivas em Imunoterapia do Câncer. **Revista Saúde e Pesquisa**, Maringá (PR), v. 5, n. 3, p. 567-578, set./dez. 2012.

GOCHO, Yoshihiro; YANG, Jun J. Genetic defects in hematopoietic transcription factors and predisposition to acute lymphoblastic leukemia. **Blood**, v. 134, n. 10, p. 793–797, 2019.

GONCALVES, Giulliana A. R.; PAIVA, Raquel de M. A. **Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas**. Einstein (São Paulo), São Paulo, v. 15, n. 3, p. 369-375, Set. 2017.

GUÍLLEN, William Alejandro Aguirre et al. Técnicas ômicas e biobancos para encontrar novos biomarcadores para a detecção precoce de leucemia linfoblástica aguda em países de renda média: uma perspectiva do México. **Bol. Med. Hosp. Infantil. Mex.**, México, v. 74, n. 3, pág. 227-232, junho. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estatísticas de câncer**. 08 maio. 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 16 maio, 2020.

KAISER, A. D; ASSENMACHER, M; SCHRÖDER, B; et al. Towards a commercial process for the manufacture of genetically modified T cells for therapy. **Cancer Gene Therapy**, v. 22, n. 2, p. 72–78, 2015.

KALOS, M.; LEVINE, B. L.; PORTER, D. L.; KATZ, S.; GRUPP, S. A.; BAGG, A.; JUNE, C. H. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. **Science translational medicine**, v.3, n.95, p. 95-73, aug. 2012.

LINDEN, Rafael. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estud. av.**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 31-69, 2010.

LITTLE, Mark P; WAKEFORD, Richard; BORREGO, David; et al. Leukaemia and myeloid malignancy among people exposed to low doses. **The Lancet Haematology**, v. 5, n. 8, p. e346–e358, 2018.

LORENTZEN, C. L.; STRATEN, P. T. CD19-Chimeric Antigen Receptor T Cells for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia and Acute Lymphoblastic Leukaemia, **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 82, n. 4, p. 307–319, 2015.

MARTHO, Lisandra J.; DEGASPERI, Giovanna R.; TARSITANO, Christiane A. B. Imunoterapia com células T-CAR: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda. **CuidArte Enfermagem**, 11(2): 168-173; jul-dez. 2017.

MAUS, M. V.; GRUPP, S. A.; PORTER, D. L.; JUNE, C. H. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. **Blood**, v. 123, n. 17, p. 2625–2635, feb. 2014.

MILONE, Michael C.; FISH, Jonathan D.; CARPENITO, Carmine; et al. Chimeric Receptors Containing CD137 Signal Transduction Domains Mediate Enhanced Survival of T Cells and Increased Antileukemic Efficacy In Vivo. **Molecular Therapy**, v. 17, n. 8, p. 1453–1464, 2009.

MORAES, Elisane Silveira et al. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 3321-3332, Oct. 2017.

NCI, National Cancer Institute. **CAR T-Cell Therapy Approved for Some Children and Young Adults with Leukemia**, set. 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/tisagenlecleucel-fda-childhood-leukemia>>. Acesso em: 18 maio, 2020.

NEHMY, Rosa M. Q.; BRITO, A. C. B.; MOTA, J. A. C.; OLIVEIRA, B. M. A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v.11, n.3, p. 293-299, set. 2011.

OLIVEIRA, Bárbara de Alencar et al. Vetores virais para uso em terapia gênica. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua, v. 9, n. 2, p. 57-66, jun. 2018.

PARK, Jae H.; BRENTJENS, Renier J. Adoptive immunotherapy for B-cell malignancies with autologous chimeric antigen receptor modified tumor targeted T cells. **Discov Med**. v.9, n.47, p. 277–288, dec. 2015.

PEREIRA, Viviane da C.; OLIVEIRA, Patrícia A. F. Definição das terapias celulares com receptores de antígenos quiméricos (CAR), receptores de células t (TCR) e linfócitos infiltrantes de tumor (TIL). Perspectivas futuras para a cura do câncer. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba (PR), v. 2, n. 2, p. 1105-1124, mar./apr. 2019.

PERINI, Guilherme. **Diagnóstico - LLA**. ABRALÉ - Associação brasileira de Linfoma e Leucemia. 31 mar. 2016. Disponível em: <<http://www.abrale.org.br/lla/diagnostico>>. Acesso em: 19 maio, 2020.

PERINI, Guilherme. **Tratamento – LLA**. Associação brasileira de Linfoma e Leucemia. 31 mar. 2016. Disponível em: <<http://www.abrale.org.br/lla/tratamento>>. Acesso em: 19 maio, 2020.



PINTO, Derek K. B.; FIRMO, Wellyson da C. A.; SOUSA, Fabricio V.; SANCHES, Jonas R.; MARANHÃO, Marina C. S. Relação entre leucemias e o Cromossomo Filadélfia. **Tópicos nas Ciências da Saúde Volume II**, Mato Grosso, v.2. p. 57-64, 2020.

PUERTA, Neila Zanela; MELLO, Sônia Trannin de; SANT'ANA, Débora de Mello Gonçalves. DIFERENTES PERFIS CELULARES INDIVIDUALIZAM O TRATAMENTO E A CHANCE DE CURA NA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA-LLA. **Arquivos do Mudi**, v. 23, n. 3, p. 161–171, 2019.

QASIM, Waseem; ZHAN, Hong; SAMARASINGHE, Sujith; et al. Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 374, p. eaaj2013, 2017.

RESEARCH, Center for Biologics Evaluation and. **KYMRIAH (tisagenlecleucel)**, FDA, 2019. Disponível em: <<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellulargene-therapy-products/ky>>. Acesso em: 06 de julho, 2020.

SILVA, Adilis Rodrigues da; FERNANDES, Andressa de Solza; FIORIN, Viviane Paraboni; et al. Análise diferencial de genes em linhagens de células de leucemia. **Scientia Plena**, v. 16, n. 6, june 2020.

SILVA, Clarice de S. da; SOUSA, Rogério R.; CARDOSO, Rafael de O. Leucemia linfocítica aguda na infância e suas complicações. **Rev Inic Cient Ext.**, v.1, n.2, p. 109 - 13, 2018.

SILVA, Sueli Riul da; NASCIMENTO, Talita Garcia do. Leucocitúria em pacientes submetidas a quimioterapia e coleta de urina. **Rev. bras. enferm.**, Brasília, v. 63, n. 4, pág. 616-622, agosto de 2010.

TORRENZINI, Thaissa; ATHANAZIO, Daniel Abensur, Imunovigilância e imunoedição de neoplasias: implicações clínicas e potencial terapêutico: [revisão]. **Rev. bras. cancerol**, v. 54, n. 1, p. 63–77, 2008.

VIZCAINO, Martha et al. Guia de cuidados abrangentes para a detecção atempada, diagnóstico, tratamento e monitorização da leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes. **rev.colomb.cancerol.**, Bogotá, v. 20, n. 1 pág. 37-39, janeiro de 2016.

WALLACE, Frolayne M. C.; ZHANG, Luoping; SMITH, Martyn T.; et al. Parental, In Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 183, n. 1, p. 1–14, 2016.

WOHLFAHRT, Aline B. et al. A importância da imunofenotipagem por citometria de fluxo na distinção entre hematogônias e linfoblastos B. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 1, p. 7-12, 2015.

ZAGO, Marco A.; FALCÃO, Roberto P.; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Editora Atheneu. 1º ed. p. 335-341. 2014.

# IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER

## IMMUNOTHERAPY IN CANCER TREATMENT

Allana Silva Santos<sup>1</sup>

Anelise Franciosi<sup>2</sup>

### RESUMO

O câncer representa um dos principais problemas de saúde pública do mundo e por esse motivo, a necessidade de um tratamento mais efetivo vem crescendo. São vários os métodos utilizados atualmente na imunoterapia contra o câncer, entretanto, é necessário salientar que cada técnica é específica para cada caso. O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica e foi mencionado, as principais imunoterapias e como cada tratamento funciona, mas dando ênfase na terapia de transferência de células adotivas, que se encontra em grande destaque no momento atual. Todas as modalidades possuem como fundamento o sistema imunológico, devido ao seu papel essencial no combate à carcinogênese e na supressão tumoral, então devido a isso, seu mecanismo de ação acabou se tornando enfoque terapêutico. O tratamento auxilia o próprio sistema imunológico do paciente a identificar e atacar especificamente as células cancerígenas. Os medicamentos utilizados são produzidos através de técnicas biomoleculares e em geral são eficazes, propiciando uma melhor qualidade de vida à pessoa acometida pela doença, porque apresenta menos efeito colateral do que a quimioterapia por exemplo. De modo geral, todas as terapias apresentadas demonstraram resultados clínicos satisfatórios, porém, ainda é necessário mais pesquisas e estudos para que ocorra o aprimoramento das técnicas, na tentativa também de otimizar o tempo de produção para que seja mais acessível para todos os tipos de pacientes.

**Palavras-chave:** terapia; carcinogênese; sistema imunológico.

### ABSTRACT

Cancer represents one of the main public health problems in the world and for this reason, the need for more effective treatment is growing. Currently there are several methods used in cancer immunotherapy, however, it is necessary to emphasize that each technique is specific for each case. The present work was developed through bibliographic review and was mentioned, the main immunotherapies and how each treatment works, but emphasizing the transfer therapy of adoptive cells, which is in great prominence at the present time. All modalities are based on the immune system, due to its essential role in combating carcinogenesis and tumor suppression, so its mechanism of action eventually became a therapeutic approach. The treatment helps

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia – Unifil. E-mail: Allanasantos@edu.unifil.br

<sup>2</sup> Orientadora Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia – Unifil. E-mail: Anelise.franciosi@unifil.br

the patient's own immune system to specifically identify and attack cancer cells. The drugs used are produced through biomolecular techniques and are generally effective, providing a better quality of life to the person affected by the disease, because it has less side effect than chemotherapy for example. In general, all the therapies presented demonstrated satisfactory clinical results, however, more research and studies are still needed for the improvement of techniques, in an attempt also to optimize the production time so that it is more accessible for all types of patients.

**Key words:** therapy; carcinogenesis; immune system.

## 1 INTRODUÇÃO

A imunoterapia potencializa e estimula o próprio sistema imunológico a combater as células cancerígenas. É um tratamento que ainda está em processo de pesquisas e desenvolvimento, no entanto, já obteve vários avanços. Justamente por ser um tratamento tão emblemático para o câncer, é de grande valia entendermos como ocorre a origem do câncer, que se deve a um defeito na maquinaria de replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA), o que vai comprometer o material genético, gerando assim uma célula cancerosa. Quando a célula é danificada, utiliza-se de mecanismos de reparo para tentar ajustá-los (GIACOMINI; MENEZES, 2012).

O câncer é um problema de saúde pública que é responsável por 7,6 milhões de mortes em todo o mundo. Além de causar uma morte prematura (antes dos 70 anos de idade), sua incidência vem aumentando, sendo que no Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos, sendo que o câncer de pele não melanoma será o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil) (INCA, 2019; BRAY et al., 2018). Então sabendo-se disto, o câncer ainda representa um desafio, mas com a compreensão adquirida ao longo do tempo juntamente com a necessidade de tratamentos que sejam mais efetivos, foi possível o avanço de terapias como as que têm como alvo terapêutico o *checkpoint* imunológico, que utiliza anticorpos bloqueadores de CTLA-4 (antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos) e PD-1 (proteína da morte celular programada 1), e receptores de antígeno quiméricos de células T (CAR) (FACUNDO; SILVA, 2019).

O objetivo do presente trabalho é expor e compreender os principais métodos da imunoterapia no combate à neoplasias. Dessa forma, expor as vantagens e desvantagens da imunoterapia juntamente com sua eficácia para que o paciente possa se sentir confortável e seguro. Além de relatar e entender o funcionamento do

sistema imune na presença de tumores, seu mecanismo de ação, assim como o surgimento de células tumorais e sua eliminação.

## **2 METODOLOGIA**

O trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica. Foram utilizadas fontes em sites como PubMed, Scielo e ASCO (Sociedade Americana de Oncologia Clínica).

Artigos científicos sobre a temática foram selecionados nas bases de estudo, publicados nos últimos 10 anos (2010 a 2020).

## **3 DESENVOLVIMENTO**

O médico grego chamado Hipócrates, conhecido posteriormente como o pai da medicina, foi quem deu origem à palavra câncer, proveniente do grego Karkínos, que significa caranguejo. Então este termo foi utilizado porque o tumor tem um perfil invasivo, que invade o tecido adjacente como as patas abertas do caranguejo (GRØNNING, 2015).

O desenvolvimento do câncer geralmente é lento e ocorre devido a uma alteração no DNA da célula, ou seja, um defeito no material genético. Esse processo é denominado de carcinogênese ou oncogênese, e resulta na produção de células anormais e conseqüentemente a formação do tumor ou neoplasia maligna, na qual possui capacidade de invadir os tecidos e órgãos, se caracterizando como metástase (GIACOMINI; MENEZES, 2012).

A carcinogênese, passa por alguns processos que são denominados de iniciação, promoção e progressão, que são os estágios que são percorridos antes de chegar ao tumor. No estágio de iniciação, o material genético da célula através de uma mutação, sofre uma alteração permanente, podendo ser de uma forma espontânea ou pela ação de um agente carcinógeno, mas mesmo essas células estando geneticamente modificadas, não é possível detectar o tumor clinicamente. Já no estágio de promoção, os agentes cancerígenos, conhecidos como oncopromotores, vão atuar na célula que já tenha passado pelo processo de iniciação e, então essa célula vai ser convertida em maligna, mas é preciso que o contato com o oncopromotor seja contínuo, do contrário o estágio é interrompido. No estágio de

progressão, o câncer já está instalado, devido a uma multiplicação descontrolada e irreversível, que faz com que a célula se torne mais agressiva, podendo desencadear as manifestações clínicas (INCA, 2019).

O sistema imunológico mantém a homeostase do organismo e auxilia para que não ocorra a formação e o crescimento tumoral (FACUNDO; SILVA, 2019; MAIA; HANSEN, 2017; CHIOSSONE et al., 2017), sendo assim, desempenha um importante papel na fisiologia do câncer (FACUNDO; SILVA, 2019; YOUSEFI et al., 2017). Para a identificação de antígenos tumorais, as células e moléculas do sistema imune vão entrar em ação, sendo que em tecidos neoplásicos encontram-se um infiltrado muito diverso de células, tanto células anti-tumorais quanto pró-tumorais, como por exemplo, macrófagos ativados, células NK, linfócitos T CD4+ e CD8+, imunoglobulinas, dentre outros (RODRIGUES, 2013). Sabendo-se disso, a imunoterapia que pode ser uma terapia oncológica, têm apresentado maior eficiência e menores efeitos adversos, em comparação a terapias convencionais (FACUNDO; SILVA, 2019; MAIA; HANSEN, 2017; CHIOSSONE, 2017), porque o seu propósito é sinalizar células tumorais com alvos específicos, para que o sistema imune possa produzir uma resposta direcionada e assim permitir que células saudáveis não sejam eliminadas (FACUNDO; SILVA, 2019; YOUSEFI, 2017).

A maioria dos mecanismos imunológicos podem atuar contra as células tumorais. Os linfócitos T ou células T (LT) amadurecem no timo, onde ocorre sua seleção e maturação para que posteriormente os LT maduros caiam na circulação. Essa maturação exige um receptor de células T (TCR) e de correceptores CD4 ou CD8, e o TCR então vai reconhecer o antígeno apresentado pela molécula de MHC (MESQUITA et al., 2010).

Os linfócitos T CD4<sup>+</sup> conhecidos como auxiliares podem se diferenciar em T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>2 e T<sub>H</sub>17, sendo que cada um secreta um conjunto de citocinas diferentes e devido a isso, possuem respostas efectoras diferentes. Os linfócitos T CD8<sup>+</sup> conhecidos como citotóxicos, promovem a morte celular programada (apoptose), através da ação de granzimas e perforinas após reconhecimento de antígenos apresentados por moléculas de MHC de classe I (MESQUITA et al., 2010).

Já os linfócitos B são responsáveis pela produção de imunoglobulinas, que fazem parte da imunidade humoral, servindo como células apresentadoras de antígenos (APCs) e também exercem a função de ativar o sistema complemento.

Além disso, os anticorpos podem promover citotoxicidade celular mediada por anticorpo e neutralização de antígenos (MESQUITA et al., 2010).

Os macrófagos são células de caráter fagocítico e atuam na imunidade inata, desempenhando o papel de APC via molécula de MHC. As citocinas envolvidas na sua ativação são o interferon gama (INF- $\gamma$ ), interleucina 4 (IL-4), fator de necrose tumoral (TNF) e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GMCSF) (CRUVINEL et al., 2010).

As células NK atuam na imunidade inata e são ativadas pelas citocinas derivadas de macrófagos, a interleucina 12 (IL-12) e interleucina 15 (IL-15), sendo importante para a linha de defesa e servindo de auxílio para as células T. Sua função é lisar células infectadas e tumorais e a sua ação, é mediada pela liberação de fatores citotóxicos ou de granzimas e perforinas, que vão desencadear uma morte celular por apoptose (CRUVINEL et al., 2010). Então devido a isso, estratégias vêm sendo traçadas com o objetivo de utilizar a NK como ferramenta de combate ao câncer, através da imunoterapia (BORTONCELLO et al., 2013).

A imunoterapia de células NK, pode ser associada com a quimioterapia, radioterapia e terapias biológicas, sendo que esta última possui como exemplo, os anticorpos monoclonais e as vacinas, assim como às imunoterapias passiva ou ativa. Então a combinação de terapia celular NK com outros tratamentos, possibilita o aprimoramento de uma resposta inata o que vai promover uma resistência maior de imunidade antitumoral (BORTONCELLO et al., 2013; SALAGIANNI et al., 2012), sendo assim, uma solução foi encontrada para combater as células cancerígenas, que têm como base extrair células NK isoladas de doadores que sejam saudáveis, para que possam ser ativadas e/ ou expandidas *in vitro* e depois inseridas no paciente com a doença (BORTONCELLO et al., 2013; VIVIER et al., 2012).

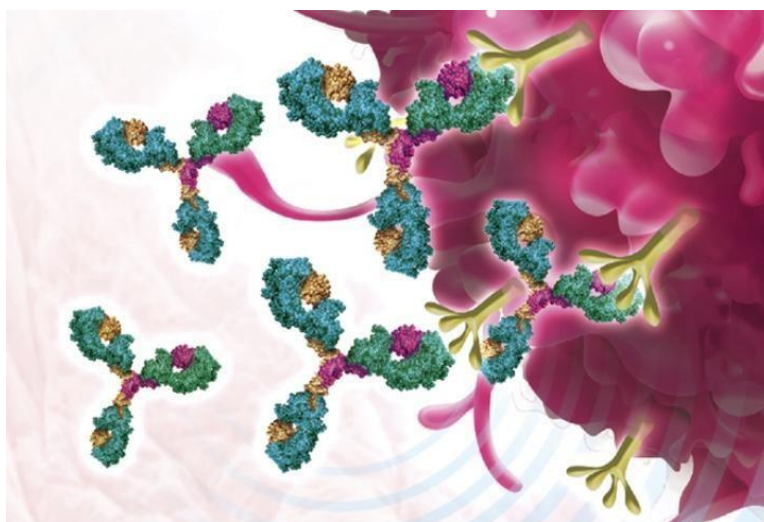
Em 1891, no final do século XIX, o cirurgião William Bradley Coley, tentou utilizar o sistema imune para tratar o câncer ósseo, sendo assim ficou conhecido hoje em dia como o pai da imunoterapia, por ter contribuído com os seus primeiros estudos para a imunoterapia contra o câncer (DOBOSZ; DZIECIATKOWSKI, 2019). Sabendo-se disso, depois de vários estudos e pesquisas, foi possível desenvolver várias modalidades de tratamento que incluem anticorpos monoclonais (vão se ligar em regiões específicas da célula tumoral), inibidores de *checkpoint* imunológico (vão eliminar os controles do sistema imunológico, para ajudar a reconhecer e atacar as células cancerígenas), vacinas (vão estimular o sistema imune a iniciar uma resposta

à certas doenças), e imunoterapias não específicas (estimulam o sistema imune de modo geral) (ROCHA, 2014).

### 3.1 Terapia com anticorpos

Considerando que os anticorpos fazem parte da defesa do organismo, causando a morte de células infectadas e defeituosas, foi desenvolvida a terapia com anticorpos monoclonais (mAb) que são derivados de um clone de linfócitos B de subclasses IgG (imunoglobulina tipo G) ou IgM (imunoglobulina tipo M), que se ligam a epítomos antigênicos específicos (figura 1), ou seja, anticorpos capazes de se ligar a células tumorais que vão ativar células efetoras, para agirem liberando citocinas e moléculas com a reação de citotoxicidade celular mediada por anticorpo e citotoxicidade mediada por complemento (FACUNDO; SILVA, 2019; HENDRIKS et al., 2017). Além disso, os mAbs conseguem atuar através de vários mecanismos devido às suas duas regiões, a variável e a constante. A variável exerce o papel de reconhecimento do antígeno e a constante possui propriedades efetoras (COELHO, 2014; AROSA; CARDOSO, 2012).

**Figura 1** - A ação do anticorpo monoclonal



**Fonte:** Eduardo Pignata e Erika Onodera/SAÚDE é Vital (2019).

Os mAbs atingem sua eficácia por meio de três mecanismos, sendo a primeira uma ligação específica ao alvo para promover ou suprimir um importante efeito biológico, através do domínio de fragmento de ligação do antígeno (Fab). O segundo

mecanismo é a interação do domínio de fragmento cristalizável (Fc) com os receptores da superfície celular, conduzindo a funções efetoras mediadas pelo sistema imunológico e por último, a deposição de proteínas do sistema complemento entre os mAbs e o alvo e a ativação da citotoxicidade (COELHO, 2014).

Na superfície celular existem os *checkpoint inhibitors* (inibidores dos pontos de controle), que exercem a função de regular internamente a resposta autoimune, por meio de um sistema inibitório de sinalização celular, para evitar que o sistema imunológico destrua as células do próprio corpo. Então, mediante a isto, os mAbs foram projetados para eliminar os controles do sistema imunológico CTLA-4 e PD1 (REIS; MACHADO, 2020).

O primeiro projeto com os mAbs foi com a proteína CTLA-4, que se demonstrou eficaz no tratamento para melanoma metastático. O anticorpo monoclonal Ipilimumabe se liga ao CTLA-4 e acaba inibindo sua ação, ou seja, acaba aumentando uma resposta imunológica contra as células cancerígenas (FACUNDO; SILVA, 2019; YOUSEFI, 2017).

Apesar de sua eficácia, o Ipilimumab possui uma desvantagem, porque a dose de medicamento que o paciente recebe, é calculada de acordo com o seu peso, logo conclui-se que, quanto maior o peso do paciente maior a dose, aumentando assim as chances de ter reação adversa. Pode-se observar isso também, em casos em que o paciente possui uma quantidade alta de células tumorais (BRUNETO et al., 2019).

Os efeitos adversos dos mAbs podem ser resultado da promoção ou inibição da atividade da molécula no tecido alvo, ou devido a interações dos mAbs com moléculas de outros tecidos. Esses efeitos podem gerar hipersensibilidade e o paciente pode ter quadros de febre, calafrios, tremor, náuseas, astenia, etc (COELHO, 2014).

O PD1, também faz parte da família do CTLA-4, que exerce o seu papel como imunorreguladora, impedindo que as células T ataquem outras células do corpo. As células tumorais podem expressar o PD-L1 como forma de evadir da resposta imune, pois ao se ligar em PD-1 em linfócitos T, ocasiona a sua supressão. Desta forma ao utilizar anticorpos Anti-PD1 impedimos esta imunossupressão, porque bloqueiam essa ligação e automaticamente conseguem estimular a resposta imunológica contra as células cancerígenas (JORGE, 2019). O mAb utilizado é o Nivolumabe, que é aprovado pela ANVISA e hoje no Brasil é utilizado para tratamento de melanoma,



câncer de pulmão e de células renais (VIDAL et al., 2018). A figura 2 sintetiza todos os mABs registrados no Brasil com o respectivo código ATC e grupo terapêutico.

**Figura 2** - Tabela com anticorpos atualmente utilizados no Brasil para tratamento do câncer

Anticorpo comercializado	Código ATC	Grupo terapêutico *
Rituximabe	L01XC02	Antineoplásicos
Trastuzumabe	L01XC03	Antineoplásicos
Cetuximabe	L01XC06	Antineoplásicos
Bevacizumabe	L01XC07	Antineoplásicos
Panitumumabe	L01XC08	Antineoplásicos
Ofatumumabe	L01XC10	Antineoplásicos
Ipilimumabe	L01XC11	Antineoplásicos
Brentuximabe vedotina	L01XC12	Antineoplásicos
Pertuzumabe	L01XC13	Antineoplásicos
Trastuzumabe entansina	L01XC14	Antineoplásicos
Obinutuzumabe	L01XC15	Antineoplásicos
Nivolumabe	L01XC17	Antineoplásicos
Ramucirumabe	L01XC21	Antineoplásicos
Nimotuzumabe	Sem ATC	-
Abciximabe	B01AC13	Antitrombóticos
Evolocumabe	C10AX13	Agentes modificadores de lipídios
Palivizumabe	J06BB16	Soros imunológicos e imunoglobulinas
Natalizumabe	L04AA23	Imunossuppressores
Belimumabe	L04AA26	Imunossuppressores
Vedolizumabe	L04AA33	Imunossuppressores
Alentuzumabe	L04AA34	Imunossuppressores
Infliximabe	L04AB02	Imunossuppressores
Adalimumabe	L04AB04	Imunossuppressores
Certolizumabe pegol	L04AB05	Imunossuppressores
Golimumabe	L04AB06	Imunossuppressores
Basiliximabe	L04AC02	Imunossuppressores
Ustequinumabe	L04AC05	Imunossuppressores
Tocilizumabe	L04AC07	Imunossuppressores
Canaquinumabe	L04AC08	Imunossuppressores
Secuquinumabe	L04AC10	Imunossuppressores
Siltuximabe	L04AC11	Imunossuppressores
Denosumabe	M05BX04	Medicamentos para o tratamento de doenças ósseas
Omalizumabe	R03DX05	Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas
Ranibizumabe	S01LA04	Oftalmológicos

Fonte: Vidal, Figueiredo e Pepe (2018).

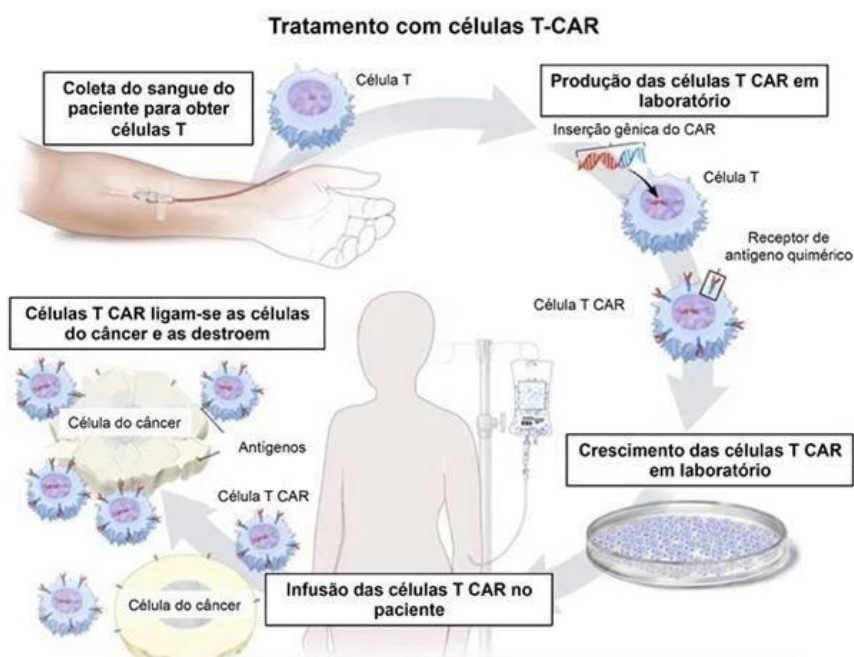
### 3.2 Transferência de células adotivas

É um tratamento que se baseia em técnicas de engenharia molecular, que vai induzir a uma resposta específica, fortalecendo as células T, no objetivo de melhorar a sua funcionalidade imune (FACUNDO; SILVA, 2019; YANG et al., 2016). As células T são extraídas do paciente por meio de leucaferese, para serem modificadas geneticamente e, posteriormente, cultivadas *in vitro* para que possam ser re-implantadas no paciente (JORGE, 2019).

O primeiro subtipo de células adotivas é o que apresenta o receptor quimérico de antígenos (CAR), que é um receptor sintético específico para um antígeno presente na célula tumoral, capaz de aumentar sua especificidade, promovendo uma ativação e proliferação de células T específica para o seu determinado alvo (JORGE, 2019) e também, possui os domínios de receptores de ativação (ITAM) e de CD28, que são necessários para que ocorra a ativação do linfócito T, dispensando os sinais coestimulatórios gerados pelas APCs (CRUVINEL et al., 2010). Essa terapia teve eficácia em neoplasias linfóides de células B com células anti-CD19, sendo que só é permitido o seu uso, em pacientes com recidiva ou que sejam refratárias à quimioterapia (OLIVEIRA, 2016). A desvantagem é que a elaboração do CAR, demanda um tempo, então pacientes que já estão em um estágio avançado da doença, não podem usufruir deste tipo de tratamento (REZVANI et al., 2017).

Logo após a fabricação do receptor quimérico, o gene do CAR precisa ser inserido nas células T (figura 3) e, para isso, os vetores virais mais comuns a serem utilizados para esta finalidade são os retrovírus. Então o primeiro passo é coletar as células T do paciente, para serem ativadas e transduzidas com um vetor retroviral, para que as células CAR-T sejam expandidas e, durante esse processo, as células T são expostas à citocinas pró-inflamatórias como a IL-2, IL-7 e IL-15 para promover a sua proliferação e depois, infundir de volta no paciente (SILVA; RAMOS, 2018). Esses vetores possuem uma desvantagem, porque são considerados potencialmente oncogênicos e, devido a isso, requerem testes de biossegurança, assim como um acompanhamento extensivo do paciente. Uma outra técnica, é utilizar sistemas de transposon/ transposase que são aplicados em células T por eletroporação com plasmídeos, entretanto, esse sistema possui uma menor eficiência de transdução, o que pode levar a uma redução do efeito antitumoral *in vivo*, mas em contrapartida, esse método é mais seguro e possui um baixo custo (SILVA; RAMOS, 2018).

**Figura 3 - Produção das CAR-T**



Fonte: FAPESP (2019).

Um outro procedimento, é codificar o CAR em seu citoplasma, através da eletroporação do ácido ribonucléico mensageiro (mRNA), para diminuir os riscos de genotoxicidade (SILVA; RAMOS, 2018). Por último, a modalidade mais recente, que ainda se encontra na fase de estudo e aprimoramento, é a aplicação de ferramentas de edição de genes como o CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) ou o TALEN (*transcription activator-like effector nucleases*) (SILVA; RAMOS, 2018).

O segundo subtipo são as células NK e, devido a sua capacidade de invadir tecidos que englobam células infectadas ou malignas (BORTONCELLO et al., 2013; GELLER; MILLER, 2011), foi criado métodos para potencializar sua atividade antitumoral (BORTONCELLO et al., 2013; SHOOK; CAMPANA, 2011). Esses métodos consistem em extrair células NK isoladas de doadores que sejam saudáveis, para que possam ser ativadas e/ ou expandidas *in vitro* e posteriormente implantadas nos pacientes com câncer, estimulando então a ação antitumoral das células instituídas para que ocorra a eliminação das células tumorais (BORTONCELLO et al., 2013; VIVIER et al., 2012). O outro método de adquirir células NK, é extrair células-tronco e células progenitoras, que podem ser encontradas em sangue de cordão umbilical e placenta, sendo que essa técnica resulta em expandir as células que vai

gerar células NK CD56<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>, que vão expressar o receptor NKG2A que é derivado do cordão umbilical e NKG2D que é resultante da placenta, elevando então a ação citolítica contra as células tumorais (BORTONCELLO et al., 2013; SPANHOLTZ et al., 2010).

### 3.3 Vacinas

A aplicação da vacina na terapia oncológica, pode ter propriedades profiláticas e terapêuticas que tem como finalidade, fazer com que o sistema imunológico crie um ataque contra as células cancerosas, para obter uma resposta T-mediada eficaz para promover uma regressão do tumor ou impedir a sua reincidência, ou seja, essas vacinas objetivam combater os tumores já estabelecidos e tratar o câncer metastático. Com isso, várias estratégias de imunização entraram em vigor, dentre elas a vacinação com células íntegras do tumor, lisados de células tumorais, peptídeos e proteínas reconhecidos por linfócitos T citotóxicos (CTL) específicos para tumor, vírus recombinantes, células dendríticas pulsadas com antígenos tumorais e ácidos nucleicos (RNA e DNA) que codificam os antígenos tumorais, etc (ROCHA, 2014).

As principais vacinas terapêuticas para o câncer, contém células dendríticas pulsadas com antígenos tumorais, porque demonstraram ser viáveis em diversos tumores malignos e apresentaram uma baixa toxicidade (ROCHA, 2014). Essas vacinas, são subdivididas entre autólogas e alogênicas, sendo que na autóloga ocorre um processo de retirada das células do próprio paciente, para que posteriormente possam ser processadas e multiplicadas no laboratório. Depois que estas forem reinjetadas no indivíduo, as células cancerosas são identificadas e estimulam uma resposta imune contra o câncer, no entanto, é importante ressaltar que esse tratamento se associa a outras terapias, como por exemplo a radiação, com o intuito de eliminar vestígios de células cancerosas que possam ser persistentes (DOBOSZ; DZIECIATKOWSKI, 2019).

Já nas alogênicas, a intenção é ativar o sistema imunológico a partir de células que são cultivadas em laboratório, com isso, essas células que podem ser chamadas de não próprias, não necessitam atacar somente uma determinada célula cancerosa (DOBOSZ; DZIECIATKOWSKI, 2019).

De acordo com a U.S. Food and Drug Administration (FDA), somente algumas vacinas possuem aprovação para serem utilizadas, como é o caso da vacina da

hepatite B (HBV) e a vacina do papilomavírus humano (HPV), visto que ambas previnem a infecção por vírus causadores de câncer (LIU; GUO, 2018). Além disso, uma outra vacina aprovada pelo FDA foi o Sipuleucel - T para pacientes com câncer de próstata e neste caso, não se sabe ainda o seu mecanismo de ação, porém, utilizam células dendríticas autólogas pulsadas ativadas *ex-vivo* com a proteína PA2024, sendo este um antígeno prostático que consiste em GM-CSF e fosfatase ácida prostática, para o tratamento (JORGE, 2019).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer é uma doença de difícil tratamento e muitas vezes fatal, não obstante, a necessidade de um tratamento mais efetivo vem crescendo. Por esse motivo, os estudos acerca da imunoterapia vêm aumentando, para encontrar um alvo terapêutico em cada tipo de câncer já descoberto.

Pelo o que se tem visto, a imunoterapia tem um grande potencial como tratamento, por agir de modo específico em cada localidade do corpo, de acordo com o local afetado e o estado do paciente. Além disso, já apresenta várias modalidades de terapias que são promissoras, na qual obtiveram resultados satisfatórios, possuindo como base a ação e o funcionamento do sistema imunológico quando estão na presença de tumores. Também vale ressaltar que, já que essa terapia não consegue erradicar o tumor, a sua combinação com outros agentes terapêuticos, demonstrou resultados clínicos positivos.

Diante do que foi apresentado, alguns medicamentos, dependendo do tipo de câncer, já tem a capacidade de redução tumoral ou até sua estabilização, diminuindo assim, os efeitos colaterais garantindo uma melhor qualidade de vida para o paciente.

Porém, ainda é necessário mais pesquisas e estudos, para que ocorra o aprimoramento das técnicas, para que se possa entender melhor a sua aplicabilidade, na tentativa também de otimizar o tempo de produção, assim como, descobrir como não eliminar células saudáveis durante o tratamento e, por último, como diminuir os custos e tornar a terapia mais acessível para todos os tipos de pacientes.

## REFERÊNCIAS

AROSA, F. A. e CARDOSO, E. M. (2012). Técnicas de Imunologia. In: Arosa, F. A. et al. (Eds). **Fundamentos de Imunologia**. Edição 2. Lisboa, LIDEL, pp. 565-597.

BORTONCELLO, Bianca et al. Células Natural Killer e seu potencial na imunoterapia contra o câncer. **Células Natural Killer e seu potencial na imunoterapia contra o câncer**, [s. l.], 2013, v. 15, ed. 30, p. 17-25, 2013. DOI <http://dx.doi.org/10.15602/1983-9480/cmbs.v15n30p17-25>. Disponível em: <http://www.bibliotekevirtual.org/index.php/2013-02-07-03-02-35/2013-02-07-0303-11/264-cmbs/v15n30/2037-v15n30a02.html>. Acesso em: 24 jun. 2020.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: **GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.

BRUNETO, Ricardo Vinícius et al. Anticorpos monoclonais no tratamento oncológico: revisão de literatura para o atendimento ao paciente e manejo das reações infusionais. **Arquivos de Ciências da Saúde**, [S.l.], v. 26, n. 3, p. 173-178, dez. 2019. ISSN 2318-3691. Disponível em: <http://www.cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/1369>. Acesso em: 16 nov. 2020. doi: <https://doi.org/10.17696/2318-3691.26.3.2019.1369>.

CHIOSSONE, Laura et al. Natural killer cell immunotherapies against cancer: checkpoint inhibitors and more. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, 2017. p. 55-63.

COELHO, João Tomás Albuquerque. **Anticorpos monoclonais**. 2014. Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas (Mestrado) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

CRUVINEL, Wilson et al. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Sistema Imunitário – Parte I**, [s. l.], p. 434-461, 2010.

DOBOSZ, Paula; DZIECIATKOWSKI, Tomasz. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. **Immunotherapy**, [s. l.], 17 dez. 2019. DOI 10.3389/fimmu.2019.02965. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02965/full#B6>. Acesso em: 3 jun. 2020.

FACUNDO, Alexandre Nogueira Facundo; SILVA, Igor Marcelo Castro. Imunoterapia: **Um Olhar na nova modalidade terapêutica do Câncer**. *Id on Line Rev.Mult. Psic.*, Outubro/2019, vol.13, n.47, p. 556-562. ISSN: 1981-1179.

GELLER, Melissa A.; MILLER, Jeffrey. S. Use of allogeneic NK cells for cancer immunotherapy. **Immunotherapy**, v. 3, n. 12, p. 1445-1459, 2011.

GIACOMINI, Giovana; MENEZES, Hercules. **Técnicas e perspectivas em imunoterapia do câncer**. Revista Saúde e Pesquisa, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 567- 578, 22 set. 2012.

Grønning, Terje. (2015). **History of Cancer**. DOI:10.4135/9781483345758.n261.

HENDRIKS, Djoke et al. Antibody-based cancer therapy: successful agents and novel approaches. In: **International review of cell and molecular biology**. Academic Press, 2017. p. 289-383.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Como surge o câncer**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer#:~:text=%C3%89%20atrav%C3%A9s%20do%20DNA%20que,origem%20a%20um%20tumor%20vis%C3%ADvel>, publicado em 03/04/2019, acessado em setembro de 2020.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Estatísticas de câncer**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>, publicado em 2019, acessado em dezembro de 2020.

JORGE, Juliano et al. Imunoterapia no tratamento do câncer. **Imunoterapia**, [s. l.], p. 133-138, 20 jun. 2019. DOI <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20190023>. Disponível em: Acesso em: 16 jun. 2020.

LIU, Ming; GUO, Fukun. Recent updates on cancer immunotherapy. **Immunotherapy**, [s. l.], v. 1, p. 65-74, 6 set. 2018. DOI doi: 10.1093/pcmedi/pby011. Disponível em: <https://academic.oup.com/pcm/article/1/2/65/5091513>. Acesso em: 17 ago. 2020.

MAIA, Manuel Caitano; HANSEN, Aaron R. A comprehensive review of immunotherapies in prostate cancer. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 113, p. 292-303, 2017.

MESQUITA, Danilo et al. Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Sistema Imunitário – Parte II**, [s. l.], p. 552-580, 2010.

OLIVEIRA, Tiago et al. Imunoterapia de Células T CAR em Neoplasias Linfoides. **Aplicações e Limitações**, [s. l.], 2016.

REIS, Atualpa, MACHADO, José. **Imunoterapia no câncer - inibidores do checkpoint imunológico**. Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(1):72-77.

REZVANI, Katayoun et al. **Engineering Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy**. Molecular Therapy, [s. l.], v. 25, ed. 8, p. 1769-1781, Agosto 2017. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.06.012>. Disponível em: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016\(17\)30274-5?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1525001617302745%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(17)30274-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1525001617302745%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 6 out. 2020.

ROCHA, Bianca Bonicenha. **Imunoterapia para o câncer**. Orientador: Rodrigo Marangoni Fernandes. 2014. 48 p. Revisão bibliográfica (Bacharelado Farmácia Hospitalar) - Universidade de São Paulo - USP, Ribeirão Preto, 2014.

RODRIGUES, A. **Sistema imunológico no combate ao câncer: evasão da vigilância imunológica**. **FACIDER - Revista Científica**, 3, mai. 2013. Disponível em: <<http://seicesucol.edu.br/revista/index.php/facider/article/view/28>>. Acesso em: 01 Jun. 2020.

SALAGIANNI, Maria et al. New insights into the role of NK cells in cancer immunotherapy. **Oncology**, v. 1, n. 2, p. 205-207, mar.-abr. 2012.

SHOOK, David R.; CAMPANA, Dario. **Natural Killer Cell Engineering for Cellular Therapy of Cancer**. *Tissue Antigens*, v. 78, n. 6, p. 409-415, dez. 2011.

SILVA, Diogo Gomes; RAMOS, Carlos A. **Cancer immunotherapy using CAR-T cells: from the research bench to the assembly line**. *Cancer immunotherapy*, [s. l.], Fevereiro 2018. DOI 10.1002/biot.201700097. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966018/>. Acesso em: 10 out. 2020.

SPANHOLTZ, Jan et al. **High Log-Scale Expansion of Functional Human Natural Killer Cells from Umbilical Cord Blood CD34- Positive Cells for Adoptive Cancer Immunotherapy**. *Plos One*, v. 5, n. 2, e9221, fev. 2010.

VIDAL, Thaís *et al.* **O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer**. *Anticorpo monoclonal*, Rio de Janeiro, v. 34, ed. 12, 29 nov. 2018.

VIVIER, Eric et al. **Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer**. *Nature reviews – Immunology*, v. 12, p. 239- 252, abr. 2012.

YANG, Fan et al. Adoptive cellular therapy (ACT) for cancer treatment. In: **Progress in Cancer Immunotherapy**. Springer, Dordrecht, 2016. p. 169-239.

YOUSEFI, Hila et al. Immunotherapy of cancers comes of age. **Expert review of clinical immunology**, v. 13, n. 10, p. 1001-1015, 2017.



# INFLUÊNCIA DA AMAMENTAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DA IMUNIDADE

## INFLUENCE OF BREASTFEEDING ON THE DEVELOPMENT OF IMMUNITY

Ana Maria Irmer Capelli<sup>1</sup>

Anelise Franciosi<sup>2</sup>

### RESUMO

O sistema imunológico é composto de células e moléculas capazes de proteger o organismo contra doenças causadas por agentes etiológicos, o que ocorre tanto pela imunidade inata, quanto pela imunidade gerada por meio do contato com esses agentes causadores de doenças, a imunidade adaptativa. Ao nascimento, o bebê apresenta poucas células do sistema imune e as que são encontradas, ainda são imaturas. A baixa responsividade dos mecanismos imunológicos, deixam o recém-nascido suscetível a inúmeras infecções. A proteção inicial é transmitida pela mãe por meio dos anticorpos através da placenta e do leite, que protegem principalmente a mucosa e o sistema gastrointestinal do bebê, evitando infecções. O artigo busca demonstrar a importância da amamentação, que possui grande influência durante o processo de desenvolvimento, pois é nesse momento que anticorpos adquiridos pela mãe em infecções preexistentes, são passados para a criança, protegendo-a de patógenos ao longo desse período tão vulnerável e também a longo prazo, evitando doenças crônicas, o que foi evidenciado com esta revisão bibliográfica por meio de artigos e livros acadêmicos. Foi aplicado um questionário online o qual indicou que a maioria das mulheres amamentam e realizam amamentação exclusiva, porém para as que não conseguem realiza-la, os principais motivos são leite insuficiente, escolha pessoal e falta de interesse do bebê.

**Palavras-chaves:** imunidade; amamentação; aleitamento; leite materno.

### ABSTRACT

The immune system is composed of cells and molecules capable of protecting the body against diseases caused by etiological agents, which occurs both through innate immunity, and through the immunity generated through contact with these disease-causing agents, the adaptive immunity. At birth, the baby has few immune system cells and those that are found are still immature. The low responsiveness of immunological mechanisms makes the newborn susceptible to numerous infections. Initial protection is transmitted by the mother through antibodies through the placenta and milk, which mainly protect the baby's mucosa and gastrointestinal system, preventing infections. The article seeks to demonstrate the importance of breastfeeding, which has a great influence during the development process, as it is at this time that antibodies acquired by the mother in preexisting infections are passed on to the child, protecting it from pathogens throughout this vulnerable and also in the long term, avoiding chronic

<sup>1</sup> Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia – Unifil.

<sup>2</sup> Orientadora Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia – Unifil. E-mail: Anelise.franciosi@unifil.br

diseases, which was evidenced with this bibliographical review through articles and academic books. An online questionnaire was applied which indicated that most women breastfeed and are exclusively breastfeeding, but for those who are unable to do so, the main reasons are insufficient milk, personal choice and lack of interest for the baby.

**Keywords:** immunity; breast-feeding; breastfeeding; breast milk.

## 1 INTRODUÇÃO

O sistema imune é um conjunto de células e moléculas que, ao entrarem em contato com microrganismos estranhos, geram uma reação chamada de resposta imune para eliminá-los. Essa defesa pode ocorrer pela imunidade inata ou adaptativa (ABBAS et al., 2015). A imunidade Inata é encarregada da prevenção inicial aos microrganismos, é uma resposta rápida e não específica encontrada em todos os indivíduos, não sendo necessário contato anterior com o agente responsável pela infecção. Essa resposta ocorre por meio de células como neutrófilos, células dendríticas, *Natural Killer* (NK) e macrófagos (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015).

Enquanto na imunidade adaptativa, a principal característica é a capacidade de gerar uma memória imunológica duradoura (FARBER et al., 2016).

Ao nascimento, a imunidade ainda é imatura e como os recém-nascidos possuem uma grande exposição à microrganismos, a proteção para esse período é fornecida pela mãe, por meio de fatores anti-infecciosos pelo líquido amniótico, transferindo anticorpos por meio da placenta, colostro e leite (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016). Durante o período gestacional, o feto é tolerante aos aloantígenos da mãe, porém ao nascimento ocorre um aumento de sua defesa imunológica (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015).

Células do sistema imune inato, como o neutrófilo e monócito mesmo estando presente desde o final do primeiro trimestre, estarão em quantidade significativa apenas um pouco antes do nascimento. Mesmo tendo essas células ao nascer, tanto os neutrófilos quanto monócitos ainda são imaturos nesse momento, deixando o recém-nascido mais propenso a adquirir infecções, principalmente os prematuros (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015).

O sistema imunológico do recém-nascido é insuficiente para combater infecções, todas as células e anticorpos encontram-se imaturas, portanto a proteção inicial mais eficiente ocorre por meio dos anticorpos imunoglobulina G (IgG) maternos passados por meio da placenta e leite (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015). O leite materno é extremamente relevante para o crescimento e desenvolvimento do recém-nascido, sendo uma fonte de gordura, proteína e carboidrato e tendo variações de sua composição conforme a necessidade respectiva à idade da criança (MARTIN et al., 2016).

Existem estágios da lactação nos quais ocorrem alterações na composição do leite - o colostro possui maior concentração de proteínas e compostos bioativos, porém a lactose e gorduras se apresentam em menores quantidades, indicando que sua principal função é imunológica e não nutritiva (MOSCA; GIANNÌ, 2017). Acredita-se que as bactérias intestinais maternas possam ser transferidas para o bebê através do leite materno e que a maior concentração de fatores imunológicos está presente no colostro (DOARE et al., 2018).

Observando bebês alimentados com fórmulas, foi encontrado uma menor diversidade bacteriana em relação aos que foram amamentados com leite materno, que possuíam a microbiota intestinal mais regulada (ODDY, 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a amamentação com leite materno seja realizada até os primeiros 24 meses de idade, sendo os 6 primeiros exclusivamente para a amamentação e após isso, inicia-se a introdução de alimentos sólidos. O aleitamento após os 6 meses de vida está associado ao menor risco de doenças respiratórias e obesidade (WESTERFIELD et al., 2018). As proteínas presentes no leite materno possuem tanto valor nutritivo quanto bioativo, como a lipase e amilase que auxiliam na absorção de nutrientes, a lactoferrina, IgA secretora (sIgA) e osteopontina que exercem função na atividade imune (MOSCA; GIANNÌ, 2017).

As glândulas mamárias produzem as imunoglobulinas A (IgA) que sofrem uma clivagem proteolítica, podendo então ser transferida à criança através do leite na forma de sIgA (NOLAN; PARKS; GOOD, 2020). O leite materno possui oligossacarídeos do leite humano (HMOs) que, além de nutrir o recém-nascido, possuem um papel importante impedindo que patógenos possam se aderir na mucosa (DOARE et al., 2018). Além da imunoglobulina IgA, outros compostos do leite influenciam no desenvolvimento da imunidade, como por exemplo as citocinas, que são glicoproteínas com um papel fundamental em reações do sistema imunológico

(ODDY, 2017). A citocina CD-14 presente em altas concentrações no leite materno, está associada à proteção ao desenvolvimento de alergias (ODDY, 2017). Outro componente encontrado em grande quantidade no leite materno é a lactoferrina, que é um peptídeo com ação antimicrobiana, antiviral e imunomoduladora (NOLAN; PARKS; GOOD, 2020).

O desmame antes dos 12 meses de idade ocorre com maior frequência entre mães com ensino fundamental/médio/técnico em relação às que possuem ensino superior. Em casos de desmames antes dos 6 meses, o motivo mais frequente dentre os citados na pesquisa, foi leite insuficiente e quando analisado a taxa de desmame entre 6 e 12 meses, a volta ao trabalho/escola aparece como principal causa, enquanto leite insuficiente encontra-se em segundo lugar (AMARAL et al., 2020).

Este trabalho tem como objetivo descrever como os componentes do leite materno estão relacionados com o desenvolvimento da imunidade e com a aplicação do formulário, entender por quanto tempo as mães costumam amamentar e quais os motivos as levam a interromper antes do período recomendado. Com as respostas fornecidas, obtivemos dados sobre a saúde da criança, para então relacionar essas informações com as encontradas na literatura.

## 2 METODOLOGIA

O trabalho em questão se trata de uma revisão bibliográfica do tipo descritiva, que busca evidenciar resultados qualitativos e quantitativos, por meio de referencial teórico encontrado e bases de dados online como PUBMED e SCIELO, além do questionário online contendo questões (abertas e fechadas) sobre hábitos dos participantes. Todas as informações obtidas dos pacientes foram avaliadas de forma que garanta o sigilo e preserve a identidade dos mesmos, em anexo ao artigo encontram-se o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) que foi utilizado para o trabalho, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da UniFil (4.987.334).

O questionário foi construído e aplicado por meio da plataforma digital *Google Forms* - Link: <https://forms.gle/8GpQ1mrNMZFqmYHUA>, para um *n amostral* de 311 pessoas. Os dados produzidos foram analisados estatisticamente utilizando o programa Graphpad Prism e os resultados foram comparados com aqueles presentes na literatura.

Os participantes foram recrutados por meio de divulgação em redes sociais.

Foi estabelecido como critério de inclusão dos participantes serem mães com filhos de ambos os sexos com faixa etária de até 25 anos. O formulário obteve 311 respostas, sendo que entre essas, 6 foram excluídas pois a idade dos filhos era maior do que o determinado, o que resultou em 305 respostas.

### **3 DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1 Sistema Imunológico**

O sistema imunológico é composto por células e moléculas responsáveis pela eliminação de agentes reconhecidos como estranhos, sem considerar os prejuízos que essa reação pode causar ao tecido (ABBAS, et al., 2015). Para que exerça sua função com efetividade, o sistema imunológico produz um grande número de células (NICHOLSON, 2016).

Esses agentes podem ser patógenos como bactérias, vírus e fungos ou até mesmo moléculas do próprio organismo, como proteínas que podem causar algum dano tecidual (YATIM; LAKKIS, 2015).

Esse sistema possui um papel importante no desenvolvimento da humanidade, pois é responsável por evitar doenças infecciosas, que em casos de pandemia ou epidemias, podem mudar a história dessas populações (NICHOLSON, 2016).

##### **3.1.1 Imunidade Inata**

A imunidade inata fornece a proteção inicial contra antígenos, o que acontece pela ação de células de defesa, como os neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e monócitos (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015). Além da imunidade celular, a defesa inicial também utiliza defensinas e o sistema complemento (NETEA et al., 2019).

Dentro dos primeiros minutos após o contato com microrganismos, a imunidade inata é ativada e possui alta capacidade de combate. A resposta inflamatória gerada pode ser insuficiente para patógenos mais agressivos ou dependendo da carga em que estão presentes, podendo então evoluir para uma resposta mais específica, a resposta imune adaptativa (NETEA et al., 2019).

Essa proteção é fraca ao considerar recém-nascidos, o que se desenvolve com o crescimento da criança (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015).

### 3.1.2 Imunidade Adaptativa

A imunidade adaptativa é uma resposta com maior complexidade e especificidade, que gera uma memória imunológica. Isso ocorre principalmente pela ação dos linfócitos B e T e das imunoglobulinas (NETEA et al., 2019). A memória imunológica é o encontro de células especializadas com um agente já visto anteriormente e é caracterizada por sua longa duração mesmo que o indivíduo não tenha mais contato com o antígeno (FARBER et al., 2016).

Sua alta especificidade acontece devido a sua capacidade de recombinar genes para a formação de imunoglobulinas específicas para as características dos patógenos e sua capacidade de criar memória, tornando a resposta mais rápida e eficiente em casos de reinfecção (NETEA et al., 2019).

### 3.1.3 Sistema Imunológico Do Recém-Nascido

Durante a gestação, o feto precisa ser tolerante aos aloantígenos maternos (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015).

Tanto os componentes do sistema imunológico inato quanto adaptativo presentes no recém-nascido, possuem falhas em relação a sua função em indivíduos adultos. (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016). Com isso, logo após o nascimento, a criança depende dos anticorpos IgG passivos que foram transferidos pela mãe principalmente pela via placentária (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015).

Dentro do útero, o feto está em um local estéril, o que mudará assim que nascer, estando exposto a diversos microrganismos. Por isso, neutrófilos que já estavam maduros, sofrem a ação do fator estimulador de colônias de granulócitos e aumentam significativamente a quantidade um pouco antes do nascimento. Pouco tempo após o nascimento, essas células estimuladas para uma defesa inicial irão reduzir e além disso, possuem resposta diminuída em comparação aos neutrófilos de indivíduos adultos (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015).

Os monócitos e células dendríticas em recém nascidos possuem menor produção de interleucina 12 (IL-12) e interferon tipo I e maior de interleucina 23 (IL23), assim como citocinas pró-inflamatórias. Outro fator alterado nessas células é a diminuição do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II. Os neutrófilos possuem suas principais funções de forma ineficaz, como adesão e migração (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

Ainda considerando o sistema imune inato, as células NK possuem afinidade para muitas células, porém com uma atividade citolítica diminuída e o sistema complemento está presente com concentração reduzida de seus componentes (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

O sistema imune adaptativo nos primeiros anos de vida é caracterizado por células TCD4 imaturas, com funções efetoras diminuídas e menor capacidade de gerar células de memória e baixo estímulo para os linfócitos B, que por sua vez, possui uma diversidade insuficiente para formação de anticorpos (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

Ao nascimento, a quantidade de IgG do recém-nascido é semelhante a da mãe, o que diminui com o tempo. A produção de IgG pelo próprio organismo da criança começa a ser significativa próximo aos 2 anos de idade, porém ainda são insuficientes (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

A imunidade da criança tende a ficar mais forte com o tempo pois devido a vacinação e possíveis infecções, ela irá criar memória imunológica contra esses microrganismos, facilitando o combate à infecções futuras (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015).

### **3.2 Composição Do Leite Materno**

O leite materno é rico em proteínas, gordura e polissacarídeos para a nutrição do bebê, assim como componentes biologicamente ativos que auxiliam no desenvolvimento da imunidade e da microbiota intestinal (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015).

Os lipídeos, sendo triglicerídeos o mais concentrado, são responsáveis por cerca de 40 a 55% da energia fornecida pelo leite materno (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015). Além dos triglicerídeos, a composição lipídica do leite é formada

por esteróis, fosfolipídios, ácidos graxos livres, diacilgliceróis e monoacilgliceróis (WEI; JIN; WANG, 2019).

Os compostos antimicrobianos do leite materno agem sem causar inflamação, o que ocorre devido a presença de anti-inflamatórios em sua composição (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016). Entre esses fatores com ação anti-inflamatórios, está a interleucina 10 (IL-10), o fator de crescimento epidérmico (EGF), SIgA e lactoferrina (QUITADAMO; COMEGNA; CRISTALLI, 2021).

O leite materno pode possuir agentes infecciosos que passariam para o bebê, como citomegalovírus e hepatite B, porém outros constituintes dele, como IgA, HMOs, lactoferrinas, linfócitos e lipase tornam a infecção extremamente rara (VERHASSELT, 2015).

### 3.2.1 Lipídios

A composição do leite materno sofre alterações de acordo com a dieta e idade materna, estágios de lactação e desenvolvimento da criança (WEI; JIN; WANG, 2019).

A concentração de alguns ácidos graxos no leite materno e leite de vaca são parecidas, porém eles possuem diferenças em sua estrutura, como o ácido palmítico. É encontrado em quantidades parecidas nos dois tipos de leite, porém o leite materno possui 70% na posição sn-2 e o leite de vaca, apenas 40%. A gordura encontrada em vegetais também possui essa diferença de posição, porém em diferentes proporções (WEI; JIN; WANG, 2019). Considerando que as fórmulas artificiais são produzidas em sua maioria, com gordura do leite de vaca ou leite vegetal, essa substância terá menor absorção pois o ácido palmítico na posição sn-2 é melhor absorvido (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015).

Outros ácidos graxos presentes em altas concentrações no leite materno também possuem essa diferença de posição que alteram a absorção. O ácido oléico é melhor absorvido na posição sn-1 e o ácido linoleico na posição sn-3, da forma que é encontrado no leite materno (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015).

Além de proporcionar energia, a gordura do leite atua no desenvolvimento do sistema nervoso (MARTIN; LING; BLACKBURN, 2016).



### 3.2.2 Proteínas

Outros componentes responsáveis pela nutrição do leite, são as proteínas, que estão presentes em uma enorme variedade (ANDREAS; KAMPMANN; LEDOARE, 2015). Além do fator nutritivo, as proteínas são importantes para transportar e absorver nutrientes, desenvolvimento intestinal e proteção imunológica (MOSCA; GIANNÌ, 2017).

A lactoferrina é uma dessas proteínas presentes em grande quantidade no leite materno. Devido à sua alta afinidade com o ferro, consegue combater diversos microrganismos retendo o ferro necessário para a sobrevivência deles, é o que ocorre com *Vibrio cholera*, *Streptococcus mutans* e *Escherichia coli*. É uma proteína encontrada em grande quantidade em bebês com amamentação exclusiva pois resiste ao processo de digestão. Ela tem a capacidade de ligar-se DNA e modular resposta imunológica por meio da liberação da ativação de genes que regulam a liberação de citocinas (LÖNNERDAL, 2016).

A lisozima também faz parte da composição do leite materno e possui função de defesa contra microrganismos. Tem capacidade de degradar a membrana externa de bactérias Gram-positivas (LÖNNERDAL, 2016). Associada a lactoferrina, possuem ação contra bactérias Gram-negativas. As lactoferrinas formam um complexo com a membrana externa da bactéria gerando pequenas aberturas, liberando a passagem das lisozimas, que por sua vez, irá danificar a matriz proteoglicana (LÖNNERDAL, 2016). As lisozimas também possuem capacidade de proteção contra vírus (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

As caseínas do leite materno se apresentam em forma de micelas, com a kcaseína estabilizando a  $\alpha$ -caseína e  $\beta$ -caseína (ANDREAS; KAMPMANN; LEDOARE, 2015). Sua função protetora ocorre devido a ligação da k-caseína em patógenos, como *Helicobacter pylori* (LÖNNERDAL, 2016). Outro mecanismo usado na defesa contra a *H. pylori* é dificultar a adesão da bactéria à mucosa gástrica (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016). Essa função pode estar relacionada com a diminuição da infecção por esse microrganismo em crianças amamentadas com leite materno (LÖNNERDAL, 2016).

A haptocorrina é também uma proteína encontrada no leite materno que está relacionada à ação antimicrobiana. Seu mecanismo de ação é ligar a vitamina B12

para que as bactérias não tenham acesso, o que dificulta seu crescimento (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

### 3.2.3 Carboidratos

O carboidrato presente em maior concentração no leite materno é a lactose, um dissacarídeo fonte de galactose, que são importantes para o desenvolvimento e manutenção de energia do sistema nervoso central (MOSCA; GIANNÌ, 2017).

Os oligossacarídeos encontrados no leite representam a terceira maior concentração dos compostos, tendo mais de 200 tipos (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015). Porém essa concentração tende a diminuir no leite maduro (ODDY, 2017). Os oligossacarídeos do leite humano (HMO) são produzidos nas glândulas mamárias sofrendo influência dos genes maternos (DOARE et al., 2018).

Os HMOs possuem função pleiotrópicos, sendo importante para o desenvolvimento de diversos sistemas. Eles atuam sobre o sistema nervoso por meio da liberação de ácido siálico, que faz parte da estrutura dos gangliosídeos. Também possuem ação sobre o desenvolvimento da microbiota intestinal e de mucosas e regulação do sistema imunológico (BRUNSERTESARSCHÜ, 2019).

Os HMOs protegem o intestino se ligando às células epiteliais, alterando seus receptores ou também se ligando às bactérias, modificando o seu local de ligação (DOARE et al., 2018).

### 3.2.4 Anticorpos

Logo nos primeiros dias de amamentação, os anticorpos encontram-se em alta concentração no leite materno, sendo a proteína em maior quantidade. Esses anticorpos são provenientes de infecções e contatos que a mãe teve ao longo de sua vida e gerou uma memória imunológica (ODDY, 2017).

Mesmo tendo todos os isotipos de imunoglobulinas presentes no leite, o IgA representa a maior parte, com cerca de 80 a 90% da concentração total (ODDY, 2017). As Iga encontradas no leite possuem uma peça secretora T, que é uma proteína produzida pelas células epiteliais que se liga à IgA, tornando-a uma sIgA.

As sIgA são as principais responsáveis pela proteção gerada pelo leite materno (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

As sIgA são formadas a partir de linfócitos B do intestino materno que se deslocam para o tecido mamário, liberando-as para o leite (JÄRVINEN; MARTIN; OYOSHI, 2019).

A diversidade e especificidade os IgA presentes no leite são decorrentes da exposição materna de acordo com a região em que vive, proximidade com animais e microrganismos (JÄRVINEN; MARTIN; OYOSHI, 2019).

Os anticorpos no leite encontram-se em maiores quantidades nos primeiros dias de vida, pois é quando a criança mais precisa dessa proteção. Outro fator que leva a essa diminuição é que com o desenvolvimento intestinal, o recém-nascido perde a capacidade de absorver proteínas inteiras. (ANDREAS; KAMPMANN; LEDOARE, 2015).

A molécula CD14 solúvel é um modulador da resposta imunológica e está em uma concentração muito maior no leite em relação ao soro, influenciando no controle do intestino com a colonização de bactérias (PALMEIRA; CARNEIROSAMPAIO, 2016).

Esses anticorpos são decorrentes da memória imunológica materna, portanto possuem especificidade a diversos microrganismos. As sIgM e, principalmente, sIgA permanecem ativas por todo sistema gastrointestinal, atuando na proteção do intestino (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

### 3.2.5 Citocinas

A citocina encontrada em maior quantidade no leite materno é o fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ), que também tem influência no desenvolvimento intestinal pois está envolvida na maturação de células epiteliais do órgão e estimula a secreção de IgA (JÄRVINEN; MARTIN; OYOSHI, 2019).

As interleucinas TGF $\beta$ 1 e TGF $\beta$ 2 do leite, estimulam a diversidade e riqueza microbiana (DOARE et al., 2018).

### 3.2.6 Microbiota

As bactérias presentes no leite materno são essenciais para a formação da microbiota intestinal do bebê, pois estão presentes em grande concentração no leite (DOARE et al., 2018).

Estudos mostram a presença de cepas do leite materno nas fezes da criança, o que aumenta de acordo com a quantidade de leite ingerido. Essa informação, associada a estudos que mostram uma diferença da microbiota de crianças amamentadas com fórmula e as amamentadas com leite materno, indicam a passagem das bactérias maternas para a criança (DOARE et al., 2018).

### 3.3 Amamentação

De acordo com a orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde (MS), deve ser realizada amamentação exclusiva ao menos durante os 6 primeiros meses de vida e apenas após esse período, iniciar a introdução alimentar. O leite materno continua sendo importante durante o segundo ano de vida da criança, sendo o ideal mantê-lo durante essa idade (BRASIL, 2015).

A amamentação é extremamente importante para o desenvolvimento da criança, porém ela também oferece vantagens para as mães, diminuindo risco de cânceres como de mama e ovário, assim como hipertensão, diabetes mellitus tipo II e depressão pós-parto (WESTERFIELD; KOENIG; OH, 2018).

### 3.4 Doenças Relacionadas

A amamentação é o fator de maior impacto na redução de morte infantil até os 5 anos de idade. O risco de morte por doenças infecciosas em crianças de até 2 meses que não são amamentadas com o leite materno, é seis vezes maior do que crianças amamentadas da mesma faixa-etária (BRASIL, 2015).

Também foi observado que crianças não amamentadas com leite materno possuem 6 vezes maior chance de ter pneumonia nos 3 primeiros meses. As pesquisas mostram que quanto menor a idade da criança, maior a influência da amamentação, assim como evidenciam a importância de que seja realizada a amamentação exclusiva. (BRASIL, 2015).

Foi encontrado que determinados HMOs podem levar ao aumento de massa magra e outros podem causar o aumento de massa gorda, o que pode influenciar diretamente em casos de obesidade (BRUNSERTESARSCHÜ, 2019). Essas moléculas também possuem função antimicrobiana ao se ligar a bactérias maléficas e ao modular a reação imunológica das células intestinais (DOARE et al., 2018).

Os HMOs estão relacionados com a defesa específica de alguns microrganismos. A 2'-fucosilactose, um tipo de HMO, que em grandes quantidades reduz a chances de infecção por rotavírus e *Campylobacter jejuni* infantil. Os oligossacarídeos também possuem proteção contra *Streptococcus pneumoniae* e *Escherichia coli* (DOARE et al., 2018).

Foi encontrado resultados indicando que o aleitamento materno exclusivo reduz a chance de desenvolver alergia ao leite de vaca e essa proteção ocorre com a presença aumentada de IgA e de TGF- $\beta$  (JÄRVINEN; MARTIN; OYOSHI, 2019).

O leite materno diminui o risco do desenvolvimento de alergias como dermatite atópica e asma e também está associado a diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica (BRASIL, 2015).

As bactérias patogênicas que infectam a criança podem sofrer com a competitividade de bactérias transferidas pelo leite, diminuindo sua capacidade de se multiplicar e causar prejuízo à saúde (DOARE et al., 2018).

Uma doença gastrointestinal grave na infância, é a enterocolite necrosante (NEC) que ocorre por uma disbiose intestinal, associada a outros fatores, e estudos mostram que o leite materno possui componentes capazes de prevenir essa doença por gerar proteção ao trato gastrointestinal (NOLAN; PARKS; GOOD, 2020).

O desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo II pode ser causado por exposição ao leite de vaca durante os primeiros quatro meses de vida e tem menor chance de ocorrer em crianças amamentadas com leite materno, cerca de 37% (BRASIL, 2015).

### 3.5 Dificuldades No Aleitamento

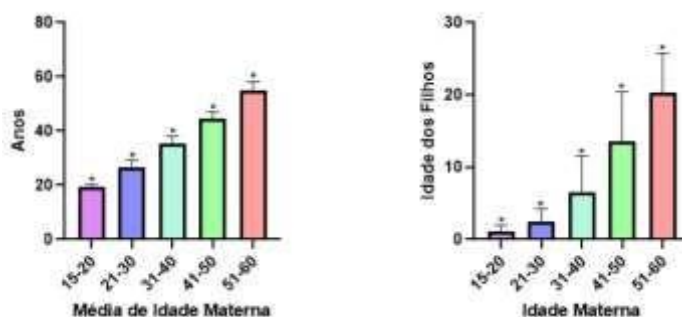
Estudos têm evidenciado que o retorno ao trabalho é um dos fatores com grande influência sobre a suspensão da amamentação exclusiva (GIANNI et al., 2019).

Um grande número de mães declara que deixaram de amamentar por dor e fadiga, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de depressão nessas mulheres. A maior parte dos empecilhos relatados, surgiram logo no primeiro mês da criança, o que reforça a importância de assistência e informação nesse momento (GIANNI et al., 2019).

Oferecer um suporte às mães no início da amamentação faz com que essas mulheres amamentam por mais tempo, principalmente ao considerar profissionais da saúde orientando-as pessoalmente (WESTERFIELD; KOENIG; OH, 2018).

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Figura 1. 1A-** Média de idade materna e 1B – idade dos filhos dentro da média da idade materna.

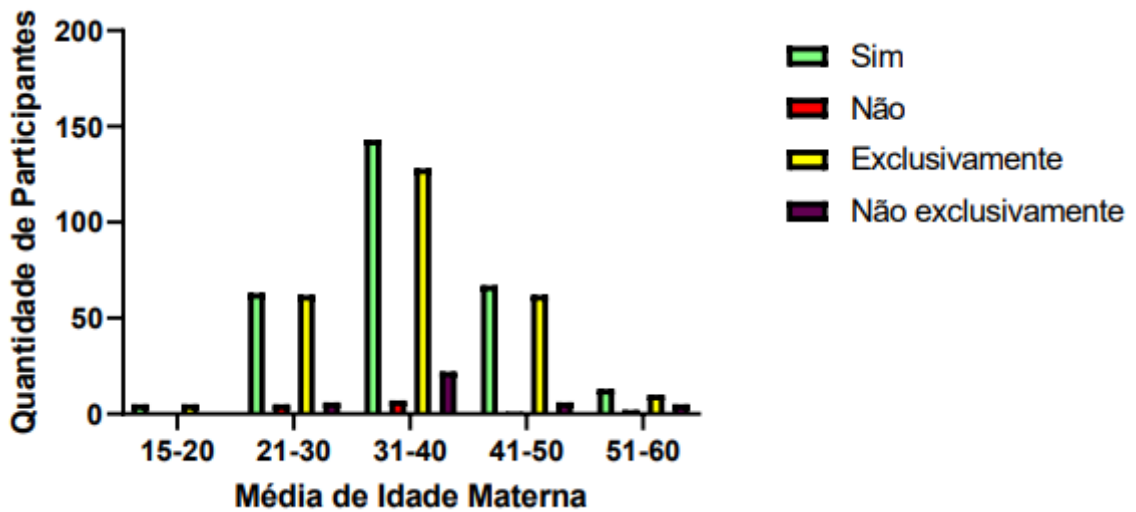


Fonte: Própria autora.

Dentre as 305 respostas, tivemos idades maternas variáveis entre 15 e 60 anos (figura 1A), que relataram suas experiências de acordo com a idade dos seus filhos, sendo que a idade dos mesmos aumentou progressivamente, de acordo com o aumento da idade materna (figura 1B).

A grande maioria das mães que participaram da pesquisa, 95,1%, relataram que amamentaram com leite materno, sendo que 87,2% disseram ter realizado amamentação exclusiva durante algum tempo (figura 2).

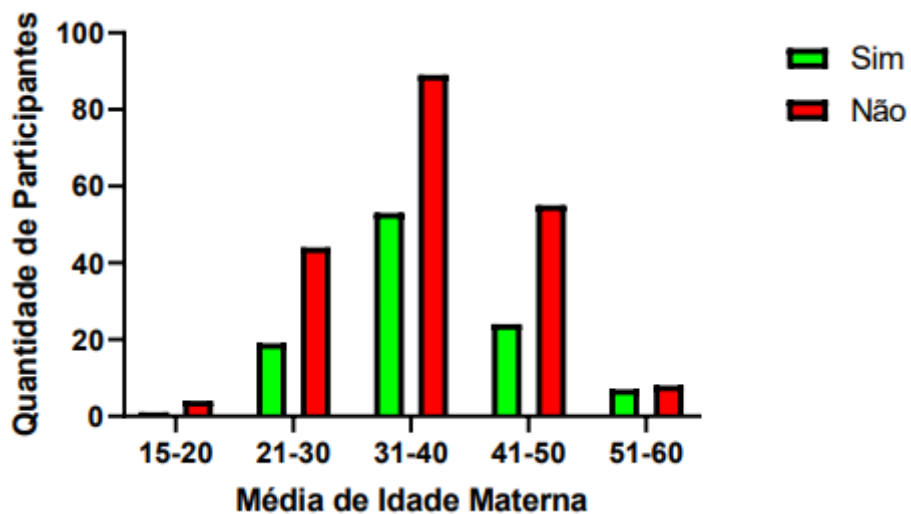
Figura 2 - Amamentação com leite materno.



Fonte: Própria autora.

Sobre a amamentação exclusiva, 43,6% das mães realizaram por mais de 6 meses, e a segunda maior frequência é de 27,5%, referente à duração entre 5 e 6 meses. 34,1% das crianças tiveram suplementação com fórmulas (figura 3). 72,1% relataram ter iniciado a introdução alimentar durante os 6 meses de idade da criança, que é a idade recomendada pelo Ministério da Saúde. Sobre o tempo de amamentação, considerando também o período pós introdução alimentar, a maioria das mães relataram que interromperam entre 1 e 2 anos, resultando em 30,5%.

Figura 3 - Amamentação com leite materno.



Fonte: Própria autora.

Quanto aos motivos que levaram as mães participantes a interromperem a amamentação. A respeito da amamentação exclusiva, o principal motivo que levou essas mulheres a não a realizar foi o leite insuficiente, em 12,2%. O segundo motivo mais votado foi escolha pessoal, com 3,9%, seguido de falta de tempo/trabalho/estudo com 2,9% e desinteresse do bebê também 2,9%. Outro motivo encontrado nessa pergunta foi bebês que precisaram ser internados logo após o nascimento.

Em relação à interrupção da amamentação, 24% relataram escolha pessoal, seguido de falta de interesse do bebê com 20,3%, leite insuficiente com 15,1% e falta de tempo/trabalho/estudo com 10,3%. Entre as respostas, foi encontrado mães que ainda estão amamentando, algumas que pararam a alimentação por considerarem ser o tempo necessário, problemas de saúde, cansaço.

Apenas 5 mães relataram que seu (sua) filho (a) desenvolveu pneumonia nos 3 primeiros meses de vida, sendo que todas realizaram amamentação. Entre elas, 2 disseram não ter realizado amamentação exclusiva, 1 realizou apenas entre o 3º e 4º mês e as outras 2 realizaram por mais de 6 meses. Para essa mesma pergunta, 1 mãe não soube responder. Isso corrobora com dados demonstrados na literatura que afirmam que as crianças amamentadas por um período de tempo podem apresentar proteção imunológica em mucosas devido a presença do IgA, como por exemplo a respiratória.

Foi perguntado se a criança possui alergia ao leite de vaca e 5 mães responderam que sim. 1 dessas crianças não foi amamentada com leite materno durante nenhum período. Todas as outras foram amamentadas, porém 1 delas não teve amamentação exclusiva. Entre as 3 mães que realizaram amamentação exclusiva, 2 relataram ter realizado de 5 a 6 meses e 1 mais de 6 meses. 3 delas suplementaram com fórmulas. O que mais uma vez demonstrada a importância da amamentação em relação a proteção de mucosas, agora exclusivamente relacionada a mucosa gastrointestinal.

Nenhuma mãe participante relatou que o filho possui hipertensão e 1 não soube responder. O mesmo aconteceu ao perguntar sobre diabetes.

A respeito de doenças autoimunes, 6 mães responderam que seu filho possui. Todas elas disseram ter realizado amamentação exclusiva por mais de 6 meses. 1 respondeu que amamentou entre os 6 meses e 1 ano da criança, 3 amamentaram entre 1 e 2 anos e 2 por mais de 2 anos. Esses dados divergem da literatura. Um dos



fatores que levam à essa diferença, é que a grande maioria das mães (40,9%) possuíam filhos com menos de 4 anos de idade, o que sugere que muitas crianças não chegaram na idade de desenvolver a doença. Esse resultado também foi influenciado pois a maior parte das respostas vieram de mães que amamentaram com leite materno, dessa forma, a pesquisa obteve poucos dados sobre a saúde de crianças amamentadas de outras formas.

As doenças autoimunes citadas foram tireoidite de Hashimoto, asma, doença celíaca, esclerose múltipla, espondiloartrite indiferenciada e dermatite atópica. A respeito dessa mesma pergunta, 4 mães não souberam responder.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A amamentação com leite materno é de extrema importância para o desenvolvimento da criança, principalmente quando realizada no período recomendado. A revisão apresentada visa promover essas informações para as mulheres, entendendo as dificuldades que se manifestam logo após o nascimento do bebê e auxiliá-las a tomar a melhor decisão de acordo com as necessidades da criança e as possibilidades que sua rotina promove além de contribuir com a literatura com o levantamento de informações de voluntárias.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ANDREAS, N. J.; KAMPMANN, B.; LE-DOARE, K. M. Early Human Development Human breast milk : A review on its composition and bioactivity. **Early Human Development**, p. 1–7, 2015.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. DE A. À S. D. DE A. B. **Saúde da criança: aleitamento materno e alimentação complementar**. Brasília, 2015.

BRUNSERTESARSCHÜ, O. Leche Materna: Efectos de los oligosacáridos de la leche materna en el crecimiento y desarrollo de los lactantes (Parte 3). **Revista chilena de nutrición**, v. 46, n. 5, p. 644–652, out. 2019.

DOARE, K. LE; HOLDER, B.; BASSETT, A.; PANNARAJ, P. S. Mother ' s Milk : A Purposeful Contribution to the Development of the infant Microbiota and immunity. v. 9, n. February, 2018.

FARBER, D. L.; NETEA, M. G.; RADBRUCH, A.; RAJEWSKY, K.; ZINKERNAGEL, R. M. Immunological memory: Lessons from the past and a look to the future. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 2, p. 124–128, 2016.

GIANNI, M. L.; BETTINELLI, M. E.; MANFRA, P.; SORRENTINO, G.; BEZZE, E.; PLEVANI, L.; CAVALLARO, G.; RAFFAELI, G.; CRIPPA, B. L.; COLOMBO, L.; MORNIROLI, D.; LIOTTO, N.; ROGGERO, P.; VILLAMOR, E.; MARCHISIO, P. MOSCA, F. Breastfeeding difficulties and risk for early breastfeeding cessation. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 1–10, 2019.

JÄRVINEN, K. M.; MARTIN, H.; OYOSHI, M. K. Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 123, n. 2, p. 133–143, 2019.

LÖNNERDAL, B. Bioactive Proteins in Human Milk: Health, Nutrition, and Implications for Infant Formulas. **Journal of Pediatrics**, v. 173, p. S4–S9, 2016.

MARTIN, C. R.; LING, P. R.; BLACKBURN, G. L. Review of infant feeding: Key features of breast milk and infant formula. **Nutrients**, v. 8, n. 5, p. 1–11, 2016.

MOSCA, F.; GIANNI, M. L. Human milk : composition and health benefits. v. 39, 2017.

NETEA, M. G.; SCHLITZER, A.; PLACEK, K.; JOOSTEN, L. A. B.; SCHULTZE, J. L. Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. **Cell Host and Microbe**, v. 25, n. 1, p. 13–26, 2019.

NICHOLSON, L. B. The immune system. **Essays in Biochemistry**, v. 60, n. 3, p. 275–301, 2016.

NOLAN, L. S.; PARKS, O. B.; GOOD, M. A Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis. 2020.

ODDY, W. H. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 70, n. 2, p. 26–36, 2017.

PALMEIRA, P.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. Immunology of breast milk. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 6, p. 584–593, set. 2016.

QUITADAMO, P. A.; COMEGNA, L.; CRISTALLI, P. Anti-Infective, Antinflammatory, and Immunomodulatory Properties of Breast Milk Factors for the Protection of Infants in the Pandemic From COVID-19. **Frontiers in Public Health**, v. 8, n. March, p. 1–29, 2021.

SIMON, A. Katharina; HOLLANDER, Georg A.; MCMICHAEL, Andrew. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 282, n. 1821, p. 20143085, 2015.

VERHASSELT, Valerie. Is infant immunization by breastfeeding possible? **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 370, n. 1671, p. 20140139, 2015.

WEI, W.; JIN, Q.; WANG, X. Human milk fat substitutes: Past achievements and current trends. **Progress in Lipid Research**, v. 74, n. December 2018, p. 69–86, 2019.

WESTERFIELD, Katie L.; KOENIG, Kristen; OH, Robert. Breastfeeding: Common Questions and Answers. **American family physician**, v. 98, n. 6, p. 368-373, 2018.

YATIM, K. M.; LAKKIS, F. G. A brief journey through the immune system. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 7, p. 1274–1281, 2015.

# ADENOMA PLEOMÓRFICO DE PARÓTIDA CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICOS

Daiane Ramos Rampasso<sup>1</sup>

Anelise Franciosi<sup>2</sup>

## RESUMO

O adenoma pleomórfico é uma neoplasia benigna, de maior ocorrência nas glândulas salivares. Clinicamente apresenta-se crescimento lento, indolor e móvel à palpação. O tumor pode afetar pacientes na faixa etária entre 30 a 60 anos, sendo mais frequente no sexo feminino. A lesão nodular é única, margens bem delimitadas, consistência endurecida e superfície lobulada, a grande maioria do tumor acomete o lobo superficial da glândula parótida. O diagnóstico do adenoma pleomórfico de parótida é feito a partir da história clínica e exames físicos, os exames de imagens como a ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnéticas, são técnicas que possibilitam avaliar os limites da lesão e localização, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é outra modalidade de diagnóstico que permite uma análise citológica da lesão e planejamento cirúrgico. O diagnóstico final é confirmado com o exame histopatológico, o tratamento executado é cirúrgico, algumas complicações pós-operatórias podem ser observadas como síndrome de Frey e paralisia do nervo facial, essa disfunção é mais recorrente quando se realiza a parotidectomia total. O presente trabalho aborda sobre os aspectos clínicos do tumor e diagnósticos, visando um tratamento adequado através do diagnóstico precoce, evitando recidivas e sequelas pós-operatória.

**Palavras-chave:** neoplasia benigna; característica clínicas e diagnóstico

## ABSTRACT

Pleomorphic adenoma is a benign neoplasm, most prevalent in the salivary glands. Clinically, there is slow, painless and mobile growth on palpitation. The tumor can affect patients in the age group between 30 and 60 years, being more frequent in females. The nodular lesion is unique, with well-defined margins, hardened consistency and lobulated surface, the vast majority of the tumor affecting the superficial lobe of the parotid gland. The diagnosis of the parotid AP is made based on clinical history and physical exams. Imaging exams such as ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging are techniques that make it possible to assess the limits of the lesion and location, fine needle aspiration ( PAAF) is another type of diagnosis that allows cytological analysis of the lesion and surgical planning. The final diagnosis is confirmed with the histopathological examination, the treatment performed is surgical, some postoperative complications can be observed such as Frey syndrome and facial nerve palsy, this dysfunction is more recurrent when total parotidectomy is performed. The present work addresses the clinical aspects of the tumor and

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, Paraná

<sup>2</sup> Orientadora, docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, Paraná

diagnoses, aiming at an adequate treatment through early diagnosis, avoiding recurrences and postoperative sequelae.

**Keywords:** benign neoplasia; clinical features and diagnosis

## 1 INTRODUÇÃO

O adenoma pleomórfico, é a neoplasia de maior ocorrência das glândulas salivares. O termo “pleomórfico” se relaciona tanto à histogênese quanto à histologia da lesão (PANIGRAHI et al., 2013). Pleomórfico associa-se a variedade de aspectos histológicos encontrados. Neves et al. (2007), apresentam como características do adenoma pleomórfico, variações de celularidade, incidência de diversos arranjos arquiteturais e estruturais em uma lesão. É uma neoplasia benigna que apresenta massa firme, de crescimento lento. O tumor pode ocorrer em qualquer faixa etária, de maior ocorrência em adultos com idades entre 30 a 60 anos e discreta preferência pelo sexo feminino (NEVES et al., 2007; NEVILLE et al., 2009; PANIGRAHI et al., 2013).

De acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), as neoplasias da glândula parótida constituem um grupo heterogêneo com mais de 30 tipos histológicos definidos. Clinicamente, o adenoma pleomórfico na glândula parótida apresenta-se como lesão nodular única e bem circunscrita, superfície é lobulada, consistência endurecida, móvel e indolor à palpação. A maioria dos casos acomete o lobo superficial da glândula, sendo maior na sua porção inferior (EVESON et al., 2005; NEVILLE et al., 2009; PANIGRAHI et al., 2013; SILVA et al., 2007). A glândula parótida é a maior das glândulas salivares, são bilaterais e a sua saliva é do tipo serosa, apesar das glândulas parótida serem maiores, são responsáveis por apenas 25 % da saliva que é secretada. Está localizada entre o ramo da mandíbula e processo mastóide e próximo à orelha externa, o leito parotídeo é limitado pelo assoalho do meato auditivo externo e o processo zigomático do osso temporal. Medialmente encontra-se o processo estilóide do osso temporal e seus músculos que estão associados, às estruturas que atravessam a glândula são o nervo facial, a artéria carótida externa e a veia retromandibular (MOORE, 2001).

O diagnóstico da neoplasia de parótida é feito a partir do exame físico e história clínica do paciente. Os exames de imagem, particularmente são a ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. O primeiro exame de imagem

no processo do diagnóstico é geralmente a ultrassonografia, mas este tipo de exame não é determinante para a indicação do tratamento cirúrgico, importante para suspeita de malignidade ou comprometimento de estruturas adjacentes. Tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética podem ser indicadas em casos selecionados para planejar o tratamento adequado (SUNGUR et al., 2002).

Punção aspirativa com agulha fina (PAAF), guiada ou não por ecografia é outra modalidade diagnóstica, pode ser utilizada no sentido de determinar se o tumor é benigno ou maligno, diagnóstico complementar e tem a capacidade de fornecer um diagnóstico citológico pré-operatório confiável, citologia geralmente não determina o diagnóstico histológico definitivo (SHASHINDER et al., 2009; SUNGUR, TSAI et al., 2002).

O diagnóstico definitivo de adenoma pleomórfico é realizado pelo exame histopatológico, a partir de uma incisão cirúrgica (BIGUELINI et al., 2015).

Quanto ao tratamento da lesão na glândula parótida, expõe duas possibilidades, a parotidectomia superficial, neste procedimento é feita a identificação e preservação do nervo facial, usada para lesões localizadas no lobo superficial da glândula parótida. A parotidectomia total, que é escolhida para as lesões localizadas no lobo profundo da glândula parótida (TIAGO et al., 2003).

A cirurgia mais realizada é a parotidectomia superficial, consiste na ressecção da porção da glândula parótida, após a identificação e preservação do nervo facial, a glândula fica localizada lateralmente ao nervo facial. A remoção dos tumores localizados na parótida torna-se complicada pela presença do nervo facial. A lesão nodular é removida sem a exposição da cápsula, envolvida por tecido glandular normal, este procedimento é essencial (TIAGO et al., 2003; WITT, 2002).

As complicações pós-operatórias mais frequentes devido o tratamento dos tumores da glândula parótida são a disfunção do nervo facial, transitória ou permanente, outra complicação que pode ocorrer após a cirurgia é a síndrome de Frey. O acompanhamento é essencial para detectar recidivas, as quais podem surgir anos após a ocorrência da primeira lesão (OLIVEIRA et al., 2009; TIAGO et al., 2003).

Com a técnica cirúrgica adequada, o prognóstico é excelente, com um índice de cura de aproximadamente 95% e o risco de transformação em lesão maligna é cerca de 5% dos casos (NEVILLE et al., 2009).

O objetivo do presente trabalho consiste em expor as características clínicas do adenoma pleomórfico de parótida, relatando clinicamente os sintomas, anatomia

da glândula, algumas técnicas cirúrgicas adequadas no tratamento, suas possíveis complicações e discutir os principais diagnósticos e métodos.

## 2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o adenoma de glândula parótida com embasamento em artigos e livros, entre o ano 2000 a 2020, publicados em língua portuguesa, ou inglesa, pesquisados em banco de dados do Google Acadêmico, Scielo e Pub Med.

Trata-se de uma revisão narrativa, deste modo, dispensou o uso de estatísticas para descrever os resultados. Os principais autores que colaboraram com o trabalho foram: Bigueilni et al. (2015); Neves et al. (2007); Neville et al. (2009); Ribeiro- Rotta et al. (2003); Silva et al. (2007); Tiago et al. (2003); Witt (2002), entre outros.

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 ANATOMIA DA GLÂNDULA PARÓTIDA

A glândula parótida é a maior das glândulas salivares, são bilaterais e sua saliva é do tipo serosa e, apesar das glândulas parótida serem as maiores são responsáveis por apenas 25% da saliva que é secretada. A sua aparência é de cone invertido no plano sagital, e tem uma forma de ferradura no plano coronal, abraçando ramo mandibular emitindo prolongamentos. O prolongamento lateral é maior que o medial. Lateralmente, é restrito pela lâmina superficial da fáscia parotídea e também pela pele, medialmente encontra-se o processo estilóide do osso temporal e seus músculos que estão associados (MOORE, 2001).

A glândula é dividida em dois lóbulos, um superior e outro profundo, envolto por uma cápsula, que envolve o parênquima da glândula e envia septos para o interior. Sua localização é na região retromandibular entre a borda posterior do ramo mandibular e na margem anterior do músculo esternocleidomastoídeo, sua localização delimita uma área chamada compartimento parotídeo, no qual essa glândula está envolvida por uma cápsula fibrosa (MOORE, 2001).

O limite do compartimento parotídeo anterior é constituído por estruturas como a borda posterior do ramo mandibular, lateralmente pelo músculo masseter e

medialmente, pelo músculo pterigóideo medial. O limite posterior é o processo mastóide do osso temporal onde se encaixa o músculo esternocleidomastoídeo, devido a sua extensão participar dos limites posterior e inferoposterior. O músculo temporal é o limite superior (OLIVEIRA, 2002).

O compartimento parotídeo é subcutâneo no limite lateral da glândula e é delimitado pela cápsula e tecido celular subcutâneo. O ventre posterior do músculo digástrico, músculo estioioídeo e faringe estão no limite medial. O ducto parotídeo também é conhecido como ducto de Stensen, é o ducto excretor que transporta a secreção da glândula parótida, origina-se entre os terços médios e superior da região anterolateral, atribui-se uma direção anterior pela face lateral do músculo masseter e perfura o músculo bucinador até alcançar a mucosa, desemboca próximo do segundo molar posterior, através da papila parotídea. Existem também as glândulas parótidas acessórias, que são tecidos glandulares dispostas ao longo do ducto (OLIVEIRA, 2002).

As glândulas são irrigadas por um ramo artéria auriculares e possui relações com outras estruturas como o nervo facial (VII par craniano), nervo auriculotemporal e artéria carótida externa (OLIVEIRA, 2002).

Histologicamente, a glândula parótida é revestida por uma cápsula fibrosa, a cápsula reveste o parênquima da glândula que envia septos para o interior da glândula, dividindo-se em lobos e lóbulos, sua forma é acinosa composta. Os septos servem como sustentação para glândula, também permitem a chegada de alguns vasos sanguíneos e nervos autônomos (JAEGER; FREITAS, 2016; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

A glândula tem sua porção secretora constituída quase exclusivamente por células serosas (ácinos serosos). Os ácinos são ramificados, alongados e produzem secreção rica em enzimas e anticorpos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

As células serosas possuem formatos piramidal, sua face basal é adjacente ao estroma conjuntivo e ápice voltada para o lúmen (JAEGER; FREITAS, 2016; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Quanto aos ductos da glândula, existem os ductos intercalares, que formam a parte inicial, são formados por camada de células epiteliais do tipo pavimentosa ou cubóides. Os ductos intercalares drenam para os ductos estriados, que são forrados por células cilíndricas, com estriações basais. Os ductos são intralobulares, esses



sistemas de ductos são centralizados para o ducto de Stensen (JAEGER; FREITAS, 2016; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

São encontrados linfonodos no interior da glândula parótida e na pele que reveste a glândula. Os linfonodos realizam a drenagem para os linfonodos da cadeia cervical profunda (JAEGER; FREITAS, 2016).

### 3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Os tumores de glândulas salivares especificamente o adenoma pleomórfico acometem principalmente a parótida. Os tumores mistos têm tamanhos diferentes que variam de poucos milímetros a vários centímetros, e são capazes de atingir grande parte das glândulas salivares maiores (REGEZI- SCIUBBA, 2000). A neoplasia apresenta-se segundo Silva et al. 2007, como um tumor encapsulado e bem circunscrito (REGEZI- SCIUBBA, 2000; SILVA et al., 2007).

Neves et al. (2007) apresentam como características do AP a variedade de células, diversidades arquiteturais e estruturais, por vezes em uma lesão. É um tumor com grande variedade arquitetônica citomorfológica e geralmente é envolvido por cápsula (NEVES et al., 2007; PARIS et al., 2004; WITT, 2002).

Microscopicamente, a característica do AP é a variedade de tipos celulares, podendo apresentar células epiteliais, mioepiteliais e estromas (BIGUELINI et al., 2015).

Clinicamente apresenta-se com margens bem delimitadas, lesão nodular única, consistência endurecida, bem definido, aspecto lobulado, móvel a palpação. As manifestações conforme Neville et al. (2009), caracteriza-se como um aumento de volume firme, lesão indolor e de crescimento lento, sendo que o paciente pode ter observado a presença há meses ou anos antes de procurar um diagnóstico. É uma neoplasia benigna mais comum da glândula parótida, e sua evolução varia de meses a anos desenvolvendo-se progressivamente até obter dimensões maiores e ocasionar desconforto para o paciente, buscando tratamento especializado (NEVILLE et al., 2009; SILVA et al., 2007; WITT, 2002).

O tumor pode ocorrer na fase adulta, e mulheres são mais afetadas (NEVILLE et al., 2009). A maioria acomete o lobo superficial da glândula, sendo maior na sua porção inferior (BIGUELINI et al., 2015; NEVILLE et al., 2009).

Apesar de ser benigno, pode ocorrer transformação maligna, mesmo apresentando um pequeno risco para essa condição, principalmente após recidivas ou em casos quando o tumor apresenta um longo período de evolução. Neves et al. (2007) ressaltam, como predisponentes à recidiva a ocorrência da cápsula que reveste o tumor ser incompleta, permitindo que, com o desenvolvimento da lesão, forma protruções do tumor para o interior da glândula salivar adjacente. O acompanhamento é essencial para verificar recidivas (BIGUELINI et al., 2015; NEVES et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2009).

Algumas diferenças entre o adenoma pleomórfico e tumores malignos de glândulas salivares podem ser percebidas. Segundo Tiago et al. (2003), os tumores malignos apresentam crescimento mais rápido em um curto espaço de tempo e, geralmente, estão correlacionados a outros sintomas, como paralisia facial, trismo (contração mandibular devido a contração involuntária dos músculos mastigatórios), metástase para linfonodos e dor no local da lesão (TIAGO et al., 2003).

### 3.3 DIAGNÓSTICO

O exame clínico das neoplasias de parótidas é fundamental, feito a partir da história clínica do paciente e exames físicos como a palpação da massa e das glândulas. A sialografia, é um exame radiológico e pode ser usada para identificação de sialólitos e avaliação da função glandular, essa modalidade não visualiza adequadamente grande maioria de neoplasias, porém no caso de tumores de grandes dimensões, é um auxiliar de grande valor, pois mostra uma imagem de compressão do tumor na árvore ductal (BORAKS, 2001; TIAGO et al., 2003).

Outros exames de imagem, particularmente a ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, tem papel importante nos estabelecimentos da origem, localização e limites da lesão, são os primeiros exames no processo de diagnóstico. É geralmente a ultrassonografia o primeiro exame (TIAGO et al., 2003), quando o acometimento é no lobo superficial da glândula. É uma técnica não-invasiva que pode ajudar a definir se a lesão é sólida ou cística. A ultrassonografia é útil na diferenciação de lesões intra e extraglandular, o número de lesão, localização, contorno e vascularização, auxilia direcionando o local da biópsia e aspiração (BIGUELINI et al., 2015; KESSKER; BHATT, 2018; RIBEIRO- ROTTA et al., 2003 TIAGO et al., 2003).

A tomografia computadorizada (TC) é de grande aplicação para suspeita de malignidade. Pode examinar o estabelecimento de nódulo fixo ao plano profundo e recorrências de tumores (RIBEIRO- ROTTA et al., 2003). TC permite a visualização de presença de calcificações e áreas de necrose no interior da massa tumoral, sinais estes que representam, respectivamente, benignidade e possível malignização da lesão. Permite uma visualização de tecidos moles em cortes seccionais, mas não oferece detalhadamente. A técnica requer altas doses de radiação e meios de contraste, um exame rápido comparado a outras técnicas (BIGUELINI et al., 2015; KESSKER; BHATT, 2018; RIBEIRO- ROTTA et al., 2003).

A ressonância magnética (RM), é um exame que oferece uma alta definição dos tecidos moles, tornando-se o exame de escolha para avaliação das patologias das glândulas salivares, permite a diferenciação entre lesões intra e extracelular e uma distinção entre a glândula salivar, lesões e os tecidos adjacentes, permitindo um melhor reconhecimento das características típicas do tumor. Além disso, a ressonância magnética utiliza algumas técnicas avançadas, como a imagem ponderada por difusão (DWI), mostrando-se úteis na identificação de várias lesões, podendo identificar transformações malignas de um adenoma pleomórfico (BIGUELINI et al., 2015; KESSKER; BHATT, 2018; RIBEIRO- ROTTA et al., 2003; ZAGHI et al., 2014).

O exame envolve duas ponderações importante, o T1 e T2, na sequência T1 mostram uma imagem mais brilhante que seriam a gordura e sequência T2 as imagens brilhantes estão relacionadas à comparecimento de fluídos, como edema, líquidos císticos etc. O exame não utiliza radiação, faz uma projeção multiplanares sem mudar o paciente de posição (BIGUELINI et al., 2015; RIBEIRO- ROTTA et al., 2003; ZAGHI et al., 2014).

A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é outra modalidade diagnóstica, permitindo analisar se o tumor é benigno ou maligno, é um exame minimamente invasivo e seu custo é baixo. A PAAF apresenta algumas vantagens aos achados dos exames de imagens, em promover um correto diagnóstico, é um procedimento seguro e de fácil realização, pode causar pouco desconforto ao paciente, é guiada pela US (MALINSKY et al., 2002).

O ponto principal, é a capacidade do exame em fornecer um diagnóstico citológico do tipo pré-operatório, é amplamente usado para diagnóstico e planejamento cirúrgico (MALINSKY et al., 2002).

### 3.4 RESULTADO OBSERVADO NO DIAGNÓSTICO

Algumas características observadas nos exames de ultrassom do AP de parótida apresentam-se com margens bem definidas, massa sólida, bem circunscrita, lobulada e podendo distinguir sinais inflamação glandular e ausência de vascularização (KAKIMOTO et al., 2009).

Geralmente o AP varia o tamanho da lesão, os pequenos tumores aparecem como homogêneos e definidos com uma imagem aperfeiçoada na RM, os tumores maiores são mais heterogêneos e contorno lobulado, consistindo de área hemorrágicas e necróticas, no entanto, a imagem típica do tumor é bem circunscrita com alto sinal em T2 e coeficiente de difusão aparente (ADC). Para, Zaghi et al. (2014), apresentaram que se uma massa manifestar sinal em T2 brilhante, com margens nítidas, realce nodular heterogêneo, contorno lobulado e borda T2 escura, essa concordância de características conduz 95% de características para adenoma pleomórfico (CURTIN, 2007; KESSKER; BHATT, 2018; RIBEIRO- ROTTA et al., 2003; ZAGHI et al., 2014).

A aparência típica de uma Tomografia computadorizada do AP de parótida são tumores bem definidos, suavemente marginado e podem conter calcificações. Na TC também são descritas as lesões pequenas com aparência homogênea e lesões maiores com aspecto heterogêneo (CURTIN, 2007; KESSKER; BHATT, 2018; RIBEIRO- ROTTA et al., 2003; ZAGHI et al., 2014).

O exame PAAF tem como característica citológica, componentes epiteliais e mioepitelial, com constituinte estromal de aspecto mixóide. As células epiteliais apresentam-se ovaladas, uniformes e células mioepiteliais encontra-se ovoides a plasmocitóides. As células são organizadas em grupo ou soltas (VARGAS, 2008).

O resultado do exame histopatológico tem como característica, células mioepiteliais em meio a um estroma semelhante ao mesênquima, epitélio glandular e lesão encapsulada. (BIGUELINI et al., 2015).

### 3.5 HISTOPATOLOGIA

A variedade de tipos celulares é a principal característica observada neste adenoma, o que lhe confere também o nome do tumor misto. Composto por células

epiteliais, mioepiteliais e mesenquimais e envolto por estroma de natureza mixóide, condróide e fibroso (SEIFERT, 1991; TIAGO et al., 2003).

Quase todos os adenomas pleomórficos possuem cápsula fina. O tumor geralmente é limitado pela cápsula conjuntiva fibrosa. A cápsula pode ser incompleta ou invadida por células tumorais (NEVILLE et al., 2009; SEIFERT, 1991; STEENNERT et al., 2001).

As células epiteliais são agrupadas em intervalo e componente epitelial se organizam formando cordões, ilhas e ductos. Podem existir duas formas de células mioepiteliais, as células chamadas basal/mioepitelial, que estão estreitamente associados com células epiteliais, e outras dispersas em um estroma condromixóide, essas células estão em maior quantidade e suas formas são anguladas, fusiformes e com o núcleo excêntrico (BIGUELINI et al., 2015; SEIFERT, 1991; JARDEL, et al., 2013).

### 3.6 TRATAMENTO

O tratamento do AP de parótida é predominantemente cirúrgico, as técnicas de parotidectomia existentes são, superficial, total, radical e cirurgia tipo enucleação (COMOGLU et al., 2017).

A parotidectomia superficial com identificação e preservação do nervo facial, consiste na retirada do tecido glandular, normalmente é realizada para tumores localizados no lobo superficial da parótida. Parotidectomia total, é feito a retirada total da glândula, com preservação da integridade do nervo, reservada para neoplasias encontradas no lobo profundo da glândula parótida (COMOGLU et al., 2017; GUPTE et al., 2014; TIAGO et al., 2003).

A parotidectomia radical é realizada na existência de neoplasias malignas, e nesta técnica é removido o nervo facial e glândula salivar (OGAWA, A. et al., 2008).

A técnica de enucleação dos tumores deve ser evitada, devido ao risco de recidiva, com a ressecção muito próxima da cápsula, a possibilidade é muito grande de ruptura capsular (RIBEIRO- ROTTA et al., 2003; WITT RL, 2002).

### 3.7 COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

As complicações pós-operatórias de glândula parótida é a paralisia do nervo facial, essa disfunção é maior quando se realiza a parotidectomia total, quando comparada com a superficial, devido à maior manipulação dos ramos na parotidectomia total (TIAGO et al., 2003; WITT, 2002).

A paralisia facial está associada com a extensão do tumor, afinidade entre o nervo e o tumor (QUER et al., 2017).

Os tratamentos cirúrgicos também podem causar síndrome de Frey, sudorese gustatória. Representa-se pela sensação de calor, sudorese da face, no local da glândula parótida e eritema (TIAGO et al., 2003; KUAUHYAMA et al., 2004).

## 4 CONCLUSÃO

O adenoma pleomórfico é uma neoplasia benigna, é o tumor comum da glândula parótida e de grande variedade de celulariedade.

Os exames de imagens juntamente com a PAAF são diagnósticos complementares de primeira escolha, permitindo uma abordagem terapêutica mais determinada. Exame histopatológico da peça cirúrgica, possibilita um diagnóstico definitivo.

O tratamento da lesão consiste na parotidectomia total ou superficial, a parotidectomia total causa mais complicações pós-cirúrgico, como a disfunção do nervo facial e síndrome de Frey. A parotidectomia superficial com preservação do nervo facial é mais realizada, a seleção da cirurgia depende do tamanho do tumor e o local da glândula afetada.

Por tanto, o diagnóstico precoce diminui as complicações cirúrgicas, gerando um tratamento adequado, sem sequelas e limitando os riscos de recidiva da patologia.

## REFERÊNCIAS

BIGUELINI, Grazielli Splendor et al. Adenoma pleomórfico: características clínicas e protocolo diagnóstico. **SALUSVITA**, Bauru, v. 34, n. 2, p. 327-339, fev-jul, 2015.

BORAKS, S. **Diagnóstico Bucal**. 3. ed. São Paulo: Artes Medicas, 2001.

COMOGLU, S. et al. Análise abrangente da massa da parótida: um estudo retrospectivo de 369 casos, **Auris Nasus Larynx**, 6(3), p. 221-229, 2017.

CURTIN, HD. Imagem das glândulas salivares: Distúrbios da glândula salivar. Myers EN, Ferris RL (eds), n.2, p.17-32, 2007.

EVESON J. W. et al. Pleomorfic adenoma. In: BARNES, L. et al. World Health Classification de tumores da Organização Mundial de Saúde: patologia e genética dos tumores de cabeça e pescoço. **Lyon: IARC Press**, 2005.

GUPTE, S.; SORATHIA, R.; SHETYE, A.; SHINDE, S. Dissecção extracapsular de adenoma pleomórfico na glândula parótida: relato de caso e revisão da literatura. **Contemp. clin.Dent, Mumbai**, v. 5, n. 1, p. 99-101, 2014.

JAEGER, Ruy Gastaldoni; FREITAS, Vanessa Morais; "Histologia das Glândulas Salivares", p. 227 -246. In: **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo: Blucher, 2016.

JARDEL, P. et al. Adenomas pleomórficos de parótida recorrentes: local da radioterapia. **Radioterapia**, 18(1), p. 68–76, 2013.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica: texto e atlas. **Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, 12. ed, n.16, p.313- 314, 2013.

KAKIMOTO, N. et al. Imagens de TC e RM de adenoma pleomórfico em glândulas salivares maiores e menores. **European Journal of Radiology**, 69, p. 464–472, 2009.

KESSKER, T. A; BHATT, A.A, Revisão das glândulas salivares maiores e menores, Parte 2: Neoplasias e lesões semelhantes a tumor. **J Clin Imaging Sci**. v. 8, p.2-3, 2018.

KUAUHYAMA-Ortiz L, Sanson-RioFrio JA, Mosqueda-Taylor. Síndrome de A. Frey. Uma proposta para avaliar a gravidade. **Oral Oncol**, p. 40-501, 2004.

MALINSKY R, Dall'Igna D, Smith M, da Costa S S. Punção aspirativa por agulha fina em tumores cervicais. **Rev Bras Otorrinolaringologia**, 68: 394-398, 2002.

MOORE KL. **Anatomia - orientada para a clínica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

NEVES, J. C.; LIMA, M. C. A.; SOBRAL, A. P. A. Estudo clínico-patológico de 106 adenomas pleomórficos da glândula salivar maiores. **J.Bras. Patol. Med. Lab**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 5, p. 347-354, 2007.

NETTER, Frank H.; HANSEN, John T.; LAMBERT, David R. **Anatomia clínica de Netter**. Porto Alegre: Artmed, n 8, p. 554-556, 2007.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; BOUQUOT, J. E. **Patologia Oral & Maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

OGAWA, A. I. et al. Neoplasias das glândulas salivares. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia**, v.3, n.12, pp. 409–418, 2008.

OLIVEIRA, J. G. P.; BARROS, R. M. G.; BARROS, E. G.; MONTEIRO, J. C. C.; MARTINEZ, C. R. Pleomorphic Adenoma in a Child Patient. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac**, Camaragibe, v. 9, n. 3, p. 35-42, 2009.

OLIVEIRA, Marília Gerhardt. Manual de anatomia da cabeça e do pescoço. Porto Alegre: **Revista e ampliada**. 4. ed. p. 135. 2002.

PANIGRAHI, R. G.; SAHOO, S. R.; PANDA, R.; LENKA, S.; PADHIARY, S. K.; BHUVAN, R.; BHUVAN, S. Juvenile pleomorphic adenoma of masticator space: The first case report. **Contemporary Clinical Dentistry**, Mumbai, v. 4, n. 4, p. 527-530, 2013.

PARIS, J. et al. Adenoma pleomórfico da parótida: Estudo histopatológico. **Ann Otolaryngol Chir Cervicofac**, v. 121, n. 3, p. 161-6, 2004.

QUER, M., et al. Opções cirúrgicas em tumores benignos da parótida: uma proposta de classificação. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, 17(2), pp. 1-12, 2017.

REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J. Patologia Bucal: Correlações clinicopatológicas. 3. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; 2000.

RIBEIRO-ROTTA, R. F.; CRUZ, M. L.; PAIVA, R. R.; MENDONÇA, E. F.; MENDONÇA, A. R. O papel da ressonância magnética no diagnóstico do adenoma pleomórfico: revisão da literatura e relato de casos. **Rev. Bras. Otorrinolaringol, São Paulo**, v. 69, n. 5, p. 699- 707, 2003.

SEIFERT G, Sobin L. Tipagem histológica de tumores de glândulas salivares. Organização Mundial de Saúde. Classificação histológica internacional de tumores. **Berlin: Springer-Verlag**, 2. ed. v.8, p. 195-196, 1991.

SHASHINDER S, TANG IP, VELAYUTHAM P, PREPAGERAN N, GOPALA KG, KULIIT S, et al. Uma revisão dos tumores da parótida e seu manejo: Uma experiência de dez anos. **Med J Malasia**, v.3 , p 64-31, 2009.

SILVA, D. N.; GUIMARÃES, K. B.; FERRARO-BEZERRA, M.; HEITZ, C. Enucleação de adenoma pleomórfico: considerações terapêuticas e relato de caso. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac**, Camaragibe, v. 7, n. 4, p. 25-30, 2007.

STENNERT E, Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Arnold G. Histopatologia do adenoma pleomórfico na glândula parótida: uma série prospectiva não selecionada de 100 casos. **Laryngoscope**, 2001.



SUNGUR N, Akan IM, Ulusoy MG, Ozdemir R, Kiliç H, Ortak T. Clinicopathological evaluation of parotid gland tumors: a retro-spective study. **J Craniofacial Surg.**, v 30, p 13- 26, 2002.

TIAGO, R. S. L.; CASTRO, G. A.; RICARDO, L. A. C.; Bühler, R. B.; FAVA, A. S. F. Adenoma pleomórfico de parótida: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. **Rev. Bras. Otorrinolaringol**, São Paulo, v. 69, n. 4, p. 485-489, 2003.

TSAI SC, Hsu H. Neoplasias da parótida: diagnóstico, tratamento e anatomia do nervo facial intraparotídeo. **J Laringol Otol**, v 62, p .116:359- 62, 2002.

VARGAS PA. Biópsia aspirativa por agulha fina em lesões da região oral e maxilofacial. In: Mosqueda TA, editor. Tópicos selecionados em oncologia oral; **México: planejamento editorial e desenvolvimento**, v.47, p.217, 2008.

WITT RL. O significado da margem na cirurgia da parótida para adenoma pleomórfico. **Laryngoscope**, 2002.

ZAGHI S, Hendizadeh L, Hung T, Farahvar S, Abemayor E, Sepahdari AR, et al. Critérios de ressonância magnética para o diagnóstico de adenoma pleomórfico: Um estudo de validação. **Am J Otolaryngol**. 2014.

# DIFERENCIAÇÃO MOLECULAR DAS CEPAS ENTEROHEMORRÁGICAS E ENTEROINVASIVAS DA *ESCHERICHIA COLI*

Eliza Pizarro Castilha<sup>1</sup>

Anelise Franciosi<sup>2</sup>

Carolina Batista Ariza Tamarozzi<sup>3</sup>

## RESUMO

264

*Escherichia coli* (*E. coli*) coloniza o trato gastrointestinal de forma comensal, mas quando adquire fatores de virulência, é o principal agente etiológico de doenças diarreicas que podem evoluir para manifestações sistêmicas. As doenças diarreicas resultam na morte de milhões de mortes de crianças em países em desenvolvimento, representando um grave problema de saúde pública. Este trabalho tem o objetivo de revisar as características das cepas diarreio gênicas de *E. coli* e dos métodos moleculares de identificação. Para isso, houve o levantamento de dados em sites de buscas acadêmicas. *E. coli* apresenta alta variação genética que origina diferentes mecanismos de patogenicidade, destacam-se as cepas enteroinvasivas (EIEC) que através de um sistema de secreção codificado por um plasmídeo de invasão destrói o epitélio intestinal gerando disenteria. Já as cepas enterohemorrágicas (EHEC) produzem toxinas e causam complicações sistêmicas como colite hemorrágica (CH), síndrome hemolítica urêmica (SHU) e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) além da diarreia e desidratação. Ambas as cepas estão relacionadas com surtos, epidemias e milhares de mortes anualmente. As cepas mais frequentes são O124:H30 e O157:H7. As cepas de *E. coli* são bioquimicamente homogêneas e podem apresentar antígenos semelhantes a outras espécies. O diagnóstico tradicional abrange técnicas de coprocultura, bioquímicas e sorológicas, que não superam essas características, fornecendo um diagnóstico presuntivo. As técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) aplicada em plataformas multiplex, eletroforese de campo pulsado (PFGE), eletroforese enzimática de multilocos (MLEE), tipagem de sequência multilocular (MLST) e sequenciamento do genoma completo (WGS) fornecem alta sensibilidade facilitando a identificação das cepas e prevenindo complicações no prognóstico do paciente. O aprimoramento destes testes é fundamental para tornar o diagnóstico molecular menos oneroso para a saúde pública, beneficiando toda a população.

**Palavras-chaves:** *Escherichia coli*; cepas patogênicas; identificação molecular.

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL). – E-mail: elizacastilha@gmail.com

<sup>2</sup> Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL). Mestre e doutoranda pelo programa de Patologia Experimental da Universidade Estadual de Londrina - UEL. Docente do curso de Biomedicina no Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL). – anelise.franciosi@unifil.br

<sup>3</sup> Graduada em Biomedicina pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Mestrado e Doutorado em Biologia Molecular pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Docente do curso de Biomedicina no Centro Universitário Filadélfia (UNIFIL). – carolina.ariza@unifil.br

## ABSTRACT

*Escherichia coli* (*E. coli*) colonizes the gastrointestinal tract commensally, but when it has acquired virulence factors, it is the main etiological agent of diarrheal diseases that may progress to systemic manifestations. This paper aims to review the characteristics of diarrheagenic strains of *E. coli* and molecular identification methods. For this, there was data collection on academic search sites. *E. coli* presents high genetic variation that originates different mechanisms of pathogenicity. Enteroinvasive strains (EIEC) stand out, which through a secretion system encoded by an invasion plasmid destroys the intestinal epithelium generating dysentery, and enterohemorrhagic strains (EHEC) that produce toxins and cause systemic complications such as hemorrhagic colitis (CH), uremic hemolytic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in addition to diarrhea and dehydration. Both strains are related to outbreaks, epidemics and thousands of deaths annually. The most frequent strains are O124: H30 and O157: H7. The strains of *E. coli* are biochemically homogeneous and may present antigens similar to other species. The traditional diagnosis includes coproculture, biochemical and serological techniques, which do not exceed these characteristics, providing a presumptive diagnosis. Molecular techniques such as multiplex platform polymerase chain reaction (PCR), pulsed field electrophoresis (PFGE), multi-block enzymatic electrophoresis (MLEE), multilocus sequence typing (MLST) and complete genome sequencing (WGS) provide high sensitivity facilitating identification of strains and preventing complications in patient prognosis. The improvement of these tests is fundamental to make molecular diagnosis less costly for public health, benefiting the entire population.

**KEYWORDS:** *Escherichia coli*; pathogenic strains; molecular identification.

## 1 INTRODUÇÃO

O trato gastrointestinal de mamíferos é colonizado por diferentes tipos de microrganismos comensais, formando a microbiota intestinal. Entretanto, quando esses microrganismos adquirem fatores de virulência ou o indivíduo se torna susceptível a infecções, formas comensais se tornam patogênicas (VIEIRA, 2009).

Anualmente, 2,5 milhões de mortes na infância ocorrem em países em desenvolvimento à custa de doenças diarreicas, representando um problema de saúde pública global. *Escherichia coli* diarreiogênica (DEC) é o principal agente etiológico envolvido em diarreias causadas por bactérias (KONATÉ et al., 2017). Consoante a presença de genes de virulência, as estirpes dessa bactéria podem causar desde quadros leves de infecções intestinais até doenças septicêmicas graves, tornando a identificação das cepas imprescindível para um diagnóstico preciso, prevenção de possíveis complicações e melhor prognóstico para o paciente

(VIEIRA, 2009). A identificação bioquímica não é adequada para amostras bioquimicamente homogêneas, como as cepas de *Escherichia coli* (*E. coli*), sendo necessária a identificação sorológica e por métodos moleculares (ANVISA, 2013).

Destacam-se as infecções pela cepa *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC) que constituem uma das mais frequentes doenças de origem alimentar e podem evoluir para Colite Hemorrágica (CH) ou Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU), levando o indivíduo acometido ao óbito. Bem como as infecções pelas cepas de *Escherichia coli* enteroinvasivas (EIEC) que acometem a mucosa do cólon e geram diarreia aquosa (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

Este trabalho propõe uma revisão sistemática da literatura sobre a identificação das cepas DEC e diferenciação das cepas EHEC e EIEC por meio de métodos moleculares.

## 2 METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado com base em revisão bibliográfica sobre diferentes cepas de *E. coli*, com ênfase nas cepas responsáveis por quadros de diarreia. O levantamento dos materiais foi realizado através de sites de bases de dados científicos, como Google Acadêmico, PubMed, SciELO, utilizando como palavras-chaves: *Escherichia coli*, cepas enteropatogênicas, enterotoxigênicas, enteroagregativas, enteroinvasivas, adesão difusa e produtora da toxina Shiga, juntamente com métodos moleculares para sua detecção e diferenciação. Foram adotados como critérios de exclusão artigos não relacionados ao tema e publicações que não estavam nos idiomas português e inglês. Foram utilizados artigos publicados, preferencialmente, no período de 2009 a 2019.

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DA *Escherichia coli*

A bactéria *E. coli* foi descrita pela primeira vez por Theodor Escherich, como hastes curtas e finas em amostras de fezes de crianças. Apresenta características comensais ao integrar-se a microbiota intestinal humana, beneficiar a digestão e a defesa contra patógenos oportunistas. Apresentam ainda características

patogênicas quando sofrem adaptações através da troca de material genético e geram doenças no trato gastrointestinal e fora dele, como septicemias e infecções do trato urinário (KAAS et al., 2012).

*E. coli* é uma espécie da família *Enterobacteriaceae*, é um bacilo Gramnegativo (BGN), com motilidade variável, não esporulado, anaeróbio facultativo, fermenta a glicose com ou sem formação de gás, catalase positiva, oxidase negativa e reduz nitrato a nitrito (ANVISA, 2013). Essa bactéria é classificada como coliforme fecal termotolerante, porque apresenta crescimento em temperaturas de 18 a 44°C, com crescimento ideal na temperatura de 37°C, colonizam a parede intestinal de mamíferos em uma relação de simbiose com o hospedeiro e podem ser encontradas em ambientes secundários, como água e alimentos, após contaminações fecais recentes (TENAILLON et al., 2010).

A grande variedade de mecanismos de patogenicidade dentro da espécie sugere alta variação genética, por perda ou ganho de genes em diferentes pontos do genoma bacteriano. O genoma de *E. coli* é composto por um *pool* genético flexível e pelo genoma central (conjunto compartilhado e conservado de genes respectivamente). O organismo procariótico pode adquirir novas características por diferentes mecanismos de transferência de material genético como conjugação, transformação e transdução, por transferência horizontal de genes (HGT), codificados por elementos genéticos móveis, como bacteriófagos, plasmídeos, transposons, integrons e sequências de inserção (VILA et al., 2016). Grande parte dos mecanismos patogênicos para humanos, como toxinas, são adquiridos por essas transferências de material genético e determinam o comensalismo ou patogenicidade da bactéria para o hospedeiro, assim como a sua capacidade de adaptação (HAO et al., 2012).

As cepas DEC são responsáveis pelo acometimento do trato gastrointestinal e podem ser classificadas pelo conjunto de fatores de virulência em *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* produtora de toxina Shiga (STEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* de adesão difusa (DAEC) ou EIEC. Os patótipos presentes em infecções extraintestinais (ExPEC) são denominados de acordo com o local de isolamento (KONATÉ et al., 2017). A caracterização filogenética de *E. coli* classifica as cepas em sete filogrupos (A, B1, B2, C, D, E e F), as cepas diarreio gênicas e comensais são encontradas nos

filogrupos A, B1, C e E, as cepas extraintestinais são encontradas nos filogrupos B2, D e F (CLERMONT; DENAMUR; GORDON, 2015, NUNES, 2016).

Cepas de EPEC promovem uma lesão conhecida como *attaching and effacing* (A/E) nas células superficiais do epitélio intestinal, fenótipo codificado pelos genes da região LEE (*locus of enterocyte effacement*), onde ocorre eliminação das microvilosidades, aderência íntima da bactéria à membrana do enterócito e formação de um pedestal de actina (RUCHAUD-SPARAGANO et al., 2011). Essas cepas não produzem toxinas Shiga (Stx) e podem ser divididas em típicas e atípicas pela presença do plasmídeo pEAF (fator de aderência) que determina nas cepas de EPEC típicas um padrão de aderência localizada nas células intestinais. A principal manifestação clínica da infecção por esta cepa é a diarreia aguda, com característica secretora que gera grande perda de eletrólitos e fluidos nas fezes (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

EPEC é definida pela capacidade de colonizar a mucosa intestinal, através dos fatores de colonização (CFs), e produzir toxinas termolábeis (LT) e termoestáveis (ST), que estimulam a secreção de água e eletrólitos no lúmen intestinal, causando diarreia, desidratação e, em casos mais graves, acidose metabólica (grande eliminação de bicarbonato nas fezes) e morte (ALMEIDA; ANDRADE, 2013).

A cepa EAEC apresenta adesão agregativa, que gera a formação de biofilme, e produção de diferentes toxinas como a toxina enteroagregativa, codificada por um plasmídeo (EAST1), responsável por alterar o equilíbrio iônico das células intestinais, a *plasmid-encoded toxin* (Pet), que ocasiona a perda dos filamentos de actina dos enterócitos, levando à perda de estrutura e descolamento, algumas cepas são conhecidas por produzirem Stx (SCHIEBEL et al., 2017). As toxinas geram danos nas microvilosidades que associadas à presença do biofilme, composto por muco e bactérias agregadas, geram perdas na absorção de fluidos e solutos, resultando em uma diarreia persistente e inibição do desenvolvimento em crianças (JENSEN et al., 2017).

DAEC tem a capacidade de aderir de forma difusa e homogênea sobre toda a superfície das células *in vitro*, através das adesinas Afa/Dr codificadas pelos genes *afaB-C* e de uma proteína de membrana externa AINDA-I (ALMEIDA; GIUGLIANO; PEREIRA, 2013). Esta cepa gera diarreia aquosa persistente em crianças, sendo que a infecção a partir dos 18 meses até os 5 anos de idade é mais grave. Os adultos

imunocompetentes são assintomáticos na maioria dos casos, mas a presença de DAEC pode estar relacionada com doenças inflamatórias crônicas no intestino (CROXEN et al., 2013).

### 3.1.1. *Escherichia coli* enteroinvasiva (EIEC)

A patogenicidade de EIEC é similar à de *Shigella* spp., ambas espécies geram uma intensa inflamação intestinal ao invadirem as células do cólon, levando a disenteria bacilar. A similaridade entre essas espécies é de 80% a 90% em relação aos nucleotídeos, justificando as semelhanças fenotípicas, entretanto, *Shigella* spp. pode gerar quadros mais graves, como a SHU, sendo necessária a diferenciação entre essas espécies (UD-DIN; WAHID, 2013).

A principal forma de transmissão é a fecal-oral via contato direto, com dose infectante de  $10^6$  UFC/ml, as EIEC causam ceratoconjuntivite experimental em cobaias (Teste de Séreny), não produzem Stx, por isso não geram SHU, mas podem produzir uma enterotoxina termolábil (ShET2). Não descarboxilam a lisina, apresentam sorotipos imóveis e móveis, sendo que essa motilidade depende da expressão da flagelina, codificada pelo gene *fliC*. O sorotipo móvel de maior relevância como agente de patogenicidade é o O124:H30 (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

A capacidade patogênica e a sobrevivência da EIEC são determinadas por diferentes fatores de virulência que são expressos por proteínas efetoras secretadas através do Sistema de Secreção Tipo III (T3SS), que é codificado por genes cromossômicos e plasmidiais. O T3SS é uma estrutura composta por vinte a trinta proteínas que se projeta da superfície da bactéria, tem como função a translocação de proteínas efetoras diretamente do citoplasma da célula eucariótica através do contato entre a bactéria e a célula, este mecanismo representa um escape imune para a bactéria (CAMERON et al., 2018).

A expressão dos genes de virulência depende diretamente da temperatura, pressão osmótica e potencial hidrogeniônico (pH), sendo o gene cromossomal *hns* responsável por essa característica. O plasmídeo *pInV* determina o mecanismo de virulência por apresentar uma região de 32 Kb composta pelos genes *ipa* (genes de invasão), *virB* (ativador transcricional dos operons: *mxi*, *ipa* e *spa*), locus *mxi-spa* (codificam proteínas de síntese do T3SS), *ipg* (genes de chaperonas), *ics* (genes de

disseminação envolvidos na polimerização da cauda de actina) e *virF* (regula a transcrição dos genes *virB* e *icsA*) (SANTOS; MARTINEZ, 2012).

Após a ingestão de alimentos contaminados, a EIEC atravessa o pH ácido do estômago e invade a mucosa do cólon intestinal através das células M (*microfold cells*), por transocitose, na submucosa é fagocitada por macrófagos residentes, escapa do fagossomo (utilizando os efetores *IpaB*, *IpaC*, *IpaD* e *IpaH7*) e induz a morte celular desse macrófago por apoptose (ligação de *IpaB* com caspase-1), iniciando a resposta inflamatória. Em seguida, a bactéria penetra no enterócito, com uma cauda de actina (mediada pela proteína *icsA*), pelo lado basolateral, ocorre a adesão bacteriana que é mediada por *IpaB* e um complexo *IpaBCD* que se ligam ao receptor CD44 e captação do patógeno no fagossomo através da reorganização do citoesqueleto do hospedeiro, que permite o espalhamento da membrana (*IpaC*, *IpgB1*, *IpgD*, *IpaA* e *VirA*). Dessa forma, a EIEC se multiplica e é disseminada para as células adjacentes, destruindo o epitélio intestinal (SANTOS; MARTINEZ, 2012, CROXEN et al., 2013).

Durante a infecção por EIEC ocorre o rompimento das células do epitélio intestinal para facilitar o acesso basolateral dos enterócitos pelas bactérias, esse processo gera uma resposta inflamatória que estimula a migração de leucócitos polimorfonucleares, causando uma desestabilização no epitélio intestinal e maior invasão de microrganismos nos enterócitos (CROXEN et al., 2013). A destruição gerada pela presença das bactérias e pela resposta inflamatória local, resultam em uma lesão tissular (Figura 2 – A) que se manifesta pela diarreia aquosa inicialmente e, depois, evolui com muco, sangue e poucas fezes, característico da disenteria bacilar que pode ser acompanhada por cólicas abdominais, tenesmo, febre e malestar (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

### 3.1.2. *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC)

A presença do gene da Stx 1 ou 2 (gene *stx1* ou gene *stx2*), tipicamente adquirida por um bacteriófago lambdoide, em um isolado de *E. coli* a qualifica como STEC ou *E. coli* produtora de Verocitotoxina (VTEC). A EHEC é um subgrupo de STEC, pode produzir um dos dois tipos principais de Stx, Stx1 ou Stx2, que levam à inibição da síntese proteica na célula-alvo. Essas toxinas apresentam uma estrutura básica comum a várias toxinas bacterianas de natureza proteica, representada pelo

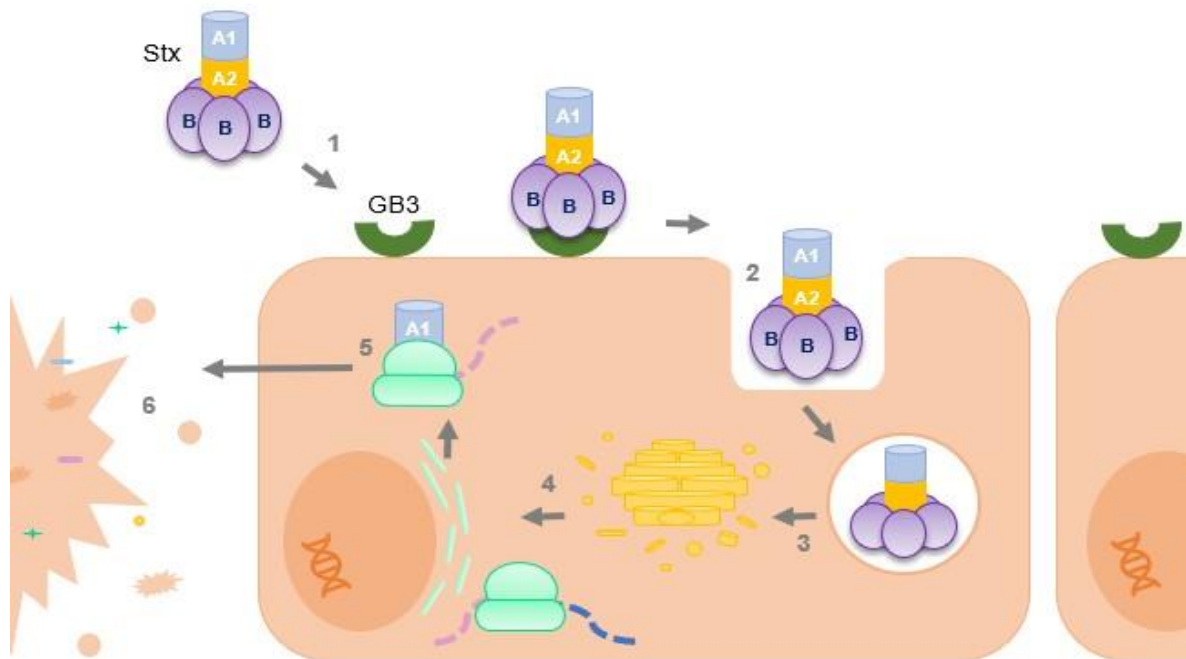


modelo 1A:5B. A subunidade A é composta de duas subunidades, A1 que representa a fração ativa da toxina (RNA-glicosidase) e A2 que liga a subunidade A às subunidades B, formada por um conjunto de frações idênticas responsáveis pela ligação da toxina ao receptor globotriasilceramida (Gb3) presente em células eucarióticas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015). Ambos Stx1 e Stx2 são codificados em fagos do tipo lambda que estão integrados no cromossomo e são liberadas após a ativação do ciclo lítico dos fagos, que é estimulada pelo estresse bacteriano (CROXEN et al., 2013). As EHEC são positivas para a ilha de patogenicidade LEE, com genes responsáveis pela formação da lesão A/E, caracterizada pela degeneração das microvilosidades intestinais, intimina (gene *eae*), que é importante para a colonização do epitélio intestinal e se relaciona com quadros severos da CH e da SHU, e o T3SS, que secreta proteínas efetoras na célula hospedeira (CAMERON et al., 2018).

A infecção por EHEC é fecal-oral, ocorre principalmente após a ingestão de alimentos contaminados por esta cepa. Os ruminantes, especialmente bovinos e ovinos, representam um reservatório natural desta cepa. A dose infectante é baixa, menos de 100 células bacterianas, facilitando os surtos de infecção por EHEC. Estes surtos estão associados ao consumo de vários tipos de alimentos como hambúrgueres malcozidos, salsichas, carne moída e leite não pasteurizado (COURA; LAGE; HEINEMANN, 2014).

As cepas de EHEC resistem ao pH do suco gástrico e atingem o intestino grosso, onde aderem à mucosa (intimina) e geram lesão A/E, proliferam e produzem Stx. A toxina é absorvida pelo epitélio intestinal (Figura 1), entra na circulação e se liga aos receptores Gb3 nas células hospedeiras (células de Paneth, endoteliais, dos túbulos renais, mesangiais, monócitos, enterócitos). Após a internalização por endocitose é transportada através da via retrógrada do complexo de Golgi e retículo endoplasmático onde interrompe a síntese proteica pela remoção, através da subunidade A1, de uma adenina da fração 28s (rRNA) da subunidade 60s do ribossomo eucariótico. Levando à alteração no sítio aminoacil ribossomal e consequente inibição do processo de tradução, altera a função celular e leva à morte da célula (CROXEN et al., 2013; AAS et al., 2018).

**Figura 1** – Mecanismo de ação da Stx



1- Stx é absorvida pelo epitélio intestinal e se liga ao receptor GB3 das células hospedeiras; 2- internalização por endocitose; 3- transporte para o complexo de Golgi; 4- transporte para o retículo endoplasmático; 5- ligação da subunidade A1 da Stx com a subunidade 60s do ribossomo, inibição da síntese proteica; 6- alteração da função celular, morte da célula.

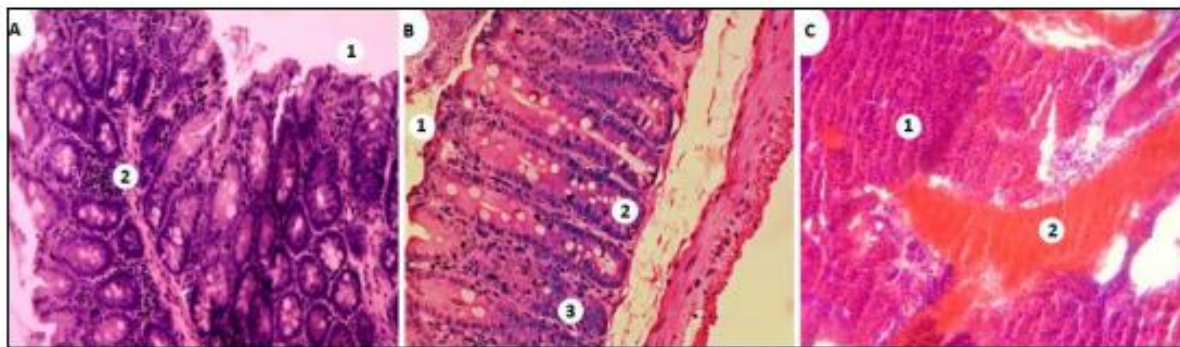
**Fonte:** adaptado de Pacheco e Sperandio (2012).

A Stx atua sobre os monócitos estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como o fator de necrose tumoral alfa e a interleucina-1 $\beta$ , que potencializam a ação da Stx nas células endoteliais por induzir a expressão de Gb3. No cólon, a Stx gera rompimento dos vasos (Figura 2 – B) e causa uma diarreia sanguinolenta, CH, nos rins pode ocorrer obstrução dos vasos do glomérulo levando à insuficiência renal pela SHU. A anemia hemolítica e a trombocitopenia, causadas pela toxina, podem estar associadas a distúrbios neurológicos e febre, caracterizando a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) que é comum em adultos (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

A SHU é definida como uma tríade de anemia hemolítica microangiopática não imune, trombocitopenia e lesão renal aguda (Figura 2 – C). A Stx2 está associada com a forma mais grave da SHU (EXENI et al., 2017). A susceptibilidade a infecções e o desenvolvimento da SHU depende da idade do paciente, crianças com menos de cinco anos são mais afetadas (AAS et al., 2018). A Argentina é o país com a maior incidência de SHU no mundo, com aproximadamente 14 casos por

100.000 em crianças menores de 5 anos e um relato de 500 casos por ano (SILVA et al., 2018).

**Figura 2** – Lesão tecidual EIEC e EHEC



A- Intestino (cólon) com EIEC (1- achatamento das criptas, 2- infiltrado inflamatório); B- Intestino (cólon) com EHEC (1- achatamento das criptas, 2- hiperplasia de células caliciformes, 3- infiltrado inflamatório); C- Rim com EHEC (1- infiltrado inflamatório, 2- foco hemorrágico).

**Fonte:** adaptado de Marnieri et al. (2017).

Além da Stx, existem outros fatores de virulência como a enterohemolisina (Ehx ou EHEC-hlyA), que é uma toxina citotóxica para o endotélio capaz de formar poros na membrana dos enterócitos contribuindo para o desenvolvimento da SHU e CH, também fornece ferro ao metabolismo de EHEC. Os genes para a produção de Ehx representam um marcador de alta virulência, porque podem estar associados a expressão de Stx, agravando a evolução da infecção. Estes genes estão contidos no plasmídeo pO157, que também codifica genes para proteínas com atividade de serina protease (EspP), que é capaz de clivar o fator V de coagulação humano e de exacerbar a doença hemorrágica, proteínas com atividade de catalase-peroxidase (KatP), adesinas fimbriais (fímbria longa polar, LP, no *operon lpf*) e não-fimbriais. A toxina citoletal distensora (CDT) é uma toxina que bloqueia o ciclo celular eucariótico para escapar do sistema imunológico e está presente em amostras de EHEC (CROXEN et al., 2013; TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

Os sorotipos mais associados as doenças humanas são O157:H7, sendo este o mais frequente, O26, O45, O103, O111, O121 e O145, também são considerados adulterantes de carne bovina (CROXEN et al., 2013).

### 3.2. DIAGNÓSTICO E IDENTIFICAÇÃO

A presença de bactérias patogênicas, como *E. coli*, pode ser confirmada pela visualização por microscopia, pelas características em meios de culturas e bioquímicas, pela detecção com métodos imunológicos e moleculares (PEREIRA; PETRECHEN, 2011). A identificação sorológica e molecular é fundamental para a diferenciação dessas cepas, pois as cepas de *E. coli* são bioquimicamente homogêneas (ANVISA, 2013).

A microscopia diferencial, pela coloração de Gram, permite a classificação da bactéria quanto ao comportamento diante dos corantes, que é determinado pela composição da parede bacteriana, tamanho e morfologia celular (ANVISA, 2013). Bactérias Gram-positivo apresentam uma espessa camada de peptidoglicano que retém o corante cristal violeta mesmo após a ação do álcool. As bactérias Gramnegativo, como *E. coli*, são compostas pela membrana externa que é formada por lipopolissacarídeos (LPS) e por uma camada fina de peptidoglicano presente no periplasma (espaço que separa a membrana citoplasmática da membrana externa) que não consegue reter o corante após a ação do álcool, por isso é realizado uma contracoloração com fucsina ou safranina para facilitar a visualização (MOREIRA; CARVALHO; FROTA, 2015). O lipídeo A, componente do LPS, é capaz de ativar o sistema imune inato do hospedeiro e causar um grande efeito tóxico nas células (DEBROY; ROBERTS; FRATAMICO, 2011).

A seleção dos meios de cultura é determinada pelo sítio da infecção e pela suspeita do patógeno, o isolamento e identificação de *E. coli* em coproculturas incluem meios de cultura seletivos como o ágar MacConkey, que inibe microrganismos Gram-positivo e permite a diferenciação das bactérias Gramnegativo pela fermentação da lactose e características de pigmentação, tamanho e morfologia das colônias (CAMPOS et al., 2009). Os meios cromogênicos permitem a diferenciação entre colônias de *E. coli* e outros coliformes, quando a bactéria utiliza um ou mais carboidratos do meio, os reagentes cromogênicos são liberados e se precipitam no meio de cultura, permitindo a coloração diferenciada (PEREIRA; PETRECHEN, 2011).

A identificação dos isolados bacterianos necessita de testes adicionais como provas bioquímicas que são direcionadas pelo crescimento no meio seletivo. Estas provas bioquímicas podem ser feitas por kits (sistema API) ou pelo sistema EPM,

MILI e Citrato, onde são verificados a fermentação da glicose, fermentação da lactose, motilidade, utilização de citrato, descarboxilação da lisina, produção de sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S), produção de gás carbônico (CO<sub>2</sub>), oxidase, produção de indol, produção de urease, produção de fenilalanina desaminase (FA) ou triptofanase, como mostra a tabela 1 (ANVISA, 2013).

**Tabela 1** – Padrão bioquímico da *Escherichia coli*

P				M	C	U	L	L	
rovas	<sub>2</sub> S	A	ndol	otilidade	itrato	rease	isina	actose	ás
<i>E</i>				+	-	-	-	+	+
<i>. coli</i>							*	*	

\*EIEC apresenta motilidade negativa, lisina variável e lactose negativa (75%), + positivo, - negativo

**Fonte:** adaptado de ANVISA (2013).

Para amostras bioquimicamente homogêneas, como *E. coli*, é realizada uma classificação sorotípica baseada no relacionamento antigênico, que busca distinguir as cepas comensais das cepas patogênicas (CROXEN et al., 2013). A identificação presuntiva das espécies por sorotipagem é determinada pelo esquema de Kauffman que classifica os antígenos somáticos O (polissacarídeos), antígenos K (capsulares) e antígenos de superfície H (flagelares). É realizada uma suspensão bacteriana que é submetida a antissoros polivalentes dos sorotipos mais frequentes na população, para EIEC são utilizados o polivalente A (anti 028ac, 029, 0136, 0144, 0152) e o polivalente B (anti 0112ac, 0124, 0143, 0164, 0167), a positividade ao soro para O157:H7 sugere a presença de EHEC. A determinação desses antígenos pode ser feita pela pesquisa dos genes envolvidos em sua biogênese por métodos moleculares (TENAILLON et al., 2010; ANVISA, 2013).

A seleção do método de diagnóstico deve levar em consideração a rapidez, especificidade, sensibilidade e custo de cada uma das alternativas. O diagnóstico rápido é uma das melhores maneiras de melhorar o manejo, o prognóstico do paciente e combater o desenvolvimento de resistência bacteriana (ZBOROMYRSKA et al., 2018).

### 3.2.1. Identificação Molecular

Os métodos tradicionais de diagnóstico das infecções gastrointestinais, como a coprocultura e os testes bioquímicos, são capazes de identificar as espécies das bactérias, os testes sorológicos distinguem as cepas, entretanto essa identificação é lenta e presuntiva. Os resultados destes testes são passíveis de influências externas, podendo apresentar falsos-positivos, por contaminação nas culturas ou porque os mesmos sorotipos podem pertencer a uma ou mais cepas e falsosnegativos em amostras clínicas de pacientes que são pré-tratados com antibióticos (TRUNG et al., 2018).

Os métodos moleculares fornecem alta especificidade e sensibilidade para a pesquisa e são complementares ao diagnóstico laboratorial mesmo em pacientes pré-tratados com antibióticos, permitindo a detecção de genes de virulência, identificação da cepa, análise do genoma e pesquisa de genes de resistência a antibióticos. O diagnóstico molecular das infecções gastrointestinais proporciona a identificação e quantificação das causas infecciosas inclusive em infecções mistas permitindo o manejo adequado dos pacientes. Existem diferentes técnicas moleculares que corroboram com esse diagnóstico (LIU et al., 2014).

A Reação em Cadeia da Polimerase (*Polimerase Chain Reaction – PCR*) é um método de amplificação *in vitro* que permite a pesquisa de diferentes genes. Para a pesquisa de *E. coli* nas fezes e identificação do sorotipo, são determinados como alvos de amplificação os genes envolvidos na biogênese de antígeno O (gene *wzx* e *wzy*) e do antígeno H (gene *fliC*) (DEBROY; ROBERTS; FRATAMICO, 2011). A PCR multiplex pode ser utilizada para a demonstração da patogenicidade da amostra isolada através da detecção de genes associados a virulência de EHEC, como genes *stx*, *eae* e *ehx*, e sequências genéticas que determinam a virulência de EIEC como genes *ipaC* e *ipaH* presentes no plasmídeo Inv (CROXEN et al., 2013).

Outra aplicação da PCR é na diferenciação entre infecções causadas por EIEC e por *Shigella* spp. que apresentam as mesmas características fenotípicas, através da identificação do gene *uidA* (gene da  $\beta$ -glucuronidase) presente em *E. coli* e em *Shigella* spp., e do gene *lacY* (gene da lactose permease) presente em todas as cepas de *E. coli*, mas ausente em *Shigella* spp., pelo ensaio de PCR em tempo real duplex (UD-DIN; WAHID, 2013). A PCR quantitativa em tempo real (qPCR) fornece estimativas da carga específica de um patógeno através da detecção e

quantificação de um sinal fluorescente a cada ciclo, auxiliando intervenções da saúde pública (LIU et al., 2016).

Os ensaios moleculares multiplex são plataformas capazes de detectar simultaneamente diferentes enteropatógenos, como bactérias (EHEC e EIEC), vírus e parasitas. As plataformas desenvolvidas para a detecção de infecções do trato gastrointestinal associam diferentes técnicas de PCR (PCR multiplex, RT-PCR, Nested PCR) proporcionando um diagnóstico rápido, menos de cinco horas, com alta sensibilidade e com maior custo-efetividade ao reduzir a permanência do paciente no hospital (ZBOROMYRSKA; VILA, 2016).

A capacidade de identificar clones e filogrupos de *E. coli* é fundamental, porque a propensão a causar doenças varia com suas origens filogenéticas, para isso existem diferentes metodologias utilizadas, como a eletroforese de campo pulsado (PFGE), eletroforese enzimática de multilocos (MLEE), tipagem de sequência multilocular (MLST), PCR quadruplex e sequenciamento do genoma completo (WGS) (CLERMONT; DENAMUR; GORDON, 2015).

Na técnica de PFGE as moléculas de DNA são submetidas a campos elétricos aplicados em duas direções alternadas, permitindo que as moléculas sejam reorientadas antes de ocorrer a migração, é utilizada para analisar fragmentos de DNA digeridas, padrão ouro na tipagem de bactérias (ABDALHAMID et al., 2019).

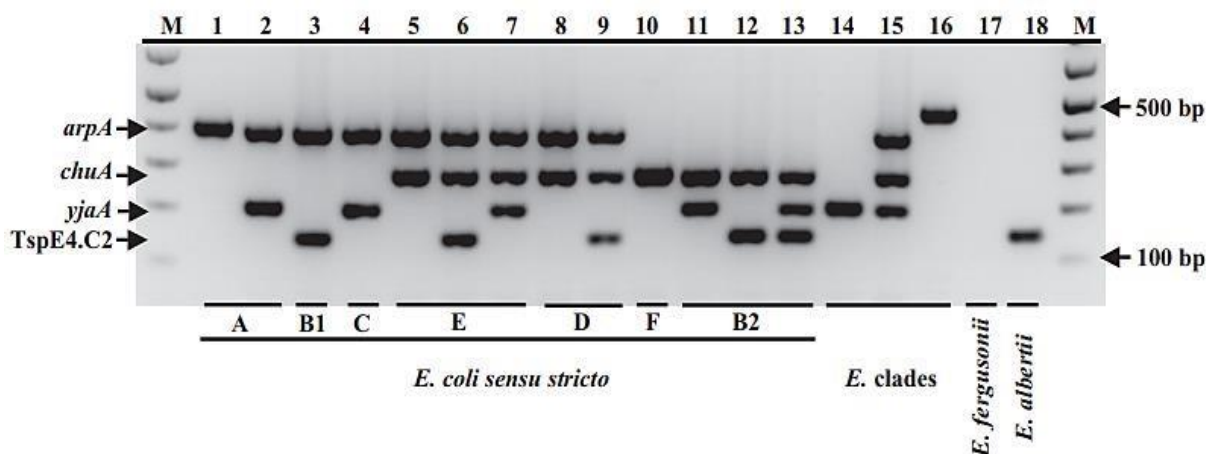
O princípio da técnica de MLEE é baseado na mobilidade eletroforética de diferentes enzimas celulares, o padrão de migração enzimática é correlacionado com alelos dos genes estruturais correspondentes, fornecendo dados epidemiológicos das infecções por *E. coli* (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

A técnica de MLST pode analisar a sequência de nucleotídeos diretamente para estimar parentesco e parâmetros populacionais ou analisar os fragmentos internos de genes conservados da espécie e caracterizar o grau de relação genômica da amostra, permitindo, por exemplo, a diferenciação entre cepas de *E. coli* enteroinvasiva e *Shigella* spp. que são altamente relacionadas (CROXEN, 2013; PÉREZ-LOSADA et al., 2013).

O perfil alélico de um isolado de *E. coli* determina tipos de sequências genéticas que direcionam a classificação filogenética, atualmente existem três esquemas MLST (Michigan State University, Warwick Medical, Pasteur Institute) que utilizam como alvo diferentes genes (TENAILLON et al., 2010; CLERMONT; DENAMUR; GORDON, 2015). O PCR quadruplex (Figura 3) apresenta como alvos

os genes *chuA*, *yjaA*, *arpA* e fragmento de DNA TspE4, juntamente com dois PCRs alelo-específicos (para o filo-grupo C e E), permite que as cepas sejam atribuídas aos sete filogrupos (A, B1, B2, C, D, E, F) de acordo com a presença ou ausência desses alvos (CLERMONT et al., 2013).

**Figura 3** – Classificação filogenética por PCR quadruplex



M- Marcador molecular; 1 e 2- grupo A; 3- grupo B1; 4- grupo C; 5,6 e 7- grupo E; 8 e 9- grupo D; 10- grupo F; 11, 12 e 13- grupo B2; 14, 15 e 16- *E. coli* clade 1; 17- *Escherichia fergusonii*; 18- *Escherichia albertii*.

**Fonte:** Clermont et al. (2013).

O WGS está substituindo os teste tradicionais de subtipagem por fornecer dados completos com alta resolução do genoma, com o aprimoramento da relação tempo e custo e a padronização de uma metodologia, o WGS pode se tornar o padrão ouro para detecção de surtos e controle epidemiológico na saúde pública mundial (RUMORE et al., 2018).

A identificação molecular das cepas de *E. coli* facilita a distinção entre cepas comensais e patogênicas, determina a dinâmica espaço-temporal das infecções diarreicas, permite estudar fatores de risco e resposta do hospedeiro, resultando em prescrições apropriadas dos antibióticos, diminuindo o uso desnecessário e indiscriminado que afeta a microbiota do paciente e aumenta o risco de desenvolvimento de resistência a antibióticos entre bactérias comensais e patogênicas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015). O tratamento com antibióticos pode aumentar o risco do desenvolvimento da SHU em infecções por EHEC, por gerar maior liberação de toxinas, a detecção rápida desse patógeno pode determinar a evolução do prognóstico do paciente e prevenir surtos (VILA, 2017).



## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Brasil é um país subdesenvolvido onde grande parte da população não tem acesso ao saneamento básico e é constantemente exposta a contaminantes fecais, como *E. coli*. Essa bactéria é capaz de gerar quadros diarreicos de rápida evolução para desidratação e manifestações sistêmicas como CH, SHU e PTT. *E. coli* detém um genoma plástico, onde novas combinações de genes são geradas e expressam diferentes mecanismos de virulência, concebendo novos subtipos com capacidades heterogêneas. O diagnóstico molecular proporciona alta sensibilidade em um curto período, é de fácil padronização e fornece informações sobre a capacidade genética do agente etiológico de uma infecção, prevenindo o aumento de surtos e epidemias. Entretanto em um país onde a aquisição de saneamento básico representa uma ascensão social, é incoerente exigir que políticas públicas substituam o diagnóstico laboratorial tradicional pelo diagnóstico molecular que demanda especialização e altos custos com equipamentos e reagentes. O aprimoramento de testes moleculares rápidos torna essa tecnologia mais acessível e praticável para os laboratórios, otimizando o diagnóstico e melhorando a saúde pública.

## REFERÊNCIAS

AAS, Christina G. et al. Comparative Transcriptome Profiling Reveals a Potential Role of Type VI Secretion System and Fimbriae in Virulence of Non-O157 Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. **Frontiers In Microbiology**, [s.l.], v. 9, p.1-14, 29 jun. 2018.

ABDALHAMID, Baha et al. Whole genome sequencing to characterize shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26 in a public health setting. **Journal Of Infection And Public Health**, [s.l.], v. 1, p.1-6, jun. 2019.

ANVISA, Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde: Módulo 6: Detecção e Identificação de Bactérias de Importância Médica**. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013.

ALMEIDA, Ana Maria de Souza; ANDRADE, Maria Auxiliadora. **Características biológicas e antigênicas de *Escherichia coli* com ênfase aos genes de virulência**. 2013. 25 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pósgraduação em Ciência Animal, Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.

ALMEIDA, Rosane Mansan; GIUGLIANO, Loreny Gimenes; PEREIRA, Alex Leite. **Escherichia coli de adesão difusa (DAEC) isoladas de crianças e de adultos constituem duas populações diferentes**. 2013. 121 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia Molecular, Departamento de Biologia Celular, Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

CAMERON, Elizabeth A. et al. Microbiota and Pathogen Proteases Modulate Type III Secretion Activity in Enterohemorrhagic Escherichia coli. **Mbio**, [s.l.], v. 9, n. 6, p.110, 4 dez. 2018.

CAMPOS, Daniele Ferrari et al. Diagnóstico laboratorial de doenças bacterianas. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça/sp, v. 12, n. 7, p.1-5, jan. 2009.

COURA, Fernanda M.; LAGE, Andrey P.; HEINEMANN, Marcos B.. Patotipos de Escherichia coli causadores de diarreia em bezerros: uma atualização. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [s.l.], v. 34, n. 9, p.811-818, set. 2014.

CROXEN, M. A. et al. Recent Advances in Understanding Enteric Pathogenic Escherichia coli. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.822-880, out. 2013.

CLERMONT, Olivier et al. The ClermontEscherichia coliphylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylogroups. **Environmental Microbiology Reports**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.58-65, 2013.

CLERMONT, Olivier; DENAMUR, Erick; GORDON, David. Guide to the various phylogenetic classification schemes for Escherichia coli and the correspondence among schemes. **Microbiology**, [s.l.], v. 161, n. 5, p.980-988, maio 2015.

EXENI, Ramon Alfonso et al. Pathogenic role of inflammatory response during Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). **Pediatric Nephrology**, [s.l.], v. 33, n. 11, p.2057-2071, 25 jan. 2018.

DEBROY, Chitrita; ROBERTS, Elisabeth; FRATAMICO, Pina M.. Detection of O antigens in Escherichia coli. **Animal Health Research Reviews**, [s.l.], v. 12, n. 2, p.169-185, dez. 2011.

HAO, Weilong et al. Phylogenetic Incongruence in E. coli O104: Understanding the Evolutionary Relationships of Emerging Pathogens in the Face of Homologous Recombination. **Plos One**, [s.l.], v. 7, n. 4, 6 abr. 2012.

JENSEN, Betina Hebbelstrup et al. Genetic Virulence Profile of Enteroaggregative Escherichia coli Strains Isolated from Danish Children with Either Acute or Persistent Diarrhea. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [s.l.], v. 7, p.1-2, 30 maio 2017.

KAAS, Rolf S et al. Estimating variation within the genes and inferring the phylogeny of 186 sequenced diverse Escherichia coli genomes. **Bmc Genomics**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.577-590, out. 2012.

KONATÉ, Ali et al. Molecular characterization of diarrheagenic *Escherichia coli* in children less than 5 years of age with diarrhea in Ouagadougou, Burkina Faso. **European Journal Of Microbiology And Immunology**, [s.l.], v. 7, n. 3, p.220228, set. 2017.

LIU, Jie et al. Development and assessment of molecular diagnostic tests for 15 enteropathogens causing childhood diarrhoea: a multicentre study. **The Lancet Infectious Diseases**, [s.l.], v. 14, n. 8, p.716-724, ago. 2014.

LIU, Jie et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to identify causes of diarrhoea in children: a reanalysis of the GEMS case-control study. **The Lancet**, [s.l.], v. 388, n. 10051, p.1291-1301, set. 2016.

MARNIERI, Bruna Santos et al. **Avaliação das mudanças histológicas do intestino delgado na porção do jejuno em camundongos swiss infectados intraperitonealmente por cepas ATCC e EHEC de *Escherichia coli***. 2017. 10 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Centro Universitário Filadélfia - Unifil, Londrina, 2017.

MOREIRA, José Luciano Bezerra; CARVALHO, Cibele Barreto Mano de; FROTA, Cristiane Cunha. **Visualização bacteriana e colorações**. Fortaleza: Imprensa Universitária da Universidade Federal do Ceará (ufc), 2015.

NUNES, Kamila Oliveira. **Relações Filogenéticas entre *Escherichia coli* Enteroagregativa e Uropatogênica**. 2016. 40 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Microbiologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

PACHECO, Alline R.; SPERANDIO, Vanessa. Shiga toxin in enterohemorrhagic *E.coli*: regulation and novel anti-virulence strategies. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [s.l.], v. 2, n. 81, p.1-12, jun. 2012. Frontiers Media SA.

PEREIRA, Rose Elisabeth Peres; PETRECHEN, Guilherme Grande. Principais métodos diagnósticos bacterianos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça/sp, v. 16, n. 9, p.1-12, jan. 2011.

PÉREZ-LOSADA, Marcos et al. Pathogen typing in the genomics era: MLST and the future of molecular epidemiology. **Infection, Genetics And Evolution**, [s.l.], v. 16, p.38-53, jun. 2013.

RUCHAUD-SPARAGANO, Marie-hélène et al. The Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) Tir Effector Inhibits NF- $\kappa$ B Activity by Targeting TNF $\alpha$  Receptor-Associated Factors. **Plos Pathogens**, [s.l.], v. 7, n. 12, 1 dez. 2011.

RUMORE, Jillian et al. Evaluation of whole-genome sequencing for outbreak detection of Verotoxigenic *Escherichia coli* O157: H7 from the Canadian perspective. **Bmc Genomics**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.1-13, dez. 2018.

SANTOS, Hadassa Cristina de Azevedo Soares dos; MARTINEZ, Marina

Baquerizo. Caracterização Molecular e Fenotípica da Disseminação de Diferentes Sorotipos de Escherichia coli Enteroinvasora em Células Epiteliais **Intestinais da Linhagem Caco-2**. 2012. 108 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Farmácia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

SCHIEBEL, Juliane et al. Genotypic and Phenotypic Characteristics Associated with Biofilm Formation by Human Clinical Escherichia coli Isolates of Different Pathotypes. **Applied And Environmental Microbiology**, [s.l.], v. 83, n. 24, p.1-15, 6 out. 2017.

SILVA, Wanderson Marques da et al. Quantification of enterohemorrhagic Escherichia coli O157: H7 protein abundance by high-throughput proteome. **Plos One**, [s.l.], v. 13, n. 12, p.1-15, 31 dez. 2018.

TENAILLON, Olivier et al. The population genetics of commensal Escherichia coli. **Nature Reviews Microbiology**, [s.l.], v. 8, n. 3, p.207-217, mar. 2010.

TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flavio. **Microbiologia**. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

TRUNG, Ngo Tat et al. Clinical utility of an optimised multiplex real-time PCR assay for the identification of pathogens causing sepsis in Vietnamese patients. **International Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 67, p.122-128, fev. 2018.

UD-DIN, Abu; WAHID, Syeda. Relationship among Shigella spp. and enteroinvasive Escherichia coli (EIEC) and their differentiation. **Brazilian Journal Of Microbiology**, [s.l.], v. 4, n. 45, p.1131-1138, 4 mar. 2015.

VIEIRA, Mônica Aparecida Midolli. Ilhas de patogenicidade. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v. 4, n. 33, p.406-414, 28 set. 2009.

VILA, Jordi et al. Escherichia coli: an old friend with new tidings. **Fems Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.437-463, 8 mar. 2016.

VILA, Jordi. New molecular diagnostic tools in traveller's diarrhea. **Journal Of Travel Medicine**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.23-28, abr. 2017.

ZBOROMYRSKA, Yuliya et al. A multicentre study investigating parameters which influence direct bacterial identification from urine. **Plos One**, [s.l.], v. 13, n. 12, p.111, 11 dez. 2018.

ZBOROMYRSKA, Yuliya; VILA, Jordi. Advanced PCR-based molecular diagnosis of gastrointestinal infections: challenges and opportunities. **Expert Review Of Molecular Diagnostics**, [s.l.], v. 16, n. 6, p.631-640, abr. 2016.

# ASPECTOS GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E SUAS CONTRIBUIÇÕES NO DIAGNÓSTICO E ACONSELHAMENTO GENÉTICO

## GENETIC AND EPIGENETIC ASPECTS IN AUTISTIC SPECTRUM DISORDER AND ITS CONTRIBUTIONS TO GENETIC DIAGNOSIS AND COUNSELING

Ianca Luisa Ribeiro Moraes da Silva<sup>1</sup>  
Andressa Megumi Niwa<sup>2</sup>

283

### RESUMO

O autismo é uma doença multifatorial neurológica, em que a pessoa tem dificuldades de comunicação. O TEA pode estar relacionado à herdabilidade e é uma patologia que deve ser diagnosticada por uma equipe multidisciplinar. Os primeiros sinais da doença podem começar no início do desenvolvimento da criança, em que se deve atentar ao grau de déficit de atenção da criança, que é um dos primeiros sinais que a criança tende a apresentar. Atualmente existem diversos tratamentos que melhoram os sinais clínicos, com isso temos uma melhora do quadro do paciente, assim o indivíduo consegue ter uma vida normal. Pessoas com casos na família devem se atentar aos sinais e sintomas e passar por um acompanhamento de aconselhamento genético, muito comum se avaliar o histórico familiar para analisar possíveis residências da doença, assim podendo concluir melhor qual o padrão de herança da doença para uma maior precisão no diagnóstico. Geralmente, quando realizado o diagnóstico precoce, associando então a uma terapia para melhor tratar o indivíduo, está pessoa têm um prognóstico excelente, dessa forma ele terá uma vida independente. A epigenética no transtorno espectro autista ajuda a explicar os diferentes tipos de fenótipos que podemos encontrar nesta patologia sem mudar o genoma, sendo assim, explicando melhor, o fator ambiental relacionado a doença.

**Palavras-chaves:** autismo; aconselhamento genético; epigenética; TEA

### ABSTRACT

Autism is a multifactorial neurological disease, where a person has communication difficulties. ASD may be related to heritability and is a pathology that must be diagnosed by a multidisciplinary team. The first signs of the disease can initiate at the beginning of the child's development, when attention should be paid to the child's degree of attention deficit, which is one of the first signs that the child tends to present. Currently there are several treatments that improve clinical signs, with this we have an improvement in the patient's condition, so the individual can have a normal life. People with cases in the family must pay attention to the signs and symptoms and

<sup>1</sup> Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil). E-mail: [iancaluisa@edu.unifil.br](mailto:iancaluisa@edu.unifil.br); [ianca\\_luisa@hotmail.com](mailto:ianca_luisa@hotmail.com).

<sup>2</sup> Orientador e Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil). E-mail: [andressa.niwa@unifil.br](mailto:andressa.niwa@unifil.br).

undergo a follow-up of genetic counseling, very common to assess the family history to analyze possible residences of the disease, thus being able to better conclude the pattern of inheritance of the disease for greater accuracy in diagnosis. Generally, when this early diagnosis is made, then associated with therapy to better treat the individual, this person has an excellent prognosis where he will have an independent life. Epigenetics in autism spectrum disorder helps to explain the different types of phenotypes that we can find in this pathology without changing the genome, thus, better explaining the environmental factors related to the disease.

**Keywords:** autism; genetic counseling; epigenetics; TEA.

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno espectro autista (TEA) trata-se de uma patologia neurológica, em que o indivíduo tem dificuldade de se comunicar, interagir socialmente e é acompanhado de comportamentos repetitivos (GYAWALI et al., 2019). Em crianças, também podem ser encontrados sinais clínicos como déficit de atenção e dificuldades em completar atividades (SANCHACK; THOMAS, 2016). Observa-se que alguns desses sintomas ou sinais podem aparecer no início da vida, geralmente entre os 6 e 12 meses de idade (LAI; LOMBARDO; COHEN, 2013).

O autismo é classificado como uma doença multifatorial, ou seja, resulta da influência de fatores genéticos e ambientais, e continua sem ter uma causa etiológica específica (ROIZ; CANIÇO, 2016). Quanto aos fatores genéticos, há uma alta estimativa de herdabilidade no autismo, com isso, a maioria dos estudos se concentram em causas genéticas subjacentes. Além disso, há a associação com alguns distúrbios monogênicos ligados ao TEA, como a síndrome de Rett, síndrome do X frágil e esclerose tuberosa (GYAWALI et al., 2019).

Sobre a epigenética do TEA, pode ocorrer hipo ou hipermetilação do DNA em vários locais, como nos cromossomos 6 e 11 do córtex temporal, em que a hipermetilação está associada a um autismo mais grave (GYAWALI et al., 2019). A ligação da epigenética no TEA ajudaria a explicar o fato da influência dos fatores ambientais nos fenótipos dos TEA sem nenhuma variante no genoma (GYAWALI et al., 2019).

Sobre as causas do autismo, a idade reprodutiva paterna ou materna avançada geralmente é um fator de risco para o desenvolvimento do autismo. Algumas complicações gestacionais também podem levar ao aparecimento do TEA, como a exposição a fatores químicos na gravidez (CHASTE; LEBOYER, 2012).

Como ainda há desconhecimento da população geral quanto aos sintomas do TEA e a fim de tranquilizar as famílias frente ao diagnóstico, há a indicação de orientações pelo serviço de aconselhamento genético. Este serviço é indicado para explicar para os pais sobre os aspectos genéticos da doença, avaliação clínica do paciente, juntamente com o histórico familiar, mostrar opções de testes genéticos, interpretar os resultados, expor os possíveis tratamentos e prognóstico e a explicação dos riscos para os pais para uma possível nova gestação e/ou até mesmo do paciente (ROIZ; CANIÇO, 2016,). Para se avaliar o TEA é necessária uma equipe interdisciplinar, que irá buscar por diversas evidências que comprovem o diagnóstico de autismo (SANTOS et al., 2020).

A avaliação para o TEA deve incluir um histórico completo da criança e um parecer direto das habilidades de comunicação social e comportamentos repetitivos e restritos na criança. O diagnóstico tem que ser confirmado de acordo com os critérios do DSM-V (*diagnostic and statistical manual of mental disorders*) que abrange déficits na reciprocidade socioemocional, déficits no comportamento comunicativo não verbais usados para interação social e déficits para o desenvolvimento, como manter e compreender relacionamentos (LORD; BISHOP, 2015).

Entre os tratamentos, a terapia comportamental é recomendada para crianças com TEA e deve ser realizada por pelo menos 25 horas semanais (MANONI, 2019). Além disso, a melhora do sono parece trazer benefícios, já que estudos mostram que a melatonina ajuda nos distúrbios de sono, melhorando assim o comportamento diurno e tem poucos efeitos adversos em crianças com TEA (ZUCULO, 2016). Outro estudo feito com a vitamina B<sub>6</sub> com a finalidade de melhorar o comportamento, fala e linguagem em crianças com TEA revelou resultados incertos, pois em doses subterapêuticas tende-se o risco de neuropatia e diarreia por toxicidade de magnésio (SANCHACK; THOMAS, 2016).

Em vista da alta incidência de crianças com TEA e da escassez de informação perante os sintomas e suas causas genéticas, o presente estudo visa explicar a importância e as características do autismo, os benefícios de um diagnóstico precoce, buscando ajudar a população diante deste assunto com o auxílio do aconselhamento genético.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica de caráter exploratório e qualitativo contendo dados, conceitos e técnicas retirados de artigos científicos, teses e dissertações sobre o tema em bibliotecas, sites e plataformas online como o SciELO, PubMed e o Google Acadêmico. A fim de obter um trabalho com temas mais atuais, foi dada preferência para trabalhos publicados nos últimos dez anos (2011 a 2021). As buscas ocorreram pela seleção das palavras-chave e pela restrição do período das publicações. Em seguida, foram realizadas as leituras, fichamentos e resenhas dos artigos, os quais serviram de embasamento teórico para a construção do trabalho final.

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Transtorno Espectro Autista

O autismo foi descrito pela primeira vez por Dr. Leo Kanner em 1943, e é definido por alterações na interação social (OVIEDO et al., 2015). Trata-se de uma doença neurológica, em que o indivíduo tem dificuldade de se comunicar, interagir socialmente e é acompanhado de comportamentos repetitivos (GYAWALI et al., 2019).

Nas últimas décadas, alguns conhecimentos apontam para um aumento considerável da prevalência do autismo em crianças, sendo assim o TEA atinge 1-2% das crianças nos últimos anos (POSAR; VISCONTI, 2016).

Bases epidemiológicas mundiais consideram que um a cada 88 nascidos apresenta TEA e que arremete mais o sexo masculino. No Brasil, no ano de 2010 havia cerca de 500 mil pessoas com autismo (GOMES et al., 2014).

### 3.2 Sinais Clínicos

Os principais sinais clínicos de uma criança com autismo são déficit de atenção, dificuldades em socialização e em completar atividades e apresentam comportamentos repetitivos (SANCHACK; THOMAS, 2016).



As relações sociais de pessoas com autismo geralmente são representadas por baixa interação e dificuldades de compreensão espontânea. A comunicação também pode ser afetada, associado ao atraso da linguagem e os comportamentos repetitivos podem estar presentes como uma das características de pessoas com TEA (SAMPEDRO-TOBÓN, et al. 2013).

Observa-se que alguns desses sintomas ou sinais podem aparecer no início da vida, geralmente entre seus 6 a 12 meses de idade (LAI; LOMBARDO; COHEN, 2013). Com 6 meses de idade, a criança pode apresentar pouca interação com os pais e, aos 12 meses, observa-se uma flexibilidade reduzida no controle da atenção visual ou orientação, o que pode ocorrer dos 7 aos 14 meses de vida. Mas, o diagnóstico com mais precisão é feito a partir dos 24 meses de vida (LAI; LOMBARDO; COHEN, 2013).

Uma criança com menos de três anos pode ter atraso na linguagem falada e atenção conjunta, que é quando a criança não consegue coordenar sua própria atenção entre um objeto e uma pessoa (LAI; LOMBARDO; COHEN, 2013). Uma criança neurotípica tem sua atenção conjunta completa aos 12 meses e sua iniciação aos 14 meses de idade, conseqüentemente criança com 15 meses de idade que não demonstram atenção conjunta deve ser avaliado para o TEA (LAI; LOMBARDO; COHEN, 2013). Os pais devem se preocupar com o desenvolvimento da linguagem da criança caso se observe atraso no idioma entre 18 e 24 meses de idade, em que a criança não aponta nem gesticula. Essas características podem diferenciar uma criança com TEA e uma criança que tem um atraso expressivo no idioma (LAI; LOMBARDO; COHEN, 2013).

Uma criança com autismo pode apresentar movimentos estereotipados, como por exemplo, andar com as pontas dos pés, bater as mãos ou até mesmo passar os dedos perto dos olhos (SANCHACK; THOMAS, 2016).

### **3.3 Diagnóstico**

O diagnóstico do TEA baseia-se em uma análise clínica, visto que ainda não têm um marcador biológico que seja inteiramente autêntico para o diagnóstico (OVIEDO et al., 2015).

Para se avaliar o autismo é necessária uma equipe interdisciplinar, que irá buscar por diversas evidências que comprovem o diagnóstico de autismo (SANCHACK; THOMAS, 2016).

O que pode dificultar o diagnóstico de crianças autistas, são os sintomas que geralmente podem estar relacionados com outra deficiência mental, dificultando o diagnóstico preciso, que pode ser confundido com déficit de atenção (OVIEDO et al., 2015).

O diagnóstico tem que ser confirmado de acordo com os critérios do DSM-V (*diagnostic and statistical manual of mental disorders*) que abrange déficits na reciprocidade sócio emocional, déficits no comportamento comunicativo não verbais usados para interação social e déficits para o desenvolvimento, como manter e compreender relacionamentos (LORD; BISHOP, 2015).

O método para identificação de uma criança autista se dá por três regras: interação social, alterações qualitativas nas práticas de comunicação e o comparecimento de padrões de comportamentos restritivos e repetitivos (OVIEDO et al., 2015).

Com o diagnóstico precoce, a criança já pode iniciar uma intervenção terapêutica, podendo ocorrer logo após o nascimento ou em seguida do diagnóstico do TEA (DUARTE et al., 2016).

Existem empresas atualmente que fornecem teste para detecção do autismo, como a empresa TISMOO, que é uma empresa de biotecnologia de relevância global. Ela fornece três tipos de testes, o chamado T-array® que é um teste para identificação de deleções e duplicações cromossômicas, auxiliando também na identificação de heteroziguidade, sendo assim seus achados podem auxiliar no diagnóstico de distúrbios do desenvolvimento, outro teste fornecido pela empresa é o teste conhecido como T-Exon®, onde se trata de um exame que irá fazer o sequenciamento do exoma que como o nome induz é o sequenciamento dos exons, que são regiões que corresponde de 1-2% do genoma completo, estas regiões estão associadas às condições de saúde com alteração e temos o teste chamado de T-Gen®, no qual irá fazer o sequenciamento do genoma completo, que permite a leitura de todo DNA, sendo assim ele abrange a parte dos exons e as regiões intergênicas do DNA (TISMOO, 2016).

### 3.4 Prognóstico

A vida de um adulto com autismo é independente, podendo o indivíduo viver uma vida normal com emprego, amizades e casamento. Antigamente os bebês diagnosticados com TEA tinham um prognóstico ruim apresentando alta gravidade da doença, porém, hoje há uma melhora no prognóstico. Com isso, analisaram a padronização do diagnóstico como um marcador de prognóstico, ou seja, entende-se que o diagnóstico neste caso não é o resultado do prognóstico, sendo assim com os devidos tratamentos uma pessoa com TEA pode chegar a uma vida adulta normal (SANCHACK; THOMAS, 2016).

Nos casos de pessoas com autismo, para se concluir um prognóstico muitas vezes baseiam-se na pessoa-ambiente, a fim de um aumento das atividades diurnas e a inclusão da comunidade melhoram a adequação desses indivíduos com TEA (SANCHACK; THOMAS, 2016).

### 3.5 Aspectos Genéticos do TEA

O autismo é classificado como uma doença multifatorial, pois continua sem ter uma causa etiológica única, sendo resultante de fatores genéticos e ambientais (ROIZ; CANIÇO, 2016).

A herdabilidade no autismo mostra-se com altas estimativas, com isso a maioria dos estudos se concentram em causas genéticas subjacentes. Além disso, há a associação com alguns distúrbios monogênicos ligados ao TEA, como a síndrome de Rett, síndrome do X frágil e esclerose tuberosa (GYAWALI et al., 2019).

A identificação de deleções e duplicações que envolvem grandes extensões do DNA foi associada ao TEA. Um estudo que encontrou deleções e duplicações no 6q26 e nos exons do gene *PARK2*, que está relacionado ao Parkinson de início precoce (GYAWALI et al., 2019). Em indivíduos com TEA, a expressão do *PARK2* foi desequilibrada, já que esses indivíduos apresentaram deleção ou duplicação, e foi observado que quem tinha duplicação exônica tinha um nível de autismo mais grave do que indivíduos que tinham deleção exônica no gene *PARK2* (GYAWALI et al., 2019).

Contudo, *PARK2* também foi encontrado em uma população controle, sugerindo seu papel patogênico em vários processos cerebrais, com uma análise

precisa da localização de número de cópias raras (CNV) os exons 5-12 são significativamente mais frequentes em casos de distúrbios do neurodesenvolvimento (BACCHELLI et al., 2020). O primeiro estudo CNV de genoma completo em 2009 detectou deleções em *PARK2* em sete casos de TEA (0,8%) e nenhum em controles entre 859 casos de TEA e 1.409 controles de ancestralidade europeia (TORRES et al., 2020).

Os genes *GRAMD2* e *STAM* são considerados genes de risco no TEA, uma vez que esses genes possivelmente codificam moléculas adaptadoras de diminuição de sinal, mas suas funções ainda permanecem desconhecidas (GYAWALI et al., 2019).

O gene que recebeu atenção recentemente foi o gene de ocitocina (*OXTR*), já que têm grande valor no comportamento e vínculo social das pessoas. Apesar dos estudos buscarem correlação de diferentes genes com o TEA, nenhum dos genes e/ou nenhuma alteração cromossômica foi capaz de explicar a sua etiologia, visto que estudos sugerem que 75% dos casos de autismo tem causa desconhecida (GYAWALI et al., 2019).

O reconhecimento dos aspectos genéticos do TEA permite definir as chamadas formas genéticas sindrômicas e não sindrômicas que são aquelas nas quais não têm um fenótipo norteador (ARBERAS et al., 2019).

O TEA sindrômico é representado por casos complexos com ou sem associação com uma síndrome genética conhecida (REIS, et al, 2016).

Foi realizado um estudo em gêmeos no qual aponta a associação entre os traços autistas e a reatividade sensorial atípica (RS), usou-se 2 escalas separadas em 12.416 pares de gêmeos entre 9 a 12 anos de idade, com isso, o estudo mostrou que traços autistas e RS foram ambos altamente hereditários (TAYLOR et al., 2017).

### 3.6 Epigenética

A epigenética é uma área que estuda mudanças no funcionamento de um gene que não são causadas por alterações na sequência do DNA (GYAWALI; et al, 2019). A ligação da epigenética no TEA ajudaria a explicar o fato dos fatores ambientais afetarem os fenótipos dos TEA sem nenhuma variante no genoma (GYAWALI et al., 2019).

Sua desregulação pode ser avaliada em distúrbios monogênicos com combinação fenotípica ao TEA. As alterações envolvem metilação do DNA e das histonas. O que se sabe até então sobre a associação do TEA e a metilação do DNA é que no TEA pode ocorrer hipo ou hipermetilação do DNA em vários locais, como nos cromossomos 6 e 11 do córtex temporal. O achado clínico foi que a hipermetilação está ligada a um autismo mais grave (GYAWALI et al., 2019).

Com o avanço nos estudos dos genes candidatos foi possível a identificação de uma hipermetilação e deleção em uma região promotora do gene da ocitocina (*OXTR*). Foi observado que o paciente com TEA tem um nível elevado de metilação do gene da ocitocina, mostrando-se sua expressão reduzida (GYAWALI; et al, 2019). Há outros genes candidatos para o TEA, como o gene *MeCP2*, o gene *RORA* (receptor órfão alfa associado ao ácido retinóico), *SHANK3* e também o gene que é expresso pela mãe que é o *UBE3A* (CHASTE; LEBOYER, 2012). O gene *MeCP2* está envolvido no silenciamento gênico e no TEA sua expressão está reduzida (CHASTE; LEBOYER, 2012).

Os genes *SHANK* foram compreendidos pela primeira vez em pessoas com distúrbios mentais, estudando como base a síndrome de Phelan-McDermid (PMS), que é um distúrbio do neurodesenvolvimento causado pela deleção do cromossomo 22q13.3, esta síndrome é caracterizada por comportamentos autísticos, atraso na fala ou até mesmo ausência. O *SHANK3* é um gene que está localizado no cromossomo 22q13.3, tem múltiplos promotores intragênicos, várias emendas alternativas e exons, que resulta na possível geração de isoformas de proteínas, ele está relacionado com o grau de comprometimento cognitivo, sendo assim, as mutações no gene *SHANK3* resultam em defeitos cognitivos mais graves do que as mutações no gene *SHANK1* e *SHANK2* (MONTEIRO; FENG, 2017).

Esses achados indicam um papel neurobiológico comum compartilhado por todos da família de genes *SHANK*, ele pode ser relevante para a fisiologia do autismo e podendo caracterizar qual grau de comprometimento cognitivo o indivíduo tem de acordo com qual gene da família *SHANK* está mutado (MONTEIRO; FENG, 2017).

*UBE3A* é um gene do neurodesenvolvimento e acredita-se que ele seja expresso apenas nos neurônios. Onde é expresso a partir do alelo materno, o *UBE3A* tem expressão bialélica de forma consistente, pensa-se que o silenciamento do *UBE3A* no alelo paterno em neurônios pode ser regulado através de uma transcrição antisense, esta transcrição ocorre na extremidade 3' do SNRPN - SNURF transcrito,

que compreende vários pequenos RNAs nucleares. É possível que a superexpressão de *UBE3A* esteja especificamente ligada aos defeitos de comunicação social associado ao TEA (BAKER et al., 2020).

O gene *RORA* está relacionado na regulação do ritmo circadiano e neuroproteção. Em pacientes com TEA, sua expressão está relacionada com comprometimento na linguagem (CHASTE; LEBOYER, 2012).

Outra alteração foi observada na modificação das histonas pós-traducional, podendo ser por acetilação, desacetilação, metilação e fosforilação (GYAWALI et al., 2019). As modificações das histonas podem alterar a estabilidade e plasticidade dos circuitos neuronais. Metiltransferases, desmetilases associadas ao H3K4Me estão relacionadas com doenças do neurodesenvolvimento como o autismo (GYAWALI et al., 2019).

A idade reprodutiva paterna ou materna avançada geralmente é um fator de risco para o desenvolvimento do autismo (CHASTE; LEBOYER, 2012). Algumas complicações gestacionais também podem levar ao aparecimento do TEA, como a exposição a fatores químicos na gravidez (CHASTE; LEBOYER, 2012). O desenvolvimento do cérebro fetal é extremamente sensível a tóxicos, alguns materiais como chumbo e mercúrio são transferidos da mãe para o feto através da placenta, que pode interferir nos processos de desenvolvimento do cérebro, podendo causar defeitos de neurodesenvolvimento e distúrbios durante a infância, mesmo em baixos níveis de exposição (SKOGHEIM et al., 2021).

Em um estudo foi proposto que as CNVs estão associadas ao aumento do risco do transtorno espectro autista, com isso para caracterizar a relação genótipo-fenótipo complexa, foi realizada aCGH e sequenciamento dos exomas de dois irmãos afetados com sintoma de TEA, portanto foi identificado que em ambos os irmãos, uma duplicação na região 4p16.3 e uma deleção em 8p23.3, herdada por uma translocação paterna balanceada. A análise da variante do exoma encontrou um total de 316 variantes, nas quais 102 foram compartilhadas nos irmãos, 128 estavam nos exoma do irmão masculino e 86 nos dados do exoma feminino. Então a análise do estudo mostrou que na rede integrativa mostrou que translocação compartilhada dos irmãos poderia explicar seu fenótipo sindrômico semelhante, incluindo crescimento excessivo, macrocefalia e deficiência intelectual (REIS et al., 2016).

A prevalência de TEA clínico é maior em meninos do que em meninas, não a evidências de diferenças marcantes na etiologia dos traços autistas entre os sexos,

mesmo que a herdabilidade fosse alta, 29% dos pares de gêmeos MZ eram discordantes para características autistas altas, sugerindo que apesar do alto risco genético, fatores ambientais podem levar à resiliência, estado no contexto de risco genético, em algumas crianças (ZEEUW et al., 2017).

### 3.7 Tratamentos Comportamentais e Tratamentos Complementares

A terapia comportamental deve ser realizada por pelo menos 25 horas semanais e é recomendada para crianças com TEA em idade infantil (SANCHACK; THOMAS, 2016).

Esta terapia busca ensinar novas habilidades para a criança, ensinando os comportamentos desejáveis, conseqüentemente diminuindo os comportamentos indesejáveis. Se a terapia comportamental for aplicada precocemente, podem ocorrer melhorias cognitivas, na linguagem e em habilidades, além de reduzir os sintomas de ansiedade em crianças mais velhas com TEA (SANCHACK; THOMAS, 2016).

No cotidiano, aplicam-se jogos de habilidades direcionados à melhoria das habilidades iniciais e comunicação social, e treinamentos de habilidades sociais para melhor reconhecimento emocional (AGUIAR; PONDÉ, 2020).

Os pais das crianças devem participar de um programa de treinamento e educação para que possam melhorar as habilidades linguísticas e reduzir os comportamentos indesejáveis (AGUIAR; PONDÉ, 2020).

Estudos mostram que a melatonina ajuda nos distúrbios de sono, melhorando assim o comportamento diurno e tem poucos efeitos adversos em crianças com TEA (LOFTHOUSE et al., 2012). Outro estudo feito com a vitamina B<sub>6</sub> com a finalidade de melhorar o comportamento, fala e linguagem em crianças com TEA revelou resultados incertos, pois em doses subterapêuticas tende-se o risco de neuropatia e diarreia por toxicidade de magnésio (SANCHACK; THOMAS, 2016). Outros tratamentos adicionais também não são recomendados, como a integração auditiva, comunicação facilitada e dietas sem glúten (AGUIAR; PONDÉ, 2020).

### 3.8 Aconselhamento Genético no TEA

Para pacientes com TEA o aconselhamento genético é indicado para explicar para os pais sobre os aspectos genéticos da doença, avaliação clínica do paciente,

juntamente com o histórico familiar, mostrar opções de testes genéticos, interpretar os resultados, expor os possíveis tratamentos e prognóstico e a explicação dos riscos para os pais para uma possível nova gestação e/ou até mesmo do paciente (ROIZ; CANIÇO, 2016).

Deve-se deixar claro para os familiares que o transtorno espectro autista é algo complexo e heterogêneo, o que dificulta o aconselhamento genético (GRIESIOLIVEIRA; SERTIÉ, 2017). Os pais devem estar cientes que os testes moleculares só irão mostrar um diagnóstico assertivo na minoria dos casos, já que existe uma variante genética associada ao alto risco de TEA. Já as de baixo risco são mais difíceis de identificar pois se trata de uma doença multifatorial (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017).

A importância do histórico familiar é para uma análise mais minuciosa do paciente, em razão de oferecer informações sobre padrões de heranças para maior precisão do diagnóstico. Para o diagnóstico, o profissional pode definir quais testes moleculares a serem feitos (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017).

É recomendado que todo indivíduo com TEA seja submetido a uma análise do número de cópias ou detecção de deleção/duplicação de regiões específicas (CNV-análise cromossômica por microarray) (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017). Este exame é importante, no qual 10% dos pacientes com TEA apresentam alguma alteração clínica significativa e as CNV encontradas no autismo estão localizadas nos *loci* 15p11-13, 16p11 e 22q11-13 (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017). Outro teste utilizado no aconselhamento genético é o teste de cariotipagem, porém é indicado e utilizado somente quando ocorreram abortos espontâneos e quando há suspeita de aneuploidia, ou possíveis rearranjos cromossômicos (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017).

Existem diversas síndromes com sinais e sintomas similares ao TEA, por isso se realiza um protocolo de testes moleculares em pacientes com suspeita de autismo (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017).

É comum solicitar o teste molecular para detecção da síndrome do X frágil, mesmo que o paciente não apresente características da síndrome, e nas mulheres este teste é recomendado em caso de déficit de atenção, histórico familiar em relação à síndrome do X frágil e falecimento por esta razão (ROIZ; CANIÇO, 2016).

Nas pacientes do sexo feminino também é aconselhada a investigação da síndrome de Rett assim como o TEA são condições que partilham características



fenotípicas, cujo gene responsável é o *MECP2* (CHASTE; LEBOYER, 2012). Alguns pacientes com TEA apresentam macrocefalia e, nestes casos, é necessário analisar se há mutações no gene *PTEN* que está relacionado com tumor hamartoma (CHASTE; LEBOYER, 2012).

Mutações na linhagem germinativa do gene *PTEN*, foram descritos em pacientes com distúrbios do neurodesenvolvimento, tais como o TEA. Mutações oncogênicas de *PTEN* foram geralmente relacionadas a uma perda na função da fosfatase codificada, no entanto, poucos estudos foram feitos para entender a influência de supostas mutações *PTEN* relacionadas ao neurodesenvolvimento (RODRIGUEZ-ESCUDERO et al., 2011).

Poucos casos de transtorno do espectro autista estão associados a distúrbios metabólicos, todavia são recomendados exames para identificação de algum erro inato do metabolismo, apesar do padrão de herança recessiva, pois indivíduos com TEA muitas vezes têm convulsões, regressão neurológica e outras alterações fisiológicas (VORSTMAN et al., 2017).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A grande incidência da TEA na população torna o seu estudo de extrema importância para informar e alertar pacientes e familiares. O TEA é uma patologia multifatorial que continua sem ter uma causa etiológica, onde torna-se difícil este diagnóstico, então para seu diagnóstico temos que fazer uma análise clínica, visto que ainda não existe um marcador biológico. Este processo de diagnóstico geralmente é feito por uma equipe multidisciplinar.

Para os pacientes com TEA, o aconselhamento genético entra como uma forma de explicar sobre os aspectos genéticos da doença, para a realização de testes moleculares, importante ressaltar também que o aconselhamento genético serve para informar os pais sobre uma futura reincidência da doença.

Conclui-se que, até o presente momento, o autismo ainda não tem um diagnóstico genético preciso, fazendo com que se torne difícil para os profissionais, pais e população geral, identificar tal problema em uma criança, tornando-se assim muitas vezes um diagnóstico tardio. Com isso, busco enfatizar e introduzir este assunto na população, buscando melhorar a escassez de informações, tendo em vista ajudar a compreender melhor os sinais desse transtorno.

## REFERÊNCIAS

- AGUIAR, Márcia Cristina Maciel; PONDÉ, Milena Pereira. **Autism: Impact of the diagnosis in the parents**. ORIGINAL ARTICLE, [S. l.], p. 1-7, 2020.
- ARBERAS, Claudia *et al.* **Autismo. Aspectos genéticos y biológicos**. **Medicina** (Buenos Aires), [S. l.], p. 1-6, abr. 2019.
- BACCHELLI, Elena *et al.* **An integrated analysis of rare CNV and exome variation in Autism Spectrum Disorder using the Infinium PsychArray**. *Nature research*, [S. l.], p. 1-13, 21 fev. 2020.
- BAKER, Emma K. *et al.* **Relationships between UBE3A and SNORD116 expression and features of autism in chromosome 15 imprinting disorders**. *Transl Psychiatry*, [S. l.], p. 1-11, 29 out. 2020.
- CHASTE, Pauline; LEBOYER, Marion. **Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions**. *Clinical research*, [S. l.], p. 1-12, 2012.
- DUARTE, Cíntia Perez *et al.* **Autismo**. Blucher, [S. l.], 2016. Programa de Observação Diagnóstica do Autismo, p. 1-139.
- GOMES, Paulyane T.M. *et al.* **Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies**. *Jornal de Pediatria*, [S. l.], p. 1-11, 27 ago. 2014.
- GRIESI-OLIVEIRA, Karina; SERTIÉ, Andréa Laurato. **Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling**. *Reviewing Basic Sciences*, [S. l.], p. 1-6, 2017.
- GYAWALI, Shreeya *et al.* **Autism spectrum disorder: Trends in research exploring etiopathogenesis**. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, [S. l.], p. 1-10, 2019.
- LAI, Meng-Chuan; LOMBARDO, Michael V; COHEN, Simon Baron. **Autism**. *The Lancet*, [S. l.], p. 1-15, 2013.
- Lofthouse N, Hendren R, Hurt E, Arnold LE, Butter E. **A review of complementary and alternative treatments for autism spectrum disorders**. *Autism Res Treat*. 2012
- LORD, Catherine; BISHOP, Somer L. **Recent Advances in Autism Research as Reflected in DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder**. *Annual Reviews*, [S. l.], p. 1-18, 2015.
- MANONI, Nathalia de Vasconcelos. **Ampliação do repertório de crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) após uma intervenção comportamental não intensiva**. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS CENTRO DE EDUCAÇÃO E CIÊNCIAS HUMANAS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA, [S. l.], p. 1-76, 30 maio 2019.

MONTEIRO, Patricia; FENG, Guoping. **SHANK proteins: roles at the synapse and in autism spectrum disorder**. Nature reviews. Neuroscience, [S. l.], p. 1-11, 9 fev. 2017.

MUOTRI, Alysson *et al.* **Tismoo: Somos especialistas em exames genéticos para Autismo**. In: Somos especialistas em exames genéticos para Autismo. [S. l.], 2 abr. 2016. Disponível em: <https://tismoo.us/>. Acesso em: 30 nov. 2021.

OVIEDO, Norma *et al.* **Aspectos genéticos y neuroendocrinos en el trastorno del espectro autista**. Elsevier, [S. l.], p. 1-10, 15 jan. 2015.

POSAR, Annio; VISCONTI, Paola. **AUTISM IN 2016: THE NEED FOR ANSWERS**. Jornal de Pediatria, [S. l.], p. 1-9, 13 set. 2016.

REIS, Viviane *et al.* **Integrative Variation Analysis Reveals that a Complex Genotype May Specify Phenotype in Siblings with Syndromic Autism Spectrum Disorder**. RESEARCH ARTICLE, [S. l.], p. 1-22, 24 jan. 2017.

RODRIGUEZ-ESCUADERO, Isabel *et al.* **A comprehensive functional analysis of PTEN mutations: implications in tumor- and autism-related syndromes**. Human Molecular Genetics, [S. l.], p. 1-11, 8 jun. 2011.

ROIZ, Diana Catrina Amorim; CANIÇO, Hernâni Pombas. **Autismo: o docente, a família e a sociedade**. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, [S. l.], p. 1-111, 2016.

SAMPEDRO-TOBÓN, Maria Elena *et al.* **Detección temprana de trastornos del espectro autista: una decisión responsable para un mejor pronóstico**. Artículo de investigación, [S. l.], p. 1-11, 10 out. 2013.

SANCHACK, Kristian E.; THOMAS, Craig A. **Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles**. American Family Physician, [S. l.], v. 94, p. 1-9, 2016.

SANTOS, Patricia de Almeida *et al.* **The Impact of the Implementation of the Picture Exchange Communication System – PECS on Understanding Instructions in Children with Autism Spectrum Disorders**. Artigos Originais, [S. l.], p. 1-5, 18 maio 2020.

SKOGHEIM, Thea S. *et al.* **Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder in children**. Environment International, [S. l.], p. 1-14, 22 mar. 2021.

TAYLOR, Mark J. *et al.* **Examining the Association Between Autistic Traits and Atypical Sensory Reactivity: A Twin Study**. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, [S. l.], 5 dez. 2017.

TORRES, C. Alejandra Morato *et al.* **The Role of Alpha-Synuclein and Other**

**Parkinson's Genes in Neurodevelopmental and Neurodegenerative Disorders.** International journal of molecular sciences, [S. l.], p. 1-32, 8 ago. 2020.

VORSTMAN, Jacob A. S. *et al.* **Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation.** Nature Reviews, [S. l.], p. 1-15, 2017.

ZEEUW, Eveline *et al.* **The etiology of autistic traits in preschoolers: a population-based twin study.** Journal of Child Psychology and Psychiatry, [S. l.], 19 maio 2017.

ZUCULO, Gabriela Melloni. **COMPORTAMENTO, FLUÊNCIA VERBAL E RITMOS CIRCADIANOS EM INDIVÍDUOS COM O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA) ANTES E APÓS O USO DE MELATONINA.** Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", [S. l.], p. 1-78, 19 abr. 2016.

# VARIAÇÃO HIDROELETROLÍTICA CAUSADA PELA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA EM PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA

## HYDROELECTROLYTIC VARIATION CAUSED BY EXTRACORPHORUS CIRCULATION IN PATIENTS SUBMITTED TO CARDIAC SURGERY

Cecilia Bellini Choinaki<sup>1</sup>  
Milene Leivas Vieira<sup>2</sup>

299

### RESUMO

Circulação extracorpórea (CEC) é um procedimento utilizado em cirurgias cardíacas em que a máquina assume a função do coração e do pulmão temporariamente conservando a circulação do sangue e oxigenação do organismo. Porém, o contato do sangue com uma superfície não endotelial e a passagem do fluxo pulsátil para o fluxo contínuo, podem provocar uma resposta inflamatória sistêmica, alterações metabólicas e hidroeletrolíticas nos pacientes submetido a essa técnica. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo descrever as principais variações hidroeletrolíticas ocasionadas pela utilização da CEC em cirurgias cardíacas. Para tanto, foi realizado buscas nos portais eletrônicos de hospedagem de artigos MEDLINE (via Pubmed), LILACS e Bireme (via BVS) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). A função desses eletrólitos varia de acordo com a concentração de cada um, porém se destaca a manutenção da pressão osmótica, distribuição da água entre os espaços intra e extracelular, adequação do pH às necessidades vitais e estabelecimento dos potenciais de membrana em diversos tecidos, principalmente, nervoso e muscular. Com os dados obtidos, conclui-se que as anormalidades nos níveis  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ , além de desequilíbrios nos níveis de água, provocam alterações hídricas de fluxo sanguíneo e impulso elétrico, podendo desencadear até uma parada cardíaca. Embora a variação hidroeletrolítica esteja associada a resposta inflamatória, sabe-se que é necessário estudos específicos para mapear esses efeitos deletérios, que devem ser monitorados no pré e pós-operatório.

**Palavras-chave:** circulação extracorpórea; alteração de eletrólitos; cirurgia cardíaca.

### ABSTRACT

Extracorporeal Circulation (CPB) is a procedure used in cardiac surgeries that the machine assumes the function of the heart and the lung temporarily conserving the blood circulation and oxygenation of the organism. However, the contact of the blood with a non-endothelial surface and the passage of the pulsatile flow to the continuous flow can provoke a systemic inflammatory response, metabolic and hydroelectrolytic alterations in the patients submitted to this technique. Therefore, the present study aims to describe the main hydroelectrolytic variations caused by the use of CPB in

<sup>1</sup> Graduanda de Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia – UNIFIL, Londrina, Paraná. E-mail: bellinichoinaki@hotmail.com

<sup>2</sup> Orientadora, docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia - UNIFIL, Londrina, Paraná. E-mail: milene.vieira@unifil.br

cardiac surgeries. For that, we searched the electronic portals for MEDLINE (via Pubmed), LILACS and Bireme (via VHL) and SciELO (Scientific Electronic Library Online) articles. The function of these electrolytes varies according to the concentration of each one. However, it is important to maintain osmotic pressure, water distribution between the intra and extracellular spaces, adequacy of pH to vital needs and establishment of membrane potentials in several tissues, mainly, nervous and muscular. With the obtained data, it was concluded that the abnormalities in Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> levels, in addition to imbalances in water levels cause, blood flow changes and electrical impulse, and may even trigger cardiac arrest. Although hydroelectrolytic variation is associated with an inflammatory response, it is known that specific studies are necessary to map these deleterious effects, which must be monitored in the pre- and postoperative period.

**keywords:** extracorporeal circulation; electrolyte alteration; cardiac surgery.

## 1 INTRODUÇÃO

O método de perfusão ou circulação extracorpórea (CEC) é utilizado para auxiliar nos procedimentos relativos a cirurgias cardíacas e transplantes de coração, pulmões, fígado e alguns tipos de retiradas de tumores (OLIVEIRA et al., 2015). Os avanços desta técnica, contribuíram para minimizar as consequências indesejáveis associadas ao sistema nervoso e a função do sistema cardiovascular (SOUZA; ELIAS, 2006). Sendo assim, a CEC consiste em manter com suporte artificial a vida (coração, pulmão e rim artificial ou “*by pass*” cardiopulmonar total) do paciente, por meio de um aparelho com materiais descartáveis, que substituem funções do coração e pulmões, oxigenando e bombeando sangue para o corpo do mesmo, possibilitando a parada do coração, para tratamento, pelo cirurgião, das lesões congênitas ou adquiridas (SBCEC, 2018).

Existem algumas diferenças entre a circulação fisiológica e a circulação utilizada na CEC, ou seja, a circulação fisiológica apresenta fluxo pulsátil e a CEC apresenta um fluxo contínuo. Essa diferença de fluxo, resulta em uma resposta dos receptores renais frente a uma alteração da pressão sanguínea na CEC, efeito esse que se associa a resposta inflamatória (ABREU, 2014).

A utilização da CEC também pode desencadear complicações, desde o momento em que o paciente é ligado ao aparelho, até o pós-operatório como a hipoperfusão tecidual, pois mesmo que seja mantida a circulação corporal por meio do aparelho de CEC, determinadas regiões do organismo não obterão todo o fluxo sanguíneo necessário para o desempenho de suas funções. Além disso, o contato

direto do sangue e as superfícies não-endotelizadas do circuito, resulta em um efeito inflamatório sistêmico, provocando a liberação de mediadores químicos que, poderão produzir alterações metabólicas e celulares, desencadeando a perda da capacidade regulatória da homeostase do organismo (GOMES, 2012). Essas alterações podem gerar baixo débito cardíaco, arritmias, hemorragias, insuficiência respiratória e renal, alterações neurológicas e hidroeletrólíticas (HAJJAR et al., 2010).

As alterações hidroeletrólíticas causam desequilíbrio nos níveis de sódio ( $\text{Na}^+$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ), cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), e magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), que podem acarretar em alterações no equilíbrio dos fluidos corporais, visto que durante o procedimento são administrados diuréticos osmóticos e de alça para estimular a diurese durante a cirurgia (OLIVEIRA et al., 2015).

Portanto, diante de tais informações, este estudo tem como objetivo descrever as principais alterações hidroeletrólíticas nas cirurgias cardíacas, decorrentes da circulação extracorpórea.

## 2 METODOLOGIA

O presente trabalho buscou por meio de uma revisão bibliográfica descrever as alterações hidroeletrólíticas que podem ocorrer durante a cirurgia cardíaca decorrentes da CEC. Para tanto, foram realizadas buscas nos portais eletrônicos de hospedagem de artigos MEDLINE (via Pubmed), LILACS e Bireme (via BVS) e SciELO (Scientific Electronic Library Online), relacionando-se as palavras-chave “circulação extracorpórea”, “alteração de eletrólitos” e “cirurgia cardíaca”, escritas em português e inglês, utilizando os operadores booleanos *and* ou *or*, de acordo com a necessidade. Os textos escolhidos estavam nos idiomas português ou inglês e descreviam a variação hidroeletrólíticas causada pela CEC em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca.

Foram incluídos artigos que abordassem a variação do equilíbrio eletrolítico, complicações no pós operatorio em pacientes submetidos a CEC e casos clínicos de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. Além de retratarem a temática estabelecida, os artigos pesquisados incluídos neste estudo estavam disponíveis na íntegra nas bases de dados para consulta gratuita. Foram excluídos estudos com animais, artigos que abordassem pacientes com lesões cardíacas devido a trauma, doença auto imune

e vítima de infecção hospitalar, ou seja artigos que não faziam correlação com a variação dos eletrólitos causado pela CEC.

### **3 CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA**

A CEC engloba um sistema composto por bombas de rolete, oxigenador artificial e tubos de plástico, que permitem ao sangue ser oxigenado e circular sem necessidade de passar pelo coração e pulmões, conseguindo assim, a mesma atividade fisiológica desses órgãos (TORRATI; DANTAS, 2012). As funções de bombeamento do coração são cumpridas por uma bomba mecânica e as funções dos pulmões são trocadas por um aparelho capaz de realizar as trocas gasosas com o sangue. Um número de tubos plásticos une diversos componentes desse sistema entre si e ao paciente, estabelecendo a porção extracorpórea da circulação (BRAILE, 2010).

Seguindo esse contexto, uma cânula venosa é inserida no átrio direito com o objetivo de desviar o sangue do corpo, o qual flui para a máquina (um reservatório venoso do oxigenador), então, deste reservatório o sangue é encaminhado para a bomba (para realizar trocas gasosas). No reservatório venoso do oxigenador estão acoplados os aspiradores da máquina. O volume aspirado ou coletado é filtrado, pois o mesmo contém um filtro interno, que possibilita a aderência de corpos estranhos, como gordura, pequenas bolhas e outros. Após isso, o sangue venoso escoar ao oxigenador de membranas, o qual realizará as trocas gasosas. Por fim, a bomba arterial impulsiona o sangue agora já oxigenado, pela linha arterial que tem o término na cânula aórtica. Essa se apresenta inserida na aorta ascendente do paciente, que por sua vez será distribuído para o resto do corpo, fazendo a oxigenação dos tecidos para a realização dos processos vitais (SOUZA; ELIAS, 2006). Após circular pelo sistema capilar dos tecidos o sangue retorna pelas veias cava superior e inferior, onde será conduzido a máquina de CEC até o fim do procedimento cirúrgico (OLIVEIRA et al., 2015).

Em determinado momento da cirurgia, para preencher o reservatório do oxigenador e os demais componentes do circuito, utiliza-se uma quantidade de perfusato - solução composta por solução fisiológica ou solução de Ringer somada ao manitol - determinada por cada protocolo de serviço, que vai diluir o sangue, o que



contribuía para a redução da viscosidade sanguínea garantindo um melhor fluxo (ABREU, 2014).

Em alguns casos que requerem a parada total do coração, o paciente é induzido a hipotermia pela circulação de água com gelo no permutador de calor, que é acoplado ao oxigenador até atingir a temperatura esperada, com o objetivo de reduzir as necessidades metabólicas dos pacientes, ou seja, reduzir o consumo de oxigênio (ABREU, 2014). Também é feito o uso da solução cardioplégicas, rica em potássio, que é fundamental para a proteção do miocárdio e promoção da parada instantânea do movimento do coração, sem gasto de energia, evitando assim, área isquêmica e ocasionando imediata recuperação funcional do órgão (SOUZA; ELIAS, 2006).

Para Souza e Elias (2006), as predominantes complicações nos pacientes submetidos à CEC são baixo débito cardíaco, arritmias, hemorragias, insuficiência respiratória e renal, alterações neurológicas e hidroeletrólíticas, estas podem acontecer de maneira simultânea ou estar relacionadas a uma etiologia comum.

Desta forma essas complicações podem ser desencadeadas principalmente devido a resposta inflamatória sistêmica, que ocorre em resposta direta ao contato do sangue com superfícies não endoteliais (plásticos, polímeros e metais) do circuito, desencadeando um importante estímulo de produção, liberação e circulação de grande número de substâncias vasoativas e citotóxicas, as quais afetam todos os órgãos e tecidos do corpo (GOMES, 2012).

Outra consequência da CEC é a infusão de substâncias não calculadas durante o procedimento cirúrgico, com administração de água, eletrólitos e soluções cardioplégicas. A soma desses volumes infundidos pode ultrapassar as necessidades diárias de cada paciente e com objetivo de manter o equilíbrio durante a circulação são administrados diuréticos osmóticos e de alça, tanto para evitar edema intersticial, pulmonar e cerebral causado pela hemodiluição da CEC, como para estimular a diurese durante a cirurgia para eliminar o excesso dessas substâncias. Acredita-se que esses fatores associados entre si podem causar a variação hidroeletrólítica nos pacientes submetidos a CEC em cirurgia cardíaca (OLIVEIRA et al., 2015).

## 4 ALTERAÇÕES HIDROELETROLÍTICAS NA CEC

Eletrólitos são substâncias abundantes no corpo humano, podendo ser ânions (que possuem carga negativa) ou cátions (que possuem carga positiva), sendo os principais: Sódio ( $\text{Na}^+$ ), Potássio ( $\text{K}^+$ ), Cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), e Magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ ). A função desses eletrólitos varia de acordo com a concentração de cada um, porém se destaca a manutenção da pressão osmótica, distribuição da água entre os espaços intra e extracelular, adequação do pH às necessidades vitais e estabelecimento dos potenciais de membrana em diversos tecidos, principalmente, nervoso e muscular (MOTA, 2008). Além disso, os eletrólitos podem influenciar e afetar diretamente o coração, como é o caso de alterações nos potenciais de membranas dos cardiomiócitos, ou indiretamente, através da alteração de regulação renal e consequente alteração do volume e viscosidade sanguínea (TORRATI; DANTAS, 2012).

As condições fisiológicas pré-existentes no paciente influenciam no desenvolvimento do desequilíbrio hidroeletrólítico. Os distúrbios mais graves envolvem anormalidades nos níveis de sódio, potássio, cálcio e magnésio, além de desequilíbrios nos níveis de água intra e extracelular, sendo, que outros distúrbios de eletrólitos são menos comuns ou menos graves e ocorrem, frequentemente, junto com os outros anteriores (MOTA, 2008). Essas alterações hidroeletrólíticas estão associadas a uma série de fatores como: a resposta inflamatória sistêmica, soma de substâncias não calculadas durante o procedimento cirúrgico, a hipoperfusão tecidual, além da administração de diuréticos osmóticos e de alça (OLIVEIRA et al., 2015).

### 4.1 DISTÚRBIO DO SÓDIO ( $\text{Na}^+$ )

O sódio é o íon mais abundante e importante do espaço extracelular. Seu balanço é responsável pela manutenção do volume do líquido extracelular, sendo também, primordial para a manutenção do equilíbrio hídrico do sangue, e relacionando-se ao volume e viscosidade sanguínea, podendo gerar uma redução desse volume e causar uma taquicardia compensatória (HORN; BORN, 2000).

Esse íon é fundamental na produção dos impulsos para a condução cardíaca e para a contração muscular. Sua concentração é equilibrada a partir das funções renais sob influência dos hormônios aldosterona, que age diretamente no controle de

reabsorção de sódio e o peptídeo natriurético atrial, liberado na corrente sanguínea em resposta à hipervolemia atuando de maneira endócrina na regulação da pressão sanguínea e da homeostase do fluido corporal (SILVA et al., 2008).

Durante a realização da cirurgia cardíaca com o uso da CEC, há a possibilidade de ocorrer algumas alterações do volume sanguíneo, pois com o esvaziamento do átrio durante o procedimento há inibição da produção de peptídeo natriurético; em contraste, o enchimento repentino dos átrios ao fim da utilização da CEC com devolução do sangue às câmaras cardíacas, proporciona a liberação desse hormônio, o que poderá desencadear alterações no nível de sódio já que esse hormônio estimula a filtração glomerular renal e a excreção renal de sódio e água, fato que pode aumentar o desequilíbrio homeostático (HORN; BORN, 2000).

Os desequilíbrios de sódio são conhecidos como hiponatremia (perda ou baixa de nível de  $\text{Na}^+$ ) e hipernatremia (aumento do nível de  $\text{Na}^+$ ) (SOUZA; ELIAS, 2006).

A hiponatremia reflete a diminuição da tonicidade do corpo, ou seja, o aumento de água corporal total em relação ao sódio total, sendo definida como sódio sérico inferior a 135mEq/L (FELIPPE, 1990). Variações rápidas no volume celular, resultantes da hiponatremia, podem apresentar efeitos intensos nos tecidos e na função dos órgãos, especialmente no cérebro. A redução rápida no sódio plasmático pode causar edema nas células cerebrais, desencadeando sintomas neurológicos como dor de cabeça, náuseas e desorientação (GUYTON; HALL, 2011).

Quando existe perda primária de água do líquido extracelular, isso resulta em hipernatremia ( $\text{Na}^+$  superior a 150 mEq/L). Essa condição pode decorrer da deficiência da secreção do hormônio antidiurético, necessário para que os rins conservem a água do corpo, sendo assim os rins vão excretar grande quantidade de urina diluída, causando desidratação e aumento da concentração de cloreto de sódio no líquido extracelular (GUYTON; HALL, 2011). A hipernatremia pode causar paralisia ou convulsão e também um aumento da pressão osmótica, resultando no acúmulo intersticial de água, produzindo edemas (SOUZA; ELIAS, 2006). Para Mather (1979), os sintomas estão relacionados com o sistema nervoso central e do grau de rapidez de elevação do sódio sérico, os quais os sintomas no geral são a presença de edemas, ganho de peso e pressão alta.

## 4.2 DISTÚRBIO DO POTÁSSIO ( $K^+$ )

Para Souza e Elias (2006) o eletrólito potássio ( $K^+$ ) é o mais associado ao coração, pois é responsável por conduzir o impulso elétrico, realizar a contração muscular, manter a osmolaridade adequada dentro da célula e corrigir o desequilíbrio ácido-base, além de ser essencial na manutenção do volume celular. Em condições normais o  $K^+$  pode ser trocado pelo hidrogênio para a manutenção do pH no sangue e na célula, variando concentrações em equilíbrio dinâmico entre os meios intra e extracelular, assim como, manter o potencial de membrana, sendo importante tanto para a formação quanto para a condução do impulso cardíaco (PALMER; DUBOSE, 2010).

O excesso de potássio (hipercalemia) nos líquidos extracelulares pode fazer com que o coração se dilate e fique flácido, além de diminuir a frequência dos batimentos. A hipercalemia pode vir a bloquear a condução do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos pelo feixe A-V. Esses efeitos são causados devido a diminuição do potencial de membranas das fibras miocárdicas, ou seja, a alta contração de potássio no fluido extracelular, despolariza parcialmente a membrana celular, deixando o potencial de membrana menos negativo. A medida que o potencial de membrana diminui, a intensidade do potencial de ação também diminui, o que faz as contrações do coração serem progressivamente mais fracas (GUYTON; HALL, 2011).

## 4.3 DISTÚRBIO DO CÁLCIO ( $Ca^{2+}$ )

Segundo Souza e Elias 2006, o Cálcio ( $Ca^{2+}$ ) destaca-se como substância eletrolítica essencial para a constituição óssea e para a regulação do fluxo sanguíneo, de modo que deve existir uma pequena quantidade no organismo humano, visando manter a contração muscular ideal, até mesmo do músculo cardíaco.

As células excitáveis, como os neurônios são sensíveis às alterações nas concentrações de cálcio; assim aumentos da concentração deste elemento iônico acima do normal (hipercalcemia) provocam depressão progressiva do sistema nervoso, enquanto diminuição dessa concentração (hipocalcemia) induz a maior excitação desse sistema (SOUZA; ELIAS, 2006).

Na hipocalcemia, o sistema nervoso fica progressivamente mais excitável, pois isso leva ao aumento da permeabilidade da membrana neuronal aos íons sódio, permitindo o desencadeamento natural dos potenciais de ação, deste modo as fibras nervosas periféricas ficam tão excitáveis, a ponto de induzir descargas espontâneas, desencadeando uma série de impulsos nervoso; tais impulsos são transmitidos até os músculos esqueléticos periféricos, provocando a contração muscular tetânica. Portanto, a hipocalcemia causa tetania e, ocasionalmente, crises epiléticas devido a sua ação de aumento da excitabilidade no cérebro (GUYTON; HALL, 2011).

A hipercalcemia deprime o sistema nervoso e a atividade muscular, já que, quando o nível de cálcio nos líquidos corporais se eleva acima do normal, as atividades reflexas do sistema nervoso central são lentificadas, provocando a falta de apetite e constipação provavelmente em decorrência da contratilidade deprimida das paredes musculares do trato gastrointestinal, ocasionado devido a variação no intervalo de QT do coração (GUYTON; HALL, 2011).

#### 4.4 DISTÚRBIO DO MAGNÉSIO ( $Mg^{2+}$ )

O magnésio ( $Mg^{2+}$ ) é um eletrólito fundamental para ativar o metabolismo, inclusive o glicêmico e o proteico, possibilita a contração neuromuscular, além de ser catalisador para muitas reações enzimáticas intracelulares. Assim aumentos da concentração deste elemento iônico acima do normal (hipermagnesemia), provoca riscos no que se refere ao relaxamento muscular, por exemplo, nos músculos cardíacos, bem como desenvolve distúrbios cardíacos relacionados ao processo de condução elétrica (SOUZA; ELIAS, 2006).

Enquanto que concentrações baixas de magnésio (hipomagnesemia) provocam irritabilidade aumentada no sistema nervoso, vasodilatação periférica e arritmias cardíacas, especialmente após infarto agudo do miocárdio (GUYTON; HALL, 2011).

#### 4.5 DISTÚRBIO DA ÁGUA

A água corresponde à maior parte do peso dos indivíduos, sendo ela distribuída em dois grandes compartimentos: o intracelular e o extracelular (OLIVEIRA et al., 2015).

As alterações da água consistem em desidratação (quando há eliminação abundante de líquidos do organismo) ou a hiperidratação (quando há um aumento expressivo de líquidos no organismo) (SOUZA; ELIAS, 2006).

De acordo com Souza e Elias (2006), a hiperidratação pode ocorrer devido ao abuso de soluções cristalóides no perfusato, onde sua falta de controle adequado e/ou a quantidade dos volumes lançados pode exceder as necessidades de cada paciente. A perda aumentada ou escassa de sódio causa redução da pressão osmótica do líquido extracelular, em relação ao interior das células, onde a água passa do interstício para o líquido intracelular, para refazer o equilíbrio osmótico. Portando a migração da água entre os diferentes compartimentos do nosso organismo, depende da concentração dos eletrólitos, para que o equilíbrio hídrico em nosso organismo seja mantido (GOMES, 2012).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a CEC desempenha papel fundamental em cirurgias cardíacas. Entretanto, não é uma técnica isenta de efeitos indesejados, sendo necessário avaliar todos os fatores que predis põe a resposta inflamatória sistêmica causada em pacientes submetidos a esse procedimento devido as complicações que podem ocorrer no pós-operatório, em específico a de origem hidroeletrólítica, pois proporcionam impacto nos níveis sérico de sódio, potássio, cálcio, magnésio e água.

Diante disso, o profissional deve ser apto para identificar e poder intervir adequadamente na homeostase do paciente. Além disso, deve-se investir em protocolos mais específicos que busquem o monitoramento dos níveis de eletrólitos nos pré e pós operatórios, afim de amenizar o surgimento de respostas negativas do paciente.

## REFERÊNCIAS

ABREU, Thiago. Análise da variação de eletrólitos após cirurgia cardíaca com o uso de circulação extracorpórea. **Medicina**, Bahia. 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/16118/1/Thiago%20Titonel%20Abreu.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2018.

BRAILE, Domingo M. Circulação Extracorpórea. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, São José do Rio Preto, v. 25, n. 4, dez. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/>

scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S010276382010000400002&lng=en&nrm=iso.  
Acesso em: 15 mar. 2018.

FELIPPE, Jéllippe Jr. **Pronto Socorro: Fisiopatologia – Diagnóstico – Tratamento.** In Capítulo 10: Distúrbios Hidroeletrólíticos: Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, PO<sup>4</sup> e Mg<sup>++</sup>; pag.82-97, 1990; Editora Guanabara Koogan, 2 a Ed. Rio de Janeiro.

GOMES, Walter J. Cirurgia de revascularização miocárdica com e sem circulação extracorpórea. O cirurgião cardíaco deve dominar ambas as técnicas. **Revista Brasileira Cardiovascular**, São José do Rio Preto, v.27, n.2, dez, 2012.

GUYTON, Arthur C.; HALL, Jhon E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HAJJAR Ludhmila A.; VICENT, Jean L.; GALAS, Filomena, R.B; et al. Necessidade de transfusão após cirurgia cardíaca: a TRACS estudo controlado randomizado. **JAMA**, 2010.

HORNE, Mm; BOND, Ef. Fluid, electrolyte, and acid-base imbalances. In: Medical-Surgical Nursing: **Assessment and Management of Clinical Problems.** 5th edition. St.Louis: Mosby; 2000.

MATHER, J.f.: How to diagnose and treat hyponatremia. **Medical Times**, 107 (10):63, 1979.

MOTA, André L; RODRIGUES, Alfredo J; ÉVORA, Paulo Roberto B. Circulação extracorpórea em adultos no século, Ciência, arte ou empirismo. **Revista Brasileira de Circulação Cardiovascular**, 2008.

OLIVEIRA, Jéssica.M.; SILVA, Anayara.M.F; CARDOSO, Saraí., et al. Complicações no pós-operatório de cirurgia cardiovascular com circulação extracorpórea. **Revista Interdisciplinar**, v.8, n.1, março, 2015.

PALMER, Bf; DUBOSE, T. Disorders of potassium metabolism In: Schrier RW, editor. **Renal and electrolyte disorders.** 7th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2010.

SILVA, Ana; PINHEIRO, Sérgio S.R. Peptídeos e interação coração-rim. **Ver Bras Hipertens**, v.15(3):134-143, 2008.

SOUZA, Mhl; ELIAS, Do. **Fundamentos da Circulação Extracorpórea.** Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa; 2006.

SBCEC - **Sociedade Brasileira de Circulação Extracorpórea - Perfusão no Brasil** © 2018. Disponível em: <http://www.sbcec.com.br/br/index.php/26-home/slider/17-informe-se-sobre-perfusao.html>. Acesso em: 13 mar. 2018.

TORRATI, Fernanda G.; DANTAS, Rosana Ap. Spadoti. Circulação extracorpórea e complicações no período pós-operatório imediato de cirurgias cardíacas. **Acta paul. Enferm.** vol.25, n.3, São Paulo, 2012. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002012000300004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002012000300004). Acesso em: 20 jul. 2018.

# TOXOPLASMOSE E AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS CONGÊNITA E GESTACIONAL

## TOXOPLASMOSIS, THE CONGENITAL CLINICAL SIGNS AND GESTATIONAL MANIFESTATIONS

Jéssica Karoline Vavra<sup>1</sup>  
Anelise Franciosi<sup>2</sup>

310

### RESUMO

A toxoplasmose é uma zoonose, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, capaz de infectar tanto aves como mamíferos inclusive o homem, sendo esta a única espécie capaz de produzir a doença em todos os hospedeiros. Os felídeos são os hospedeiros definitivos que elimina oocistos pelas fezes que contamina o meio ambiente, a forma mais comum de transmissão é o consumo de carne crua ou mal cozida, contendo cistos teciduais do parasita ou a ingestão de água e alimentos contaminados com oocistos esporulados eliminados pelos felídeos. A infecção geralmente é assintomática, sendo mais grave durante a gestação devido a transmissão transplacentária que acarreta problemas graves ao feto como problemas visuais, cegueira e até mesmo problemas mentais, seguindo com os imunodeficientes. No Brasil tem uma taxa elevada com 60 mil novos casos ao ano, sendo considerado um grave problema de saúde pública com alta prevalência de transmissão vertical durante a gestação, sendo importante avaliar o conhecimento das mulheres sobre toxoplasmose e a realização dos exames sorológicos trimestrais, devido à falta de orientação e de campanhas.

**Palavras-chaves:** toxoplasmose; gestantes; saúde pública.

### ABSTRACT

Toxoplasmosis is a zoonosis caused by the protozoan *Toxoplasma gondii* which is capable of infecting birds and mammals, in special the human being. This protozoon is the only specie that is capable to yield the disease in all kinds of hosts. The felids are the ultimate host which eliminate the oocysts from feces that can infect the environment. The main form of transmission is the consumption of raw or undercooked meat containing the parasite`s tissue cysts, or through the ingestion of water and food that is infected with the sporulated oocysts that was eliminated by the felids. Usually, the infection is asymptomatic, yet it is severe during pregnancy due to transplacental`s transmission which may cause serious problems to the fetus, such as, visual problems, blindness, mental problems, followed by the immunodeficient ones. Brazil owns a high rate of approximately 60 thousand new cases per year. Toxoplasmosis is considered a serious public healthcare problem with high prevalence of vertical transmission during pregnancy. Therefore, it is important to evaluate women's

---

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, Paraná

<sup>2</sup> Orientador, docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, Paraná.



knowledge about the toxoplasmosis disease and the importance of performing the quarterly serological tests due to lack of properly guidance and campaigns.

**Keywords:** toxoplasmosis; pregnant; public healthcare.

## 1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, um parasito intracelular obrigatório de células nucleadas, capaz de infectar tanto aves como mamíferos, inclusive o homem (FRENKEL, 1971). O parasito apresenta três formas de vida distintas: os taquizoítos, forma de vida livre presente nos líquidos orgânicos; os bradizoítos, forma de resistência do parasito presente nos tecidos animais e os oocistos, forma liberada pelos felídeos juntamente com suas fezes no meio ambiente, sendo esta a forma infectante da doença (AVELAR, 2013; SILVA et al., 2006).

Os felídeos são os hospedeiros definitivos e neles o parasita realiza a multiplicação que resulta na produção e eliminação de oocistos pelas fezes que contamina o meio ambiente. A forma mais comum de transmissão ocorre através do consumo de carne crua ou mal cozida contendo cistos teciduais do parasita ou a ingestão de água e alimentos contaminados com oocistos esporulados eliminados pelos felídeos (MONTEIRO, 2009).

As formas infectantes que o parasita apresenta durante o ciclo biológico são a aguda (taquizoítas), a crônica (bradizoítas), esporozoítas ou cistos. Os felinos são contaminados pela ingestão de cistos contendo os bradizoítas e são os únicos hospedeiros que eliminam os oocistos pelas fezes (NEVES et al., 2005). Os taquizoítas possuem formato de lua crescente, multiplicam-se assexuadamente até a ruptura da célula, esse processo causa uma reação inflamatória e destruição tecidual dando origem as manifestações agudas. Após os taquizoítas passarem por várias divisões se tornam bradizoítas que fazem uma multiplicação lenta do parasito, logo após são formados os cistos (DUBEY et al., 2004).

A infecção por *T. gondii* é geralmente assintomática, podendo apresentar febre, cefaleia, mialgias, sensação de fadiga e linfadenopatia cervical ou cervical/axial, entretanto a toxoplasmose é mais grave nas mulheres que adquirem a infecção durante a gestação, sendo um importante quadro de risco devido a transmissão

transplacentária que pode ocasionar problemas ao feto, como lesão ocular, epilepsia ou deficiência mental leve, um segundo grupo de risco são indivíduos imunodeficientes (MONTEIRO, 2009).

O diagnóstico laboratorial da toxoplasmose tem se baseado na pesquisa de anticorpos contra o parasita, tendo ainda as pesquisas de anticorpos das classes IgG, IgM, IgA pelos métodos ELISA, quimiluminescência e Reação de imunofluorescência indireta (RIFI) (PRADO et al., 2011).

Na infecção aguda adquirida pelo *T. gondii*, os níveis de anticorpos IgM aumentam rapidamente e começam a declinar após vários meses, porém concentrações detectáveis podem permanecer por mais de um ano (REMINGTON et al., 2001). Assim, tornam-se necessários outros testes para confirmar a infecção recente, dentre eles o ensaio de avidéz de IgG (ROBERTS et al., 2001). A avidéz é caracterizada pela força da ligação entre o antígeno-anticorpo. Os pacientes com infecção aguda apresentam baixo índice de avidéz, ao passo que indivíduos com infecção crônica apresentam elevado índice de avidéz de IgG para *T. gondii* (EMELIA et al., 2014; LIESENFELD et al., 2001).

A toxoplasmose apresenta alta prevalência no Brasil, com 60 mil novos casos ao ano, sendo considerado um grave problema de saúde pública (TABILE et al., 2015). Estudos no Brasil demonstram uma prevalência de IgG anti-*T. gondii* reagente em gestantes previamente expostas ao parasita, só no Paraná corresponde à 67% (AVELAR, 2013).

A prevalência e a incidência da toxoplasmose em gestantes variam muito de um país para o outro, e entre as regiões de um mesmo país, por isso o conhecimento do número de gestantes soronegativas e das características epidemiológicas de cada região é muito importante para que se possa planejar programas de prevenção e assistência pré-natal e neonatal da toxoplasmose (LAGO et al., 2007; NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2005).

O objetivo deste trabalho é reunir informações sobre a toxoplasmose e as principais manifestações clínicas congênita e gestacional, além de caracterizar o diagnóstico, o tratamento e a prevenção da doença.

## 2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a toxoplasmose e as principais manifestações clínicas congênita e gestacional.

Para realização do presente trabalho foram utilizados materiais obtidos através de pesquisa em livros da biblioteca da UNIFIL (Centro Universitário Filadélfia), pesquisa em dados eletrônicos como PubMed, Scielo, Google acadêmico, textos e artigos especializados na área. Foram utilizados alguns artigos mais antigos, por serem trabalhos clássicos sobre toxoplasmose, o que se faz necessário cita-los. A busca de dados foi realizada entre março a julho de 2018.

## 3 REFERENCIAL TEÓRICO

Em 1908, Nicolle e Manceaux encontraram um protozoário no tecido de um roedor, o *Ctenodactylus gundii*, que estava sendo usado para pesquisas de leishmaniose, inicialmente acreditaram que era um parasita piroplasma, suspeitaram também que poderia ser uma *Leishmania*, porém viram que se tratava de um novo organismo, então este novo objeto de estudo foi nomeado de *Toxoplasma gondii*, baseado na sua morfologia (toxó: arco, plasma: vida) e hospedeiro no qual foi encontrado (DUBEY, 2010).

A toxoplasmose passou a chamar atenção em 1937, quando foi observada por Wolf e Cowen em infecções congênitas, onde mais tarde caracterizou-se os aspectos clínicos e parasitológicos desta infecção (CORREA; CORREA, 1992).

Em 1970, foi descrito o ciclo sexuado de *T. gondii* no intestino de gatos, onde foi caracterizado como um parasita coccídeo, que significa produtor de oocistos do tipo isospora, ou seja, com dois esporocitos, onde cada um desenvolve quatro esporozoítas (CORREA; CORREA, 1992). No Brasil, o primeiro caso descrito de contaminação humana foi no ano de 1923 (SANTOS et al., 2017).

### Taxonomia

O *T. gondii* pertence ao reino protista, sub-reino protozoa (NEVES, 2003). Sua classificação taxonômica segundo Dubey (2010):

Filo: Apicomplexa (LEVINE, 1970);

Classe: Sporozoa (LEUKART, 1879);  
Subclasse: Coccidia (LEUKART, 1879);  
Ordem Eucoccidiida;  
Subordem: Eimeriina (LEGER, 1911);  
Família: Sarcocystidae;  
Subfamília: Toxoplasmatidea (BIOCCA, 1956);  
Gênero: *Toxoplasma* (NICOLLE; MANCEAUX, 1909);  
Espécie: *gondii* (KAWAZOE, 2005).

## A doença

A toxoplasmose é uma zoonose, causada pelo protozoário heteróxico pertencente ao filo apicomplexa *T. gondii*, parasita intracelular obrigatório de células nucleadas (PRADO et al., 2011). Esse parasita apresenta dois tipos de hospedeiros, os intermediários (homem, pássaros, roedores e outros animais), e o definitivo (felídeos).

Os felídeos eliminam oocistos nas fezes contaminando o ambiente, no solo os oocistos passam por um processo de esporulação e tornam-se infectantes (PRADO et al., 2011). A transmissão pode se dar pela ingestão de água e alimentos contaminados, transfusão sanguínea e de órgãos e por transmissão vertical (DEROUIN; PELLOX, 2008; GELAYE et al., 2015; JONES et al., 2009).

## Ciclo Biológico

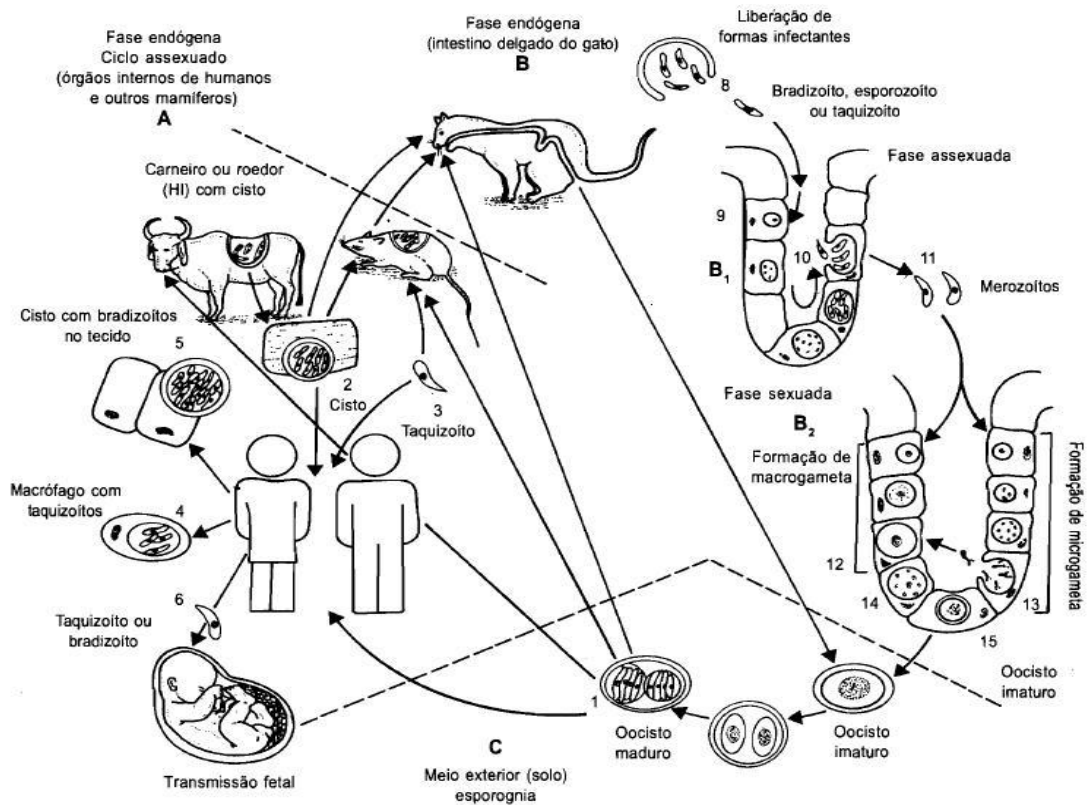
O *T. gondii* apresenta um ciclo heteroxênico, que se desenvolve em hospedeiros definitivos (fase sexuada), e em hospedeiros intermediários (fase assexuada). A fase sexuada inicia-se quando o hospedeiro definitivo ingere oocistos contendo esporozoítas ou cistos teciduais que contêm bradizoítas, que vão ser liberados dos cistos e penetram nas células epiteliais diferenciando em taquizoítas, iniciando a fase sexuada, produzindo micro e macrogametas. A fusão dos gametas produz o zigoto que secreta uma membrana rígida, que vai ser eliminado com as fezes como oocistos não esporulados e para se tornarem viáveis para infecção são dependentes das condições como a temperatura do meio ambiente, ocorrendo no período de 1 a 5 dias (PRADO et al., 2011).

Os felídeos eliminam oocistos nas fezes de 3 a 10 dias após a ingestão de bradizoítas, quando o hospedeiro intermediário ingere oocistos contendo esporozoítas ou cistos teciduais contendo bradizoítas, estes invadem o epitélio do intestino delgado, transformando em taquizoítas, que irão se multiplicar rapidamente disseminando pelo organismo (KASPER, 2007).

A resposta imunológica limita a multiplicação dos taquizoítas, resultando na formação de cistos, que no seu interior possuem bradizoítas que se multiplicam lentamente (KASPER, 2007). Os hospedeiros intermediários se contaminam pela ingestão de oocistos esporulados, a fase de parasitemia dura de 8 a 10 dias, os esporozoítas ou bradizoítas livres se transformam em taquizoíta e alcançam a circulação geral disseminam-se por via hematogênica e localizam-se nos mais variados órgãos e tecidos, como o sistema nervoso central, olhos, músculos esqueléticos, coração e placenta, invadindo a mucosa intestinal e os macrófagos residentes (AVELAR, 2013).

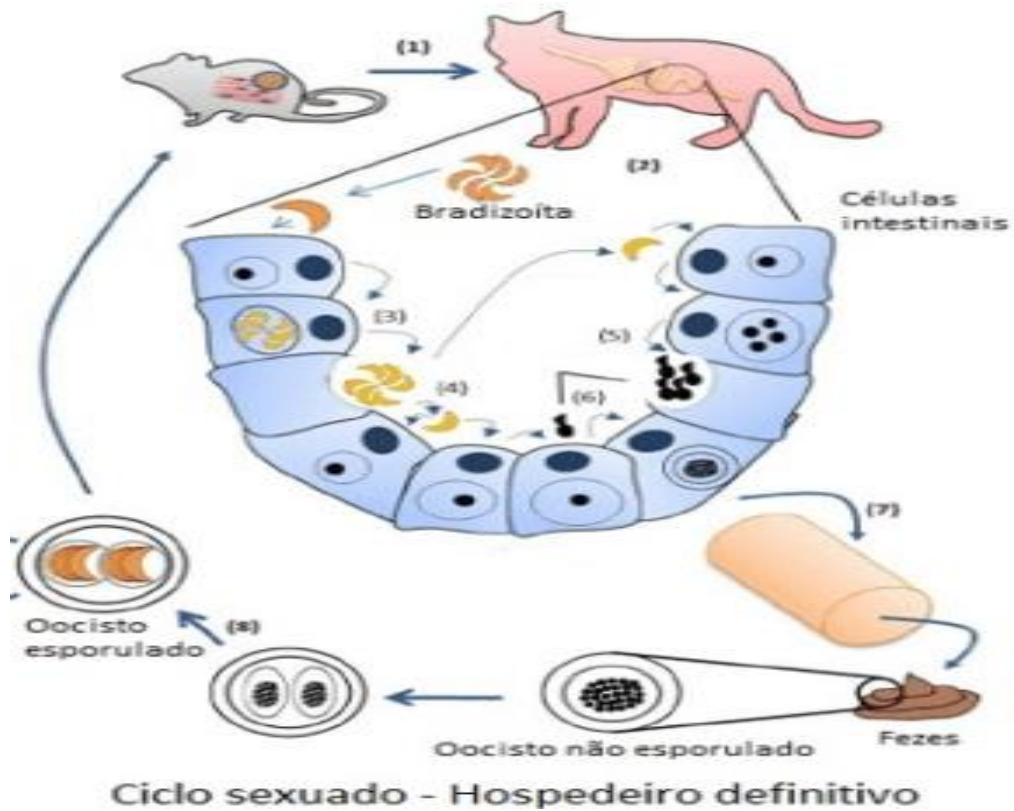
Os taquizoítas transformam-se em bradizoítas pressionados pela resposta imunológica do hospedeiro e formam os cistos teciduais que resistem à resposta imune e às drogas anti-T. gondii. Os cistos permanecem nos tecidos por longos períodos dependendo da espécie (AVELAR, 2013).

**Figura 1 - Ciclo biológico do Toxoplasma gondii.**

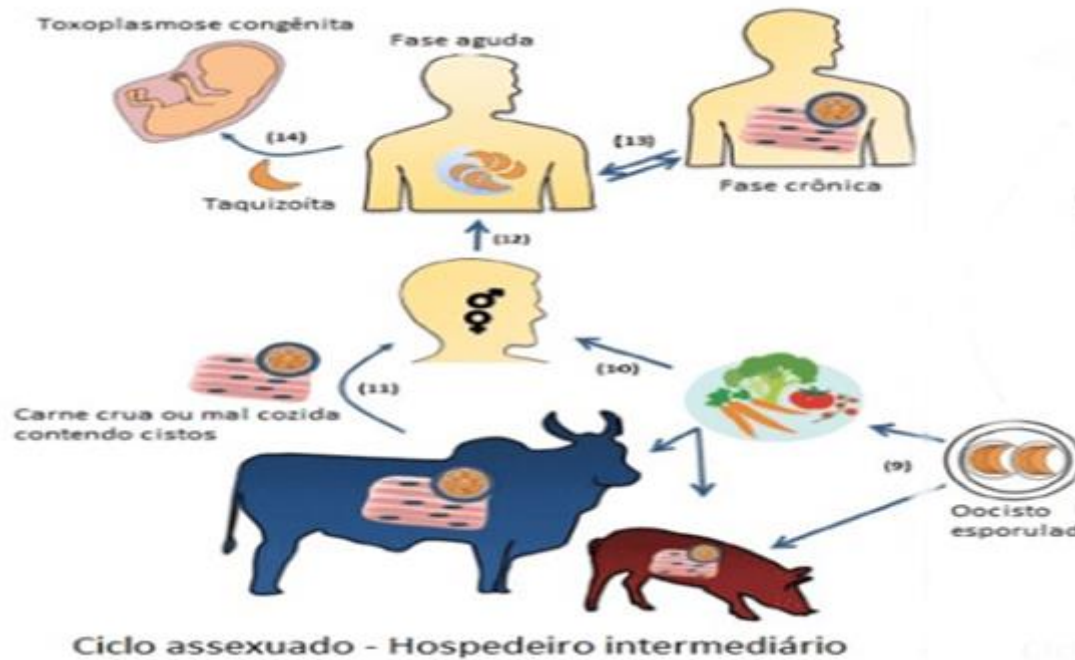


Fonte: Neves (2005).

**Figura 2 - Ciclo sexuado. Hemocentro RP.**



**Figura 3** - Ciclo assexuado, continuação do ciclo anterior. Hemocentro RP.



### Formas de Vida

Os oocistos são a forma infectante proveniente da reprodução sexuada do parasita no interior das células do epitélio intestinal dos felídeos, apresentam como esféricos medindo aproximadamente 12,5 x 11,0µm e possuem uma parede dupla resistente as condições do ambiente (KAWAZOE, 2005).

Essa forma de vida é eliminada nas fezes dos hospedeiros definitivos de forma imatura, necessitando de condições favoráveis como umidade, temperatura e oxigênio para se tornarem maduros, no seu interior possui dois esporocistos com quatro esporozoítas (KAWAZOE, 2005). Os oocistos se mantêm infectantes no ambiente por até 18 meses. Um único felino pode eliminar cerca de 100 milhões de oocistos com suas fezes, durante a fase aguda da infecção (KAWAZOE, 2005).

Os bradizoítas são encontrados no interior dos cistos teciduais, presente no organismo do hospedeiro definitivo e caracteriza a fase crônica da infecção. Sua morfologia é semelhante à dos taquizóitas, no formato de uma lua ou arco com a extremidade anterior afilada e posterior arredondada. A multiplicação dentro do cisto é lenta e o tamanho do cisto é variável, vai depender da célula parasitada e da quantidade de bradizoítas presente no seu interior, o que pode atingir até 200µm (KAWAZOE, 2005).

Os cistos teciduais são resistentes às enzimas digestivas como a pepsina e tripsina, tem alta afinidade pelo tecido nervoso e muscular, sendo encontrado com muita frequência no Sistema Nervoso Central (SNC), nos olhos e músculos cardíacos, já com uma menor frequência nas vísceras como pulmão, fígado e rins (DUBEY et al., 1998).

Os taquizoítas são encontrados na fase aguda da infecção, sendo responsável pela transmissão vertical. Sua multiplicação ocorre no interior das células do hospedeiro, onde ocorre o processo de endodiogenia, na qual duas células filhas são formadas dentro da célula mãe e serão liberadas após a ruptura. Apresentam o formato de arco com uma extremidade anterior afilada e posterior arredondada, medindo aproximadamente de 2 a 6  $\mu\text{m}$  (KAWAZOE, 2005). Essa forma de vida é sensível as condições do ambiente, sendo pouco resistente a ação do suco gástrico, variação osmótica e desidratação, os taquizoítas sobrevivem no máximo duas horas (DUBEY et al., 1998).

**Figura 4 - Formas de vida do parasito. Hemocentro RP.**



### **Manifestações clínicas**

As manifestações em pacientes imunocompetentes apresentam-se de forma benigna, sendo na maioria das vezes assintomática, ou podendo apresentar sintomas como: febre, mialgia, linfadenopatia cervical ou cervical/axial, e sensação de fadiga. Outras manifestações que podem ocorrer: polimiosite, pneumonite, miocardite, encefalite e hepatite (PRADO et al., 2011).



Em portadores de doenças imunossupressoras (leucemias, linfomas, AIDS) ou que fazem uso de drogas imunossupressoras, a doença se desenvolve de forma mais severa, podendo até ser fatal (SANTOS, 2017).

Foi descrito casos de retinocoroidite, denominação atribuída a toxoplasmose ocular, sendo uma consequência da infecção aguda, que inclui sintomas como embaçamento e diminuição do campo visual, dor, hiperemia, conjuntivite (SANTOS, 2017).

A toxoplasmose é observada também na forma de encefalites, presente em cerca de 40% dos pacientes com AIDS e dentre as manifestações apresentadas nesses pacientes estão a febre, paralisias, cefaleia, perda de coordenação muscular, convulsões, confusão mental, podendo evoluir para um quadro mais grave como o coma e posteriormente ao óbito (KAWAZOE, 2005).

### **Manifestações clínicas da toxoplasmose congênita**

A toxoplasmose congênita ocorre quando a mulher é infectada durante a gestação, e em casos de gestantes imunocomprometidas, podem apresentar a reativação da infecção adquirida antes da gestação (REMINGTON et al., 2006).

A patogenicidade da toxoplasmose gestacional depende da virulência da cepa do parasito, da resposta imune da mãe e do período gestacional em que a infecção ocorreu (DESMONTS; COUVREUR, 1974). A incidência da infecção congênita tende a ser menor nos dois primeiros trimestres de gestação, entretanto, a severidade das sequelas é mais alta, podendo levar ao aborto. Consequentemente, sequelas relativamente menos severas estão relacionadas à infecção tardia (DUNN et al., 1999).

O risco de infecção é menor no primeiro trimestre de gestação cerca de 10 a 15%, aumentando o risco no terceiro trimestre onde o índice é de 60 a 90%. Embora a forma mais severa ocorre no primeiro trimestre de gestação, podendo levar a um aborto espontâneo. No segundo trimestre os riscos ainda são altos podendo também levar a abortos ou nascimento prematuro, em que a criança pode apresentar-se normal ou com a síndrome de tríade de Sabin, caracterizada como calcificações intracranianas, retinocoroidite e hidrocefalia (REMINGTON et al., 2006).

Os aspectos clínicos variam desde alterações aparentes no nascimento com mortalidade elevada, microcefalia, crescimento intra-uterino retardado, hidrocefalia.

Assintomático no terceiro trimestre de gestação ou apresentar sequelas como retinocoroidite, comprometimento ganglionar, edema, anemia e trombocitopenia e miocardite (REMINGTON et al., 2006).

## Transmissão

A transmissão pode ocorrer de três modos, sendo eles: através da via oral pela ingestão de alimentos contaminados, pelo consumo de carnes cruas ou mal cozidas e a congênita/transplacentária. Tendo em consideração que a transmissão pode ocorrer por transfusão de sangue ou derivados, transplante de órgãos e acidentes laboratoriais com material biológico (KAWAZOE, 2005; FONSECA et al., 2016).

A transmissão oral é a forma mais comum, onde ocorre a ingestão de cistos teciduais em alimentos como carne crua ou mal cozida, ou contaminados pelos oocistos esporulados presente no solo e/ou na água (KAWAZOE, 2005).

A forma mais grave de transmissão é através da via congênita, em que a infecção ocorre pelo taquizoíta que atravessa a barreira transplacentária até o feto, sendo grave durante o primeiro trimestre de gestação, onde a mãe adquire a doença ou em casos de reativação da infecção devido a imunossupressão (DUBEY et al., 2002).

## Transmissão Vertical

Quando a gestante começa o pré-natal é solicitado que se faça a pesquisa sorológica para detectar a presença de anticorpos anti - *T. gondii*. A transmissão ao feto pode levar a diversas consequências como complicações neurológicas e até mesmo levar ao óbito. É fundamental que o diagnóstico seja feito o quanto antes for possível, para saber quando ocorreu a infecção. As mulheres com uma infecção aguda têm de 20 a 50 % de chance de transmitir a infecção para o feto, levando em consideração fatores que podem influenciar, como a quantidade de parasita transmitido, o tipo de cepa e o estado imunológico (REMINGTON et al., 2006).

Em pacientes imunocompetentes que apresentam uma gestação saudável, pode ocorrer uma baixa na imunidade que leva ao processo de reativação da toxoplasmose, evento conhecido como reagudização. Este fato em especial pode levar a morte fetal (REMINGTON et al., 2006).

Foi demonstrado em pesquisas que mulheres infectadas cronicamente pelo *T. gondii* que tiveram a reativação da infecção durante a gestação, transmitiram o parasita aos seus filhos (ANDRADE et al., 2010).

## Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se em testes sorológicos e alguns exames um pouco mais sofisticados. O diagnóstico clínico é difícil, os sinais clínicos não são específicos, podendo então ser confundido com outras doenças infecciosas, por isso é importante fazer exames laboratoriais para confirmação (DUBEY et al., 2002).

Geralmente é realizado a pesquisa de antígenos, imunohistoquímica, imunoensaio enzimático (ELISA), reação em cadeia da polimerase (PCR), sendo que nessa técnica é realizada a amplificação da sequência de DNA do parasita (KAWAZOE, 2005). Testes sorológicos como Imunofluorescência indireta (IFI), têm boa especificidade e sensibilidade, pode ser utilizado tanto na fase aguda (IgM) como na crônica (IgG) (KAWAZOE, 2005). Hemoaglutinação indireta é um excelente método de diagnóstico, de fácil execução e alta sensibilidade, mas por outro lado apresenta baixa especificidade devido a reações cruzadas com outros protozoários (KAWAZOE, 2005).

O padrão ouro para diagnóstico é através de testes sorológicos, como a pesquisa das classes de imunoglobulina IgM e IgG (PRADO et al., 2011). Os anticorpos IgM podem permanecer positivos por até 18 meses depois da infecção, nesse caso é necessário fazer outro método de diagnóstico para diferenciar a fase aguda da crônica, que pode ser feito através do teste de avides de anticorpos IgG, onde baixa avides é referente a uma infecção mais recente dentro de 3 a 4 meses, já a alta avides é uma infecção mais antiga, há mais de 4 meses (PRADO et al., 2011; MONTANO et al., 2010).

As gestantes geralmente fazem a pesquisa de IgG e IgM, e os resultados são interpretados da seguinte maneira: quando ambos estão negativos, a gestante precisa tomar cuidados maiores de prevenção, pois está suscetível a infecção; IgG positivo e IgM negativo é caracterizado como infecção passada, sem problemas para o feto, mas necessário fazer acompanhamento devido a possibilidade de reagudização; IgG e IgM positivo, é necessário o teste de avides para confirmar. Quanto ao diagnóstico da

infecção no feto, faz-se coleta do líquido amniótico, preferencialmente após a 21 semanas, onde é feito o teste de PCR (MONTANO et al., 2010).

## Tratamento

O tratamento busca diminuir sequelas para o recém-nascido, o qual é feito pela administração de espiramicina alternada ou não com ácido fólico, sulfadiazina e pirimetamina, isso vai depender do período de gestação e da infecção fetal (TABILE et al., 2015).

A espiramicina deve ser utilizada em casos onde se teve a confirmação de infecção materna, a combinação com os outros fármacos é indicada para gestantes com infecção aguda no final do segundo trimestre ou durante o terceiro trimestre. Por serem medicamentos depressores de medula, faz acompanhamento hematológico e fim de reduzir riscos de anemia, e icterícia (TABILE et al., 2015).

## Prevenção

As medidas de prevenção da toxoplasmose congênita é orientar as gestantes que não tiveram exposição ao parasito, para redobrar os cuidados. Uma boa educação sanitária deve ser levada em conta (AVELAR, 2013).

Gestantes devem evitar consumir carnes mal cozidas, lavar bem as mãos ao manipular carnes, lavar bem frutas e legumes, consumir água filtrada, utilizar luvas ao manipular solo ou matérias contaminados com fezes de gatos. Todas essas medidas devem ser lembradas durante toda a gestação, devido à falta de conhecimento sobre a toxoplasmose, falta muita informação, e ainda encontra-se muitos locais em que as gestantes não recebem o acompanhamento sorológico periodicamente, isso já deveria ser introduzido em todo o pré-natal para detecções precoce, mas ainda a saúde é falha. E tratamento precoce diminui os riscos e problemas futuros ao feto (AVELAR, 2013).

## Epidemiologia

Cerca de 50 a 90% da população mundial apresenta anticorpos contra *T. gondii*, 80 a 90% das infecções são assintomáticas, e é a principal causa de

mortalidade em crianças infectadas congenitamente e em pacientes imunocomprometidos, incluindo pacientes infectados pelo vírus do HIV. Diversos estudos demonstraram os seguintes resultados em relação a gestantes infectadas pelo parasita: Rio Grande do Sul 74,5%; Paraná 67%; Mato Grosso do Sul 91,4% (AVELAR, 2013).

No Brasil cerca de 75 % das mulheres estão infectadas em idade fértil, 60 mil novos casos ao ano, e a infecção congênita ocorre em 2 recém-nascidos vivos por 100 nascimentos. Na região sul do Brasil, a prevalência de soropositividade para IgG foi de 54,3% (TABILE et al., 2015).

### **Patologias associadas a infecção congênita**

A patogenicidade vai depender do trimestre gestacional, no primeiro trimestre normalmente ocorre morte fetal, já no segundo e terceiro trimestre pode ocorrer prematuridade e ocasionar a tetrade de Sabin, caracterizada pela microcefalia, retinocoroidite, calcificações cerebrais e deficiência mental (SABIN, 1942). O feto ainda pode apresentar hidrocefalia em 50% dos casos, destruição acentuada da retina, retinocoroidite em 90% dos casos, calcificações cerebrais em 69% e retardo mental em 60% dos casos (AVELAR, 2013).

## **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A toxoplasmose é uma doença parasitária que causa grandes problemas, principalmente para o feto durante a gestação, desde sua descoberta em 1908, são feitos estudos para um melhor conhecimento sobre o parasita, bem como para melhorar o tratamento, sofisticar métodos de diagnósticos e prevenção. Contudo grande parte da população não tem conhecimento do que seja toxoplasmose e dos problemas que a mesma pode causar, a falta de informação ainda é grande e os sistemas de saúde ainda são falhos em divulgação da doença principalmente durante o pré-natal.

## REFERÊNCIAS

ACHA, P. N.; SZYFRES, B. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales: Parasitosis**. 3. ed. v 3. Washington: OPS, 2003, p. 88-99.

AMENDOEIRA, M. R. R.; COURA, L. F. C. Uma breve revisão sobre toxoplasmose na gestação. **Revista Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 20, n. 1, p. 113-119, 2010.

ANDRADE, G. M.; SANTOS, D. V.; CARELLOS E. V.; ROMANELLI, R. M.; VITOR R. W.; CARNEIRO, A. C.; JANUARIO, J. N. 2010. **Congenital toxoplasmosis from a chronically infected woman with reactivation of retinochorioiditis during pregnancy**. J Pediatr. Rio de Janeiro. Rev. Soc Bras Ped. 86 (1): 85-88.

AVELAR, J. B. **Toxoplasmose crônica em gestantes. Avaliação da prevalência, fatores de risco e acompanhamento de um grupo de recém-nascidos em Goiânia**. Mar. 2013. Tese de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública) - Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2013.

BRANCO, B. H. M.; ARAUJO, S. M.; FALAVIGNA, A. L. Prevenção primária da toxoplasmose: conhecimento e atitudes de profissionais de saúde e gestantes do serviço público de Maringá, estado do Paraná. **Revista Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 22, n. 4, p. 185-190, 2012.

CORRÊA, W. M.; CORRÊA, C. N. M. **Enfermidades Infecciosas dos Mamíferos Domésticos**. 2ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1992. p. 757-766.

DESMONTS, G.; COUVREUR, J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. **The New England Journal of Medicine**, v. 290, p. 1110-1116, 1974.

DUBEY, J. P.; BEATTIE, C.P. **Toxoplasmosis of Animals and Man**. Boca Raton: CRC Press; 1988.

DUBEY, J. P.; GAMBLE, H. R.; HILL, D.; SREEKUMAR, C.; ROMAND. S.; THUILLIEZ, P. **High prevalence of viable Toxoplasma gondii infection in market weight pigs from a farm in Massachusetts**. The Journal of Parasitology. v. 88, p. 1234-1238, 2002a.

DUBEY, J. P.; NAVARRO, I. T.; SREEKUMAR, C.; DAHL, E.; FREIRE, R. L.; KAWABATA, H. H.; VIANNA, M. C.; KWOK, O. C.; SHEN, S. K.; THULLIEZ, P.; LEHMANN, T. **Toxoplasma gondii infections in cats from Paraná, Brazil: seroprevalence, tissue distribution, and biologic and genetic characterization of isolates**. The Journal of Parasitology. v. 90, p. 721-726, 2004.

DUBEY, J. P. **Toxoplasmosis of animals and humans**. 2 Ed. Boca Raton: CRC Press, 2010.

DERONI, F; PELLOUS, H. **Prevention of Toxoplasmosis in Transplant Patients.** Clin Microbiol Infect 14: 1089-1101, 2008.

DUNN, D.; WALLON, M.; PEYRON, F.; PETERSEN, E.; PECKHAM, C.; GILBERT, R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. **Lancet.** 1999;353(9167):1829-33.

EMELIA, O; RAHANA, A, R, MOHAMAD F. A; CHENG, H. S; NURSYAIRAH, M. S; FATINAH, A. S; AZMAWATI, M. N; SIT, N. A. M; AISHAN, M. Y. **IgG avidity assay: A tool for excluding acute toxoplasmosis in prolonged IgM titer sera from pregnant women.** Trop Biomed 31: 633-640, 2014.

FRENKEL, J. K. **Toxoplasmosis. Mechanisms of infection, laboratory diagnosis and management.** Current Topics in Pathology, v. 54, p. 28–75. 1971.

FONSECA, Z. C.; RODRIGUES, I. M. X.; CRUZ, N.; CASTRO, A. M.; AVELINO, M. M. **Importância do teste de avidéz IGG na toxoplasmose congênita.** Revista de Patologia Tropical, Goiânia, V. 45, p. 42-54, jan.-mar. 2016.

GELAYE, W; KEBEDE, T.; HAILU, A. **High prevalence of anti-toxoplasma antibodies and absence of Toxoplasma gondii infection risk factors among pregnant women attending routine antenatal care in two Hospitals of Addis Ababa, Ethiopia.** Int J Infect Dis 34: 41-45, 2015.

JONES, J. L; DARGELAS, V.; ROBERTS, J.; PRESS, C.; REMINGTON, J. S.; MONTOYA, J. G. **Risk factors for Toxoplasma gondii infection in the United States.** Clin Infect Dis 49: 878-884, 2009.

JUNIOR, V. G. S.; FILHO, E. A. F.; 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.** Revista Scientia Medica, Porto Alegre, v. 20, n. 1, p. 45-50, 2010.

KASPER, L.H; BUZONI-GATEL, D. **Innate Immunity in Toxoplasma gondii Infection.** In: WEISS, L. M.; KIM, K. Toxoplasma gondii. [s.n.]: Elsevier, 2007. p. 593-607

LAGO, E. G.; NETO, E. C.; MELAMED, J.; RUCKS, A. P.; PRESOTTO, C.; COELHO, J. C.; PARISE, C.; VARGAS, P. R.; GOLDBECK, A. S.; FIORI, R. M. Congenital toxoplasmosis: late pregnancy infections detected by neonatal screening and maternal serological testing at delivery. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 21, p. 525-531, 2007.

MONTANO, P. Y. et al. **Contato com gatos: um fator de risco para a toxoplasmose congênita?** Clínica Veterinária, n. 86, p. 78-84, 2010.

MONTEIRO, S. R. D. **Toxoplasmose – fontes de infecção e contaminação dos alimentos – revisão.** 2009. Monografia (Título de especialização em Higiene e Inspeção de Produtos de Origem Animal) -Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA). Recife, 2009.

NEVES, D. P. **Parasitologia Dinâmica**. Capítulo 25. pág. 177, 188. São Paulo: Editora Atheneu, 2003.

NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARD, P. M.; VITOR, R. W. A. **Parasitologia humana**. 11. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005.

NICOLLE, C.; MANCEAUX, L. Sur un protozoaire nouveau du gondii. **Comptes Rendus de L'Academie des Science**. v. 147, p. 763-766, 1909.

NÓBREGA, O. T.; KARNIKOWSKI, M. G. O.; An estimation of the frequency of gestational toxoplasmosis in the Brazilian Federal District. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2005;38(4):358-60.

PRADO, A. A. F. et al. **Toxoplasmose: o que o profissional da saúde deve saber**. ENCICLOPEDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer, Goiania, v.7, p.1-26, maio. 2011.

REMINGTON, J. S.; LIESENFELD, O.; MONTOYA, J. G.; KINNEY, S.; PRESS, C.; **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: 1248-53, 2001.

REMINGTON J. S.; MCLEOD, R.; THULLIEZ, P. et al. **Toxoplasmosis**. In: Remington JS & Klein JO, editors. **Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant**. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; p.974-1105, 2006.

REMINGTON, J. S.; MCLEOD, R.; WILSON, C. B.; DESMONTS, G. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 7th ed. **Philadelphia: Elsevier**, 2011. p. 918-1041.

ROBERTS, A.; HEDMAN, K.; LUYASU, V. **Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with Toxoplasma gondii**. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 20: 467-474, 2001.

SABIN, A. B. **Toxoplasmosis: recently recognized disease**. **Advances in Pediatrics**, v. 1, p. 1-54. 1942.

SANTOS, M. R. P.; AZAMBUJA, I. L. B.; OZANIK, S. R. A.; CAPUCCI, A. P. **TOXOPLASMOSE: Revisão de Literatura**. Revista Conexão Eletrônica, Três Lagoas, MS, v. 14, p.348-355, 2017.

SILVA, F. W. S. et al. TOXOPLASMOSE: UMA REVISÃO. **Revista Ciência Animal**, Ceará, v.16, p. 71-77, set. 2006.

TABILE, P. M. et al. Toxoplasmose Gestacional: uma revisão da literatura. **Revista Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, V. 5, N. 3, p. 1-5, Jul/Set, 2015.



## ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA: ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

Karolina Aparecida Matunaga<sup>1</sup>

Anelise Franciosi<sup>2</sup>

### RESUMO

A esquistossomose mansônica é uma doença parasitária infecciosa causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni* onde no Brasil acomete cerca de 2,5 a 6 milhões de pessoas e estima-se que 26 milhões de pessoas estão expostas a doença. O parasito tem o ciclo de vida heteróxico e tem o homem como hospedeiro definitivo e os moluscos como intermediários. A sua transmissão ocorre pela presença de caramujos do gênero *Biomphalaria* em regiões onde há coleções de água doce como rios e lagos. O objetivo do presente trabalho foi estudar os principais aspectos da esquistossomose mansônica, caracterizando a infecção e abordando as principais formas de diagnóstico e terapêutica. Foi realizado um levantamento bibliográfico por meio de materiais obtidos através de pesquisas em dados eletrônicos, textos e artigos especializados na área. Dentre os achados clínicos da parasitose, a esquistossomose pode ser dividida em assintomáticos, aguda e crônica, e o órgão mais afetado é o fígado. O método diagnóstico mais utilizado em áreas endêmicas é o parasitológico de fezes, mas podem ser realizados outros tipos de exames como o de imagem, biópsia, Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e testes imunológicos. O tratamento é principalmente realizado com praziquantel. A principal forma de minimizar a problematização da doença é sua profilaxia. Desta forma, fica evidente a necessidade de educação em saúde direcionada como também pesquisas e estudos, como a vacina Sm14 sendo a melhor forma de prevenção da doença.

**Palavras-chave:** esquistossomose; doença parasitária; *Schistosoma mansoni*.

### ABSTRACT

Schistosomiasis mansoni is an infectious parasitic disease caused by *Schistosoma mansoni* trematode where in Brazil it affects around 2.5 to 6 million people and estimates that 26 million people are exposed to disease. The parasite has the heterodox life cycle and has the man as definitive host and molluscs as intermediate hosts. Its transmission occurs by the presence of snails of *Biomphalaria* genus in regions where there are rivers and lakes. The objective of the present study was to study the main aspects of schistosomiasis mansoni, characterizing the infection and addressing the main forms of diagnosis and therapeutics for affected patients. A bibliographical survey was carried out through electronic data searches, texts and specialized articles in the area. Among the clinical manifestation of parasitosis, schistosomiasis can be found into asymptomatic, acute and chronic phase, with the liver as the organ most affected. The most commonly used diagnostic method in endemic areas is the coproparasitological test, but other types of exams such as

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, Paraná.

<sup>2</sup> Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, Paraná.

imaging, biopsy, polymerase chain reaction (PCR) and immunological tests may be performed. Treatment is performed primarily with praziquantel. The main way to minimize the problem of the disease is its prophylaxis. Thus, it is evident the need for targeted health education as well as research and studies, such as the Sm14 vaccine being the best way to prevent the disease.

**Keywords:** schistosomiasis; parasitic disease; *Schistosoma mansoni*.

## INTRODUÇÃO

A esquistossomose no Brasil acomete cerca de 2,5 a 6 milhões de pessoas e estima-se que há 26 milhões de pessoas expostas a doença. Vários estados do Nordeste são endêmicos para esta parasitose, mas acomete outras regiões sendo bem disseminada, é um problema de saúde pública e é uma das doenças parasitárias de maior preocupação de órgãos públicos tendo altas taxas de morbidade e mortalidade. A doença esta intimamente ligada com as precárias condições de higiene e falta de recursos sanitários. A ausência de dados precisos da sua prevalência indica necessidade de gerar estudo e conhecimento de seu controle (MELO; SANTOS, 2011; MONTEIRO, 2017). A esquistossomose mansônica é uma doença parasitária infecciosa causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni* (AGUIAR; BARBOSA; PORDEUS et al., 2008).

A sua transmissão ocorre através de caramujos do gênero *Biomphalaria*, do qual no Brasil as três espécies de importância médica envolvidas na transmissão da doença são: *Biomphalaria glabrata*, *Biomphalaria tenagophila* e *Biomphalaria straminea*. (APPEL; SERAPIAO; SERAPIAO et. al., 2009; MONTEIRO, 2017). Os moluscos são encontrados em regiões onde há coleções de água doce, como por exemplo, rios e lagos (AGUIAR; BARBOSA; PORDEUS et al., 2008).

Dentre os achados clínicos da parasitose, a esquistossomose pode ser assintomático, aguda ou crônica. Quando há penetração das cercárias na pele pode ocorrer intensidades variadas, desde um quadro assintomático até o surgimento de dermatite cercariana, que é caracterizado por um prurido transitório e exantema papular, podendo persistir até cinco dias após a infecção (AGUIAR; BARBOSA; PORDEUS et al., 2008).

A fase aguda caracteriza-se por febre de Katayama que ocorre depois de 3 a 7 semanas após a infecção, pode-se encontrar como manifestação clínica febre,

cefaleia, dor abdominal, e com menor frequência pode também surgir diarreia, náuseas, vômitos e tosse seca. A fase crônica inicia-se 6 meses após a infecção, podendo ter evolução por vários anos (AGUIAR; BARBOSA; PORDEUS et al., 2008).

Diante do presente exposto, o objetivo deste trabalho é estudar os principais aspectos da Esquistossomose mansônica no Brasil caracterizando a infecção pelo *Schistosoma mansoni* e abordando as principais formas de diagnóstico e terapêutica para estes pacientes.

## **METODOLOGIA**

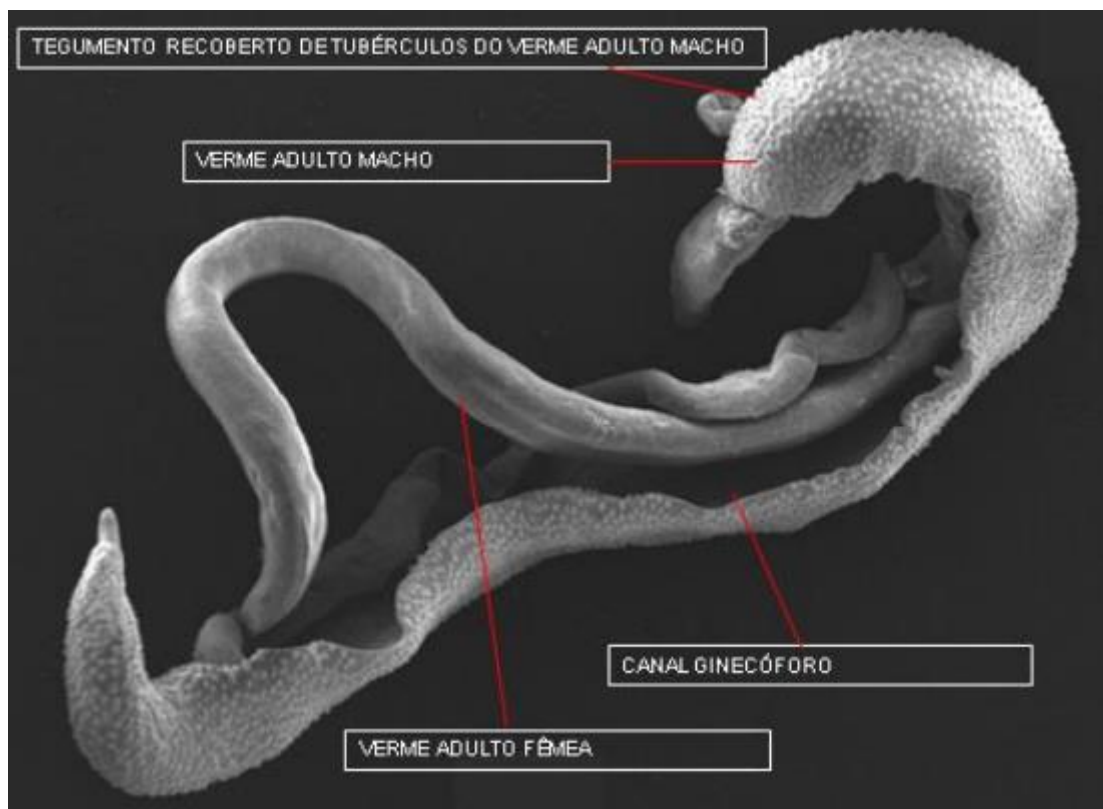
Este trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão bibliográfica integrativa sobre a Esquistossomose mansônica.

Para a realização do presente trabalho foram utilizados materiais obtidos através de pesquisa em dados eletrônicos, textos e artigos especializados na área, dos últimos 10 anos.

## **CARACTERIZAÇÃO DO PARASITA E CICLO BIOLÓGICO:**

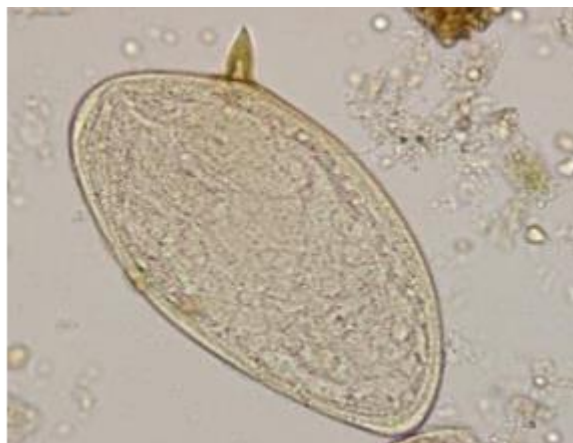
O *Schistosoma mansoni* pertence ao filo Platyhelminthes, classe Trematoda, família Schistomatidae e gênero *Schistosoma*, sendo um parasito com diferentes formas de vida, sendo elas: helmintos adultos machos e fêmeas (Figura 1), ovos (Figura 2), miracídios, esporocistos, cercárias e esquistossômulos. Seu ciclo de vida é heterógeno onde o parasita tem o homem como hospedeiro definitivo e os moluscos como intermediários (VIEIRA JUNIOR, 2013; PIMENTA, 2014).

**Figura 1** – Casal de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.



Fonte: Pimenta (2014)

**Figura 2** – Ovo de *Schistosoma mansoni*.



Fonte: Costa (2017).

O ciclo biológico do parasito é complexo (Figura 3), composto por duas fases parasitárias, uma no hospedeiro definitivo e outra no intermediário (VIEIRA JUNIOR, 2013).

O hospedeiro definitivo libera ovos do parasita nas fezes contaminando a água dos rios e lagos, então quando os ovos maduros entram em contato com a água ocorre

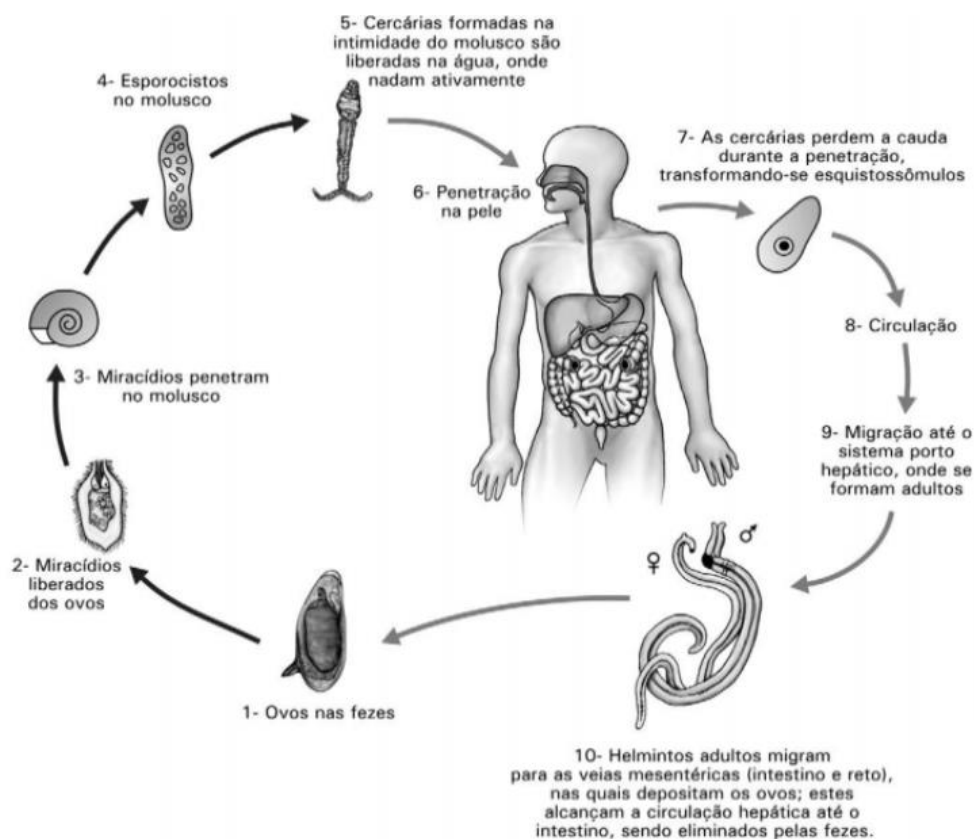
à ruptura do ovo e eclosão do miracídio, esta forma larval procura o hospedeiro intermediário no qual se instala e se desenvolve passando pelo estágio de esporocistos e ao final do desenvolvimento é liberada pelo caramujo infectado sob a forma cercaria ao meio aquático depois de 4 a 6 semanas e ficam livres na água até 72 horas sendo a forma infectante para o hospedeiro definitivo (VIEIRA JUNIOR, 2013; PIMENTA, 2014; ARAÚJO, 2016; MONTEIRO 2017).

Quando o hospedeiro definitivo entra em contato com o local contaminado, a cercaria penetra ativamente através da epiderme, isso faz com que a cercária perca sua cauda e sofra alterações dando origem aos esquistossômulos (VIEIRA JUNIOR, 2013).

Os esquistossômulos permanecem cerca de 3 dias na pele e em seguida migram para os vasos sanguíneos, uma vez na circulação, chegam aos órgãos como coração, pulmão e em seguida ao fígado onde completam sua diferenciação sexual em torno de 28 dias após a infecção e se acasalam e migram para veias mesentéricas inferiores do sistema porta-hepático (VIEIRA JUNIOR, 2013; PIMENTA, 2014; ARAÚJO, 2016; MONTEIRO 2017).

Nesse local as fêmeas iniciam a postura de ovos em torno de 35 dias após a infecção e podem eliminar em torno de 300 ovos por dia. Parte dos ovos ficam retidos nos tecidos e outra parte é liberada nas fezes do hospedeiro definitivo (VIEIRA JUNIOR, 2013; PIMENTA, 2014; ARAÚJO, 2016; MONTEIRO 2017).

**Figura 3** – Ciclo de vida do *Schistosoma mansoni*.



Fonte: Costa, Gomes e Junior et al. (2011).

## PATOGENIA DA ESQUISTOSSOMOSE

A patogenia da esquistossomose depende de fatores como a idade, estado nutricional e imunidade do hospedeiro, bem como, a cepa do parasito e sua carga parasitária (PEREIRA, 2013). O curso da doença e os sintomas clínicos tem correlação com as fases de desenvolvimento do parasito, onde podemos encontrar as fases assintomática, aguda e crônica (AGUIAR; BARBOSA; PORDEUS et. al., 2008).

A fase aguda assintomática, geralmente no primeiro contato com o parasito, pode passar despercebida ou ser confundida com outras doenças, porém, pode ser detectada por exames laboratoriais de rotina, através dos quais pode se detectar pela eosinofilia e ovos viáveis do parasito nas fezes (AGUIAR; BARBOSA; PORDEUS et al., 2008; PEREIRA, 2013).

A fase aguda sintomática da esquistossomose é caracterizada por dermatite cercariana, provocada pela penetração das cercarias na pele ocorrendo hipersensibilidade mediada por IgE, determinada por edema, prurido transitório e

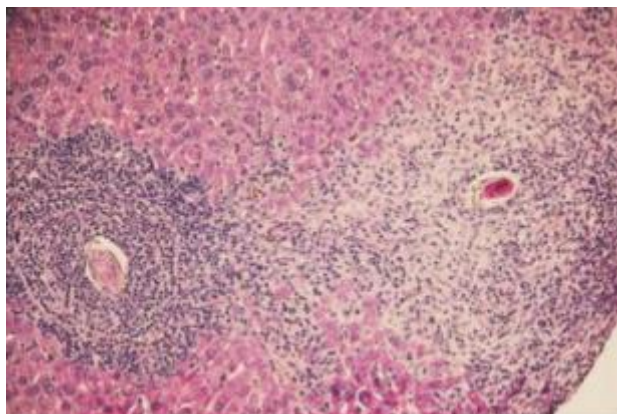
exantema papular e se manifesta dentro de horas após a exposição e persistindo durante vários dias (PEREIRA, 2013). Em seguida, a migração dos esquistossômulos pelo sistema sanguíneo, dentro de algumas semanas pode causar uma reação de hipersensibilidade sistêmica que se caracteriza pelo aparecimento de febre, denominada febre de Katayama (GRYSEELS, 2012; GOMES, 2015).

As manifestações clínicas desse quadro são fadiga, fraqueza, mialgia, mal-estar, cefaleia, tosse e eosinofilia entre 14 a 84 dias após a exposição (PEREIRA, 2013). Em alguns casos pode ocorrer hiper-reatividade brônquica, pela migração dos esquistossômulos através dos capilares pulmonares e manifestação intestinal, que pode se caracterizar por diarreia, náuseas, vômitos e cólicas, podendo ser encontrado ao exame físico hepatoesplenomegalia (BARSOUIM; EL-BAZ; ESMAT, 2013; GOMES, 2015).

A fase aguda é comum entre os indivíduos expostos pela primeira vez ao parasito, mas é raro entre as populações endêmicas e a eosinofilia elevada é sugestiva, quando associada a dados epidemiológicos (GOMES, 2015).

Na fase crônica da esquistossomose, a partir dos seis meses após a infecção, a manifestação clínica pode ser variada. A patologia se desenvolve nos locais de máxima acumulação de ovos, comumente em intestino e fígado. Porém, ovos e vermes adultos do parasito podem ser encontrados em qualquer órgão ou tecidos. Por este motivo, o sistema imune tem como principal resposta a formação de granulomas (Figura 4), causando o aprisionamento do ovo pela inflamação. O aprisionamento dos ovos resulta em fibrose do tecido, sendo a principal causa da patogenia da esquistossomose (AGUIAR; BARBOSA; PORDEUS et al., 2008; PEREIRA, 2013; GOMES, 2015).

**Figura 4** – Granuloma induzido por ovos de *S. mansoni* no fígado de um camundongo infectado.



Fonte: Costa (2017).

A esquistossomose intestinal crônica é caracterizada por uma dor intermitente e um desconforto abdominal, perda de apetite e diarreia. Estes sintomas são causados pela resposta granulomatosa aos ovos presentes na mucosa intestinal levando a hemorragia e diarreia mucosanguinolenta (PEREIRA, 2013).

A esquistossomose hepatointestinal crônica é a fase onde o fígado é o principal órgão afetado pelo parasito, pois ocorre oviposição feita pela fêmea nas veias mesentéricas e os ovos são transportados pela circulação sanguínea até o fígado, onde ocorre a interrupção da circulação local (AGUIAR; BARBOSA; PORDEUS et al., 2008; ALECRIM; BARRETO; DINIZ et al., 2017).

Os granulomas disseminados causam fibrose periportal, o que leva à obstrução dos ramos intra-hepáticos, sendo característico da doença, apresentando fígado palpável e endurecido, tonturas, tenesmos, desconforto abdominal e diarreia mucosanguinolenta. A obstrução dos ramos intra-hepáticos resulta em hipertensão portal, hepatomegalia, esplenomegalia, ascite e formação e ruptura de varizes esofágicas (AGUIAR; BARBOSA; PORDEUS et al., 2008; PEREIRA, 2013; ALECRIM; BARRETO; DINIZ et al., 2017).

Na esquistossomose hepatoesplênica as manifestações clínicas apresentam sinais e sintomas gerais inespecíficos como dores abdominais, alteração da função intestinal e desconforto no hipocôndrio esquerdo. Presença de hipertensão portal, levando a esplenomegalia e ao aparecimento de varizes no esôfago (GOMES, 2015). A progressão da forma hepatoesplênica crônica leva de 5 a 15 anos, podendo



apresentar hemorragia digestiva com presença de hematêmese e ou melena e diminuição do estado funcional do fígado (PEREIRA, 2013).

A forma neurológica é caracterizada por alojamento dos ovos no sistema nervoso central, geralmente na medula, podendo acometer também o encéfalo. Como quadro clínico ocorrem alterações nos reflexos, dores lombares que se irradiam para os membros inferiores, podendo evoluir para paraplegia (APPEL; SERAPIAO; SERAPIAO et al., 2009; COSTA; GOMES; JUNIOR et al., 2011; COSTA, 2017).

## **MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DA ESQUISTOSSOMOSE:**

O diagnóstico clínico da esquistossomose é difícil podendo ter semelhanças com outros tipos de patologias. A anamnese adequada é necessária para orientar a suspeita diagnóstica, identificando pacientes com origens de áreas endêmicas ou visitantes de locais conhecidos como endêmicos (PIMENTA, 2014; COSTA, 2017).

A confirmação do diagnóstico clínico pode ser feito através de exames laboratoriais, podendo ser divididos em métodos diagnósticos diretos ou indiretos (GOMES, 2015).

Os métodos diretos visam detectar o parasito ou suas partes como ovos e substâncias antigênicas ou fragmentos moleculares, destacando o exame parasitológico de fezes, biópsia retal e hepática, PCR, exames de imagem como ultrassonografia do abdômen e radiografia do tórax. Os métodos indiretos dependem de marcadores clínicos, bioquímicos ou imunológicos associados à infecção dentre os quais se destacam os testes imunológicos como a imunofluorescência e ensaios imunoenzimáticos (PIMENTA, 2014; GOMES, 2015).

No exame parasitológico de fezes, o método Kato-Katz é o exame mais utilizado em áreas endêmicas, detectando os ovos do parasito em quantificação por grama de fezes. Sendo quantitativo e prático, o método apresenta alta especificidade, equipamentos simples e baixo custo. Porém, se há baixa carga parasitária, esse método apresenta baixa efetividade na detecção (COSTA; GOMES; JUNIOR et al., 2012; PIMENTA, 2014; GOMES, 2015).

A biópsia da mucosa retal não é indicada na rotina, mas é útil em casos suspeitos e na presença de exame parasitológico de fezes negativo. Entretanto, a biópsia hepática é útil para diagnóstico diferencial com outras hepatopatias associadas (COSTA, 2017).

A PCR é uma técnica de amplificação extremamente sensível, podendo detectar uma pequena quantidade de DNA em uma amostra de fezes, com sensibilidade de 96.7% e especificidade de 88%. Apesar de o diagnóstico molecular exiba melhores resultados, a PCR não é indicada para uso de rotina pelo seu alto custo e por exigir complexa infraestrutura laboratorial. Indicada em áreas de baixa prevalência, em pacientes com baixa carga parasitária e no controle de cura da esquistossomose, onde é preciso alta sensibilidade e especificidade (VIEIRA JUNIOR, 2013; PIMENTA, 2014).

A investigação por imagem é importante para o processo diagnóstico da esquistossomose, no qual detectam lesões presentes principalmente no fígado e no sistema porta-hepático. O método de ultrassonografia nos casos da forma hepatoesplênica avalia o calibre dos vasos portais, aspectos do fígado e baço, e a presença de fibrose periportal (ALECRIM; BARRETO; DINIZ et al., 2017). Possui baixo custo, facilidade de realização e não é invasivo. A fibrose pode também ser visualizada através de tomografia computadorizada e ressonância magnética. A Ressonância Magnética é especialmente importante nos casos da forma neurológica e na avaliação pulmonar pode ser utilizada radiografia de tórax (ALECRIM; BARRETO; DINIZ et al., 2017; COSTA, 2017).

Os métodos imunológicos são pouco utilizados na rotina, indicado em casos de baixa carga parasitária e locais de baixa prevalência. O método de ELISA (ensaio imunossorvente ligado à enzima) se baseia em reações antígeno-anticorpo detectáveis através de reações enzimáticas (GOMES, 2015). Apresenta sensibilidade e especificidade de 98%, possibilita automação, reprodutibilidade, obtenção rápida dos resultados e baixo custo. Tem mostrado ser uma técnica mais adaptada para aplicação em estudos populacionais (PIMENTA, 2014; GOMES, 2015).

A RIFI baseia-se na ligação de imunoglobulinas, do paciente, na superfície das formas evolutivas parasitárias e na ligação posterior de antiimunoglobulinas humanas marcadas com fluoresceína. O teste de imunofluorescência para a detecção de anticorpos contra *S. mansoni* possui sensibilidade de 95,6% para as fases aguda e crônica. Contudo, este método possui especificidade em torno de 50%. A necessidade de microscópio de fluorescência limita o uso dessa técnica em áreas com pouca infraestrutura. (PIMENTA, 2014; GOMES, 2015).

## TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE

A importância do tratamento da esquistossomose mansônica consiste em reduzir a carga parasitária, impedir a evolução da doença para as formas mais graves e curar a patologia. Assim, minimizando a produção e a eliminação dos ovos como uma forma de prevenção primária da transmissão da doença (ARAÚJO, 2010; COSTA; GOMES; JUNIOR et al., 2012; PIMENTA, 2014).

O tratamento da parasitose é realizado com praziquantel sendo a droga de primeira escolha por apresentar eficácia em todos os estágios da doença, ativo em dose única por administração oral e possui um baixo custo. Apresenta cura entre 75% a 95% dos casos, diminuindo a carga parasitária e a produção de ovos do *Schistosoma mansoni* (COSTA, GOMES; JUNIOR et al., 2012; COSTA, 2017).

Alguns efeitos colaterais do fármaco podem ocorrer como dores de cabeça, tontura, náusea, vômito, desconforto abdominal e diarreia. A frequência e intensidade dos efeitos colaterais estão correlacionadas com a intensidade da infecção (ARAÚJO, 2010). A alternativa a esse fármaco é a oxamniquina (COSTA, 2017). Porém, no tratamento das diferentes manifestações clínicas são necessárias medicações auxiliares. (COSTA, 2017).

O controle da transmissão da esquistossomose mansônica é importante para erradicar a doença impedindo que o ciclo evolutivo do parasito ocorra. O controle dos portadores da doença é a medida mais direta e imediata, diminuindo a carga parasitária do hospedeiro definitivo e assim, diminuindo a eliminação de ovos nas fezes (ARAÚJO, 2010). O controle dos hospedeiros intermediários, redução da contaminação da água, educação em saúde direcionada, controle da morbidade através da quimioterapia são medidas importantes para a diminuição da transmissão da parasitose (COSTA; GOMES; JUNIOR, 2012).

O desenvolvimento da vacina contra o parasito cria novas perspectivas, pois seria de grande importância no controle da endemia, sendo a melhor forma de prevenção contra a esquistossomose (GOMES, 2015). Desenvolvida pelo Instituto Oswaldo Cruz (IOC/FIOCRUZ), recebe o nome Sm14, capaz de estimular a produção de anticorpos. O Sm14 é uma proteína utilizada nos processos de sobrevivência do *Schistosoma mansoni* (SANTOS, 2012; BALDI; SANTOS, 2015). Uma vacina ideal contra a esquistossomose mansônica deveria ser administrada por via oral em dose

única, possuir baixo custo, proteção com longa duração, não causar efeitos tóxicos ou patológicos e não agravar infecções já existentes (BALDI; SANTOS, 2015).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil a esquistossomose mansônica é uma doença parasitária com um número elevado de casos. Alguns pacientes são frequentemente assintomáticos ou apresentam sintomas leves, tornado o diagnóstico clínico difícil. Assim, os exames laboratoriais e a avaliação clínica são essenciais para o diagnóstico definitivo da doença. Como também, a terapêutica, sendo importante para impedir que as formas mais graves da doença ocorram. O método Kato-Katz é o diagnóstico mais utilizado por ser quantitativo, prático e possuir baixo custo, e a droga de primeira escolha é o praziquantel.

A principal forma de minimizar a problematização da doença é sua profilaxia e controle. Desta forma, fica evidente a necessidade de educação em saúde direcionada e a capacitação de toda equipe de saúde para o diagnóstico e tratamento da doença, além de pesquisas como a vacina Sm14 sendo a melhor forma de prevenção da doença.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, Lucilene Rafael; BARBOSA, Constança Simões; PORDEUS, Luciana Cavalcanti; QUININO, Louisiana Regadas de Macedo. A ocorrência das formas aguda e crônica da esquistossomose mansônica no Brasil no período de 1997 a 2006: uma revisão de literatura. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 17, n. 3, p. 163-175, set. 2008.

ALECRIM, Vinicius Martins; BARRETO, Ana Virgínia Matos Sá; DINIZ, George Tadeu Nunes; DOMINGUES, Ana Lúcia Coutinho; LOPES, Edmundo Pessoa; MARTINS, João Roberto Maciel; MEDEIROS, Tibério Batista; MONTENEGRO, Sílvia Maria Lucelena; MORAIS; Clarice Neuenschwander Lins; NADER, Helena Bonciani. New index for the diagnosis of liver fibrosis in Schistosomiasis mansoni. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v.54, n.1, p. 51-56, Mar. 2017.

APPEL, Hamilton; SERAPIAO, Maria; SERAPIAO, Carlos; KISS, André. Diagnóstico intraoperatório de esquistossomose mansônica cerebelar pseudotumoral. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 1, p.69-73, Fev. 2009.

ARAÚJO, Matheus Pereira de. Aspectos histopatológicos e imunológicos do desenvolvimento do granuloma esquistossomótico na coinfeção por *Schistosoma mansoni* E *Paracoccidioides brasilienses* em um modelo murinho. 2016. 70 f. **Dissertação** (Mestrado em Biociências Aplicada à Saúde) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2016.

ARAÚJO, Neusa. Associação de fármacos na terapêutica experimental da esquistossomose mansoni. 2010. 144f. **Tese** (Doutorado em Ciências da Saúde) - Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2010.

BALDI, Jenifer; SANTOS, Lucimar Teixeira. Avanços no desenvolvimento de vacinas contra esquistossomose. 2015. 44f. **Monografia** (Trabalho de Conclusão de Curso) Curso de Biomedicina - Faculdade de Americana, Americana, 2015.

BARSOUM, Rashad; EL-BAZ, Tamer; ESMAT, Gamal. Human Schistosomiasis: Clinical Perspective: Review. **Journal of Advanced Research**, v. 4, n. 5, p. 433–444, 2013.

COSTA, Anielle de Pina; GOMES, Andreia Patrícia; JUNIOR, Fernando Correa de Faria; SANTANA, Luiz Alberto; SOUZA, Felipe Pereira Carlos; VITORINO, Rodrigo Roger. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 9, n. 4, p. 300-307, 2011.

COSTA, Anielle de Pina; GOMES, Andrea Patrícia; JUNIOR, Fernando Corre de Faria; SANTANA, Luiz Alberto; SOUZA, Felipe Pereira Carlos; VITORINO, Rodrigo Roger. Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia e controle. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 1, p. 39-45, 2012.

COSTA, Thaísa. Ocorrência de moluscos do gênero *Biomphalaria* no bairro Santa Maria, Aracaju-SE. Aracaju, SE, 2017. 66f. **Monografia** (Graduação em Medicina) - Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2017.

GOMES, Amanda Ribas. Uso da PCR para monitoramento das espécies de *Biomphalaria* e da taxa de infecção pelo *Schistosoma mansoni* em molusco na região do Sul de Minas Gerais. 2015. 61 f. **Dissertação** (Mestrado em Biociências Aplicada à Saúde) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2015.

GRYSEELS, B. Schistosomiasis. **Infectious disease clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 383–97, 2012.

MELO, Ana Carolina Fonseca Lindoso; SANTOS, Ana de Matos. Prevalência da esquistossomose num povoado do Município de Tutóia, Estado do Maranhão. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 44, n. 1, p. 97-99, Fev. 2011.

MONTEIRO, Anndreisa Christiny. Revisão sistemática de marcadores de resistência e/ou susceptibilidade de *Biomphalaria* sp. à infecção por *Schistosoma mansoni*. 2017. 103 f. **Dissertação** (Mestrado em ciências Biológicas) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2017.

PEREIRA, Aline. Busca de novos compostos orgânicos naturais com potencial esquistossomicida. 2013. 118 f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2013.

PIMENTA, Dener Pádua. Avaliação de diferentes metodologias para o diagnóstico parasitológico da esquistossomose mansoni. 2014. 73 f. **Dissertação** (Mestrado em Biociências Aplicada à Saúde) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2014.

SANTOS, Tatiane. Teste toxicológico pré-clínico para o desenvolvimento da vacina anti-helmíntica baseada no antígeno r-Sm14 de *Schistosoma mansoni*. 2012. 143f. **Dissertação** (Mestrado em Vigilância Sanitária). Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/Fiocruz, Rio de Janeiro, 2012.

VIEIRA JUNIOR, Rubens dos Santos. Estudo de área de risco para esquistossomose em região não endêmica do sul de Minas Gerais. 1023. 78 f. **Dissertação** (Mestrado em Biociências Aplicada à Saúde) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2013.

## USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DE HIPERIDROSE

Maria Fernanda Astun Dionisio<sup>1</sup>  
Ariane Mayumi Saito Bertão<sup>2</sup>

### RESUMO

Existem sete tipos distintos de toxina botulínica, uma neurotoxina produzida por um bacilo Gram positivo, *Clostridium botulinum*. A toxina botulínica é a causadora do botulismo, uma doença mundialmente conhecida por paralisar a musculatura lisa, no entanto, dependendo da dose, da classe e da forma utilizada, essa toxina pode ser benéfica ao homem, podendo ser utilizada no tratamento de dores, rugas e marcas de expressão, hiperidrose, entre outros. A hiperidrose é definida como um suor excessivo, principalmente em algumas partes do corpo, como mãos e axilas, prejudicando a qualidade de vida do paciente. Há várias formas de tratamentos para essa disfunção, porém o uso da toxina vem crescendo, visto que já tem sua eficácia demonstrada, dura alguns meses e não requer internamentos. O objetivo desse trabalho foi realizar um estudo acerca da toxina botulínica no tratamento de hiperidrose, descrevendo o mecanismo de ação da toxina, a hiperidrose e sua possível etiologia, a indicação desse tipo de tratamento, bem como outros tratamentos existentes. Foram utilizadas publicações do período de 2000 a 2019, encontrados em bancos de dados, utilizando palavras-chaves: *Clostridium botulinum*, hiperidrose, tratamento, toxina botulínica A. Profissionais biomédicos podem realizar esse tratamento para hiperidrose, portanto, novas pesquisas na área podem elucidar possíveis dúvidas, visto que o tratamento de hiperidrose com a toxina botulínica vem cada vez mais, sendo a escolha de opção dos pacientes.

**Palavras-chaves:** *Clostridium botulinum*; hiperidrose; tratamento; toxina botulínica A.

### ABSTRACT

There are seven different kinds of botulinum toxin, a neurotoxin produced by a Grampositive bacillus, *Clostridium botulinum*. The botulinum toxin is the cause of botulism, a disease known worldwide for paralyzing the smooth muscle. However, depending on the dosage, on the class and on the shape used, this toxin can be good for the human being, it could be used on the treatment of pain, wrinkles, hyperhidrosis and so on. The hyperhidrosis is established as an excessive sweat, especially in some parts of the body, as hands and armpits, harming the wellbeing of the patient. There are many different ways of treatment for this kind of dysfunction, yet the use of this toxin is increasing, since it has its efficiency proved, it lasts a few months and it does not require hospitalization. The goal of this assignment was to make a study upon the botulinum toxin on the hyperhidrosis treatment, describing the mechanism of action of the toxin; the hyperhidrosis and its etiology; the indication of this kind of treatment and many other kinds. It was used publishes from 2000 to 2019, found on databases, using

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia - UniFil. mari.dionisio@hotmail.com

<sup>2</sup> Orientadora: Professora do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia - UniFil. ariane.ber tao@unifil.br

the key words: *Clostridium botulinum*, hyperhidrosis, treatment, botulinum toxin A. Bio medic doctors can perform this treatment for hyperhidrosis, therefore, new researches can create possible questions, considering that the treatment of hyperhidrosis with botulinum toxin it is becoming, more than ever, the chosen option of the patients.

**Keywords:** *Clostridium botulinum*; hyperhidrosis; treatment; botulinum toxin A.

## 1 INTRODUÇÃO

*Clostridium botulinum* é uma importante espécie do gênero *Clostridium*, caracterizado como bacilo Gram positivo, que se desenvolve em meio anaeróbio, produtor de esporos. É um dos maiores gêneros bacterianos, caracterizado pela sua heterogeneidade (CERESER et al., 2008).

*C. botulinum* é uma espécie ampla, diversificada em genótipos e fenótipos. Uma característica importante é a síntese e secreção de uma ampla diversidade de enzimas proteolíticas, denominadas exotoxinas, implicadas nos processos de patogenicidade destes microrganismos (VENTURA, 2015).

São descritos sete tipos de *C. botulinum* (A à G), eles se distinguem entre si por conta de características antigênicas das toxinas que produzem. Assim, são conhecidas sete neurotoxinas sorologicamente distintas e altamente potentes (de A à G), com a mesma ação farmacológica de inibir a acetilcolina. A diferença se encontra nas proteínas intracelulares, mecanismo de ação e potencia (CERESER et al., 2008; COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Um dos efeitos do botulismo – intoxicação pela toxina botulínica – é a anidrose, ou seja, a neurotoxina é capaz de agir nas glândulas sudoríparas, diminuindo a produção de suor. A partir disso, iniciaram-se estudos para a sua aplicação em tratamentos de hiperidrose (HUANG et al., 2000).

A hiperatividade das glândulas sudoríparas écrinas leva à transpiração excessiva. Essa disfunção é conhecida como hiperidrose, sendo mais comum nas regiões palmar, axilar e plantar. A incidência relatada da hiperidrose primária é entre 0,6% a 1% da população mundial (DIAS et al., 2001).

A hiperidrose não é caracterizada pela quantidade de suor, mas sim, como um suor disfuncional que gera impacto na vida social e profissional do paciente, diminuindo sua qualidade de vida (WÖRLE et al., 2007).



As formas de tratamento da hiperidrose podem ser agrupadas em paliativas e definitivas. Nos últimos anos, a toxina botulínica tipo A entrou em uma das formas de tratamento, estudos demonstram uma eficácia grande. A toxina impede a liberação de acetilcolina e as glândulas passam, portanto, a não receber o estímulo para a secreção (DIAS et al., 2001).

A temática abordada teve como objetivo compreender a toxina botulínica e como a mesma age nos casos de tratamento para hiperidrose, bem como pontuar outras formas de tratamento. Este artigo possui relevância na área da Biomedicina por demonstrar que a toxina produzida pela *Clostridium botulinum* não é apenas maléfica, esclarecendo seu uso no tratamento de suor excessivo.

## 2 METODOLOGIA

A pesquisa foi baseada em uma revisão bibliográfica narrativa acerca da aplicação da toxina botulínica como tratamento para hiperidrose.

Para realização do presente artigo, foram utilizados materiais obtidos através de pesquisa em dados eletrônicos, textos e artigos especializados na área, do período de 2000 a 2019, na língua portuguesa e inglesa.

Os dados eletrônicos selecionados foram Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed (*US National Library of Medicine. National Institutes of Health*).

As palavras chave utilizadas para a pesquisa foram: *Clostridium botulinum*, hiperidrose, tratamento e toxina botulínica A.

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Toxina botulínica e seu mecanismo de ação

*Clostridium botulinum*, agente etiológico do botulismo e produtor da toxina botulínica, é um microrganismo bacilar, Gram positivo, anaeróbio, grande e formador de esporos. Através de características fenotípicas e genéticas, essa espécie é subdividida em quatro grupos diferentes. Além disso, há sete toxinas botulínicas (A a G), diferentes antigenicamente. Os tipos relacionados às doenças humanas são: A, B, E e F (MURRAY, 2018).

Os quatro grupos das cepas de *C. botulinum* são chamados de I, II, III e IV. Essa classificação é de acordo com o tipo de toxina produzido e a atividade que exercem sobre açúcares e proteínas. As do grupo I produzem a neurotoxina tipo A e as cepas proteolíticas toxinas B e F; grupo II produzem toxina tipo E e as cepas não proteolíticas toxinas B e F; grupo III a toxina E e D e, por fim, o grupo IV são produtoras da G (FRANCO; LANDGRAF, 2016).

Normalmente, esses agentes são encontrados em solo, legumes, verduras, frutas, sedimentos aquáticos e fezes humanas. Um ótimo lugar para se multiplicar e ter como habitat normal é a região trato intestinal de equinos, bovinos e aves, na qual contaminam o meio ambiente através de fezes contaminadas por mais de oito semanas após a primo-infecção (CERESER et al., 2008).

De acordo com a Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério de Saúde do Brasil (2009), as condições ideais para que *C. botulinum* produza a sua endotoxina são: anaerobiose, pH entre 4,8 a 8,5 e temperatura ótima de 37°C. Além disso, sua toxina é considerada termolábil, ou seja, pode ser inativada pelo calor, se exposta a uma temperatura maior de 80°C por mais de 10 minutos.

O botulismo é a doença causada pela ingestão de alimentos contaminados pelo *C. botulinum*, tem alto índice de morbidade e caracteriza-se por manifestações neurológicas seletivas com rápida evolução. O seu contágio se dá pela ingestão de alimentos que não sofreram o tratamento térmico adequado ou que foram armazenados de maneira incorreta, dando condições para a germinação dos esporos da bactéria e com isso, multiplicação (CERESER et al., 2008).

A doença gerada pela toxina botulínica nos humanos é dividida em quatro grupos: botulismo infantil, botulismo clássico, botulismo de lesão e botulismo após colonização em adultos. No botulismo infantil, mais comum nos Estados Unidos, os esporos multiplicam-se no intestino e liberam a neurotoxina, que, ao cair na corrente sanguínea, liga-se irreversivelmente nas junções neuromusculares dos neurônios motores, acarretando paralisia aguda flácida. Já nos adultos, a toxina tem como terminal alvo as proteínas SNAREs (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein-receptor*) como a sinaptobrevina e sintaxina, afetando a liberação de acetilcolina. *C. botulinum* secreta sua neurotoxina juntamente com proteínas, como a hemaglutinina, com a função de proteger a toxina da degradação pelo sistema digestório e assim, chegar em maior dose ao intestino delgado (ALTERTHUM, 2015).

No Brasil, o último estudo epidemiológico foi realizado no período de 1999 – 2014, na qual foi constatado 83 casos confirmados, sendo 6 na região do Paraná. Desses casos confirmados, 25 foram ao óbito, o que demonstra um índice de letalidade de 30,12% (BRASIL, 2014).

Entretanto, o conhecimento do mecanismo de ação da toxina permitiu sua utilização para área da saúde, para o bem do homem, como em tratamentos de dor, hiperidrose e na área estética, para tratamentos de rugas. Para seu uso, a forma comercializada é a substância ativa em forma de pó, sendo necessário o preparo da solução antes da aplicação. A diluição depende do uso a qual irá aplicar, mas deve ser feita com solução salina fisiológica estéril, sem conservantes (KANE; SATTler, 2016).

A aplicação da toxina para alguns tipos de dores é eficaz porém, são necessários mais estudos acerca do assunto. Em patologias que geram dor, pode ser aplicada com segurança no tratamento de cefaleias, dor lombar crônica e dor miofascial. A toxina botulínica tem quatro possíveis mecanismos para ter uma ação inibitória sobre o nociceptor (receptor da percepção de dor), sendo: normalização da hiperatividade muscular, normalização do excesso de atividade do fuso muscular, fluxo neuronal retrogrado ao sistema nervoso central e inibição da liberação dos neuropeptídeos pelo nociceptor tanto do sistema nervoso central, quanto do periférico (COLHADO; BOEING; ORTEGA, 2009).

Lipton et al (2016), realizou um estudo denominado de PREEMPT (*research evaluating migraine prophylaxis therapy*, avaliação da terapia de profilaxia para enxaqueca), com o objetivo de verificar a eficácia da toxina botulínica tipo A para o tratamento de enxaqueca crônica (dor de cabeça com incidência de mais 15 dias por mês). A pesquisa tem mais de uma etapa e faz uso do placebo para notar o efeito da toxina nas pessoas que participaram do estudo. Os ensaios desse trabalho, em conjunto, comprovam a eficiência a longo prazo e uma melhora, não só na dor de cabeça, mas também na qualidade de vida.

Desde o início da década de 90, a toxina botulínica tipo A vem sendo empregado na área da estética, quando Carruthers e Carruthers demonstrou sua eficiência ao tratar blefaroespasmos em pacientes e verificar a diminuição nas rugas da glabella. Devido a hipercinesia do músculo facial, a toxina é um método seguro e efetivo no tratamento de rugas (GIMENEZ et al., 2010).

Apesar do uso da toxina na estética estar cada vez mais difundida pelo mundo e ser considerado um procedimento seguro, o mesmo não está livre de possíveis complicações. As complicações podem ser leves, quando se trata apenas de uma assimetria, edema, cefaléia fraca, náuseas, entre outros; ou podem ser graves, como paralisia do musculo reto lateral do olho, incompetência do musculo orbicular da boca, disfagia e síndrome do olho seco. (GIMENEZ, 2006). Não há um antídoto para interromper o efeito da toxina botulínica no organismo, sendo necessário esperar o organismo eliminar toda a toxina de forma natural. Porém há procedimentos que podem acelerar essa eliminação, como laser vermelho e infravermelho, radiofrequência, eletroestimulação (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Outra indicação para o uso da toxina botulínica são os casos de bruxismo, quadro em que o paciente tem uma hipertrofia do musculo masseter (musculo da mastigação), gerando, durante o sono, o ranger dos dentes de forma involuntária, podendo causar problemas na saúde bucal. A função da toxina é justamente causar o relaxamento desse músculo afetado, a fim de diminuir a sua hipertrofia. Uma possível complicação é o relaxamento excessivo do músculo, dificultando a fala e a mastigação, por isso, a dose certa deve ser estudada em cada caso (KANE; SATTTLER, 2016,).

Apesar dos inconvenientes de alto custo e ter efeito temporário, requerendo varias aplicações, essa neurotoxina é também utilizada no tratamento de hiperidrose, principalmente nas axilas (KAUFFMAN et al., 2010).

A toxina botulínica do tipo A tem sua estrutura molecular dividida entre cadeia leve e cadeia pesada. A cadeia leve tem atividade catalítica, impossibilitando a liberação de neurotransmissores por bloqueio das vesículas de fusão pré sináptica. A cadeia pesada é subdividida em porção Hn (metade Nterminal) e Hc (metade C-terminal), com a função de ligação com receptores extracelulares, internalização na célula nervosa e ajuda na translocação da cadeia leve para o citoplasma do neurônio (SPOSITO, 2009).

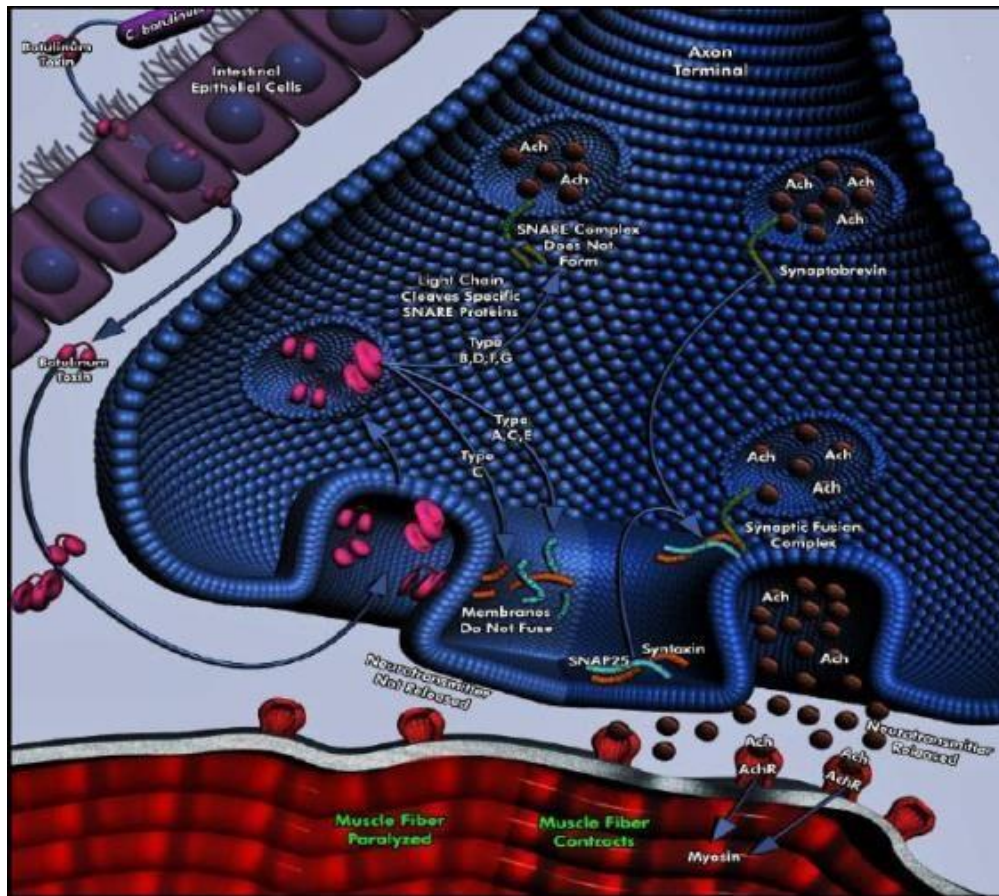
Para que haja a liberação e ação de acetilcolina na transmissão neuromuscular colinérgica são necessárias quatro etapas: síntese, armazenamento, liberação e ligação. A colina entra no citoplasma neuronal através de um cotransporte de sódio, reagindo com acetilcolina Coa para formar a acetilcolina, após essa reação enzimática, a acetilcolina é armazenada em vesículas. Quando acontece o estímulo, canais de cálcio voltagem sensíveis se abrem na membrana pré sináptica, permitindo

a entrada de cálcio na célula, o que, em níveis elevados, propiciam, com ajuda do complexo SNARE, a fusão da vesícula com a membrana celular, permitindo a liberação de acetilcolina, que por sua vez, se liga aos receptores gerando a contração muscular. Entendo a fisiologia, é possível entender como a toxina age (AYRES; SANDOVAL, 2016).

Há um bloqueio na liberação de acetilcolina pela toxina botulínica, visto que ela age seletivamente no terminal nervoso periférico, mas não há inibição da síntese e armazenamento porque ela não ultrapassa barreira encefálica, age apenas nos terminais colinérgicos periféricos. Através da difusão e dispersão, quando injetado no músculo, a toxina atinge o terminal nervoso e realiza três etapas para exercer sua ação: ligação de alta afinidade entre a cadeia pesada da toxina com o receptor específica no terminal nervoso colinérgico; internalização através de vesículas sinápticas e mediado por receptores de endocitose localizados na porção amielínica da junção neuromuscular; e por último, ocorre a inibição da liberação do neurotransmissor (acetilcolina), a cadeia leve quebra as ligações peptídicas da proteína SNARE, imprescindível na liberação do neurotransmissor cálcio dependente (SPOSITO, 2004; SPOSITO, 2019; VENTURA, 2015).

As proteínas sinaptobrevina, SNAP-25, e syntaxina formam o complexo chamado de SNARE, estão envolvidas na ancoragem e fusão das vesículas de acetilcolina a membrana, uma proteína desse complexo destruída ou inativa, impossibilita a função de todo o complexo. Esse é o efeito da toxina botulínica, a do tipo A (mais utilizada em prol do homem) interrompe o estímulo por bloquear a liberação de acetilcolina na fenda sináptica, mais especificamente, ataca a SNAP-25. Seu resultado depende do tipo muscular em que foi aplicado, no músculo esquelético estriado gera paralisia flácida e no músculo esquelético liso, atonia (KANE; SATTLER, 2016).

**Figura 1** – Representação de um terminal colinérgico periférico



Fonte: Ventura (2015).

A figura 1 mostra o terminal colinérgico fisiologicamente normal em um organismo saudável, ao lado direito, com a liberação de acetilcolina. Ao lado esquerdo, há o efeito da toxina botulínica, a qual o complexo SNARE não é formado e não há a fusão da vesícula com a membrana, conseqüentemente, sem acetilcolina liberada.

Mesmo que a ação da toxina no organismo seja rápida e os efeitos, após sua ação, não sejam possíveis reverter, há um antídoto que cessa toda a toxina circulante, aquela que ainda não se ligou ao receptor para exercer sua atividade, é uma antitoxina botulínica polivalente de equino utilizada por via intravenosa (KANE; SATTLER, 2016).

### 3.2 Hiperidrose e suas possíveis causas

O suor é liberado como uma forma de manter a temperatura corpórea ideal. É um processo fisiológico, sendo que algumas situações, como esforço físico ou

temperaturas elevadas podem aumentar a liberação (MOURA JR, 2012). A hiperidrose é definida como uma transpiração (sudorese) excessiva e incontrolável, podendo surgir sem qualquer fator desencadeante aparente. Pode atingir ambos os sexos e qualquer idade. Geralmente, essa sudorese cessa durante o sono (REIS et al., 2011).

Em outras palavras, Strutton et al (2004) caracterizou hiperidrose como sudorese maior do que o estimado pelas causas ambientais (como o calor e sol forte) ou psicológicas (como em episódios de estresse), portanto, é algo que supera a perspectiva fisiológica do organismo, visto que, normalmente, o corpo libera água através do suor.

Não é algo raro na população mundial, sendo que sua prevalência pode chegar até a 2,8%, dentre os casos, entre 12,5% a 56,5% há histórico familiar semelhante. Estudos epidemiológicos permitem afirmar que acomete ambos os sexos em igual e todas as faixas etárias, no geral, varia apenas a idade de início dos sintomas de acordo com a parte do corpo mais atingida: infância para a hiperidrose palmar e plantar, adolescência para a axilar e idade adulta para a crânio-facial (MOURA JR, 2012).

Poucas análises epidemiológicas quanto à hiperidrose forem feitas, contudo, é possível notar que não é raro encontrar portadores. Um estudo feito por Westphal et al (2011) analisou a incidência do suor excessivo em alunos do curso de medicina na Universidade Federal de Amazonas, na qual constatou uma prevalência de 5,5%, de 293 estudantes estudados, 16 apresentam hiperidrose bilateral, sendo as mãos e os pés os mais comuns encontrados afetados na pesquisa.

Nos casos mais graves de hiperidrose, há o gotejamento espontâneo na região afetada, prejudicando a pele local, na qual fica macerada ou fissurada. Normalmente, é um suor sem odor, porém, o mau cheiro pode aparecer podendo ser acompanhado ou não de infecções relacionadas a fungos ou bactérias e dermatites. É uma situação desagradável para quem vive, sendo constrangedor, acarretando prejuízos sociais, profissionais e psíquicos (DIAS et al., 2001).

A hiperidroses tem duas formas de manifestação: isolada, ou seja, atinge uma única região, sejam elas, mãos, axilas, pés ou testa individualmente; ou associada. Neste caso, há uma combinação de regiões afetadas (há mais de duas áreas), as mais comuns são sudorese palmar e axilar, e palmar e plantar (REIS et al., 2011).

Há uma classificação que divide a sudorese excessiva em primária ou secundária, sendo a mais comum a primária. Hiperidrose primária é localizada e simétrica, sendo provavelmente consequência de uma superatividade do sistema nervoso simpático. Já a hiperidrose secundária pode ser localizada ou generalizada, sendo resultado de alguma disfunção no organismo, como por exemplo, doença febril, condição endócrina e metabólica, distúrbio neurológico, distúrbio cardiovascular, entre outros (STRUTTON et al., 2004).

Em cerca de 30 a 50% dos casos de hiperidrose (seja primária ou secundária), tem relação com uma predisposição genética, com transmissão autossômica dominante de fenótipo variável (AYRES; SANDOVAL, 2016).

A fisiopatologia dessa doença ainda não é algo bem explicado, porém, há estudos que revelam nenhuma alteração histológica ou numérica nas glândulas sudoríparas de portadores (MOURA JR, 2012). A teoria mais aceita é que há uma atividade anormal do sistema nervoso simpático colinérgico, as fibras que passam pelos gânglios simpáticos dorsais superiores em T2-T3 causam uma enervação atípica das glândulas écrinas responsáveis pela secreção do suor, resultando posteriormente, em vasoconstrição e resfriamento da pele (RO et al., 2002).

Para o diagnóstico e auxílio na medida terapêutica, há testes clínicos para comprovar a presença de sudorese excessiva no paciente, como teste de minor (iodo-amido) e quantificação gravimétrica do suor produzido, sendo que essa segunda técnica não é utilizada no cotidiano clínico, mas em pesquisas (STRUTTON et al., 2004).

No teste de gravimetria, aplica-se um papel filtro na região a ser avaliada por cinco minutos, após o tempo necessário, pesa o papel e verifica a diferença do antes e depois. Na hiperidrose palmar, por exemplo, para o diagnóstico confirmatório, a diferença tem que ser superior a 100mg (AYRES, SANDOVAL, 2016).

O teste de iodo-amido (teste de Minor) indica a intensidade da hiperidrose e os locais mais afetados. Durante esse teste, nas hiperidroses frontal, axilar, palmar e plantar, o paciente é posicionado em decúbito dorsal, com os braços em abdução a 90 graus, e espalha, com ajuda de uma gaze, iodopovidona 10% sobre a superfície cutânea das regiões com suspeita de hiperidrose. Em seguida, é polvilhada uma fina camada de amido de milho, aguardando-se de 5 a 10 minutos. Quando há o suor em excesso na região, o suor reage com o amido de milho gerando uma coloração



violácea escura, deixando a área puntiforme, essa reação é de intensidades diferentes dependendo da quantidade do suor ali presente (REIS et al., 2011).

**Figura 2** – Teste iodo-amido na região palmar demonstrando área com hiperidrose



**Fonte:** Ayres e Sandoval (2016)

### 3.3 Uso da toxina no tratamento de hiperidrose: indicações e contra indicações

Nauman, em 1998, foi o primeiro a publicar e relatar a aplicação da toxina botulínica no tratamento de hiperidrose (SPOSITO, 2004).

De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), a toxina botulínica do tipo A tem seu registro pela ANVISA e seu uso aprovado para tratamento de: blefarospasmo, espasmo hemifacial, torcicolo espasmódico, espasticidade, linhas faciais hiperfuncionais e hiperidrose em adultos.

Um dos métodos mais eficientes para diminuir o suor produzido em excesso é a utilização da toxina botulínica tipo A através de injeções intracutâneas (WÖRLE et al., 2007). É uma técnica sem grandes riscos, não sendo preciso internamento ou anestésias de grande porte, o paciente pode continuar com seus compromissos diários normalmente. Uma limitação é o aspecto do elevado custo (DIAS et al., 2001).

A toxina produzida por *C. botulinum* atua inibindo a liberação de acetilcolina, ligando aos receptores na membrana pós sináptica, tendo uma redução significativamente do suor na região. Esse bloqueio dos receptores colinérgicos e da transmissão é algo reversível (GRUNFELD; MURRAY; SOLISH, 2009).

A duração da eficácia da toxina varia de organismo para organismo, sua durabilidade é, em média, sete meses para o tratamento de hiperidrose, porém os efeitos podem ser notados até um ano após a aplicação. Devido aos problemas psicológicos e sociais gerados pelo suor excessivo, associar o tratamento com terapia cognitivo comportamental reduz as chances do retorno do suor após o término da ação da toxina (LESSA; FONTENELLE, 2010).

Segundo Almeida e Montagner (2014), para saber a quantidade total de toxina necessário para o tratamento e as áreas de aplicação, é realizado o teste iodo amido (teste de Minor). Geralmente, utiliza-se de 10 a 20 injeções intradérmicas com alíquotas de 0,1 a 0,2 ml por picada, o recomendado é utilizar a agulha de calibre 30 para a realização do tratamento, pois, segundo estudos, a dor é menor quanto comparado com agulha de calibre 27. As concentrações maiores de toxina são aplicadas na região central, cujo teste de Minor indicou uma maior sudorese, decrescendo ao longo da periferia.

Um método para minimizar o desconforto gerado pelas aplicações locais da toxina botulínica é a utilização do gelo como anestésico. Normalmente, cinco a quinze segundos antes da aplicação, passa o cubo de gelo embrulhado em uma gaze na região, gerando um resfriamento na região. As utilizações, isoladamente, de anestésicos tópicos, normalmente não são capazes de reduzir o desconforto (GRUNFELD et al., 2009).

Um tratamento longo utilizando a toxina botulínica do tipo A é seguro e eficaz, sendo que aplicações repetidas após o intervalo de tempo recomendado aumentam a eficácia e durabilidade. Além da dor local na hora da aplicação, os efeitos colaterais são quase inexistentes, podendo gerar apenas uma irritação na área com hematomas e sangramentos, sensação subjetiva de aumento da transpiração e fraqueza muscular reversível, essa fraqueza é autolimitada e dura de 10 a 42 dias (WECHTER et al., 2019; AYRES; SANDOVAL, 2016).

Por ser uma proteína imunogênica, ela é capaz de estimular a produção de anticorpos do tipo imunoglobulina G, esses anticorpos, quando circulantes, impedem o seu efeito. Não há uma regra específica que dita a formação de anticorpos, porém está relacionada a aplicações em curto prazo de intervalo e dose elevada, seja de cada aplicação ou dose total (GIMENEZ et al., 2010).

Há algumas contraindicações para o tratamento utilizando essa toxina, sendo que são divididas em absolutas e relativas. Dentre as contra indicações absolutas,

podemos citar pacientes portadores de patologias que alteram a transmissão neuro muscular, como na síndrome de Eaton-Lambert. Nessa patologia, os anticorpos produzidos podem ter reação cruzada e se ligar aos canais de cálcio, alterando a liberação de acetilcolina e nas miastenias gravis, onde os anticorpos degradam receptores de acetilcolina. Outras contraindicações absolutas são hipersensibilidades aos componentes da formulação, uso de antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos ou espectinomicina por um período de três dias anterior ou posterior do tratamento, isso porque esse grupo de antibiótico pode inibir a liberação de acetilcolina pela terminação nervosa, mesma ação da toxina botulínica, podendo gerar uma acentuação do efeito; infecções nos sítios de aplicação e pacientes gestantes ou em fase de amamentação. Já as contraindicações relativas são problemas na coagulação ou uso de anticoagulantes (GIMENEZ, 2006).

Por ainda não ter sido determinado se a mulher que teve contato com a toxina botulínica excreta ou não no leite, é contra indicado para gestantes e lactantes. Importante ressaltar que deve ser tomado um cuidado maior quando se trata de crianças menores de 12 anos, não sendo muito recomendado esse tipo de tratamento (HUANG; FOSTER; ROGACHEFSKY, 2010).

### 3.4 Outras formas de tratamento da hiperidrose

Há outras formas de tratar a hiperidrose além da aplicação local da toxina botulínica, sendo divididos os tratamentos em métodos conservatórios (sendo esses menos invasivos e não definitivos) e métodos cirúrgicos. Em geral, tratamentos conservatórios incluem uso tópico ou oral de medicamentos, iontoforese e até mesmo a toxina já citada, enquanto que nos tratamentos cirúrgicos, inclui a simpatectomia, o método cirúrgico mais utilizado (REIS; GUERRA; AMARAL, 2011).

Dentre os inúmeros métodos de se tratar a sudorese excessiva, a escolha terapêutica é sempre algo individual, variando de pessoa para a pessoa, contudo, todo plano de tratamento deve iniciar com os conservadores antes dos cirúrgicos (WÖRLE et al., 2007).

Geralmente, a primeira linha de tratamentos utilizados é a forma tópica, visto que é de fácil uso e acesso, demonstra eficácia e segurança para o paciente. Os antitranspirantes tópicos podem ser empregados em várias áreas afetadas como

mãos, pés e axilas, sendo que são mais efetivos nos tratamentos axilares. Cloreto de Alumínio é o agente tópico mais usado para esse fim (PARISER; BALLARD, 2014).

Há o tratamento oral, podendo fazer o uso de anticolinérgicos orais (drogas que fazem o bloqueio dos receptores muscarínicos e nicotínicos, impedindo a ligação com a acetilcolina), como exemplo a oxibutinina. Segundo Wolosker et al (2011) o uso dessa droga traz uma redução significativa no suor, independente do sexo, e melhora a qualidade da vida após o início do tratamento, sendo que as mulheres são as que mais notam diferença.

As glândulas sudoríparas são estimuladas pela acetilcolina, assim, o efeito anticolinérgico da oxibutinina, ou seja, o bloqueio dos receptores para acetilcolina impede a ação desse neurotransmissor, não tendo portanto, o estímulo para a liberação de suor, isso explica o seu mecanismo e como é eficaz no tratamento. É um medicamento seguro, tendo apenas como contraindicação absoluta pacientes com glaucoma de ângulo fechado (WOLOSKER et al., 2012). Para saber a dose recomendada, é necessário avaliar o peso do paciente e as áreas acometidas, sendo um tratamento individual e com doses baixas para evitar efeitos colaterais (DELORT et al., 2017).

A iontoforese é outro método tópico com resultados bons para tratamento do suor. Baseia-se no princípio da eletrólise, mobilizando íons de uma solução, normalmente água de torneira, por intermédio de uma corrente elétrica para penetrar nas glândulas sudoríparas, os íons de sódio migram e irritam as glândulas, colocando-as em repouso provisoriamente. A contraindicação desse tratamento é para pacientes gestantes, na qual pode gerar efeitos secundários como pruridos, eczema ou eritema (KAUFFMAN et al., 2010).

Como a terapia com iontoforese não altera a histologia e morfologia da glândula sudorípara, ela pode ser utilizada também como função de administrar outros medicamentos como cloreto de alumínio ou anticolinérgicos, visto que com ajuda da corrente elétrica, os medicamentos tem um poder de penetração maior. Os efeitos colaterais dependem da voltagem e corrente utilizadas, mas no geral, são leves, podendo causar dor, irritação local da pele e queimaduras (WECHTER et al., 2019)

Quando os métodos convencionais não são satisfatórios e a sudorese continua, há a opção do tratamento cirúrgico. Dentre os procedimentos invasivos, pode se fazer a remoção das glândulas écrinas e apócrinas da região axilar ou de fazer lipossucção das glândulas, contudo, ha limitações no seu uso, visto que pode deixar o paciente

com cicatrizes inestéticas, sangramento, recuperação lenta e necrose tecidual, bem como infecção. Com evolução das técnicas, hoje é possível realizar a simpatectomia por videotoroscopia, diminuindo a morbidade e trazendo bons resultados (MONTESSI et al., 2007).

Dependendo da região afetada, há um nível diferente para fazer a secção do nervo, o nível para a sudorese craniofacial é secção do nervo T2, para sudorese palmar é T3, no entanto, tem como efeito colateral a hiperidrose compensatória (HC), sendo que a secção no nervo T2, a HC é maior. A termoablação a partir do nível T4 tem resultado muito bom para a região palmar e excelente para as axilas, com alto índice de satisfação e sem deixar as mãos totalmente secas, diferente dos níveis mais elevados, que após a secção, leva a secura extrema (NICOLINI et al., 2019).

A hiperidrose compensatória é o principal efeito colateral da simpatectomia, estando presente em quase todos os pós operatórios e pode se manifestar em graus diferentes. Esse efeito consiste em uma sudorese excessiva, além do fisiológico esperado pelo organismo, em áreas que paciente não se queixava de hiperidrose, sendo mais comum aparecer nas regiões do tórax, abdômen e dorso (WOLOSKER; FUKUDA, 2015).

Para Lyra et al. (2008), a hiperidrose compensatório decorre pela seguinte fisiopatologia

[...] O centro regulador do suor encontra-se no hipotálamo, mais precisamente na região pré-óptica. Suas descargas eferentes simpáticas devem ser controladas por mecanismos de feedback negativo ou positivo provenientes das vias aferentes simpáticas. A simpatectomia em T2 bloquearia o feedback negativo dos estímulos aferentes ao hipotálamo, já que seccionaria praticamente todas as vias aferentes, e favoreceria o aparecimento da HHC na periferia, devido à contínua liberação de estímulos eferentes pelo hipotálamo. A simpatectomia abaixo deste nível seccionaria um menor número de vias aferentes, evitando o bloqueio do feedback e diminuindo a HHC. Ao entendemos que a HHC decorre da falta de feedback negativo para o hipotálamo após a simpatectomia, constatamos que este efeito colateral é mais pronunciado quando a simpatectomia é realizada sobre o gânglio T2, onde há maior convergência de vias aferentes ao hipotálamo. No entanto, quanto mais caudal a simpatectomia, menor o efeito adverso.

O HC é estimulado por fatores ambientes como elevada temperatura e por fatores emocionais como o estresse, e pode ser classificado em leve (suor anormal porem leve, não causa desconforto), moderado (suor anormal moderado, um pouco

mais desconfortável) e intenso (suor intenso, formando gotas e podendo escorrer ao longo do corpo, é a mais desconfortável e pode gerar constrangimentos) (AYRES, SANDOVAL, 2016).

Um dos benefícios da simpatectomia vídeo assistida é curto tempo da permanência do paciente no hospital. O tempo da cirurgia varia de acordo com o procedimento de escolha para realização (se é unilateral ou bilateral), mas geralmente, ficam em torno de 30 minutos. Já o pós operatório, o tempo de internação hospital não ultrapassa dois dias (NICOLINI et al., 2019).

Segundo Kauffman et al (2010), não é indicado o método cirúrgico para pacientes com sobrepeso, pois a camada de tecido adiposo recobre a cadeia simpática, dificultado a identificação para realizar a secção, outro fator é que a HC é mais elevada, não sendo satisfatório. Além dos pacientes obesos, há outras restrições para a realização da cirurgia, como pessoas com doenças pleuro-pulmonares prévias (particularmente com derrame pleural puncionado ou drenado), cirurgias pulmonares prévias, radioterapia na região torácica e bradicardia sinusal.

#### **4 CONCLUSÃO**

A hiperidrose não é apenas um suor excessivo, ela afeta diretamente a qualidade de vida do paciente, tanto a vida pessoal, quanto profissional. É um problema mundial, na qual, se você não possui essa disfunção, certamente conhece alguém que tenha e sofre desse mal.

Há várias formas de tratamentos nessa área, desde métodos convencionais ate cirúrgicos, todos com seus pontos negativos e positivos. Mas uma técnica nitidamente vem se destacando na última década, o uso da toxina botulínica só aumenta, visto que é um tratamento rápido, sem ser necessário internamento e com poucos efeitos colaterais.

A eficácia do tratamento através da toxina já foi demonstrada em várias pesquisas relevantes, não é algo definitivo, durante em média 8 meses e não gera a hiperidrose compensatória, o que agrada muito os pacientes. Todavia, há os pontos negativos como o alto custo da aplicação e a dor local devido às injeções.

Entretanto, a aplicação da toxina botulínica não se limita apenas no tratamento de hiperidrose. Sua aplicabilidade é diversa e é muito benéfica ao homem porque

pode ser utilizada desde tratamentos de dores até o tratamento de rugas na área estética, por isso, vem ganhando cada vez mais o mercado e lugar nos consultórios.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A. R. T.; MONTAGNER, S. Botulinum Toxin for Axillary Hyperhidrosis. **Dermatologic Clinics**, v. 32, n.4, p. 495-504, 2014.

ALTERTHUM, Flavio. **Microbiologia**. Editora Atheneu, v. 6, 2015.

AYRES, E. L.; SANDOVAL, M. H. L. **Toxina botulínica na dermatologia**. Ed. Guanabara: Rio de Janeiro, v.1, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Situação Epidemiológica do Botulismo – Brasil**. Brasília, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Técnica N°342/2014**. Brasília, 2014.

COLHADO, O. C. G.; BOEING, M.; ORTEGA, L. B. Botulinum Toxin in Pain Treatment. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 59, n. 3, p. 366–381, 2015.

CERESER, N. D.; et al. Botulismo de origem alimentar. **Revista Ciência Rural**, v. 38, n. 1, p. 280–287, 2008.

DELORT, S.; CORRÊA, M. A. Oxybutynin as an alternative treatment for hyperhidrosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 2, p. 217–220, 2017.

DIAS, L.; et al. Eficácia da Toxina Botulínica no Tratamento da Hiperidrose. **Revista Neurociências**, v. 9, n. 3, p. 93–96, 2001.

FRANCO, B. D. G. M.; LANDIGRAF, M. **Microbiologia de alimentos**. São Paulo, ed. Atheneu. *E-book*. Disponível em < <https://bv4.digitalpages.com.br/?page=-8&section=0#/legacy/9788573791211>>. Acesso em 24 ago. 2019.

GIMENEZ, R. P. **Análise retrospectiva das alterações da dinâmica facial após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A**. 2006.

GIMENEZ, R. P.; GEMPERLI, R.; SALLES, A. G.; FERREIRA, M. C. Análise retrospectiva das alterações das rugas faciais após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 25, n. 2, p. 297–303, 2010.

GRUNFELD, A.; MURRAY, C. A.; SOLISH, N. Botulinum Toxin for Hyperhidrosis A Review. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 10, n. 2, p. 87–102, 2009.

HUANG, W.; FOSTER, J. A.; ROGACHEFSKY, A. S. Pharmacology of botulinum toxin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 43, n. 2 I, p. 249–259, 2000.

KANE, M.; SATTLER, G. **Guia Ilustrado para Infiltrações Estéticas com Toxina Botulínica**. Ed. Di Livros, 2013.

KAUFFMAN, P.; et al. Tratamento atual da hiperidrose. 8. ed. São Paulo: **Albert Einstein instituto israelita de ensino e pesquisa**, 2010.

LESSA, L. D. R.; FONTENELLE, L. F. Toxina botulínica como tratamento para fobia social generalizada com hiperidrose. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 38, n. 2, p. 84–86, 2011.

LIPTON, R. B.; et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. **Cephalalgia**, v. 36, n. 9, p. 899–908, 2016.

LYRA, R. D. M.; et al. Diretrizes para a prevenção, diagnóstico e tratamento da hiperidrose compensatória. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 34, n. 11, p. 967–977, 2008.

MONTESSI, J.; et al. Simpatectomia torácica por videotoracoscopia para tratamento da hiperidrose primária: estudo retrospectivo de 521 casos comparando diferentes níveis de ablação. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 248–254, 2005.

MOURA-JÚNIOR, N. B. **Estudo anátomo-funcional de gânglios da cadeia simpática torácica na hiperidrose primária**. 2012. Tese – Universidade de São Paulo.

MURRAY, P. R. **Microbiologia Médica Básica**. Ed Elsevier Brasil, 2018.

NICOLINI, E. M.; et al. Simpatectomia torácica por videotoracoscopia: revisão da literatura. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 46, n. 2, 2019.

PARISER, D. M.; BALLARD, A. Iontophoresis for Palmar and Plantar Hyperhidrosis. **Dermatol Clin**, v. 32, p. 491-494, 2014.

REIS, G.; GUERRA, A.; FERREIRA, J. Estudo de pacientes com hiperidrose, tratados com toxina botulínica: análise retrospectiva de 10 anos. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 4, n. 4, p. 582–590, 2011.

RO, K. M.; et al. Palmar hyperhidrosis: Evidence of genetic transmission. **Journal of Vascular Surgery**, v. 35, n. 2, p. 382–386, 2002.

SPOSITO, M. M. D. M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **Revista Acta Fisiátrica**, v. 16, n. 1, p. 25–37, 2009.



SPOSITO, M. M. D. M. Toxina Botulínica do Tipo A: propriedades farmacológicas e uso clínico. **Revista Acta Fisiátrica**, v. 11, p. S7-S44, 2004.

STRUTTON, D. R.; et al. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: Results from a national survey. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 51, n. 2, p. 241–248, 2004.

VENTURA, N. J. V. **As Neurotoxinas de Clostridium sp. – Os mecanismos de ação e a sua importância clínica**. 2015. Monografia – Universidade de Fernando Pessoa.

WECHTER, T., FELDMAN, S. R., TAYLOR, S. L. The Treatment of Primary Focal Hyperhidrosis. **Skyn therapy letter**, v. 24, n. 1, 2019.

WESTPHAL, F. L.; et al. Prevalência de hiperidrose entre estudantes de medicina. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 38, n. 6, p. 392–397, 2011.

WÖRLE, B.; RAPPRICH, S.; HECKMANN, M. Definition und therapie der primären hyperhidrose. **JDDG - Journal of the German Society of Dermatology**, v. 5, n. 7, p. 625–628, 2007.

WOLOSKER, N.; et al. An alternative to treat palmar hyperhidrosis : use of oxybutynin. **Clinical Autonomic Research**, v. 21, p. 389–393, 2011.

WOLOSKER, N.; et al. Oxibutinina para tratamento de hiperidrose: análise comparativa entre gênero. **Jornal Einstein**, v. 10, n. 4, p. 405–408, 2012.

WOLOSKER, N.; FUKUDA, J. M. O tratamento atual da hiperidrose. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 14, n. 4, p. 279–281, 2015.

# QUIMIOTERAPIA ANTIMICROBIANA E A SUSCETIBILIDADE À RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA

Nathália Geovana Nascimento dos Santos<sup>1</sup>

Anelise Franciosi<sup>2</sup>

## RESUMO

A quimioterapia antimicrobiana surgiu como uma preocupação vigente ao tratamento de doenças infecciosas, permitindo o controle de disseminação e cura. Modificando a evolução natural do panorama não restrito exclusivamente do tratamento ambulatorial no ambiente hospitalar como também à assistência clínica e domiciliar. O uso da quimioterapia antimicrobiana tem como fundamentação a toxicidade seletiva, desta forma agindo como agente inibidor ou até mesmo causando a morte do microrganismo sem afetar o hospedeiro. Os antibióticos e os quimioterápicos interferem em diferentes atividades da célula bacteriana, causando a morte ou somente inibindo o seu crescimento. De forma abrangente os primeiros são chamados bactericidas e os segundos bacteriostáticos. Alguns estudos tem se feito presentes ao elucidar as desvantagens e as vantagens a cerca da terapia antimicrobiana e os riscos decorridos através do aparecimento de resistência e reações de antagonista de fármacos. Ao longo dos anos o entendimento sobre o desenvolvimento de mutação e adaptação de bactérias multirresistentes vem se tornando cada vez mais aprofundada, tendo em vista, o uso assíduo de antimicrobianos, levando em consideração a correlação entre o uso de antimicrobianos e a resistência bacteriana, por tanto se faz necessário cada vez mais, que os estudos se aprofundem acerca de novos meios terapêuticos para a cura de infecções relacionadas à assistência à saúde.

**Palavras-chave:** quimioterapia antimicrobiana; infecções bacterianas; tratamentos.

## ABSTRACT

Antimicrobial chemotherapy has emerged as a current concern for the treatment of infectious diseases, allowing the control of dissipation and cure. Modifying the natural evolution of the unrestricted exclusively for treatment in hospital environment as well as clinical and home care. The use of antimicrobial chemotherapy is based on selective toxicity, thus acting as an inhibitory agent or even causing microorganism death without affecting the host. Antibiotics and chemotherapy interfere with different activities of the bacterial cell, causing death or only obstruct it grows. The first are called bactericides and the second bacteriostatic. Some studies have been present when realizing the disadvantages and advantages of antimicrobial therapy and the risks that arise through the appearance of resistance and drug antagonist reactions. Over the years, the understanding of the development of mutation and adaptation of multidrug-resistant bacteria has been increasing, considering the use of antimicrobials, taking into account the correlation between the use of antimicrobials and bacterial

---

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia - UniFil.

<sup>2</sup> Orientadora: Professora do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia - UniFil.  
ariane.bertao@unifil.br

resistance, it is becoming necessary that studies are deepened about new therapeutic means for the cure of infections related to health care.

**Keywords:** antimicrobial chemotherapy; bacterial infections; treatments

## 1 INTRODUÇÃO

A quimioterapia foi inventada por Paul Ehrlich, um bacteriologista alemão que ficou famoso pelo seu trabalho em imunologia, hematologia e quimioterapia, sendo considerado o pai da quimioterapia (HOLGER; HALLIWELL, 2003).

Embora várias substâncias tenham sido utilizadas para o tratamento de doenças infecciosas a tempos de estudo, durante os últimos anos a pesquisa quimioterápica centralizou-se no desenvolvimento de substâncias antimicrobianas de origem microbiana denominadas antibióticos, sendo desta forma ampliado o cenário para a entrada de bactérias resistente a medicamentos (TAVARES et al., 2015).

Os antimicrobianos são substâncias naturais, semissintéticas ou sintéticas que eliminam (bactericidas) ou inibem o crescimento (bacteriostáticos) dos microrganismos. Portanto, são utilizados no tratamento ou na prevenção de doenças infecciosas. O termo quimioterapia é utilizado para descrever o uso de terapias “seletivamente tóxicas” para microrganismos invasores (GOMES; TORRES,2017).

Segundo Guimarães; Momesso e Pupo (2010), nos anos de 1940 a 1960 pesquisas subsequentes levaram a descoberta de vários outros antibióticos, medicamentos eficazes no tratamento de bactérias principalmente Gram positivas, todavia apenas três derivados sintéticos foram aderidos e introduzidos no mercado: isoniazida, trimetropim e metronidazol.

O conhecimento dos princípios gerais que norteiam o uso de antimicrobianos, assim como das propriedades e características básicas dos antimicrobianos disponíveis, permitiu estabelecer critérios científicos que dão segurança à sua indicação terapêutica e/ou profilática. Vale lembrar que o aumento do espectro de atividade antimicrobiana nem sempre representa vantagem, visto que, quando muito amplo, pode propiciar o aparecimento de infecção multirresistente (JARVIS et al.,1992).

Segundo Lohner e Staudegger (2001), as doenças infecciosas estão entre as principais causas de morte da população humana. Esse fato é devido, em grande

parte, ao surgimento de microrganismos resistentes aos antibióticos. Portanto, apesar da disponibilidade de um grande número de antibióticos de última geração, torna-se ainda fundamental buscar compostos que possam atuar como novas drogas a serem utilizadas no combate as doenças infecciosas. Analisando os agentes mais utilizados em infecções bacterianas segundo Strohl, Rouse e Fisher (2004) estão as penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, aminoglicosídeos, macrolídeos, fluoroquinolonas e outras.

Os mecanismos gerais de ação e o espectro antibacteriano dos principais grupos de antibióticos serão ressaltados brevemente, sendo exemplo a inibição da síntese de parede celular: os antibióticos com este mecanismo de ação atuam ao nível da síntese do peptidoglicano, impedindo sua síntese. Antibióticos que exemplificam este mecanismo de ação são os  $\beta$ -lactâmicos como a penicilina e as cefalosporinas, que inibem enzimas necessárias para a formação do peptidoglicano; a bacitracina que bloqueia a passagem do pirofosfato-bactoprenol à fosfobactoprenol (BAPTISTA, 2013).

O mecanismo de ação das drogas antimicrobianas, compreendendo os antibióticos e os quimioterápicos antimicrobianos (sulfonamidas e quinolonas), é exercido essencialmente por: interferência na síntese da parede celular; alterações na permeabilidade da membrana citoplasmática; interferência na replicação do cromossomo; alterações na síntese proteica; inibição da síntese de ácidos nucleicos; interferência em processos metabólicos (TAVARES et al., 2007). As alterações no ribossomo são observadas com os aminoglicosídeos. Estes antibióticos interferem na síntese das proteínas, produzindo seu bloqueio ou causando a formação de proteínas erradas, dependendo da fração do ribossomo à qual se ligam. Essas drogas se ligam à fração 50S, inibindo a síntese proteica ao impedirem o processo de acoplamento dos aminoácidos, que provoca a formação e o alongamento dos peptídeos. Essa ação tem efeito bacteriostático (TAVARES et al., 2007).

O aumento da resistência bacteriana está relacionada ao uso maciço de antimicrobianos e à facilidade que os microrganismo têm de adquirir resistência por fenômenos de mutação, conjugação, transposição e indução, tornando a ação dos antimicrobianos obsoleta, como no caso da carbenicilina, ou imprevisível, como no caso da ceftazidima ou dos aminoglicosídeos (TAVARES et al., 2007)

## 2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre Quimioterapia antimicrobiana e a susceptibilidade à resistência medicamentosa, com embasamento em artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa, pesquisados em banco de dados do Google Acadêmico, Scielo e livros, dentro de um período de 20 anos.

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, deste modo, dispensou o uso de estatísticas para descrever os resultados. Os autores utilizados no trabalho foram: Tortora e colaboradores (2017). Warren Levinson (2016) e Walter Tavares e colaboradores (2015).

## 3 EFEITO BACTERIOSTÁTICOS E BACTERICIDAS

Conforme Jawetz (1974) designou os seguintes termos de acordo com a classe de antimicrobianos e seu objetivo. A) Bacteriostáticos: os que possuem capacidade de inibir a multiplicação bacteriana. B) Bactericida: possuindo capacidade de matar as bactérias, sendo irreversível, podendo em alguns casos gerar lise a celular.

De acordo com Wright e colaboradores (2014) com a descoberta dos antibióticos no início do século XX, a saúde e bem estar da população sofreram grandes transformações positivas. A síntese química permitiu o desenvolvimento das primeiras substâncias antibacterianas, mas o efeito dessas drogas se mostraram baixos quando comparados com os antibióticos posteriormente descobertos (WRIGHT, et al., 2014).

Herr e Fisher (2014) descrevem que a síntese química de antibióticos é conhecida desde 1957, porém os processos industriais se baseiam nas técnicas biotecnológicas de produção.

Havendo critérios muito importantes que devem ser considerados para que a terapia de doenças bacterianas com antibióticos venha a ser eficaz, como a necessidade de que um alvo (ligante) exista dentro da célula bacteriana, dose e concentração adequado para que o antibiótico alcance o alvo, não podendo ocorrer inativação ou modificação estrutural do fármaco (COSTA, 2016).

### 3.1 MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIMICROBIANOS

Com o desenvolvimento de várias classes de fármacos antimicrobianos fez-se necessário entender que existem quatro mecanismos básicos de ação dos antibióticos, sendo eles: a inibição da síntese de parede celular (Penicilinas, cefalosporinas, glicopeptídeos e carbapenens), a inibição da síntese de proteínas bacterianas (aminoglicosídeos, tetraciclinas, cloranfenicol e macrolídeos), a inibição da síntese de ácidos nucleicos (fluoroquinolona, ácido malidixico) e inibição do crescimento por meio de análogos de metabólitos essenciais (sulfonamidas e trimetoprima) (TAVARES, 2014).

Analisando sobre a perspectiva de inibição da síntese de parede celular, os antibióticos que exemplificam este mecanismo de ação são os  $\beta$ -lactâmicos, no caso as penicilina e as cefalosporinas que atuam sob a enzima transpeptidase, responsável por catalisar a transpeptidação das cadeias de peptideoglicana da parede celular bacteriana, a parede celular confere rigidez e a bactéria fica sem proteção contra as variações osmóticas (GUIMARÃES et al., 2010).

A ação de antimicrobianos cujo mecanismo de ação inibe a síntese de proteínas pode ocorrer devido à interferência dos fármacos em várias fases do desenvolvimento como na formação de RNA, na fixação de RNA mensageiro (RNA-m) ao ribossomo ou até mesmo por alteração conformacional no próprio ribossomo, sendo um exemplo a fixação de RNA transportador (RNA-t) ao ribossomo (TAVARES, 2014).

Para além disso, as características polares destes antibióticos fazem com que eles sejam sensíveis às características do meio, pelo que a sua atividade antimicrobiana principalmente ocorre em meio aeróbio e sob pH alcalino, uma vez que necessita de oxigênio para que ocorra o transporte ativo para o interior das células bacterianas sendo mais ativo em meio alcalino do que em meio ácido (OLIVEIRA et al., 2006).

Tortora e colaboradores (2017) referem-se à inibição de síntese de ácidos nucleicos como antibióticos que interferem nos processos de replicação e transcrição do DNA de microrganismos, no entanto torna-se o espectro abrangente as células de mamíferos por atingirem o DNA e RNA, tornando a utilidade extremamente limitada.

Embora Levinson (2016) descreva similarmente a utilização clínica de fármacos que agem inibindo a síntese de ácidos nucleicos, fundamentando e classificando os

agentes entre sulfonamidas que estariam incluídas em inibição de precursores, as fluoroquinolonas como ainda inibidores da síntese de DNA e por conseguinte as rifampicina que agem bloqueando a síntese de mRNA.

Existem poucos compostos antimicrobianos que atuam na membrana celular, pois a semelhança da estrutura e na composição química entre as membranas de células bacterianas e humanas dificulta a toxicidade seletiva suficiente (LEVINSON; JAWETZ, 2007). De certo modo houve preocupações atualmente, já que os pesquisadores têm se empenhado a descrever a etapa metabólica, que se distingue da biossíntese de ácidos graxos em seres humanos, tudo isso para intensificar a busca por um alvo atraente para novos antibióticos (TORTORA et al., 2017).

Embora tampouco há descrito sobre a inibição competitiva de metabólitos essenciais, segundo Tortora e colaboradores (2017), um dos autores mantém constantemente pautado que o uso destes fármacos tem capacidades de “Bloquear a atividade de síntese de metabólitos essenciais de uma célula” demonstrando outro mecanismo de ação dos fármacos antimicrobianos.

### 3.2 QUIMIOPROFILAXIA

A quimioprofilaxia, é definida como o uso de drogas capazes de impedir que um indivíduo infectado por um microrganismo adoeça (KRISTKI; CONDE; SOUZA, 2000). Segundo o autor Levinson (2016) num vislumbre atual é utilizada em três circunstâncias: antes de procedimentos cirúrgicos, em pacientes imunocomprometidos, e em indivíduos infectados por determinados patógenos. Recentemente a utilização quimioprofilática das drogas puderam ser classificadas seguindo a tabela 1. Acrescenta o autor que não se faz necessário a utilização de quimioprofilaxia em pacientes que possuem implantes de cateteres de diálise, marca-passo cardíaco ou derivação de ventrículo-peritoneal.

**Tabela 1** – Mecanismo de ação de importantes fármacos antibacterianos

<b>Mecanismos de ação</b>	<b>Fármacos</b>
<p><b>Inibição da síntese de parede celular</b></p> <p>(a) Atividade antibacteriana ocorre pela inibição das ligações cruzadas entre os peptídeoglicanos</p> <p>(b) Inibição de outras etapas da -síntese dos peptídeoglicanos</p>	<p>Penicilina</p> <p>Bacitracina</p>
<p><b>Inibição da síntese proteica</b></p> <p>Ação sobre a subunidade ribossomal 50S</p> <p>Ação sobre a subunidade ribossomal 30S</p>	<p>Cloranfenicol</p> <p>Aminoglicosídeos</p>
<p><b>Inibição da síntese de ácidos nucleicos</b></p> <p>Inibição da síntese de nucleotídeos</p> <p>Inibição da síntese de DNA</p> <p>Inibição da síntese de mRNA</p>	<p>Sulfonamidas</p> <p>Quinolonas(p.ex., Ciprofloxacina)</p> <p>Rifampina</p>
<p><b>Alteração da função da membrana celular</b></p> <p>Atividade antibacteriana</p>	<p>Polimixina</p>

**Fonte:** Elaboração própria.

**Nota:** Adaptação de LEVINSON, 2016.

### 3.3 ANTIBIÓTICOS ANTIBACTERIANOS: INIBIDORES DE SÍNTESE DE PAREDE CELULAR

Tortora e colaboradores (2017), descrevem o termo “penicilina” como “um grupo formado por mais de 50 antibióticos quimicamente relacionados. Todas as penicilinas têm uma estrutura central comum, contendo um anel  $\beta$ -lactâmico, chamado núcleo”.

Segundo Levinson (2016) há dois fatores que são essenciais para o entendimento do mecanismo de ação da penicilina sendo o primeiro a variação de receptores de membrana celular e de parede bacteriana, chamadas proteínas de ligação à penicilina (PBPs) por serem responsáveis fundamentais, em parte, para se



tornar resistente à penicilina a determinado organismo. E como segundo fator é o fato de enzimas autolíticas, ou seja, ao serem ativadas em células tratadas com a penicilina agem degradando o peptídeoglicano, um componente próprio. Além disso existem bactérias tolerantes à ação da penicilina, sendo assim, o organismo tolerante é aquele que sofre inibição, porém não é eliminado pela ação de um fármaco bactericida.

Tortora e colaboradores (2017), descreveram que “as penicilinas podem ser produzidas de forma natural ou sintética. As penicilinas naturais apresentam algumas desvantagens”. Por este motivo, que o ênfase na quimioterapia antimicrobiana teve determinado resultado a partir da sintetização de compostos químicos agregados a partir de compostos naturais.

Efetivamente as penicilinas semissintéticas foram desenvolvidas para superar as desvantagens das penicilinas naturais, pelo disposto os cientistas encontraram duas formas as tornarem os antibióticos mais resistentes as penicilases, sendo assim, a interrupção da síntese da molécula pelo *Penicillium* obtendo apenas o núcleo comum das penicilinas a ser utilizado e em segundo plano também seria possível retirar as cadeias laterais de moléculas naturais completas e adicionarem quimicamente outras cadeias laterais resistente as penicilases (TORTORA et al., 2017).

Levinson (2016) propõe que a eficiência das penicilinas contra bacilos gram-negativos foram elevadas por meio de modificações químicas na cadeia lateral. Desse modo, outras penicilinas foram introduzidas. Em termos gerais, à medida que a atividade contra bactérias gram-negativas aumenta, a atividade contra bactérias gram-positivas diminui.

Tortora e colaboradores (2017) descrevem os monobactâmicos a exemplo o Aztreonam como um antibiótico sintético que possui apenas um anel  $\beta$ -lactâmico, o que difere das outras classes que demonstram dois anéis. E é por esse motivo, que a classe dos monobactâmicos apresenta toxicidade extremamente baixa, afetando determinadas bactérias gram negativas como as pseudomonas e a *Escherichia coli* (*E. coli*).

### 3.4 ANTIBIÓTICOS ANTIBACTERIANOS: INIBIDORES DE SÍNTESE PROTEICA

Segundo Levinson (2016) diversos fármacos inibem a síntese proteica de bactérias, sem interferir significativamente na síntese proteica das células humanas. Deste modo alguns fármacos podem atuar diretamente em algumas unidades ribossomais. O autor destaca a importante elucidação, sendo o principal foco a inibição completa do complexo de iniciação e leitura- especificamente agregando um fator bactericida ao antibiótico.

Os macrolídeos apresentam geralmente efeito bacteriostático com inibição da síntese proteica, mas quando usados em concentrações elevadas, apresentam efeito bactericida. Atuam ligando-se aos receptores da subunidade 50S do ribossomo, impedindo as reações de transpeptidação e translocação, com consequente inibição da síntese proteica (FUCHS, 2010).

Para Tavares (2014) os aminoglicosídeos exercem ação tóxica para os mamíferos, e isso ocorre devido à afinidade destes fármacos pela subunidade 60S das células dos mamíferos.

Contanto para Tortora e colaboradores (2017), é mais conveniente a indústria farmacêutica sintetizar quimicamente alguns fármacos do que isolá-los de sua forma natural, como ocorre no caso do cloranfenicol antibiótico que inibe a formação de ligações peptídicas nas cadeias de polipeptídeos pela reação com a porção 50S do ribossomo procarioto 70S.

Em suma para Levinson e colaboradores (2016), o uso do cloranfenicol tem efeitos colaterais adjuntos à toxicidade, causadas pela suspensão dose-dependente elevada e contínua ou em condições patológicas idiossincráticas, como é o caso da anemia aplásica causada pelo uso do antibiótico.

Devido aos efeitos adversos, ainda há restrições ao uso do fármaco. Entretanto Levinson (2016) acerca do uso do cloranfenicol demonstra que esse medicamento é um ativo que age contra grande quantidade de microrganismos incluindo bactérias Gram positivas e negativas, bem como as bactérias anaeróbicas.

Sendo deste modo em contraposição os médicos são aconselhados a não utilizar o fármaco para fins triviais ou quando houver disponibilidade de alternativas adequadas (TORTORA et al., 2017).

### 3.5 ANTIBIÓTICOS ANTIBACTERIANOS: INIBIDORES DE SÍNTESE ÁCIDOS NUCLEICOS

As sulfonamidas são drogas essencialmente bacteriostáticas, e sua ação é potencializada pela trimetoprima. O mecanismo de ação dessa associação de antimicrobianos fundamenta-se na inibição sequencial da síntese de ácidos nucleicos e de proteínas (TAVARES, 2014). Para este estudo considera-se que quando são utilizados dois ou mais medicamentos em associação, apenas 10% da concentração do princípio ativo desses fármacos é necessário para se obter uma eficácia farmacológica em comparação com o uso isolado de um determinado medicamento (TORTORA et al., 2017) o que nos mostra um exemplo de sinergismo de fármacos.

Para Levinson e colaboradores, as sulfonamidas consistem em um mecanismo de ação de inibição competitiva da utilização do ácido paraminobenzoico (PABA), o fármaco age bloqueando a síntese de ácido tetra-hidrofólico. Sendo ele utilizado como doador de metil na sintetização de ácidos nucleicos como adenina, guanina e timina. Dessa forma a ação do fármaco torna-se bacteriostática impedindo a proliferação do microrganismo.

Tortora e colaboradores (2017) consideram que “[...] os fármacos são bacteriostáticos e não provocam danos às células humanas, uma vez que não sintetizamos o ácido fólico, mas sim captamos da dieta”. Porém os antibióticos representam para a medicina um grande avanço por tornarem possível a realização de procedimentos invasivos como cirurgias, transplantes, partos prematuros e terapias citotóxicas para o câncer, dentre outros procedimentos profiláticos e terapêuticos que contribuem para o aumento da expectativa de vida humana (BRITO; CORDEIRO, 2012).

Outro fármaco que ganhou destaque na inibição da síntese de ácidos nucleicos foram as quinolonas, descritas no início da década de 1960, foi desenvolvido o fármaco sintético, chamado ácido nalidíxico sendo este o primeiro antimicrobiano pertencente ao grupo denominado quinolonas (TORTORA et al., 2017). Para obter esse parâmetro analisou-se que o ácido nalidíxico, é menos ativo que uma fluoroquinolona, sendo assim é utilizado apenas no tratamento de infecções do trato urinário (LEVINSON et al., 2016).

Por consequência ele levou ao desenvolvimento, na décadas de 1980, de um grupo prolífico de quinolonas sintéticas, denominadas fluoroquinolonas (TORTORA, et al., 2017).

Segundo Levinson (2016), as fluoroquinolonas são fármacos bactericidas que bloqueiam a síntese de DNA bacteriano pela inibição da DNA-girase (topoisomerase), como exemplo: ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, ofloxacina e entre outros. São fármacos ativos contra uma ampla distribuição de organismos que causam principalmente infecções do trato respiratório inferior, trato intestinal e de tecidos esqueléticos e moles.

### 3.6 ANTIBIÓTICOS ANTIBACTERIANOS: ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO DA MEMBRANA CELULAR

De acordo com Levinson e colaboradores (2016) há poucos compostos que atuam sobre a membrana celular, podendo haver semelhanças estruturais e químicas das membranas celulares humanas e bacterianas, visto que a toxicidade seletiva é comprometida pelo reconhecimento destas formas.

Para Tavares (2014) a classificação das polimixinas é de cunho bactericida devido ao seu mecanismo de ação consistir na interferência da permeabilidade seletiva da membrana celular. Tal qual para Levinson (2016), as polimixinas estariam constituídas em divisões de antibióticos polipeptídios, ao passo que o composto mais útil de fato seria a polimixina E (colistina) ademais este antibiótico estaria relacionado ao tratamento de bastonetes gram negativos, enfatizado pelo autor *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e enterobactérias produtoras de carbapenemase.

Em contraposição atualmente o uso da polimixina é raramente utilizada nos dias de hoje, a polimixina E (colistina) e B possuem o mesmo mecanismo de ação e diferem por um aminoácido na posição 6 do anel polipeptídico (D-leucina e D-fenilalanina) de sua estrutura química, na potência e na sua forma de administração parenteral para os pacientes (GODOY et al., 2016).

O uso das polimixinas foi gradualmente abandonado ou sendo restrito na maior parte dos países no início dos anos 1980 devido à alta incidência de nefrotoxicidade e relatos de neurotoxicidade observados (SPAPEN et al., 2011; FALAGAS; KASIAKOU, 2005). No entanto, o crescente aumento de bactérias Gram negativas

resistentes aos antibióticos disponíveis (beta-lactâmicos, aminoglicosídeos, quinolonas) e o escasso desenvolvimento de novas drogas fez reemergir o uso clínico das polimixinas B e E (NATION et al., 2014; MENDES; BURDMANN, 2010).

A partir do entendimento de Tortora e colaboradores (2016), um dos pontos fracos dessa abordagem, no entanto são as múltiplas formas de patógenos bacterianos interferirem no mecanismo de ação do fármaco.

### 3.7 RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA

Sabe-se que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, através da Resolução N° 20/2011, implantou o controle de substâncias classificadas como antimicrobianos (ANVISA, 2011). Demais disto, a RDC 20/2011, evidencia que o uso de antimicrobianos necessariamente deve ser feita em receituário privativo do prescritor ou do estabelecimento de saúde, bem como a receita deve ficar retida no estabelecimento de saúde.

De acordo com Batista (2013), seria de suma importância que os antibióticos fossem fármacos com composições específicas tendo seu alvo seletivo, restrito, bem como que suas ações bactericidas possuíssem ação rápida, no intuito de não afetar e comprometer a saúde do paciente.

Para Levinson (2016) os principais mecanismos relacionados à resistência medicamentosa estariam relacionado a fatores como: (1) produção de enzimas que inativariam o fármaco; (2) as bactérias agindo para sintetizarem alvos, com efeito de modificação do alvo inibindo a ação do fármaco neste ligante; (3) porém outro mecanismos seria as bactérias agindo alterando a permeabilidade ao modo que reduzisse a entrada do fármaco até o sítio ativo e (4) por conseguinte as bactérias poderiam agir exportando o fármaco ativamente por meio das bombas de efluxo, constituinte da morfologia bacteriana são quaisquer proteínas transmembrânicas com a capacidade de transportar moléculas para o exterior das células (WALMSLEY et al., 2003).

Em contra partida, para Tortora e colaboradores (2017), há algumas mutações genéticas que se originam a partir de alterações aleatórias, podendo ocorrer de forma horizontal entre as bactérias por meio de processos como a conjugação ou transdução. Sendo o principal mecanismo de resistência aos fármacos mutações

constantemente ocasionadas pela passagem de pequenos fragmentos do DNA (transposons), os quais podem saltar de um pedaço do DNA para outro.

A inativação enzimática do fármaco sendo o exemplo clássico deste mecanismo de resistência é a produção de  $\beta$ -lactamase que hidrolisa o anel  $\beta$ -lactâmico das penicilinas (KUMAR; VARELA, 2013). Várias bactérias gram-positivas e gram-negativas produzem  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBLs), que é um dos tipos de  $\beta$ -lactamases codificadas por genes plasmidiais como o CTX-M, que apresenta muitas variantes e produtos de tradução muito diversos que conferem resistência a todas as penicilinas e cefalosporinas de terceira geração, mas não as cefamicinas e carbapenêmicos (BLAIR, et al., 2015).

Acerca de mecanismos de prevenção da entrada nos sítio-alvo dentro do microrganismo, compreende Tortora (2017) que as bactérias gram-negativas são naturalmente resistentes a fármacos devido sua estrutura em relação a parede celular, que restringe a absorção de muitas moléculas, desta forma alguns mutantes bacterianos alteram a abertura das porinas impedido a entrada do antibiótico sendo ele incapaz de atingir o microrganismo alvo.

Segundo Tavares (2015), a respeito da mutação de bactérias e resistência a permeabilidade, pode ocorrer resistência à fármacos como os aminoglicosídeos, as bactérias adquirem mutações que afetam o metabolismo energético da membrana resultando em diferença de potencial que dificulta a penetração do antibiótico até o alvo.

Ainda sobre a alteração de permeabilidade às drogas Tavares (2015) descreve que a resistência na permeabilidade pode ser tanto adquirida por mutações ou por motivos nos quais se passam a ter, nos dias de hoje a grande preocupação a cerca de bactérias como *Staphylococcus aureus* que apresentam resistência aos glicopeptídeos. A partir de complementariedade Tortora (2017) descreve que o primeiro fármaco resistente à penicilase foi a meticilina, em alternativa logo surgiu também a resistência a meticilina. Preocupando-se a vista disso o autor ainda expõe que apesar do *S.aureus* apresentar grande importância ela não é a única bactéria alarmante, assim como outros patógenos como o *Streptococcus Pneumoniae*, que apresenta a mesma resistência a antibióticos  $\beta$ -lactâmicos.

Logo após temos as alterações onde as bactérias exportam fármacos ativamente, existindo diversos tipos de bombas de efluxo que são categorizadas em

cinco classes de transportadores, havendo as que atuam por meio de transporte ativo e as que atuam por transporte ativo secundário (KUMAR; VARELA, 2013).

Salienta-se Tortora e colaboradores (2017) como mecanismo de controle as bactérias apresentam bombas de efluxo que reconhecem e ejetam substâncias tóxicas, o autor expressa por meio deste que os antibióticos são expelidos por essas “bombas de efluxo” impedindo então a interação do fármaco agindo diretamente em concentrações adequadas para serem efetivos.

**Tabela 2 – Mecanismo específicos de resistência**

<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de resistência</b>
<b>Aminoglicosídeos</b>	(1) Modificação de fármacos por enzimas de fosforilação, adenilação e acetilação codificada por plasmídeos; (2) Mutação cromossômica (p.ex., uma muta�o no gene codificador da proteína-alvo na subunidade 30S do ribossomo bacteriano); (3) Diminui�o da permeabilidade da bactéria ao fármaco.
<b>Cloranfenicol</b>	Presença da acetiltransferase codificada por plasmídeos, dessa forma elas desativam o fármaco.
<b>Penicilina e cefalosporinas</b>	(1) A clivagem mediada por $\beta$ -lactamases (penicilinas e cefalosporinas) criando resistência as bactérias e aos fármacos; (2) Podem ocorrer devido a modifica�es nas proteínas de liga�o a penicilina (PBPs) sendo atribuída à baixa permeabilidade ao fármaco;
	(3) Tolerância, em que o crescimento do organismo é inibido pela penicilina, mas o organismo não é morto, ou seja, ocorre falha em enzimas autolíticas, que degradam o peptideoglicano.

<b>Quinolonas</b>	Mutações cromossômicas que modificam o DNA-girase bacteriano
<b>Sulfonamidas</b>	(1) Presença de um plasmídeo codificador de um sistema de transporte ativo do fármaco para fora da célula (2) Uma mutação cromossômica que modifica o gene codificador de enzima-alvo di-hidropteroato sintase, reduzindo a afinidade do fármaco pelo alvo
<b>Rifampina</b>	Mutação cromossômica no gene que codifica a RNA-polimerase bacteriana, resultando em uma ligação ineficaz do fármaco

**Fonte:** Elaboração própria.

Nota: Adaptação de Levinson (2016).

#### 4 TESTES PARA ORIENTAR A QUIMIOTERAPIA

Atualmente Tortora e colaboradores (2017) descrevem a utilização de diversos meios que indicam melhor tratamento terapêutico, tão quanto o uso do fármaco que apresenta mais adequado a patógenos específicos, por continuidade alguns fármacos são selecionados a terapia sem que sejam realizados os testes de sensibilidade, porém o mesmo conclui os testes de sensibilidade in vitro são necessários quando a suscetibilidade não é prevista ou quando ocorrem problemas pertinentes à resistência medicamentosa aos antibióticos.

##### 4.1 O MÉTODO DA DIFUSÃO EM DISCO

São considerados, pela comunidade científica internacional, patógenos multirresistentes causadores de infecções/colonizações relacionadas à assistência em saúde: *Enterococcus spp* resistente aos glicopeptídeos, *Staphylococcus spp.* resistente ou com sensibilidade intermediária à vancomicina, *Pseudomonas*



*aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, e enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ertapenem, meropenem e imipenem) (ANVISA, 2010).

Tortora (2017) expõe que o método de difusão é provavelmente o teste mais utilizado, embora não seja o padrão ouro para diagnóstico, sendo ele um método que utiliza a disco-difusão, também conhecido como *teste de Kirby-bauer*, onde para realização é necessário materiais como um placa de petri contendo ágar sólido, geralmente o ágar sendo o Mueller-Hinton, logo após é disposta a quantidade padronizada do organismo a ser testado padronizado pelas diretrizes da Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS) a suspensão bacteriana de 0,5 UFC na escala de McFarland, em seguida há disposição de discos de filtro de papel impregnados com os fármacos em concentrações conhecidas e submetidos a superfície do meio de cultura. Durante o processo de incubação, os agentes quimioterápicos interagem se difundindo no ágar, quando mais distante a ocorre o crescimento do halo, menor será sua concentração, à medida que realizada essa medição de halo faz-se a leitura.

Para Tortora (2017) ele enfatiza que para interpretação da leitura do antibiograma sendo importante o diâmetro da zona de inibição classificado –quanto maior a zona, maior a suscetibilidade do microrganismo ao antibiótico, demais disto o autor em suma condiz que o teste por método de disco-difusão é inconclusivos para muitos objetivos clínicos.

Os halos de inibição para cada agente quimioterápico testado devem ser interpretados nas categorias: sensível, intermediário ou resistente, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S18, 2008 (revisado anualmente), M2-A9, 2006 (documento de disco difusão, revisado a cada três anos), (CLSI 2006, 2008).

A metodologia mais difundida para a realização do antibiograma é a de Kirby e Bauer, muito empregada na rotina das análises clínicas, visto que apresenta baixo custo, execução prática e resultados confiáveis. O método apresenta várias vantagens como: o baixo custo de reagentes utilizados e não utiliza equipamentos especiais para a realização, fácil de ser executada e reproduzida, segundo a ANVISA (2010) devido à ocorrência do fenômeno da heterorresistência, um índice não desprezível de erro é comprovado ao produzir essa metodologia.

## 4.2 MÉTODO DE DILUIÇÃO EM CALDO

O método de diluição em caldo considera a relação entre a proporção de crescimento do microrganismo desafiado no meio líquido e a concentração da substância ensaiada. A avaliação é comparada frente a um padrão biológico de referência. Entende-se por proporção a densidade da turbidez provocada pelo crescimento microbiano (PINTO et al., 2003).

## 4.3 CONCENTRAÇÃO MÍNIMA INIBITÓRIA

Levinson (2016) expõe que os resultados dos testes de sensibilidade são deveras importantes para a escolha do uso do antibiótico. Coerente com essa diretriz os resultados devem ser relatados como concentração inibitória mínima (CIM). Sendo definida como a menor concentração do fármaco capaz de inibir o crescimento do organismo (TORTORA, 2017).

A CIM é determinada com base da inoculação do organismo, isolado a partir de uma amostra do paciente, em uma serie de tubos contendo diluições do fármaco de pesquisa, logo em seguida o teste necessita ser incubado por 18 horas em uma temperatura ideal de 35°C. Em rigor técnico mais apurado isto fornece ao médico uma concentração precisa do fármaco, orientando conseqüentemente tanto na escolha como na concentração adequada. É classificada como MIC a menor concentração do fármaco que impede o crescimento visível do organismo (LEVINSON, 2016).

## 4.4 TESTE EM EQUIPAMENTOS AUTOMATIZADOS

O sistema automatizado vem ocupando grande espaço nos laboratórios de análises clínicas, devido a melhor exatidão e precisão em metodologias aplicadas diminuindo o trabalho manual e poupando tempo em liberação de laudos. Segundo Swenson (2005) existem vários equipamentos com esta finalidade, destacando-se Vitek (bioMérieux Vitek, USA), MicroScan Walkaway (Dade Behring), Sensititre ARIS (Radiometer America, USA) e ATB-plus (bioMérieux, France).

De acordo com a ANVISA (2008) a metodologia automatizada avalia 2 a 4 diluições de cada antimicrobiano, geralmente representam as concentrações correspondentes aos limites de sensibilidade e resistência de cada antimicrobiano, por

isso pode-se dizer que os resultados fornecidos por estes sistemas são semi-quantitativos e não substituem as informações fornecidas por outros métodos que quantificam a concentração inibitória mínima (CIM).

Nas normas de desempenho para teste de sensibilidade como a publicada pela (CLSI 2006, 2008) demonstra os critérios interpretativos e a formulação a partir de resultados de estudos microbiológicos, farmacocinéticos e clínicos obtidos para que o antimicrobiano seja aprovado para comercialização pela *Food and Drug Administration*. No entanto os critérios interpretativos são baseados a partir de comparação entre a CIM, o nível sérico alcançado pelo antimicrobiano e estudos já pautados na normativas.

Verifica-se que pelas orientações publicadas pela ANVISA (2008) a sensibilidade de um antimicrobiano indica a probabilidade de sucesso clínico caso a utilização de determinado fármaco para o tratamento, quanto a doses habituais deste antimicrobiano são utilizadas, considerada sensível a determinado fármaco antimicrobiano. Em suma consideraria uma bactéria resistente, caso ela não seja inibida pelas concentrações de um antimicrobiano atingidas pelas doses habituais; inevitavelmente há maior chance de falhas na terapêutica. Caso a bactéria seja classificada como intermediária pelo sistema automatizado significa que ela pode ser erradicada, dependendo das concentrações antimicrobianas alcançadas.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Resultado de pesquisas vem demonstrando que a aplicabilidade da quimioterapia vem funcionando ao longo do tempo, porém indica a necessidade da implantação de novos antibióticos por conta da resistência aos medicamentos já utilizados para o tratamento de infecções recorrentes no meio hospitalar. Os antibióticos possuem sua eficácia comprovada diante algumas infecções tendo em vista a prioridade de conter e inibir a disseminação de doenças infecciosas presentes na comunidade hospitalar.

O controle de posologias e fármacos adequados deve ser rigorosamente estudado pela equipe médica antes da aplicação ao uso para que não ajam resistência e seleção das bactérias atualmente. Os antimicrobianos de décadas passadas e que foram adaptados longo do tempo, criaram uma grande cadeia de antimicrobiano em níveis satisfatórios suprimindo tanto o mercado farmacêutico e ao ambiente hospitalar.

Por fim, é considerado um tratamento acessível e eficaz a rede de saúde, por conseguinte se faz necessário à realização de pesquisas com o fim de obter mais informações a cerca da possibilidade de susceptibilidade de resistência bacteriana aos fármacos já utilizados e possivelmente a síntese de novos antimicrobianos.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) 2010. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/boas\\_praticas/modulo5/interpretacao3.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo5/interpretacao3.htm). Acesso em: 15 jun 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) 2008. Disponível em [http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/boas\\_praticas/modulo5/sistemas3.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/boas_praticas/modulo5/sistemas3.htm). Acesso em: 15 jun. 2020.

BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 2013. 42f. monografia (Dissertação de Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/2555>. Acesso em: 29 jul. 2019.

BLAIR, J. M. et al. **Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance**. *Nature*, v. 13, p. 42-51, 2015.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº 20, de 05 de maio de 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acesso realizado em 20 de março de 2020.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Manuais de Orientação para Prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – Corrente Sanguínea, Setembro 2010, disponível em: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/a\\_reas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/doc/nota\\_tecnica2\\_ih.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/a_reas-de-vigilancia/infeccao-hospitalar/doc/nota_tecnica2_ih.pdf) Acesso realizado em 20 de março de 2020.

BRITO, M. A., CORDEIRO, B. C. Necessidade de Novos Antibióticos. **Jornal Brasileiro de Patologia Med Lab**, v. 48, n. 4, p. 247-249, 2012.

COSTA, A.L.P. **Resistência Bacteriana aos Antibióticos: Uma Perspectiva Do Fenômeno Biológico, Suas Consequencias e Estratégias De Contenção**. 63 f. **Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biologia) –** Curso de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, UNIFAP, Macapá, 2016. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/2555/andersonv7n2.pdf> Acesso em: 29 jul. 2019.

COMITÊ NACIONAL DE PADRÕES LABORATORIAIS CLÍNICOS. **Padrões de desempenho para testes de suscetibilidade antimicrobiana**: nono suplemento informativo. M100-S11. Comitê Nacional de Padrões de Laboratórios Clínicos, Wayne, Pa, 2001.

DURANTE-MANGONI, E.; GRAMMATIKOS, A.; UTILI, R.; FALAGAS, M. E.; **Int. J. Antimicrob. Ag.** p. 33, 201. 2009.

FALAGAS M. E.; KASIAKOU S. K. **Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections**. Clin Infect Dis., v. 40, n. 9, p. 1333 – 1341, maio 2005.

FUCHS, F. D. Princípios gerais do uso de antibióticos. *In*: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. cap.27, p. 342-59.

GALLARDO-GODOY A. et al. Activity and Predicted Nephrotoxicity of Synthetic Antibiotics Based on Polymyxin B. **J Med Chem.** v. 59, n. 3, p. 1068-1077, fev. 2016.

GUIMARÃES, D. O; MOMESSO, L. S; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas Para a Descoberta e Desenvolvimento de Novos Agentes. **Quim. Nova.**, v.33, n. 3, p.667-679, fev. 2010.

GOMES, R.; TORRES, I.L.S. **Farmacologia clínica**. Rio de janeiro: Elsevier, 2017.

JARVIS, W.R. *et al.* Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. **Am J Med**, v. 91, n. 3B, p. 185-91, 1992. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934391903677>. Acesso em: 29 jul 2019.

KRISTKI, L.A.; CONDE, B.M.; SOUZA, G.R. (Ed.). **Tuberculose**: do ambulatório à enfermaria. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 247-262.

KUMAR, S., VARELA, M. F. Molecular Mechanisms of bacterial Resistance to antimicrobial Agents. Microbial Pathogens and strategies for Combating Them: Science, technology and education, **Formatex**, p. 522-534 2013.

LABORCLIN. Manual de Antibiograma: Difusão em Disco (Kirby & Bauer). Rev.: 05. 04/2011. Disponível em: [http://www.interlabdist.com.br/dados/noticias/pdf\\_190.pdf](http://www.interlabdist.com.br/dados/noticias/pdf_190.pdf). Acesso em: 20 mar. 2020.

Lohner, K.; Staudegger, E. **Are we on the threshold of the post-antibiotic era. In Development of novel antimicrobial agents: Emerging strategies**. Lohner, K. (ed), Horizon Scientific Press, England, p 1-15, 2001.

LEVINSON, W. **Microbiologia e imunologia médicas**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

MEDINA, F. J. M.; GRACIA, A. S.; MORA, R. M.; LÓPEZ, J. S. Consumo de antibióticos (1993-1996) en la atención primaria de un área sanitaria con una tasa elevada de resistências bacterianas. **Aten. Primaria**, v. 21, p. 451-457. 1998.

MENDES, C.A.C.; BURDMANN, E.A. Polymyxins – a review focusing on their nephrotoxicity. **Revista Assoc. Med. Bras.** v. 56, n. 6, p. 752-758, 2010

NATION R.L.; VELKOV T.; LI J. Colistin and Polymyxin B: Peas in a Pod, or Chalk and Cheese? **Clin Infect Dis.** v. 59, n. 1, p. 88-94, jul. 2014

NEIHARDT, F. Bacterial genetics. Em McGraw Hill (Eds.), **Sherris Medical Microbiology - An introduction to infectious diseases**, Nova Iorque, 4. ed. p. 53 – 74, 2004.

OLIVEIRA, J. F. P. et al. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Braz J Cardiovasc Surg**, 21(4), 444-452, 2006. Disponível em:  
<http://www.scielo.br/pdf/bjcv/v21n4/a15v21n4.pdf> Acesso em: 20 mar. 2020

PADRÕES de desempenho **CLSI** 2008 para testes de susceptibilidade antimicrobiana; 18º suplemento informativo, M100-S18 Wayne, PA: Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais. Disponível em:  
<[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/metodo\\_ref\\_testes\\_diluicao\\_modulo4.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/metodo_ref_testes_diluicao_modulo4.pdf) > Acesso realizado em 15 de junho de 2020

PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; OHARA, M.T. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 2.ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2003. 325 p.

SPAPEN H. et al. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. **Ann Intensive Care**, v. 1, n.1, p.1-14, maio 2011.

STROHL, W.A.; ROUSE, H.; FISHER, B. **Microbiologia Ilustrada**. Porto Alegre: Artmed. 2004.

SWENSON, J.M.; TENOVER, F.C. Results of disk diffusion testing with cefoxitin Performance standards for antimicrobial correlate with presence of mecA in Staphylococcus spp. **Journal of clinical microbiology**, v.43, n.8, p. 3818-3823, mar 2005.

TORTORA et. al. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: ARTMED Ltda.2017

WALTER TAVARES et. al. **Antibióticos e Quimioterápicos Para o Clínico**. Rio de Janeiro: Atheneu. 2007.

WALTER TAVARES et. al. **Antibióticos e Quimioterápicos Para o Clínico**. 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2015.

WALMSLEY, M.I.B.; MCKEEGAN, K.S.; WALMSLEY, A.R. Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. **Biochemical Journal**, v.376, p. 313-338, 2003.

WARREN LEVINSON. **Microbiologia Médica e Imunologia**. 13. ed. Porto Alegre:  
AMGH Ltda, 2016

# O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA E SUAS IMPLICAÇÕES

## AUTISTIC SPECTRUM DISORDER SYNDROME AND ITS IMPLICATIONS

Yasmin Gonçalves de Oliveira Santos<sup>1</sup>  
Carolina Batista Ariza Tamarozzi<sup>2</sup>

### RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista é um distúrbio do desenvolvimento neurológico que compreende manifestações comportamentais com vários graus de acometimento, incluindo múltipla etiologia. Observa-se um conjunto de distúrbios no funcionamento autônomo e social com dificuldade de relacionamento recíproco como contato visual, intenções de outro indivíduo, interesses restritos, com estereótipo inflexível e sem objetivo. O termo “espectro” reflete na visão de que tais transtornos são uma mesma condição com gradações em dois grupos de sintomas, sendo Déficit na comunicação e interação social. O TEA é desencadeado pela combinação de fatores genéticos e ambientais, sendo crianças do sexo masculino as mais afetadas e sua genética apresenta uma variedade de alterações. Deve-se atentar aos principais genes e biomarcadores relacionados com o transtorno, identificando possíveis causas para o seu desenvolvimento e dessa forma associar a sua característica genética e sintomatologia de forma a facilitar a sua compreensão além de encontrar possíveis fatores pré-natais, perinatais e pós-natais relacionados ao seu desenvolvimento, possibilitando uma forma de diagnóstico mais preciso e posteriormente incluir tratamentos que respeitam a individualidade de cada caso. Difundir o conhecimento de forma a garantir uma melhor qualidade de vida desses indivíduos dentro da sociedade, para que suas possíveis limitações sejam compreendidas e respeitadas. A união dessas informações foi realizada através de pesquisas de dados de trabalhos já publicados incluindo livros, artigos e periódicos, define-se pesquisa bibliográfica.

**Palavras-chaves:** espectro autista; disfunção genética; heterogeneidade.

### ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder is a neurodevelopmental disorder that comprises behavioral manifestations with varying degrees of involvement, including multiple etiology. A set of disturbances in autonomic and social functioning are observed, with difficulty in reciprocal relationships such as eye contact, intentions from another individual, restricted interests, with an inflexible stereotype and without a purpose. The term “spectrum” reflects the view that such disorders are the same condition with gradations into two groups of symptoms, being Deficit in communication and social interaction. ASD is triggered by a combination of genetic and environmental factors, with male

<sup>1</sup> Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil).

<sup>2</sup> Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia (UniFil).  
Email: carolina.ariza@unifil.br



children being the most affected and their genetics present a variety of alterations. Attention should be paid to the main genes and biomarkers related to the disorder, identifying possible causes for its development and thus associating its genetic characteristic and symptomatology in order to facilitate its understanding, in addition to finding possible prenatal, perinatal and postnatal factors. -natal care related to its development, enabling a more accurate diagnosis and subsequently including treatments that respect the individuality of each case. Disseminate knowledge in order to ensure a better quality of life for these individuals within society, so that their possible limitations are understood and respected. The union of this information was carried out through data searches of previously published works, including books, articles and periodicals, defined as bibliographical research.

**Keywords:** autism spectrum disorder; genetic variation; heterogeneity.

## 1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio que acontece no desenvolvimento neurológico, tendo possível diagnóstico antes dos três anos de idade, sendo também classificado como uma síndrome do comportamento com sintomatologia variável. O TEA não possui etiologia definida, no entanto, inclui fatores genéticos, toxinas e estressores ambientais, respostas imunes alteradas, disfunção mitocondrial e neuroinflamação (DIAS, 2019).

Estudos demonstram através de técnicas de neuroimagem diversas anormalidades estruturais em pacientes com TEA. Foram encontradas ainda alterações nos sistemas GABAérgico, colinérgico, catecolaminérgico e serotoninérgico (ARAIZA et al., 2015).

O TEA tem prevalência de 1 para cada 59 neonatos com predomínio no sexo masculino. Estima-se que é possível detectar uma alteração genética causal através de testes moleculares em cerca de 25% dos casos, levando em consideração a avaliação clínica, histórico pré-natal, aspectos fisiológicos, atribuindo assim uma causa para 30% a 40% dos pacientes. O fenótipo de TEA é variável, abrangendo deficiência intelectual (DI), QI normal, hiperatividade, distúrbios do sono e gastrintestinais, e epilepsia. Estimou-se que no Brasil existam cerca de 2 milhões de autistas, até o ano de 2016, com prevalência no sexo masculino (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017, LAVOR et al., 2021, TOMASE et al., 2018).

Acredita-se que o TEA é desencadeado por combinações de influências genéticas e ambientais, visto que 80% da expressão de um gene depende do ambiente. Sugere-se que 35% a 40% dos casos tem como causa fatores genéticos,

enquanto 60% a 65% se deve a fatores pré-natais, perinatais e pós-natais. Através de uma investigação de fatores de risco pré-natais, foi encontrado idade parental avançada ao nascimento, uso de medicamentos pela mãe, diabetes gestacional, sangramento durante a gravidez, dentre outros fatores (LAVOR et al., 2021, SANTINO et al., 2014).

Observa-se que o TEA apresenta etiologia multifatorial, se desenvolvendo através da combinação de influências genéticas e ambientais, no entanto, alterações genéticas são encontradas em pessoas sem a condição. Conclui-se a importância de informações voltadas aos aspectos genéticos e biomarcadores para o TEA, tendo em vista o escasso número de estudos à temática detalhada (LAVOR et al., 2021).

## 2 MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado com base em revisão bibliográfica sobre diferentes aspectos da síndrome do espectro autista, com ênfase na sintomatologia e causas. O levantamento dos materiais foram realizados através de sites de buscas acadêmicas, como google acadêmico, Portal de Periódicos da Capes, PubMed, sciencedirect, Scielo, utilizando como palavras-chaves: síndrome do espectro autista, genética e autismo, diagnóstico TEA, associados ao autismo, interações neurotransmissores. Foram adotados como critérios de exclusão, artigos não relacionados ao tema e publicações que não estavam nos idiomas português e inglês. Foram utilizados artigos publicados, preferencialmente, no período de 2011 a 2021.

## 3 TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

A palavra autismo tem origem grega (autós), e significa por si mesmo, indicando um comportamento voltado a si. É utilizado como um termo na psiquiatria para designar o comportamento de pessoas focadas a si próprio (DIAS, 2019).

O autismo foi descrito pela primeira vez em 1943 por Leo Kanner, onde foi feito um estudo intitulado como "*Disturbances of Affective Contact*", ao qual foi descrito 11 casos de crianças com padrão de comportamento estereotipado, restrito de palavras, com presença de ecolalia com interações restritas e alimentação seletiva. Antes o autismo era confundido com esquizofrenia, Kanner, no entanto, apontou que crianças autistas apresentavam sinais desde o nascimento enquanto na esquizofrenia os sinais

se apresentavam após alguns anos de desenvolvimento da criança. Nesse mesmo período, Hans Asperger descreveu um tipo de autismo mais leve denominando-o como síndrome de Asperger, distinto pela inteligência não verbal com talentos específicos e vocabulário apropriado para a idade. Desde então foram descritos outros quadros específicos para o autismo (MARFINATI; ABRÃO, 2014, RAMOS, 2017).

### 3.1 ASPECTOS GERAIS DE CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do TEA é clínico, realizado a partir da observação dos sintomas, entrevistas com os pais da criança, e na ausência de um marcador biológico específico, os critérios atualmente utilizados são descritos no Manual Estatístico e Diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM IV). Os critérios do DSM-IV têm um grau elevado de especificidade e sensibilidade em grupos de diversas faixas etárias e entre indivíduos com habilidades cognitivas e de linguagem distintas. Para avaliar os sintomas de forma quantitativa e refinar o diagnóstico diferencial, é utilizada a Childhood Autism Rating Scale (CARS), sendo eficaz na distinção de casos de autismo leve, moderado e grave, além de discriminar crianças autistas com retardo mental. Oferecendo diversas vantagens sobre a inclusão de itens que representam diagnósticos variados refletindo a real dimensão da síndrome, com aplicabilidade em crianças de todas as idades, inclusive pré-escolares, além de escores objetivos e quantificáveis baseados na observação direta (FRANCO et al., 2019, PEREIRA et al., 2018).

Com o objetivo de propor uma visão longitudinal sobre os transtornos mentais, o DSM V excluiu o capítulo Transtornos Geralmente Diagnosticados pela Primeira Vez na Infância ou Adolescência. Parte dos diagnósticos do extinto capítulo passou a compor os Transtornos do Neurodesenvolvimento Intelectual enfatizando que é fundamental avaliar a capacidade funcional adaptativa além da avaliação cognitiva. Os transtornos Globais do Desenvolvimento, que incluíam o Autismo, Transtorno Desintegrativo da Infância e as Síndromes de Asperger e Rett foram incluídos a um único diagnóstico, Transtorno do Espectro Autista, refletindo na visão de que tais transtornos são uma mesma condição com gradações em dois grupos de sintomas (Déficit na comunicação e interação social; Padrão de comportamentos, interesses e atividades restritos e repetitivos) (ARAÚJO; NETO, 2014).

O diagnóstico em diversos países da Europa e América do Norte (Estados Unidos e Canadá) é realizado a partir de critérios do CID 10 e DSM-IV, assim como no Brasil. Os critérios de diagnóstico realizados pela FCEE (Fundação Catarinense de Educação Especial) em Santa Catarina, uma instituição de referência no estado na realização de diagnósticos por equipe interdisciplinar, são baseados no DSM-IV (SILVA, 2018).

O indivíduo é diagnosticado com Autismo quando apresenta no mínimo seis sinais, sendo ao menos dois sintomas relacionados a prejuízo de interação social, um a comunicação e um a comportamentos repetitivos e interesses restritos, de acordo com o quadro 1 (DIAS, 2019).

**Quadro 1** - Sintomas do Transtorno do Espectro Autista, de acordo com o DSM-IV-TR.

<b>Comprometimento qualitativo da interação social:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Comprometimento acentuado no uso de múltiplos comportamentos não-verbais, como contato visual direto, expressão facial, posturas corporais e gestos para regular a interação social;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Fracasso em desenvolver relacionamentos apropriados ao nível de desenvolvimento;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Ausência de tentativas de compartilhar prazer, interesses ou realizações com outras pessoas.</li> </ul>
<b>Comprometimento qualitativo da comunicação:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Atraso ou ausência total de desenvolvimento da linguagem falada (sem tentativa de compensar por outro tipo de comunicação, como gestos ou mímicas).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Em indivíduos com fala adequada, acentuado comprometimento da capacidade de iniciar ou manter uma conversa;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Uso estereotipado e repetitivo da linguagem ou linguagem idiossincrática;</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de jogos ou brincadeiras de imitação social variados e espontâneos próprios do nível de desenvolvimento.</li> </ul>
<b>Padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Preocupação insistente com um ou mais padrões estereotipados e restritos de interesse anormais em intensidade ou foco;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Adesão aparentemente inflexível a rotinas ou rituais específicos e não-funcionais;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Preocupação persistente com partes de objetos.</li> </ul>

**Fonte:** Adaptado de DIAS (2019).

Os sintomas podem se apresentar desde a primeira infância, podendo não se manifestar até que haja uma demanda social que ultrapasse o limite da capacidade, ou pode ser mascarado por estratégias aprendidas conforme o desenvolvimento. Causam dificuldade social, ocupacional e em outras áreas de funcionamento. Estes distúrbios não são causados por deficiência mental (transtorno do desenvolvimento intelectual), sendo comum ocorrer deficiência intelectual e TEA simultaneamente (FRANCO et al., 2019).

São utilizados alguns questionários, escalas, inquéritos, testes e inventários que auxiliam na avaliação de indivíduos autistas de acordo com o quadro 2.

**Quadro 2** - Instrumentos de Diagnóstico e Tratamento de TEA.

Instrumentos de diagnóstico	como é avaliado	o que é avaliado
Escala de avaliação para Autismo Infantil	Tabela composta por 15 elementos com pontuações variando de normal a grave, os quais são somados de acordo com os sintomas do paciente.	Avaliação da interação social, desenvolvimento da linguagem, habilidades cognitivas antes dos 3 anos de idade

Lista de Avaliação do Tratamento de Autismo	Possui 77 questões organizadas em subescalas: fala, linguagem, comunicação, sociabilidade, sensibilidade sensorial, sensibilidade cognitiva e física, saúde e comportamento.	Caracteriza a presença de autismo e monitora a eficácia de tratamentos e progressão da doença.
Lista de Checagem de Comportamento Autístico	Questionário com 57 questões dividida em 5 áreas de sintomas, sendo, sensorial, relacionamentos, uso do corpo e de objetos, linguagem, e habilidades sociais e de autoajuda.	Avaliam a presença do transtorno do espectro autista em pessoas diagnosticadas com retardo mental e auxilia no diagnóstico diferencial do TEA.
Protocolo de Observação para Diagnóstico de Autismo	Escala de observação, aplicado para pacientes com idade acima de três anos.	Avalia o comportamento social e a comunicação, tendo de diferenciar o autismo de outras deficiências e analisar o desenvolvimento social e de linguagem.
Entrevista Diagnóstica para Autismo Revisada	Vinculado aos critérios do CID-10 e do DSM-V, geralmente é feito na presença dos pais a fim de ter relatos do comportamento do indivíduo com maiores detalhes para um diagnóstico diferencial de TEA.	Avalia a linguagem, sociabilidade e interesses restritos e estereotipados de maior importância para o diagnóstico.
Inventário Portage Operacionalizado, Perfil Psicoeducacional	Inventário composto de 5 domínios: socialização, cognição, linguagem, autocuidados e desenvolvimento motor utilizado para idade entre 0 a 6 anos.	Avalia o desenvolvimento, sendo utilizado para elaborar um plano de ensino individual de acordo com as particularidades de cada indivíduo.

Fonte: Adaptado de DIAS, 2019.

O aconselhamento genético inclui a explicação aos pais sobre os aspectos genéticos da doença, avaliação clínica do paciente e estudo da história familiar, discussão das opções de teste genético, interpretação dos resultados, explicação sobre os tratamentos disponíveis e prognóstico e por último a comunicação do risco de recorrência. Vale ressaltar que uma variante genética só pode ser apontada como causa etiológica se associada a um alto risco de desenvolvimento, visto que as variantes de baixo risco mais comuns não foram identificadas (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017).

Uma avaliação clínica do paciente pode oferecer informações sobre padrões de herança aumentando a precisão do diagnóstico, visto que, o TEA pode fazer parte da sintomatologia de alguns transtornos monogênicos e metabólicos. Considerando que 10% dos pacientes apresentam CNV (*copy number variation* - variação no número de cópias), recomenda-se a análise cromossômica por *microarray*, enquanto a cariotipagem é indicada em casos suspeitos de aneuploidia ou histórico de abortos de repetição que indica a possibilidade de rearranjos cromossômicos (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017).

### 3.2 FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE TEA

O TEA apresenta alterações genéticas heterogêneas. Atualmente, mais de 100 genes e regiões genômicas foram relacionados à etiologia do TEA, e mais de 350 associados à susceptibilidade. As alterações podem ocorrer em diferentes níveis de organização do material genético, podendo ocorrer alterações cromossômicas, com macro ou micro deleções, duplicações, inserções e inversões, e enquanto ao nível molecular pode haver mutações pontuais, podendo atingir promotores gênicos afetando assim a expressão, muitos desses relacionados com o desenvolvimento do sistema nervoso (ARAIZA et al., 2015, FATTORUSSO et al., 2019).

A estimativa é de que 50% a 90% dos casos de TEA sejam hereditários, demonstrando a importância dos fatores genéticos na patogênese. O conhecimento dos aspectos genéticos fornece maior precisão diagnóstica e terapêutica (HOEKSTRA; RONALD, 2011).

Considerando os aspectos epidemiológicos, evolutivos e o conhecimento sobre alterações moleculares relacionadas à doença, é importante considerar que se uma variante genética tem efeito nocivo e afeta a chance reprodutiva em um organismo,

essa tende a apresentar baixa frequência na população, considerando que não estão sendo transmitidas para as próximas gerações. No entanto, se uma doença limita a adaptabilidade, é comum na população, não sendo possível ser causada por uma única variante com efeito extremamente deletério (doenças monogênicas). Presume-se dessa forma que doenças comuns tenham modelo de herança poligênica e multifatorial, ou seja, genes combinados a fatores ambientais causados por variantes genéticas. Como o impacto fenotípico de cada variante é baixo, será transmitido em gerações sendo comuns na população, aumentando as chances de um indivíduo herdar um número de variantes de baixo risco suficientes para desencadear a doença (MATTHEW W. STATE; PAUL EI-FISHAWY, 2011).

Após revisões nos padrões de herança do TEA, infere-se que a interação entre variantes comuns e raras explicam os achados para a arquitetura genética. Desta forma o TEA poderia ser desencadeado por um amplo número de variantes comuns de baixo risco, um número médio de variantes comuns de baixo risco combinadas a uma variante rara de risco moderado ou poucas variantes de baixo risco combinadas a variantes de risco moderado, tendo risco de recorrência na família mais alto que na população geral. Ou o TEA pode ser causado por uma única mutação com efeito deletério, de alto risco e alta penetrância, tendo risco de recorrência na família igual ao da população em geral, exceto em casos de mutações germinativas. Estima-se que há variantes em mais de 400 genes com diversas variações nos números e cópias correspondendo a deleções e duplicações (risco moderado e alto). As variantes mais comuns são de difícil identificação estando em sua maioria desconhecidas, enquanto as de risco moderado e alto são de maior conhecimento (MATTHEW W. STATE; PAUL EI-FISHAWY, 2011).

### 3.3 SÍNDROMES RELACIONADAS AO TEA

Dentre as variantes pode haver mutações pontuais que alteram genes promotores afetando a expressão gênica, muitos desses relacionados com o desenvolvimento do sistema nervoso, algumas síndromes se relacionam com o autismo devido à alta semelhança de sintomas (MABB et al., 2011).

A síndrome de Prader – Willi é causada pela deleção do cromossomo 15, região q11-q13, devido mutação do gene paterno ou dissomia uniparental de origem materna, ou seja, quando o alelo paterno não é expresso ou há alteração no padrão



de metilação nos genes herdados dos genitores (*imprinting* genômico). Esta síndrome ocorre em 1-4% dos casos de autismo. Os sintomas são hipotonia, deficiência intelectual, obesidade, desejo por comida, transtorno obsessivo-compulsivo, baixa sociabilidade, fala excessiva com a presença de altos níveis de ocitocina (ARAIZA et al., 2015).

A síndrome de Angelman é relatada em 2-4% dos autistas sendo caracterizada pela mutação na mesma região que a síndrome de Prader – Willi, no entanto, a alteração é decorrente do cromossomo materno. Podendo se apresentar como uma inversão, duplicação ou mutação do gene *UBE3A/E6AP*. Este gene codifica uma ubiquitina E3 ligase que participa da via de degradação de proteínas nos neurônios. Tal alteração é responsável pela hiperatividade, como agitar as mãos, convulsões, deficiência intelectual, epilepsia, estrabismo e baixa capacidade de linguagem, e em alguns casos pode haver a criptorquidia ou microcefalia (MABB et al., 2011; KYLLERMAN, 2013).

A alteração no gene *FMR1* é resultado de um estado desmetilado do lado materno de modo que as afetações são vistas principalmente no sexo masculino, caracterizando a síndrome do X frágil, com incidência de 4-8% em pacientes com diagnóstico de autismo. Os sintomas podem variar de deficiência intelectual, macrorquidia, linguagem persistente e contato visual deficiente e repetitivo e dismorfismo facial característico. Existe uma série de trinucleotídeos repetidos (5 a 45 vezes) na extremidade 5' do RNA mensageiro, responsável por regular a tradução do referido gene, as duplicações dessa região podem aumentar para mais de 200 repetições de trinucleotídeos, impedindo a sua tradução e, como a proteína de ligação ao RNA que ele codifica regula negativamente os mensageiros dos genes que modulam a plasticidade sináptica, o desenvolvimento intelectual fica seriamente prejudicado (ARAIZA et al., 2015).

A síndrome de Timothy é causada por mutações no gene *CACNA1C*, esse leva a interferência no funcionamento dos canais de cálcio. Este gene está localizado no cromossomo 12, região p13.3. Além do fenótipo autista, ocorrem arritmias letais, cardiopatias congênitas, deficiência imunológica, hipoglicemia e alterações cognitivas (PEPRAH, 2011).

A mutação no gene *MeCP2* localizado no braço longo do cromossomo X é responsável por causar a síndrome de Rett, afetando mulheres enquanto em homens é fatal. Esse gene é responsável pelo desenvolvimento do cérebro, e seu fenótipo

desencadeia sintomas autísticos severos como regressão psicomotora, movimentos estereotipados, marcha atáxica e falta de interação social. A proteína MeCP2 silencia a cromatina metilada nas citocinas dos pares CpG (ARAIZA et al., 2015).

### 3.4 ALTERAÇÕES NEUROANATÔMICAS, BIOQUÍMICA E EIXO MICROBIOTA-CÉREBRO

Foi encontrado um padrão anormal de crescimento cerebral em 90% de crianças com 2 a 4 anos de idade com TEA, onde o crescimento se apresenta acelerado com aumento de 5 a 10% em comparação com o volume normal.

Causado pelo aumento de substância branca e cinzenta e dos ventrículos laterais. Essa alteração não se apresenta de forma uniforme e ocorre a redução do volume com o passar do tempo junto do amadurecimento cerebral (MAGALHÃES et al., 2018).

Os processos afetivos e empáticos estão relacionados com sistemas neurocognitivos integrados através da região anterior do lobo insular. Foi documentada a redução da substância cinzenta, ativação insuficiente e hipoperfusão insular bilateral durante um estímulo de empatia em estudo com ressonância magnética funcional. Dessa forma sugere-se que alterações da ínsula estejam relacionadas com a redução da capacidade de discernir emoções, reduzindo o contato visual (MAGALHÃES et al., 2018).

Na porção pósterio-superior do lobo temporal, entre o córtex auditivo e o giro angular do hemisfério cerebral dominante, está localizada a área de Wernicke, responsável pela compreensão da linguagem, processamento auditivo e linguagem receptiva. Essa região cerebral pode se apresentar em tamanho maior e com assimetria à esquerda em pacientes com TEA. Enquanto a área de Broca, envolvida no planejamento motor da linguagem, articulação e ritmo da fala, se apresenta com volume reduzido (STIGLER et al., 2011).

A amígdala está relacionada com o armazenamento de memórias afetivas sendo ativada em situações emocionais. Foi evidenciado que alguns pacientes com TEA podem apresentar alteração no volume da amígdala em comparação com grupos-controle sem TEA. O aumento sugere prejuízo na comunicação e habilidade social, enquanto a diminuição do volume se associa ao tempo reduzido de fixação do olhar em pacientes autistas (STIGLER et al., 2011).

Alterações no volume do hipocampo foram relatadas em parte dos indivíduos com TEA, estando envolvido com a memória associativa e com a integração das informações. Neurônios que se originam no córtex cingulado apresentam conexões com muitas áreas de córtex e tronco cerebral. Sabe-se que o córtex cingulado posterior (CCP) desempenha um papel na função visoespacial e de memória, o córtex cingulado anterior (CCA) está envolvido na integração de afeto, cognição e expressão comportamental (MAGALHÃES et al., 2018).

O aumento do núcleo caudado é proporcional ao aumento do volume cerebral total, podendo ser decorrente da intensificação do processo de neurogênese e produção de células gliais, além de redução da degeneração dendrítica e da apoptose celular. Sugere que tal alteração está atrelada a comportamentos estereotipados, repetitivos e dificuldade de lidar com pequenas mudanças na rotina. Infundiu-se a possibilidade de que tais manifestações se devem ao funcionamento anormal das eferências/aferências entre o núcleo caudado e de outras regiões cerebrais como lobo frontal e temporal (STIGLER et al., 2011).

Indivíduos com Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e Síndrome de Tourette (ST) apresentam alterações do núcleo caudado resultando em comportamentos repetitivos e estereotipados, no entanto não foi evidenciado em indivíduos com TEA anormalidades do globo pálido e do putâmen (MAGALHÃES et al., 2018).

Cerca de 87% dos indivíduos com TEA apresentam hipoplasia dos lóbulos vermianos VI e VII, no entanto evidenciou-se que esteja relacionado ao retardo mental. Em contrapartida o volume total do cerebelo se apresentou aumentado de forma proporcional ao aumento cerebral. Tal alteração se relaciona com a dificuldade em tarefas executivas, aprendizagem, processamento de linguagem e funções visuais, disfunções de personalidade, memória procedural e declarativa, dificuldade de afeto e cognição. Além disso, foi correlacionado o tempo de fixação dos olhos ao volume do vermis, sugerindo que a morfologia cerebelar se associa à sua redução. A inconsistência das informações está diretamente associada à heterogeneidade dos pacientes e às diferentes metodologias empregadas (MAGALHÃES et al., 2018).

Um funcionamento inadequado de um gene pode resultar no desenvolvimento anormal do sistema nervoso, tanto do sistema nervoso central (SNC) quanto do sistema nervoso entérico (SNE). Diversos estudos demonstram interações entre o complexo eixo bidirecional intestino e cérebro, relatando que déficits do

neurodesenvolvimento são frequentemente associados a uma série de sintomas gastrointestinais (ZHOU, 2016).

Foi demonstrado através de estudos em crianças com TEA, que a presença de disbiose se associa a alteração da permeabilidade intestinal de peptídeos exógenos de origem alimentar ou bacteriana (lipopolissacarídeo que é neurotóxico) e a produção de citocinas inflamatórias. Sabe-se que a microbiota intestinal e seus metabólitos desempenham um papel crucial no eixo intestino-cérebro, a interrupção dos mecanismos neurais, endócrinos e metabólicos estão envolvidos na sinalização do SNC do intestino envolvido em distúrbios neuropsiquiátricos. O aumento da microbiota e a redução da diversidade microbiana caracterizam a microbiota intestinal de indivíduos com TEA, a combinação de fatores pode levar ao crescimento excessivo de bactérias prejudiciais, agravando os sintomas (BORRE et al., 2014; MAYER et al., 2014).

Existe a hipótese de que a presença de uma microbiota alterada associada a problemas gastrointestinais (GI) em uma criança com predisposição genética para TEA pode facilitar a expressão de um fenótipo autista ou aumentar a gravidade dos sintomas neurocomportamentais. Crianças com TEA e distúrbios GI podem apresentar ansiedade, irritabilidade e retraimento social mais graves em comparação com aquelas sem distúrbios GI. A gravidade dos sintomas neurocomportamentais parece aumentar o risco de ter problemas gastrointestinais e vice-versa. Há evidências crescentes de que distúrbios gastrointestinais em crianças autistas podem estar relacionados à disbiose intestinal devido ao estado inflamatório (FATTORUSSO et al., 2019; THEIJE et al., 2011).

Acredita-se que a serotonina (5-HT) esteja envolvida no desenvolvimento do SNC e do SNE. Desde 1970 foi demonstrado hiperserotonemia em crianças com TEA, sabe-se que 90% de 5-HT é sintetizado por células enterocromafins intestinais, sendo postulado que tal achado se deve a hipersecreção gastrointestinal de 5-HT. A causa da hiperserotonemia em indivíduos com TEA não se deve apenas a genética, mas infecções, distúrbios gastrointestinais e alterações do sistema imunológico. No entanto, a hiposerotonemia também ocorre em crianças com TEA. Isso ocorre pois a inflamação intestinal leva a estimulação de células enterocromafins, mastócitos e plaquetas a produzir 5-HT causando o consumo de triptofano, conseqüentemente menos triptofano fica disponível para a síntese de 5-HT no cérebro, comprometendo o humor e a cognição (FERREIRA, 2019; ISRAELIAN; MARGOLIS, 2018).

Através do teste de lactulose / manitol, foi demonstrado que crianças autistas e parentes de primeiro grau apresentam permeabilidade intestinal maior. Somado ao aumento plasmático da proteína zonulina, responsável por modular a permeabilidade intestinal, reforça a relação TEA e eixo intestino- cérebro a gravidade dos sintomas. No entanto, a ruptura da barreira intestinal pode ser um marcador apenas em crianças com TEA e problemas gastrointestinais (FATTORUSSO et al., 2019).

### 3.5 FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS COM O RISCO ELEVADO DO TEA

De acordo com alguns estudos recentes, fatores pré-natais, perinatais e pós-natais estão relacionados com um maior risco de desenvolvimento de TEA, considerando que são eventos do ambiente fetal, neonatal e infantil, podendo interagir ou contribuir com outros fatores podendo ser ambientais ou genéticos (HADJKACEM et al., 2016). A neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial (causada pela poluição do ar e metais pesados), desordens bioquímicas, contaminantes nos alimentos, infecções e fatores da dieta materna, são fatores que prejudicam o desenvolvimento cerebral (CUSTÓDIO, 2017).

#### 3.5.1 Fatores pré-natais

A infecção viral ou bacteriana materna durante a gravidez resulta num ambiente intrauterino adverso aumentando o risco de desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos, inclusive o TEA, visto que a ativação do sistema imune pode interferir no desenvolvimento neurológico (GUINCHAT et al., 2012).

A exposição ao tabaco durante a gravidez pode causar um impacto equivalente sobre a linhagem das células reprodutivas, estando associado ao aborto espontâneo, peso reduzido ao nascer e parto prematuro (ADELMAN; TCHACONAS, 2016).

A diabetes gestacional está associada a distúrbios de crescimento fetal e maior risco de complicações na gravidez. Pode afetar a coordenação motora fina e grossa aumentando a dificuldade de aprendizagem, TDAH e sintomas neurocomportamentais. Os efeitos da diabetes materno sob o desenvolvimento cerebral pode resultar em aumento do estresse oxidativo fetal intrauterino e alterações epigenéticas de genes. Devido ao aumento da incidência de casos de TEA em

mulheres com diabetes gestacional, essa é considerada uma possível causa associada ao desenvolvimento de TEA (HADJKACEM et al., 2016).

### 3.5.2 Fatores perinatais

Complicações durante o parto afetam posteriormente o neurodesenvolvimento do feto e do neonato, podendo contribuir para o risco de TEA. Os fatores perinatais são representados por parto de longa duração (como em casos de nascimento múltiplo), hemorragia materna, incompatibilidade ABO ou RH, anemia neonatal, hiperbilirrubinemia, traumas ou lesões durante o parto, prematuridade, baixo peso ao nascer, pontuação APGAR baixa, complicações do cordão umbilical e sofrimento fetal agudo. Essas condições podem causar o sofrimento fetal, a asfixia, ou seja, a privação de oxigênio, resultando em danos cerebrais aumentando o risco de TEA (POLO-KANTOLA et al., 2014).

A associação entre a idade dos pais com o risco aumentado para desenvolvimento de TEA está relacionado com a teoria de que existe um maior potencial para mutações genéticas nos gametas de pais e mães, assim como o ambiente intrauterino se torna menos favorável aumentando o risco de complicações obstétricas (SANTINO et al., 2014).

A hiperbilirrubinemia pode ser um risco dado que a bilirrubina não conjugada pode cruzar a barreira hematoencefálica causando neurotoxicidade, causando diferentes respostas quando comparada entre mulheres e homens. Deve-se atentar que a hiperbilirrubinemia pode ser um marcador para um fator causal subjacente como a acidose, sepse e hipoalbuminemia (SANTINO et al., 2014).

### 3.5.3 Fatores pós-natais

Infecções do trato urinário e respiratório em bebês, podem levar a liberação de citocinas como resposta imune, afetando a proliferação e diferenciação de células neurais, se associando ao TEA (GARDENER et al., 2011).

### 3.6 BIOMARCADORES NO TEA

Até o momento não existe nenhum diagnóstico laboratorial estabelecido para a TEA, sendo o diagnóstico clínico realizado baseado em sinais e sintomas, e também testes de acordo com a DSM V. Porém, nos últimos anos tem havido esforços para se identificar alguns biomarcadores, com relativo progresso (VOINEAGU; YOO, 2013; RUGGERI et al., 2014).

Cerca de 25 a 41% dos indivíduos com TEA apresentam hiperserotonemia, representando o biomarcador mais consistente. Esse achado se deve ao acúmulo de 5-HT em plaquetas não interferindo nos níveis plasmáticos, a captação de 5-HT pelas plaquetas é mediada pelo mesmo transportador expresso em neurônios (RUGGERI et al., 2014).

As variações no número de cópias mais frequentes em pacientes com TEA estão localizadas em 15q11-13, 16p11 e 22q11-13, tendo incidência de 3% a 5% (SANDERS et al., 2015).

Teste molecular para a síndrome do X frágil deve ser realizado em todos os pacientes do sexo masculino, mesmo na ausência de manifestações, enquanto no sexo feminino só é recomendado em caso de deficiência intelectual, histórico familiar ou falência ovariana prematura (MENDELSON; SCHAEFER, 2013).

Investigação em mutações no gene *MeCP2*, responsável pela síndrome de Rett, pois mutações deletérias causam deficiência intelectual grave em mulheres com TEA, em torno de 4% (MENDELSON; SCHAEFER, 2013).

Mutações no gene *PTEN* devem ser investigadas, estão associadas à síndrome do tumor hamartoma causando microcefalia ou macrocefalia e risco de tumorigênese (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017).

Erros inatos do metabolismo devem ser investigados em todos os pacientes com TEA, os distúrbios metabólicos estão associados a um padrão recessivo de herança, apresentando características como convulsões, regressão neurológica e outras alterações fisiológicas (GRIESI-OLIVEIRA; SERTIÉ, 2017).

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base em pesquisas de dados de trabalhos já publicados, pretende-se compreender e avaliar as principais alterações genéticas, bem como suas causas e

efeitos na sintomatologia clínica apresentada por indivíduos portadores da síndrome do espectro autista. Essa avaliação é essencial para poder abordar possíveis tratamentos e disseminação do conhecimento à população a fim de melhorar a qualidade de vida desses indivíduos dentro da sociedade.

## REFERÊNCIAS

- ANAID GARCIA FRANCO, O. A.-L. Autismo: revisão de conceito. *Boletim Científico da Escola Superior Atotonilco de Tula*, 2019.
- ARAÚJO, ÁLVARO CABRAL E FRANCISCO LOTUFO NETO. “A Nova Classificação Americana Para os Transtornos Mentais – o DSM-5”. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva* 16, nº 1 (1º de abril de 2014). <https://doi.org/10.31505/rbtcc.v16i1.659>.
- BALMAÑA, NOEMI E AMAIA HERVÁS. “Trastorno del espectro autista: evaluación e intervención”. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 24, nº 7 (agosto de 2017): 370–75. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2016.01.017>.
- BORRE, YULIYA E., GERARD W. O’KEEFFE, GERARD CLARKE, CATHERINE STANTON, TIMOTHY G. DINAN, e JOHN F. CRYAN. “Microbiota and Neurodevelopmental Windows: Implications for Brain Disorders”. *Trends in Molecular Medicine* 20, nº 9 (setembro de 2014): 509–18. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>.
- CUSTÓDIO, CHARLLYANY SABINO. “Universidade Federal Do Ceará Faculdade De Medicina Departamento De Patologia E Medicina Legal Programa De Pós-Graduação em Microbiologia Médica”, [s.d.], 99.
- DIAS, AMANDA CRISTINA BARBOSA. “Transtorno Do Espectro Autista (TEA): A Doença, Diagnóstico, Tratamento E A Importância DO Farmacêutico”, [s.d.], 30.
- EL-FISHAWY, PAUL E MATTHEW W. STATE. “The Genetics of Autism: Key Issues, Recent Findings, and Clinical Implications”. *Psychiatric Clinics of North America* 33, nº 1 (março de 2010): 83–105. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.002>.
- FATTORUSSO, ANTONELLA, LORENZA DI GENOVA, GIOVANNI DELL’ISOLA, ELISABETTA MENCARONI E SUSANNA Esposito. “Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota”. *Nutrients* 11, nº 3 (28 de fevereiro de 2019): 521. <https://doi.org/10.3390/nu11030521>.
- For the Professional Practice and Guidelines Committee, G. BRADLEY SCHAEFER, E NANCY J. MENDELSON. “Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions”. *Genetics in Medicine* 15, nº 5 (maio de 2013): 399–407. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.32>.



FROEHLICH-SANTINO, WENDY, AMALIA LONDONO TOBON, SUE CLEVELAND, ANDREA TORRES, JENNIFER PHILLIPS, BRIANNE COHEN, TIFFANY TORIGOE, et al. "Prenatal and Perinatal Risk Factors in a Twin Study of Autism Spectrum Disorders". *Journal of Psychiatric Research* 54 (julho de 2014): 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.03.019>.

GARDENER, H., D. SPIEGELMAN E S. L. BUKA. "Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-Analysis". *PEDIATRICS* 128, nº 2 (1º de agosto de 2011): 344–55. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1036>.

GRIESI-OLIVEIRA, KARINA E ANDRÉA LAURATO SERTIÉ. "Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling". *Einstein (São Paulo)* 15, nº 2 (junho de 2017): 233–38. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082017rb4020>.

GUINCHAT, VINCENT, POUL THORSEN, CLAUDINE LAURENT, CHRISTINE CANS, NICOLAS BODEAU E DAVID COHEN. "Pre-, Peri- and Neonatal Risk Factors for Autism: Risk Factors for Autism". *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 91, nº 3 (março de 2012): 287–300. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01325.x>.

HADJKACEM, IMEN, HÉLA AYADI, MARIEM TURKI, SOUROUR YAICH, KHAOULA KHEMEKHEM, ADEL WALHA, LEILA CHERIF, YOUSR MOALLA E FARHAT GHRIBI. "Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder". *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* 92, nº 6 (novembro de 2016): 595–601. <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2016.08.011>.

ISRAELYAN, NAREK E KARA GROSS MARGOLIS. "Serotonin as a Link between the Gut-Brain-Microbiome Axis in Autism Spectrum Disorders". *Pharmacological Research* 132 (junho de 2018): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.020>.

KYLLERMAN, M. (2013). Síndrome de Angelman. *Elsevier - Manual de Neurologia Clínica*, pp. 288 - 289.

LAVOR, MATTHEUS DE LUNA SEIXAS SOARES, CATARINA NÓBREGA LOPES, MARINA MOUSINHO DE PONTES DAMACENO, LUDMYLA ALVES DA SILVA, CINTTHYA GABRIELLE CONSERVA ALVES, FERNANDO CALDEIRA FILHO, MARIA ELIZIANE GUIMARÃES MENINO E TÂMARA ALBUQUERQUE LEITE GUEDES. "O autismo: aspectos genéticos e seus biomarcadores: uma revisão integrativa / Autism in genetic aspects and biomarkers: an integrative review". *Brazilian Journal of Health Review* 4, nº 1 (2021): 3274–89. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-258>.

LI, Q., e J.-M. ZHOU. "The microbiota–gut–brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder". *Neuroscience* 324 (junho de 2016): 131–39. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.013>.

MABB, ANGELA A M., MATTHEW C. JUDSON, MARK J. ZYLKA E BENJAMIN D. PHILPOT. "Angelman Syndrome: Insights into Genomic Imprinting and

Neurodevelopmental Phenotypes”. *Trends in Neurosciences* 34, nº 6 (junho de 2011): 293–303. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.04.001>.

MAGALHÃES, MARCELO JOSÉ DA SILVA, ANNDRESSA ROCHAS MEIRELES, BRUNA WANELLY SANTANA ARAÚJO, FERNANDA ARAÚJO DIAS, INGRID DURÃES CALDEIRA, MAGNO CÉSAR FAGUNDES, MARCELA DOS SANTOS PRAIS DE ALMEIDA E PEDRO VELOSO NARCISO. “Alterações neuroanatômicas em pacientes com transtorno de espectro autístico”. *Revista Eletrônica Acervo Saúde Sup.*, nº 15 (2018): S1907–13. [https://doi.org/10.25248/REAS401\\_2018](https://doi.org/10.25248/REAS401_2018).

MARCIA FERNANDES BORGES DA SILVA. “Diagnóstico do Transtorno do Espectro Autista - TEA : Definição de Critérios e Considerações Sobre a Prática”. *Revista Especialize Online IPOG.*, nº 15 (julho de 2018): 2179-5568.

MARFINATI, ANAHI CANGUÇU E JORGE LUÍS FERREIRA ABRÃO. “Um percurso pela psiquiatria infantil: dos antecedentes históricos à origem do conceito de autismo”. *Estilos da Clínica* 19, nº 2 (19 de agosto de 2014): 244. <https://doi.org/10.11606/issn.1981-1624.v19i2p244-262>.

MAYER, EMERAN A., DAVID PADUA E KIRSTEN TILLISCH. “Altered Brain-Gut Axis in Autism: Comorbidity or Causative Mechanisms?: Prospects & Overviews”. *BioEssays* 36, nº 10 (outubro de 2014): 933–39. <https://doi.org/10.1002/bies.201400075>.

OVIEDO, NORMA, LETICIA MANUEL-APOLINAR, ELSA DE LA CHERNAYE E CHRISTIAN GUERRA-ARAIZA. “Aspectos genéticos y neuroendocrinos en el trastorno del espectro autista”. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* 72, nº 1 (janeiro de 2015): 5–14. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.01.010>.

PEPRAH, EMMANUEL. “Fragile X Syndrome: The FMR1 CGG Repeat Distribution Among World Populations: FMR1 Prevalence in World Populations”. *Annals of Human Genetics* 76, nº 2 (março de 2012): 178–91. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2011.00694.x>.

PEREIRA, ALESSANDRA, RUDIMAR S. RIESGO E MARIO B. WAGNER. “Childhood autism: translation and validation of the Childhood Autism Rating Scale for use in Brazil”. *Jornal de Pediatria* 0, nº 0 (14 de outubro de 2008). <https://doi.org/10.2223/JPED.1828>.

POLO-KANTOLA, PÄIVI, KATJA M. LAMPI, SUSANNA HINKKA-YLI-SALOMÄKI, MIKA GISSLER, ALAN S. BROWN E ANDRÉ SOURANDER. “Obstetric Risk Factors and Autism Spectrum Disorders in Finland”. *The Journal of Pediatrics* 164, nº 2 (fevereiro de 2014): 358–65. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.044>.

RAMOS, TAIANE COELHO. “Identificação de alterações em conectividades funcionais córtico-cerebelares no transtorno do espectro autista”. Mestrado em Ciência da Computação, Universidade de São Paulo, 2017. <https://doi.org/10.11606/D.45.2017.tde-19052017-074720>.

RONALD, ANGELICA E ROSA A. HOEKSTRA. "Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies". *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 156, n° 3 (abril de 2011): 255–74.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31159>.

RUGGERI, BARBARA, UGIS SARKANS, GUNTER SCHUMANN E ANTONIO M. PERSICO. "Biomarkers in Autism Spectrum Disorder: The Old and the New". *Psychopharmacology* 231, n° 6 (março de 2014): 1201–16.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-013-3290-7>.

SANDERS, STEPHAN J., XIN HE, A. JEREMY WILLSEY, A. GULHAN ECAN-SENCICEK, KAITLIN E. SAMOCHA, A. ERCUMENT CICEK, MICHAEL T. MURTHA, et al. "Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci". *Neuron* 87, n° 6 (setembro de 2015): 1215–33.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.016>.

STIGLER, KIMBERLY A., BRENNAN C. MCDONALD, AMIT ANAND, ANDREW J. SAYKIN E CHRISTOPHER J. MCDOUGLE. "Structural and functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders". *Brain Research* 1380 (março de 2011): 146–61. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.076>.

TCHACONAS, ALEXIS E ANDREW ADESMAN. "Autism Spectrum Disorders: A Pediatric Overview and Update". *Current Opinion in Pediatrics* 25, n° 1 (fevereiro de 2013): 130–43. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835c2b70>.

THEIJE, CAROLINE G.M. DE, JIANGBO WU, SOFIA LOPES DA SILVA, PATRICK J. KAMPHUIS, JOHAN GARSSSEN, S. MECHIEL KORTE E ALETTA D. KRANEVELD. "Pathways Underlying the Gut-to-Brain Connection in Autism Spectrum Disorders as Future Targets for Disease Management". *European Journal of Pharmacology* 668 (setembro de 2011): S70–80.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.07.013>.

TOMASI, MARIA CECILIA, JACIARA MULLER BRANDES, JULIANA LOPES, HENRIQUE SARTORI KLOSTEMANN E LUIZ ARTHUR RANGEL CYRINO. "SINESTESIA E O TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO (TEA)". *Revista Brasileira Ciências da Saúde - USCS* 16, n° 55 (janeiro de 2018).  
<https://doi.org/10.13037/ras.vol16n55.4852>.

VOINEAGU, IRINA E HEE JEONG YOO. "Current Progress and Challenges in the Search for Autism Biomarkers". *Disease Markers* 35 (2013): 55–65.  
<https://doi.org/10.1155/2013/47>

## CARACTERIZAÇÃO DA IMUNOTERAPIA EM PACIENTES COM MELANOMA

Isabella Rodrigues Giroldo<sup>1</sup>  
Anelise Franciosi<sup>2</sup>

### RESUMO

O câncer é uma das patologias mais recorrentes na população mundial, sendo ainda uma doença desconhecida em vários aspectos como seu surgimento e desenvolvimento, assim como sua erradicação. A imunoterapia é uma vertente da oncologia que vem sendo ao longo dos anos estudada e atualizada acerca de seus benefícios e no tratamento do câncer. A terapia imunológica utiliza medicamentos que agem como ativadores do sistema imunológico contra a neoplasia. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o câncer de pele é o mais frequente no Brasil, corresponde a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no país. O melanoma representa 3% das neoplasias associadas à pele e são estimados cerca de 6 mil novos casos a cada ano no Brasil, e pouco mais de 1700 mortes ao ano. De acordo com diversos estudos, há cerca de 1,5 vezes mais probabilidade de se desenvolver melanoma em homens do que em mulheres. A exposição aos raios ultravioleta (UV) é o fator de risco ambiental mais importante, devido ao seu efeito genotóxico. Fatores de risco como número de nevos melanocíticos, história familiar e suscetibilidade genética podem desempenhar um papel no desenvolvimento do melanoma. Melanomas tem origem em melanócitos, há perda de adesão celular no tumor primário e tendem a mostrar metástases precoces secundárias, resultando em altas taxas de mortalidade. O melhor conhecimento da fisiopatologia e compreensão do papel do sistema imunológico no controle do tumor levou ao desenvolvimento e a aprovação de várias imunoterapias. A imunoterapia contra o Melanoma é um tratamento de ativação do sistema imunológico, para que reconheça antígenos específicos na superfície das células cancerígenas. Abordagens incluem a utilização de vacinas. Anticorpos monoclonais contra diferentes checkpoints imunológicos vêm revolucionando o tratamento do melanoma metastático. O tema proposto é de grande relevância atualmente, em 2018 o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina foi atribuído aos pesquisadores James Patrick Allison, dos Estados Unidos e Tasuku Honjo, do Japão pelos trabalhos que desenvolveram contra o câncer, utilizando a imunoterapia como vertente para estudo. O melanoma ainda tem alta mortalidade e morbidade apesar dos diversos tratamentos já descobertos. Portanto, ao analisar dados mundiais, percebe-se que são necessários cada vez mais estudos que possibilitem o avanço no tratamento do melanoma. É uma doença que acomete várias faixas etárias, não discrimina raças, etnias, porém nota-se maior prevalência em países com maior incidência solar e consequente exposição, uma das principais causas para seu surgimento.

**Palavras-chave:** melanoma; câncer; metástase; tratamento; imunoterapia.

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário Filadélfia - UniFil. e-mail: isabellagirolodo98@gmail.com

<sup>2</sup> Docente Mestre do colegiado de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia - UniFil.

## ABSTRACT

Cancer is one of the most recurrent pathologies in the world population, and is still an unknown disease in many aspects such as its emergence and development, as well as its eradication. Immunotherapy is a strand of oncology that has been studied and updated over the years regarding its benefits and cancer treatment. Immune therapy uses medicines that act as immune system activators against the neoplasm. According to the National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (INCA), skin cancer is the most common in Brazil, accounting for about 30% of all malignant tumors registered in the country. Melanoma represents 3% of skin-associated neoplasms and about 6,000 new cases are estimated each year in Brazil, and just over 1700 deaths per year. According to several studies, about 1.5 times more likely to develop melanoma in men than in women. Exposure to ultraviolet (UV) rays is the most important environmental risk factor due to its genotoxic effect. Risk factors such as number of melanocytic nevi, family history, and genetic susceptibility may play a role in melanoma development. Melanomas originate from melanocytes, there is loss of cell adhesion in the primary tumor and tend to show early secondary metastases, resulting in high mortality rates. Better knowledge of the pathophysiology and understanding of the role of the immune system in tumor control has led to the development and approval of various immunotherapies. Melanoma immunotherapy is an immune system activation treatment that recognizes specific antigens on the surface of cancer cells. Approaches include the use of vaccines. Monoclonal antibodies against different immune checkpoints have revolutionized the treatment of metastatic melanoma. The proposed theme is of great relevance today, in 2018 the Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded to researchers James Patrick Allison, from the United States and Tasuku Honjo, from Japan, for their work against cancer, using immunotherapy as a research subject. Melanoma still has high mortality and morbidity despite several treatments already discovered. Therefore, when analyzing worldwide data, it is clear that more and more studies are needed to make progress in the treatment of melanoma. It is a disease that affects several age groups, does not discriminate races and ethnicities, but it is more prevalent in countries with higher sun incidence and consequent exposure, one of the main causes for its emergence.

**Keywords:** melanoma; cancer; metastatic; treatment; immunotherapy.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das patologias mais recorrentes na população mundial, sendo ainda uma doença desconhecida em vários aspectos como seu aparecimento e desenvolvimento, assim como sua eliminação. A imunoterapia é uma vertente da oncologia que vem sendo estudada e atualizada ao longo dos anos, acerca de seus benefícios e utilizada no tratamento do câncer (PASSIGLIA et al., 2019).

Os tratamentos convencionais para o câncer muitas vezes não atingem a eficácia necessária para a erradicação da doença. Mediante isso, medicamentos que reativam a imunidade para o combate tumoral vêm sendo estudados, e descobertas recentes demonstram a importância da atuação do próprio sistema imunológico em relação ao combate ao câncer (AXELROD et al., 2018)

A terapia imunológica utiliza medicamentos que agem como ativadores do sistema imunológico, utilizando os próprios recursos que o sistema imune possui contra a neoplasia. Porém estudos vêm demonstrando a importância do sistema imune na progressão e promoção do tumor, o que justifica a aplicação da terapia para determinados tipos de cânceres, adaptando o tratamento (CABRERA et al., 2018)

A imunoterapia, foi considerada em 2016, como o avanço mais promissor contra o câncer pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (RICHTIG., 2018).

Atualmente a imunoterapia tem sido mais empregada em alguns tipos de câncer, como por exemplo os melanomas, que surgem a partir dos melanócitos, como um tipo agressivo de câncer de pele, sendo uma das maiores causas de morbidade e mortalidade. O desenvolvimento do melanoma acontece através de um processo pelo qual o sistema imunológico molda o desenvolvimento e as características do câncer. É justamente pela dificuldade de entender o câncer que novas técnicas de imunoterapias estão sendo desenvolvidas para tratar os diferentes subtipos do Melanoma, projetando tratamentos individualizados os pacientes (CASTILHO et al., 2015).

Estão sendo desenvolvidos anticorpos monoclonais contra diversos *checkpoints* imunológicos, revolucionando o tratamento do melanoma metastático, como o ipilimumabe, um anticorpo monoclonal contra o antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos (CTLA-4), assim como o nivolumab e pembrolizumab que têm como alvo a proteína de morte celular programada 1 (PD-1). O nivolumab e o pembrolizumab apresentam um perfil de segurança mais tolerável em comparação com o ipilimumab (ERUM et al., 2019).

Superior às monoterapias, parece ser a combinação de um inibidor de CTLA-4 e um inibidor de PD-1, ou seja, menos de 5% das células tumorais expressam o marcador nas células apresentadoras de antígenos. Talimogene laherparepvec (TVEC) é o primeiro vírus oncolítico aprovado na terapia do melanoma metastático oferecendo uma opção de tratamento, especialmente para pacientes com doença limitada a um só local (EGGERMONT et al., 2019).

Pacientes com melanoma avançado possuem resposta imune antitumoral comprometida, e uma tendência à tolerância imunológica do tumor, além de um microambiente tumoral que facilita o estabelecimento e desenvolvimento do tumor, com consequente progressão da doença. Um dos avanços mais significativos é a superação da imunossupressão induzida pelo tumor. Outro importante passo no tratamento de melanomas *BRAF*-mutantes é a combinação com inibidores de *BRAF*, o dabrafenibe. O *BRAF* (proto-oncogene B-Raf) é um gene que codifica uma proteína que pertence à família RAF (quinase específica para Ser/Thr), que tem papel na regulação da sinalização da MAP cinase, afetando a divisão, diferenciação e secreção celular. As mutações nesse gene são frequentemente encontradas em melanomas. Tratamentos estes utilizados para pacientes com comprometimento linfonodal portadores da mutação (CHEN et al., 2017).

## 2 METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido através de revisão bibliográfica sobre o melanoma e as diferentes terapias imunológicas utilizadas para o tratamento com base no quadro clínico. Foram utilizadas fontes para o levantamento de conteúdo em sites para buscas acadêmicas como PubMed, Scielo e ASCO (Sociedade Americana de Oncologia Clínica). Foram utilizadas as palavras-chave: Melanoma. Câncer. Metástase. Tratamento. Imunoterapia. A inclusão de artigos foi adotada com base no tema do. Artigos científicos sobre a temática foram selecionados nas bases de estudo, publicados preferencialmente nos últimos 20 anos.

## 3 DESENVOLVIMENTO

### 3.1 HISTOLOGIA DA PELE

A pele é composta de epiderme que compõe sua camada externa, derme e hipoderme que compõe este órgão mais internamente. Também estão presentes nervos, vasos sanguíneos, glândulas e folículos pilosos. A epiderme é classificada como um epitélio escamoso estratificado queratinizado, com característica de renovação. Em sua maior parte (80%) é composto de queratinócitos e células

dendríticas (20%), que compõem os melanócitos, assim como células de Langerhans e células de Merkel (KILICKAP et al., 2019).

Os queratinócitos estão organizados em camadas, de acordo com sua fase de diferenciação, já os melanócitos e as células de Langerhans estão dispostos entre a camada basal e supra basal da epiderme. As células de Merkel não são identificadas claramente, assim como as células dendríticas que são visualizadas apenas através de imunocitoquímica. A derme é composta de fibras colágenas e elásticas associadas a uma substância fundamental amorfa onde se encontram fibroblastos, macrófagos, mastócitos e linfócitos residentes. Já a hipoderme compõe-se de adipócitos dispostos em lóbulos definidos por septos de tecido conjuntivo fibroso (LUGOWSKA et al., 2017).

As mutações somáticas que se acumulam em células normais, é um dos elementos centrais para o entendimento do desenvolvimento do câncer, porém pouco conhecido. Existem estudos que demonstram que células expostas ao sol ao serem comparadas com células não expostas, apresentam assinaturas características da exposição à luz ultravioleta. Vários genes associados ao câncer estão sob influência mesmo em peles fisiologicamente normais, inclusive a maior parte dos fatores de carcinomas epidermóides cutâneos (MARTINCORENA et al., 2015).

### 3.2 CARACTERIZAÇÃO DO CÂNCER DE PELE

De acordo com a Sociedade Brasileira de Oncologia (SBD) o câncer de pele corresponde a 33% dos diagnósticos da doença no Brasil, sendo que o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) registra cerca de 180 mil novos casos anualmente. O câncer de pele do tipo não melanoma representa grande parte dos diagnósticos mesmo tendo uma baixa letalidade (MORGADO et al., 2019).

O crescimento anormal e descontrolado de melanócitos que causa a doença podem se dispor em camadas e com base no tipo celular atingido, definem-se os diferentes tipos de câncer. Carcinomas espinocelulares e basocelulares são comuns, porém o tipo mais letal e raro é o melanoma, sendo também o mais agressivo (MISIR et al., 2016).

Uma das formas consideradas mais agressivas do câncer de pele é o melanoma maligno, com um prognóstico ruim. Geralmente tem a via proliferativa de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) cascata de sinalização envolvida



no controle da proliferação, crescimento e migração celular, portanto relacionada ao desenvolvimento e progressão do melanoma (LI et al., 2017).

Mutações dos genes *BRAF* ou *NRAS* (oncogene responsável por fornecer informações para a produção da proteína N-Ras, envolvida na regulação da divisão celular), não estão presentes simultaneamente e geralmente são identificadas em estágios iniciais, assim como ao longo da progressão tumoral, sendo que são encontradas em melanomas metastáticos (POLLACK et al., 2018).

A classificação do melanoma baseando-se em sua morfologia não fornecem informações suficientes para a seleção de tratamentos. Alterações genéticas causais descobertas, revelaram mutações nas vias de sinalização, oferecendo novos alvos para terapias (VIROS et al., 2008).

Dados obtidos em patologia e diagnóstico molecular recentemente demonstram que o melanoma maligno é constituído por diferentes neoplasias de variável etiopatogenia, assim como seu comportamento biológico e prognóstico (RODRIGUEZ et al., 2017).

Para caracterizar a doença são realizadas análises considerando-se idade do paciente, a espessura do tumor e classificação do tipo de nevo (qualquer lesão cutânea congênita). De acordo com os estudos cerca de 29,1% dos melanomas provavelmente surgiram de nevos preexistentes e 70,9% de novos. O índice de Breslow mede a espessura da lesão em milímetros, da epiderme até as células tumorais mais profundas na pele, sendo que quanto mais superficial a lesão na remoção, melhor o prognóstico; já o índice de Clark baseia-se na anatomia cutânea conforme o melanoma se aprofunda nas camadas da pele os níveis de Clark aumentam. (PAMPENA et al., 2017).

### 3.2.1 Nevo melanocítico e nevo displásico

O termo *nevo* se refere a qualquer lesão cutânea congênita. O *nevo melanocítico* se refere a qualquer neoplasia de melanócitos. Um nevo é um grupamento de melanócitos que crescem e se organizam, normalmente são ovais ou circulares, possuem a superfície lisa ou arredondada com bordas bem definidas. Sua cor é uniforme e pode ser rosa, marrom escuro e/ou claro, mede cerca de 5 milímetros de diâmetro. O nevo atípico tem aparência distinta, também é chamado de nevo displásico. Pode ter mais de 5 milímetros de diâmetro e cores que vão da cor rosa ao

marrom escuro, é achatado com a superfície lisa ou levemente escamosa e bordas irregulares que podem esmaecer na periferia (SHITARA et al., 2014).

A maior parte dos nevos estão localizados em regiões frequentemente expostas ao sol, como as costas, com menos frequência no couro cabeludo, nas mamas e nas nádegas. Nevos atípicos não necessariamente se transformam em melanoma, permanecem estáveis, porém pessoas com mais de 5 nevos atípicos tem 10 vezes mais chance de desenvolver o melanoma (WONG et al., 2017).

O melanoma pode ter seu desenvolvimento a partir de nevos melanocíticos ou atípicos. Em homens geralmente localiza-se na cabeça, pescoço ou costas, já nas mulheres encontra-se frequentemente nas costas e na parte inferior das pernas. Em pessoas de pele escura é raro, porém quando ocorre está mais frequente nas unhas e região sacral. Um dos primeiros sinais é a mudança na forma, cor e tamanho, ou como uma nova área com cor na pele. É estabelecida a regra “ABCDE” para a possível percepção do melanoma precocemente. Para a regra deu-se as seguintes definições: assimetria: a forma de metade do nevo não corresponde à outra metade; bordas irregulares: mal delimitadas, ou com o pigmento se estendendo no entorno; cor desigual: tons de preto, marrom, branco, cinza vermelho ou rosado de forma heterogênea no nevo; diâmetro: geralmente há um aumento, a maioria pode medir cerca de 6 milímetros de diâmetro; evolução: apresenta mudanças em um curto período de tempo, semanas ou meses (SAIDA., 2019).

Estudos demonstram que muitos possuem mutações adquiridas tanto em *BRAF* quanto em *NRAS*, provando que nevos são neoplasias. O *BRAF* codifica um mediador positivo dos sinais de RAS, uma serina/treonina quinase, as mutações encontradas tanto em *BRAF* quanto *NRAS* em relação aos nevos causam ativação constitutiva da via de sinalização *RAS/BRAF*. Graças a um fenômeno definido como senescência induzida pelo oncogene. RAS e *BRAF* ativados e expressos em melanócitos humanos normais promove uma proliferação em um período limitado seguido de interrupção permanente do crescimento, mediados por um potente inibidor de quinases dependentes de ciclina p16/INK4a incluindo CDK4 e CDK6, essa resposta protetora por fim é interrompida no melanoma e lesões precursoras (NAKAMURA et al., 2016).

### 3.3 MELANOMA MALIGNO

O melanoma é uma neoplasia originada a partir de melanócitos ou células que tem sua origem a partir de melanócitos. São células responsáveis pela produção de pigmentos, tem sua origem na crista neural e seus destinos são a pele, trato uveal, meninges e mucosas. Em geral, são encontrados na junção da epiderme com a derme na pele. As neoplasias se originam de danos não reparados no DNA, normalmente causados através da exposição à radiação UV da luz do sol ou de câmaras de bronzeamento por exemplo. Tumores malignos caracterizam-se por populações heterogêneas de células tumorais; as células tronco do câncer (CSC) têm caráter tumorigênicas e quimiorresistentes. Podem ter sua identificação através da expressão de marcadores CSC e por ensaios funcionais como propriedades iniciadoras de tumor *in vivo* assim como a alta atividade de aldeído desidrogenase testada pelo ensaio Aldefluor. Marcadores específicos de células tronco para melanoma maligno incluem: CD20, CD133, ABCB5, CD271 e ALDH1A, detectados principalmente por técnicas de biologia molecular e celular, citometria de fluxo, imunofluorescência, imunocitoquímica, imuno-histoquímica e análise por imagem molecular (HECZEY et al., 2017).

O melanoma está entre as principais causas de morte por câncer. Melanomas pequenos também podem metastizar, e por esse motivo, a avaliação da progressão tumoral é altamente necessária. Visto que melanomas evoluem ao longo do tempo, de lesões cutâneas localizadas, para tumores agressivos que são resistentes à terapia, o diagnóstico precoce é essencial (ESCANDELL et al., 2017).

Geralmente o diagnóstico para o melanoma maligno cutâneo baseia-se em critérios histopatológicos, que ocasionalmente podem ser inadequados para determinação dos subtipos neoplásicos. Importantes indicadores de prognósticos são a espessura do tumor (medida pela escala de Breslow, como mencionada anteriormente), taxa mitótica e ulceração. Entretanto há casos de melanomas primários delgados que metastizaram apesar da completa excisão. Faz-se necessária a avaliação da progressão tumoral do melanoma e o estudo de biomarcadores moleculares que reconheçam o tumor em fase inicial (ABBAS et al., 2014).

O exame clínico e dermatoscópico, faz-se necessário pois pode aumentar a sobrevida de pacientes com melanoma avançado, identificando precocemente sinais

relacionados ao melanoma. O estágio inicial é o Melanoma *in situ*, tendo características precoces sutis clinicamente, assim como dermatoscopicamente e histologicamente, quase sempre impossível de discriminar melanoma e nevo. Clinicamente, melanomas de nevos novos possuem aspecto de pequenas máculas marrom a preto de contorno irregular, já aqueles que se desenvolvem em nevo preexistente há uma assimetria da lesão e acentuada alteração na cor. Dermatoscopicamente, em estágios iniciais, o melanoma tem características sutis em comparativo a melanomas mais espessos, um parâmetro importante é a assimetria e a variabilidade de cores (CHATTOPADHYAY et al., 2016).

Melanomas apresentam como característica notável a variação na cor, pode aparecer em tons de preto, marrom, vermelho, azul escuro e cinza; sendo que as bordas são irregulares com chanfraduras. Reiterando sinais de alerta, citam-se: assimetria, bordas irregulares, cor variada, diâmetro e evolução (ABCDE) (PROST et al., 2006).

Os dois fatores predisponentes no desenvolvimento do melanoma são a exposição solar e genes herdados, portanto os melanomas se originam em locais frequentemente expostos ao sol, sendo que indivíduos de pele mais clara tem maior predisposição. No entanto, estudos sugerem que queimaduras graves de sol no início da vida representam importante fator de risco. Logo, como o melanoma desenvolve-se em pessoas de pele escura, estabelece-se que a luz solar não é o único fator ambiental que contribui para o risco (DAMSKY et al., 2013).

### 3.3.1 Doença metastática

Grande parte da morbimortalidade no melanoma está associada à doença metastática, ocorrendo também em tumores primários. Sendo a metástase um prognóstico ruim. Novas terapias imunomoduladoras e direcionadas como vemurafenib e ipilimumab, vêm oferecendo importante melhora na sobrevida dos pacientes. Aspectos clínicos e patológicos como profundidade ou espessura do tumor como o Índice de Breslow e Nível de Clark. Assim como o número de mitoses, presença de linfócitos infiltrantes de tumor (TIL), sexo e localização, são aspectos determinantes para a disseminação metastática e prognóstico (RANGEL-SOSA et al., 2017).

Grande parte dos melanomas sofre metástase para os linfonodos regionais, portanto a informação prognóstica adicional pode ser obtida a partir de biópsias de linfonodos sentinelas, assim como é realizado no câncer de mama. É conferido um mau prognóstico quando há o envolvimento de um pequeno número de células do melanoma no linfonodo (esse pequeno aglomerado de células é denominado de micrometástases) (PAVRI et al., 2016).

Com menos frequência o melanoma recidiva no local do tumor primário original, comumente ocorre em diferentes locais do corpo como lesões metastáticas. Recorrências deste tipo sugerem que células tumorais já haviam se espalhado antes da excisão do tumor primário. A recorrência metastática pode ocorrer em períodos curtos, mas em cerca de 40% dos pacientes com melanoma leva cerca de 5 anos. O melanoma da úvea por exemplo, possui tendência a metastizar no fígado, cerca de 90% dos pacientes com melanoma uveal desenvolvem metástase no fígado (REDMAN et al., 2016).

### 3.4 IMUNOTERAPIA

Originários de melanócitos, os melanomas tendem a desenvolver metástases precocemente devido a perda de adesão celular no tumor primário. A imunoterapia é uma forma de tratamento que estimula o sistema imunológico a reconhecer antígenos de superfície de células tumorais. Atualmente existem abordagens que incluem vacinas, bioquimioterapia e transferência de células T adotivas (CAR T) e células dendríticas (RODRIGUEZ et al., 2017).

As imunoterapias tem como objetivo atacar seletivamente células tumorais do paciente. Pode ser utilizada como adjuvante, após excisão cirúrgica completa em pacientes em que há alto risco de recidiva e em casos de melanoma avançado, irressecáveis ou metastáticos. Melanomas primários possuem intensa infiltração linfocítica, podendo haver regressão parcial ou completa. Atualmente as abordagens para o tratamento com imunoterapia incluem: estimulação inespecífica da resposta imune antitumoral com estimulação de citocinas, imunização ativa, imunoterapia adotiva, direcionamento de postos de controle imunes ou moléculas de regulação imunológica. A *Food and Drug Administration* (FDA) tem aprovados atualmente os seguintes medicamentos para tratamento do melanoma: dacarbazine (1975), Interferon recombinante  $\alpha$ -2b (1995), aldesleukin IL-2 (1998), ipilimumab (2011),

peginterferon  $\alpha$ -2b (2011), vemurafenib (2011), dabrafenib (2013), tramatenib (2013) (SANLORENZO et al., 2015).

Ao longo do tempo vêm sendo aprimorados o conhecimento da fisiopatologia e o entendimento sobre o papel que o sistema imune exerce no controle tumoral, levando ao desenvolvimento e aprovação de diversas imunoterapias. Interleucina-2 para doença metastática e Interferon alfa no cenário adjuvante foram as primeiras imunoterapias eficazes aprovadas pela FDA dos Estados Unidos. Seguidas por terapias utilizando anticorpos bloqueadores de pontos de verificação direcionados para a proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos e PD-1. Também estão em desenvolvimento vacinas contra tumores, produzindo resultados promissores (ZAPPIA., 2014).

O tratamento do melanoma metastático e irresssecável vêm sendo revolucionado através da imunoterapia utilizando anticorpos monoclonais contra diferentes postos de controle imune. Foi demonstrado que um anticorpo monoclonal contra (CTLA-4) utilizando ipilimumab, assim como nivolumabe e pembrolizumabe conduzidos à proteína PD-1, têm grande potencial para prolongar a sobrevida de pacientes. Um comparativo entre os anticorpos monoclonais mostra que nivolumabe e pembrolizumabe têm uma resposta aumentada e perfil de segurança maior em relação ao ipilimumab. Além disso, comprova-se que em pacientes com tumores negativos para PD-L1, a combinação de um inibidor de CTLA-4 e um de PD-1 têm potencial superior às monoterapias. Também foi aprovado o primeiro vírus oncolítico para o tratamento do melanoma metastático, o *talimogene laherparepvec* (TVEC), uma opção para pacientes com doença limitada (FRANKLYN et al., 2016).

O fato de se aproveitar o sistema imune para o combate às células tumorais representa um avanço inestimado para a ciência. Atualmente as perspectivas para os novos tratamentos são muito positivas, sendo que o melanoma é um dos tipos de cânceres em que a imunoterapia produz importante curso clínico (HERZBERG et al., 2016).

Diversos antígenos alvo para o sistema imunológico do hospedeiro são expressos pelas células do melanoma e estimulam vias mediadas por anticorpos e células. A ativação de células T depende de sinais primários, a interação entre receptores TCR e antígenos específicos do tumor, e sinais secundários, interação entre moléculas co-estimulatórias CD28 e seu ligante B7 que pode gerar imunidade de células T específicas para células tumorais. Sinais que regulam negativamente

células T, incluem a interação entre os receptores PD-1 ou CTLA-4 e seu ligante PD-L1 ou B7. As células cancerígenas evitam sua morte mediada por células imunes regulando positivamente a expressão de PD-L1, um mecanismo de resistência imune adotiva (XU et al., 2018).

Expresso em linfócitos T ativados, linfócitos B, macrófagos, células dendríticas e em tecidos não linfoides o PD-1 e seus ligantes (PD-L1) indicam um mau prognóstico em tumores malignos, logo, com o desenvolvimento da imunoterapia, utilizando o bloqueio da interação entre PD-1 e PD-L1 por anticorpos têm importante efeito antitumoral. Fazem parte deste grupo de inibição do PD-1 o nivolumabe e pembrolizumabe (VIROS et al., 2008).

O PD-1, receptor de morte programada, através da sinalização de seus ligantes como PD-L1 e PD-L2 leva a inibição de células T, interrompendo a produção de citocinas e como consequência a citólise das células. Anticorpos monoclonais que bloqueiam a atividade de receptores PD-1 impedindo a resposta ao PD-L1 e PD-L2 das células tumorais, por fim ativando as células T, diminuindo o crescimento do tumor. (DELANOY et al., 2019).

Já o OX40 é expresso principalmente em tecidos linfoides fornecendo um sinal de co-estimulação para ativação de células T, é um receptor de fator de necrose tumoral. As células T CD4<sup>+</sup> expressam o OX40 dentro de 4 horas após o estímulo de antígeno, promovendo a expansão clonal de células efetoras e de memória. Estudos demonstram a presença de linfócitos infiltrantes de tumor, expressando OX40, em melanoma e linfonodos que drenam o tumor. Propriedades imunológicas antitumorais foram testadas através de ensaios clínicos usando agonistas de OX40, os resultados demonstraram regressão tumoral, sendo que o perfil de toxicidade foi mais leve que com a utilização do ipilimumab (PYO et al., 2017).

Já a terapia de células T adotivas (TCA), consiste no isolamento células T específicas de tumores de pacientes com câncer, expansão *ex vivo* e reinfusão no paciente como forma de um ataque mais eficaz às células tumorais. Algumas células T são modificadas com o intuito de melhorar sua potência contra as células cancerígenas. (GEORGE et al., 2017).

Uma forma de tratamento eficaz utilizando células adotivas (TCA) utilizando células T modificadas por genes que expressam um receptor de antígeno quimérico (CAR-T) que atinge um antígeno específico associado a um tumor (TAA), como CD19 e GD2, mostrou resultados satisfatórios. Receptores artificiais, os CAR-T possuem um

domínio para reconhecimento de antígeno extracelular e domínios de sinalização intracelular de células T, além de domínios co-estimulatórios. Podem fazer reconhecimento direto e seletivo dos TAAs de superfície celular independente dos sinais coestimulatórios e das cadeias acessórias do TCR. Porém, não foram observados grandes resultados na aplicação da terapia em tumores sólidos, atribuiu-se em parte à capacidade do estabelecimento de um microambiente imunossupressor (SANLORENZO et al., 2018).

Estudos demonstraram que as CAR-T têm capacidade de trafegar para todos os locais anatômicos, assim indicando que podem atacar tumores que expressam antígenos em qualquer local, porém qualquer célula ou tecido saudável com expressão do mesmo antígeno também pode ser reconhecido como alvo. Foram identificados antígenos associados ao melanoma (gp100 e MART1) reconhecidos por células T com receptores modificados para tratamento do melanoma metastático, porém esses antígenos são expressos por melanócitos normais. Um estudo demonstrou que, o epítipo MART-127-35 limitado ao HLA-A2 alvo de um TCR clonado a partir de linfócitos infiltradores de tumores (TILs) de um paciente com melanoma, o resultado foi de regressão parcial, sendo que nenhum dos pacientes exibiu toxicidade relacionada aos melanócitos, em vista disso comprovam-se aspectos favoráveis em relação à terapia (WEISS et al., 2019).

As células do melanoma são altamente imunogênicas, portanto, uma alternativa é a criação de vacinas para o tratamento do melanoma metastático e de alto risco. Estudos clínicos experimentais em andamento demonstram benefícios promissores, principalmente com os avanços obtidos na imunologia do melanoma. Estudos recentes demonstraram que quando é realizada a combinação da vacina gp100 com o agente ativador imune da interleucina-2 (IL-2) há uma maior sobrevida livre de doença (GEORGE et al., 2017).

Para a produção de vacinas foram utilizados antígenos peptídicos autólogos/allogênicos, glicolipídeos, antígenos associados a tumores e células dendríticas. Nas vacinas autólogas são utilizadas as células tumorais do paciente, em um ensaio clínico de fase II para tratamento do melanoma metastático, uma vacina autóloga com complexos peptídicos de proteínas de choque térmico derivadas de tumores gp96 induziu reação imunológica mediada por células T (RANGEL et al., 2017).

As vacinas alogênicas são compostas por células de melanoma de pacientes selecionados para uma variedade de antígenos compartilhados, um exemplo de



vacina estudada é a vacina contra o câncer polivalente de Canvaxin, sendo o maior ensaio clínico de fase II de vacina contra o câncer, exibindo prognóstico significativo para melanoma em estágio III e IV, tendo resultados favoráveis em ensaios clínicos de fase III e IV (MOHAMMED et al., 2016).

O FDA aprovou a primeira terapia com vírus oncolíticos, o talimogene laherparepvec (TVEC) em outubro de 2015, para pacientes com tumores inoperáveis. É um vírus herpes simplex modificado tipo 1 geneticamente alterado, com o objetivo de infectar células tumorais hospedeiras com fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos (GM-CSF), melhorando, portanto, a resposta imune do hospedeiro. O TVEC foi comparado com GM-CSF sozinho em um ensaio clínico randomizado de fase III em pacientes com melanoma avançado com tumores clinicamente injetáveis sem possibilidade de ressecção cirúrgica. (GEORGE et al., 2017).

Entre as principais neoplasias mais sensíveis à modulação imune, está o melanoma. Houve significativo aumento na sobrevivência dos pacientes, terapias utilizando citocinas, vacinas e terapias celulares demonstraram respostas significativas; até o desenvolvimento de anti-CTLA-4 (ipilimumab). O grande desafio futuramente, é atender à imunobiologia de tumores com resistência primária ou adquirida anti-PD-1 ou anti-CTLA-4, desenvolvendo terapias eficazes com adaptação individual para cada paciente, entendendo mecanismos e diminuição da toxicidade, além de otimizar a duração da terapia (WEISS et al., 2019).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Atualmente o câncer é uma das doenças que mais atingem a população mundial e apesar dos conhecimentos científicos, ainda é uma enfermidade desconhecida em muitos aspectos, portanto faz-se necessário cada vez mais estudos que aprofundem o conhecimento acerca da doença. Especialmente, o melanoma que ainda acomete grande parte da população, principalmente em países tropicais como o Brasil, em que há incidência solar em um grande período ao longo do ano. Para a conscientização da população sobre a importância do cuidado com a pele para a devida prevenção para o surgimento da doença, no início do verão é realizada a campanha do Dezembro Laranja, criada pela Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Portanto deveriam haver maiores cuidados em relação a proteção solar, principalmente em pessoas com a pele clara, mais suscetíveis à doença.

A imunoterapia surgiu como uma vertente referente ao avanço da oncologia, área que mais cresce na medicina, foi considerada em 2016, pela Sociedade Americana de oncologia clínica (ASCO), como o avanço mais promissor contra o câncer. A pesquisa da imunoterapia para o melanoma avançado vêm sofrendo um importante avanço para a ciência, no desenvolvimento de agentes anti-melanoma eficazes, atuando na ativação do sistema imune em vez de estimular citotoxicidade diretamente em células tumorais, comprovando através de estudos cada vez mais profundos a eficácia da imunoterapia em relação aos tratamentos convencionais. É essencial um planejamento da terapêutica com cautela para a utilização com o objetivo de limitar a toxicidade e aumentar o efeito clínico. Sendo que mais estudos são necessários para determinar a duração ideal, sequenciamento e combinações de imunoterapias para melhorar ainda mais o resultado de pacientes com melanoma avançado.

Por fim, o tratamento para o melanoma utilizando a imunoterapia é uma vertente que demonstra importante eficácia e resultados promissores em relação aos tratamentos convencionais, porém não é um tratamento de fácil acesso para a população, vêm sendo implementado aos poucos em alguns hospitais e para casos de pacientes escolhidos criteriosamente.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, O.; MILLER, D. D.; BHAWAN, J. Cutaneous malignant melanoma: Update on diagnostic and prognostic biomarkers. **American Journal of Dermatopathology**, v. 36, n. 5, p. 363–379, 2014.

AXELROD, M. L.; JOHNSON, D. B.; BALKO, J. M. Emerging biomarkers for cancer immunotherapy in melanoma. **Seminars in Cancer Biology**, v. 52, p. 207–215, 2018. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.09.004>>.

CABRERA, R.; RECULE, F. Unusual Clinical Presentations of Malignant Melanoma: A Review of Clinical and Histologic Features with Special Emphasis on Dermatoscopic Findings. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 19, n. s1, p. 15–23, 2018. Springer International Publishing. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40257-018-0373-6>>.

CASTILLO-MONTIEL, E.; CHIMAL-EGUÍA, J. C.; TELLO, J. I.; et al. Enhancing dendritic cell immunotherapy for melanoma using a simple mathematical model. **Theoretical Biology and Medical Modelling**, v. 12, n. 1, p. 1–14, 2015. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12976-015-0007-0>>. .

CHATTOPADHYAY, C.; KIM, D. W.; GOMBOS, D. S.; et al. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. **Cancer**, v. 122, n. 15, p. 2299–2312, 2016.

CHEN, Y.; ZHOU, L.; YANG, Y. Effect of sublingual immunotherapy on platelet activity in children with allergic rhinitis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 83, n. 2, p. 190–194, 2017. *Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial*. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.03.006>>.

DANY, M.; NGANGA, R.; CHIDIAC, A.; et al. Advances in immunotherapy for melanoma management. **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, v. 12, n. 10, p. 2501–2511, 2016.

DELANOY, N.; MICHOT, J. M.; COMONT, T.; et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study. **The Lancet Haematology**, v. 6, n. 1, p. e48–e57, 2019.

EGGERMONT, A. M. M.; WARGO, J. Combination on Immunotherapy Development in Melanoma. , 2019. **American Society of Clinical Oncology Educational Book** v. 38, p. 197-207. Disponível em: [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK\\_201131](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_201131)

ERUM, J. VAN; DAM, D. VAN; DEYN, P. P. DE. Jo ur na l P of. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, p. 100632, 2019. *European Federation of Immunological Societies*. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.019>>. .

ESCANDELL, I.; MARTÍN, J. M.; JORDÁ, E. Novedades en inmunología del melanoma. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 108, n. 8, p. 708–720, 2017. *AEDV*. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.01.017>>. .

FRANKLIN, C.; LIVINGSTONE, E.; ROESCH, A.; SCHILLING, B.; SCHADENDORF, D. Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 43, n. 3, p. 604–611, 2017. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.07.145>>. .

GEORGE, D. D.; ARMENIO, V. A.; KATZ, S. C. **Combinatorial immunotherapy for melanoma****Cancer Gene Therapy**, 2017. Nature Publishing Group. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/cgt.2016.56>>. .

HECZEY, A.; LOUIS, C. U.; SAVOLDO, B.; et al. CAR T Cells Administered in Combination with Lymphodepletion and PD-1 Inhibition to Patients with Neuroblastoma. **Molecular Therapy**, v. 25, n. 9, p. 2214–2224, 2017. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.05.012>>. .

HERZBERG, B.; FISHER, D. E. Metastatic melanoma and immunotherapy. **Clinical Immunology**, v. 172, p. 105–110, 2016. Elsevier B.V. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2016.07.006>>. .

KILICKAP, S.; GUVEN, D. C.; AKTEPE, O. H.; AKTAS, B. Y.; DIZDAR, O. Complete responses to two different anti-PD1 agents in a metastatic melanoma patient. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, p. 1–4, 2019.

KOLLER, K. M.; WANG, W.; SCHELL, T. D.; et al. Malignant melanoma—The cradle of anti-neoplastic immunotherapy. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 106, p. 25–54, 2016. Elsevier Ireland Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.04.010>>. .

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010

LI, S.; SIRIWON, N.; ZHANG, X.; et al. Enhanced cancer immunotherapy by chimeric antigen receptor–modified T cells engineered to secrete checkpoint inhibitors. **Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 22, p. 6982–6992, 2017.

LUGOWSKA, I.; TETERYCZ, P.; RUTKOWSKI, P. Immunotherapy of melanoma. **Wspolczesna Onkologia**, v. 2, n. 1A, p. 61–67, 2017.

MARTINCORENA, I.; ROSHAN, A.; GERSTUNG, M.; et al. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. **Science**, v. 348, n. 6237, p. 880–886, 2015.

MISIR, A. F.; DURMUŞLAR, M. C.; ZERENER, T.; GÜN, B. D. Primary malignant melanoma. **Saudi Medical Journal**, v. 37, n. 4, p. 446–449, 2016.

MORGADO-CARRASCO, D.; TERC, F.; ERTEKIN, S. S.; FERRANDIZ, L. Immunotherapy For Advanced Skin Cancer. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 110, n. 1, p. 53–56, 2019. AEDV. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.10.020>>. .

NAKAMURA, K.; OKUYAMA, R. Immunotherapy for advanced melanoma: Current knowledge and future directions. **Journal of Dermatological Science**, v. 83, n. 2, p. 87–94, 2016.

PAMPENA, R.; KYRGIDIS, A.; LALLAS, A.; et al. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 77, n. 5, p. 938- 945.e4, 2017. Elsevier Inc. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.149>>. .

PASSIGLIA, F.; BIRONZO, P.; SCAGLIOTTI, G. V. First-line immune-chemotherapy combination: The right strategy to fight squamous non-small cell lung cancer? **Translational Lung Cancer Research**, v. 8, n. 4, p. 546–549, 2019.

PAVRI, S. N.; CLUNE, J.; ARIYAN, S.; NARAYAN, D. Malignant melanoma: Beyond the basics. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 138, n. 2, p. 330e-340e, 2016. POLLACK, M. H.; BETOF, A.; DEARDEN, H.; et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4

and anti-PD1 in metastatic melanoma. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 1, p. 250–255, 2018.

PROST-SQUARCIONI, C. Histologie de la peau et des follicules pileux. **Medecine/Sciences**, v. 22, n. 2, p. 131–137, 2006.

PYO, J. S.; KANG, G. Immunotherapy in advanced melanoma: A network meta-analysis. **Immunotherapy**, v. 9, n. 6, p. 471–479, 2017.

RANGEL-SOSA, M. M.; AGUILAR-CÓRDOVA, E.; ROJAS-MARTÍNEZ, A. Inmunoterapia y terapia génica como nuevos tratamientos contra el cáncer. **Colombia Medica**, v. 48, n. 3, p. 137–146, 2017.

REDMAN, J. M.; GIBNEY, G. T.; ATKINS, M. B. Advances in immunotherapy for melanoma. **BMC Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1–11, 2016. BMC Medicine. Disponible em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0571-0>>. .

RICHTIG, E. ASCO Congress 2018: melanoma treatment. **Memo - Magazine of European Medical Oncology**, v. 11, n. 4, p. 261–265, 2018.

RODRÍGUEZ-CERDEIRA, C.; GREGORIO, M. C.; LÓPEZ-BARCENAS, A.; et al. Advances in Immunotherapy for Melanoma: A Comprehensive Review. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, n. Figure 1, 2017.

SAIDA, T. Histogenesis of cutaneous malignant melanoma: The vast majority do not develop from melanocytic nevus but arise de novo as melanoma in situ. **Journal of Dermatology**, v. 46, n. 2, p. 80–94, 2019.

SANLORENZO, M.; VUJIC, I.; POSCH, C.; et al. Melanoma immunotherapy. **Cancer Biology and Therapy**, v. 15, n. 6, p. 665–674, 2014.

SHITARA, D.; NASCIMENTO, M. M.; PUIG, S.; et al. Nevus-associated melanomas: Clinicopathologic features. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 142, n. 4, p. 485–491, 2014.

VIROS, A.; FRIDLAND, J.; BAUER, J.; et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. **PLoS Medicine**, v. 5, n. 6, p. 0941–0952, 2008.

WEISS, S. A.; WOLCHOK, J. D.; SZNOL, M. Immunotherapy of Melanoma: Facts and Hopes. **Clinical Cancer Research**, v. 25, n. 17, p. 5191–5201, 2019.

WONG, V. K.; LUBNER, M. G.; MENIAS, C. O.; et al. Clinical and imaging features of noncutaneous melanoma. **American Journal of Roentgenology**, v. 208, n. 5, p. 943–959, 2017.

XU, J.; ZHANG, Q.; TIAN, K.; et al. Current status and future prospects of the strategy of combining CAR-T with PD-1 blockade for antitumor therapy (Review). **Molecular Medicine Reports**, v. 17, n. 2, p. 2083–2088, 2018.

ZAPPALÀ, V. Preface. **Cancer Treatment and Research**, v. 159, p. i–xi, 2014.

# ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS RELACIONADAS À RESTRIÇÃO DE SONO EM RATOS *WISTAR*

## HISTOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES RELATED TO SLEEP RESTRICTION IN *WISTAR* RATS

Manoella Perusso Terra<sup>1</sup>  
Fábio Goulart de Andrade<sup>2</sup>  
Larissa Rodrigues Bosqui<sup>3</sup>

420

### RESUMO

A redução do sono pode acarretar desatenção, ansiedade e estresse e comprometer a capacidade de aprendizado, principalmente em crianças e adolescentes. Além disso, é notável o aumento de casos de insônia nesta faixa etária. Desta forma, este trabalho teve como objetivo avaliar possíveis alterações decorrentes da restrição de sono nas características histológicas e alterações bioquímicas do fígado e rins de ratos durante o período peripuberal. Foram utilizados dezesseis ratos machos *Wistar*, com idade inicial de 30 dias, distribuídos aleatoriamente em dois grupos experimentais. Um dos grupos foi submetido à restrição de sono, pelo método da plataforma múltipla modificada por 21 dias, permitindo-se 6 horas de sono. Após o período experimental, foi realizada a eutanásia, o sangue periférico, fígado e rim de cada animal. No fígado foram analisados o diâmetro das vênulas porta e centrolobulares, bem como os leucócitos aderidos ao endotélio destes vasos. As imagens foram capturadas com a objetiva de 40x, sendo 10 imagens por animal, para determinar o diâmetro médio de 5 veias porta, considerando o menor e maior diâmetro deste vaso, medido em cruz. Em cada imagem foram delimitados 4 campos com áreas de 50µm x 50µm (250µm<sup>2</sup>) onde foram quantificados os hepatócitos metabolicamente ativos (que apresentaram cromatina frouxa e nucléolo evidente) em regiões adjacentes à veia porta e veias centrolobulares. Nos rins, as observações foram realizadas em sistema de captura de imagens Moticam® (Motic, Xiamen, China) e analisado no software Motic Image Plus 3.0. Utilizando a objetiva de 40x. Foram capturadas 4 imagens por animal e em cada imagem da região cortical, o diâmetro dos corpúsculos foi determinado considerando o menor e o maior diâmetro desta estrutura, tendo como ponto de partida o polo vascular. As possíveis alterações histológicas hepáticas foram observadas pelos diâmetros das vênulas porta e centrolobular, pelos leucócitos aderidos a estas vênulas e pelas enzimas AST (aspartato aminotransferase) e a ALT (alanina aminotransferase) presentes nas células do fígado. No estudo das funções renais foram medidas e comparados diâmetros glomerulares e o Espaço de Bowman, o túbulo contorcido distal (TCD), o túbulo contorcido proximal (TCD) e os níveis de ureia e creatinina. No fígado, observou-se a presença de infiltrados inflamatórios aderidos aos leucócitos. Nos rins, houve diminuição do espaço de Bowman e do diâmetro médio dos túbulos contorcidos proximais e distais, porém, sem alterações nas concentrações plasmáticas de ureia e creatinina. Concluiu-se que a restrição do sono pode ter impactado na formação dos

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, Paraná

<sup>2</sup> Co-orientador docente da Universidade Estadual de Londrina, Paraná

<sup>3</sup> Orientadora docente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Filadélfia, Londrina, Paraná

infiltrados infecciosos no fígado e na redução dos diâmetros médios do espaço de Bowman.

**Palavras-chave:** insônia; fígado; rins.

## ABSTRACT

Reducing sleep can lead to inattention, anxiety and stress and compromise learning ability, especially in children and adolescents. In addition, there is a remarkable increase in cases of insomnia in this age group. Thus, this study aimed to evaluate possible changes resulting from sleep restriction in histological characteristics and biochemical alterations rat liver and kidneys during the peripuberal period. Sixteen male Wistar rats, with an initial age of 30 days, were randomly assigned to two experimental groups (n = 8) with a period between 40th and 61st postnatal day. One the groups was subjected to sleep restriction by the modified multiple platform method, which was restricted for 18 hours a day for 21 days, allowing 6 hours sleep. After the experimental period, euthanasia, peripheral blood, liver and kidney of each animal were performed. In liver, the diameter the portal and centrolobular venules were analyzed, as well as the leukocytes adhered to the endothelium these vessels. The images were captured with the 40x objective, 10 images per animal, to determine the average diameter of 5 portal veins, considering the smallest and largest diameter of this vessel, measured in cross. In each image, four fields were delimited with 50 $\mu$ m x 50 $\mu$ m (250 $\mu$ m<sup>2</sup>) areas where the metabolically active hepatocytes (which presented loose chromatin and evident nucleoli) were quantified in regions adjacent the portal vein and centrilobular veins. In kidneys, observations were made using a Moticam® imaging system (Motic, Xiamen, China) and analyzed using Motic Image Plus 3.0 software. Using the 40x lens. Four images were captured per animal and in each image the cortical region, the diameter the corpuscles was determined considering the smallest and largest diameter of this structure, starting from the vascular pole. Possible hepatic histological changes were observed by the diameters of the portal and centrolobular venules, the leukocytes adhered to these venules and the enzymes AST (aspartate aminotransferase) and ALT (alanine aminotransferase) present in liver cells. In study renal functions, glomerular diameters and Bowman space, distal contorted tubule (TCD), proximal contorted tubule (TCD) and urea and creatinine levels were measured and compared. In liver, inflammatory infiltrates adhered to leukocytes were observed. In the kidneys, there was a decrease in Bowman space and mean diameter the proximal and distal contorted tubules, but without changes in plasma urea and creatinine concentrations. It was concluded that sleep restriction may have impacted the formation infectious infiltrates in the liver and the reduction the average Bowman space diameter.

**Keywords:** insomnia; liver; kidneys.

## 1 INTRODUÇÃO

Dormir constitui uma necessidade homeostática, essencial à vida com saúde e ao bom funcionamento orgânico, cognitivo e emocional (REBELO PINTO; CARNEIRO PINTO; PAIVA, 2016). Segundo Neves e colaboradores (2013), o sono possui função restaurativa, de conservação de energia e de proteção. Sua privação pode determinar importante prejuízo em curto ou em longo prazo nas atividades diárias do paciente, causando adversidades sociais, somáticas, psicológicas ou cognitivas. Isto significa que o sono é fundamental tanto nos processos cognitivos, como na organização de memória e na estabilidade psicoafetiva.

De acordo com Paiva (2015 apud CERTO, 2018) o uso do apud deve ser evitado, sua função é justificar a dificuldade de achar uma referência original muito rara, o que não é o caso pois a referência trata de conhecimento de base facilmente descrito em muitas literaturas), durante o sono cumprem-se diversas funções, tais como: segregação de todas as hormonas anabolizantes (hormônios do crescimento e a prolactina), controle da produção de hormônios catabolizantes (cortisol), estabilização de processos imunológicos, redução do metabolismo redução do metabolismo em que sentido e temperatura do cérebro e do corpo, são estabelecidos e sedimentados diversos processos cognitivos, sobretudo os relacionados com a memória e com aprendizagem, através dos sonhos é restabelecido o equilíbrio emocional. Para além das referidas funções, a principal é manter o indivíduo acordado, pois se este não dormir o suficiente estará constantemente sonolento ou com menor capacidade para desempenhar tarefas do seu dia-a-dia (CERTO, 2018).

Belísio (2015) cita também a relevância do sono, considerando que a privação dele pode provocar algumas mudanças no funcionamento do corpo humano, e conseqüentemente, doenças. Dentre as doenças citadas pelo Belísio, estão: o aumento da atividade neuroendócrina e do estresse, a diminuição da atividade metabólica em algumas áreas do cérebro, o aumento dos níveis de T3, T4 e TSH no organismo, a diminuição da imunidade diminuição da imunidade marcada pela progressiva perda da manutenção do cálcio intracelular proveniente do estoque do retículo endoplasmático e um comprometimento do tamponamento de cálcio transiente pela mitocôndria. o é um termo genérico e de senso comum, é necessário que se descreva as alterações imunes (LUNGATO, 2011), diminuição dos níveis de



leptina (Hormônio que causa saciedade) e um aumento dos níveis de grelina (Hormônio que estimula o apetite) e a uma consequente obesidade.

O metabolismo celular exacerbado pode perturbar a homeostasia dos íons  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{H}^+$  causando uma série de quadros patológicos, uma vez que, o sono tem controle sobre o metabolismo e sendo o fígado um dos principais responsáveis pelo metabolismo do corpo humano, responsável em transformar a galactose e a frutose em glicose para ser usada como fonte de energia; armazenar o glicogênio e transformá-lo em glicose, enviando para o sangue novamente quando necessário; transformar as proteínas em aminoácidos, a síntese de aminoácidos não essenciais e a produção de proteínas essenciais, como a albumina, transferrina, fibrinogênio e outras lipoproteínas; armazenar as vitaminas lipossolúveis e os minerais; filtrar o sangue e enviar para os rins as toxinas para serem eliminadas.

O rim, por sua vez, responsável por todo o sistema de excreção, eliminando substâncias tóxicas e nocivas ao organismo, além da manutenção de eletrólitos, equilíbrio ácido-base e manutenção do pH sanguíneo (STIVANIN, 2014).

Diante deste contexto, os objetivos deste trabalho foram: correlacionar a diminuição do período de sono com problemas hepáticos; analisar as alterações histológicas observadas no fígado de ratos com restrição do sono; quantificar o processo de reparo na epiderme e derme e realizar a dosagem de AST e ALT no soro dos ratos de cada grupo.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Local e instalações

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de pesquisa utilizando animais experimentais, nº3467.2014.86, o qual aprovou o experimento com 16 ratos machos da linhagem *Wistar*, com idade inicial de 30 dias, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Londrina – UEL que aclimatados ao novo ambiente (Biotério do Laboratório de Biologia da Reprodução) durante 10 dias que antecedem o início do período experimental.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos experimentais (n=8 animais/grupo) com período experimental entre o 40º ao 61º DPN (Dia Pós Natal). O grupo Restrição de Sono foi exposto à restrição de sono, pelo método da

plataforma múltipla modificada, no qual os animais submetidos à restrição de sono durante 18 horas por dia, por 21 dias, conforme descrito por ZAGER e colaboradores (2007).

## 2.2. Manejo geral

A metodologia em questão consistiu em colocar 8 animais em um tanque (140 x 60 x 30cm), contendo 20 plataformas circulares de 6,5 cm de diâmetro com o nível da água 3 cm abaixo da sua superfície. Os ratos permaneceram alojados no tanque com água durante 18 horas (16:00 às 10:00 horas do dia seguinte). Às 10:00 horas os animais foram devolvidos para as gaiolas de moradia (43 x 30 x 15 cm), onde permaneceram até às 16:00 horas, permitindo assim 6 horas de sono.

Foram disponibilizadas plataformas em número superior ao de animais, para que estes tivessem maior mobilidade dos animais entre uma plataforma e outra, evitando o estresse por imobilização. Quando o animal entrava em sono paradoxal, ocorria atonia muscular, fazendo-o acordar ao encostar o focinho ou, ainda, o corpo inteiro na água. A água do tanque foi trocada diariamente e o consumo de água, ração e o peso corpóreo foram mensurados duas vezes por semana.

Já o grupo controle foi mantido, durante todo o período experimental, apenas nas gaiolas de moradia (3 animais/ caixa), no mesmo local (biotério) dos animais do grupo restrição de sono. Ambos os grupos obtiveram, durante todo período experimental, acesso livre a água ração paletizada para roedores e mantidos sob condições de temperatura ( $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) e períodos de claro-escuro de 12 horas (início da fase clara às 7:00h).

## 2.3 Protocolo experimental

Após o período experimental de vinte e um dias, foi realizada a eutanásia dos animais, dos quais coletaram-se o sangue, o fígado e os rins. O plasma foi então destinado à dosagem da concentração das enzimas aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, de ureia e creatinina. As lâminas coradas com hematoxilina e eosina e utilizadas para a análise das principais características histológicas do órgão.

No fígado foram analisados o diâmetro das vênulas porta e centrolobulares, bem como os leucócitos aderidos ao endotélio destes vasos. As imagens foram capturadas com a objetiva de 40x, sendo 10 imagens por animal, para determinar o diâmetro médio de 5 veias porta, considerando o menor e maior diâmetro deste vaso, medido em cruz. Em cada imagem foram delimitados 4 campos com áreas de  $50\mu\text{m} \times 50\mu\text{m}$  ( $250\mu\text{m}^2$ ) onde foram quantificados os hepatócitos metabolicamente ativos (que apresentaram cromatina frouxa e nucléolo evidente) em regiões adjacentes à veia porta. Os mesmos critérios foram utilizados para analisar as veias centrolobulares. Foi verificada também a presença de infiltrados inflamatórios.

Nos rins foram determinados o espaço de Bowman e o diâmetro de glomérulos, túbulos contorcidos proximais e distais. Utilizou-se o teste t de Student para comparação entre os grupos ( $P < 0,05$ ). As observações foram realizadas em sistema de captura de imagens Moticam® (Motic, Xiamen, China), acoplado ao microscópio de luz (Motic, Xiamen, China) e analisado no software Motic Image Plus 3.0. Utilizando a objetiva de 40x, foram capturadas 4 imagens por animal. Em cada imagem da região cortical, o diâmetro dos corpúsculos foi determinado considerando o menor e o maior diâmetro desta estrutura, tendo como ponto de partida o polo vascular. Nestes corpúsculos também foram realizadas medições do espaço de Bowman em 3 locais: à direita, à esquerda e no polo urinário. Foi determinado também o diâmetro médio de 1 túbulo contorcido proximal e 1 túbulo contorcido distal.

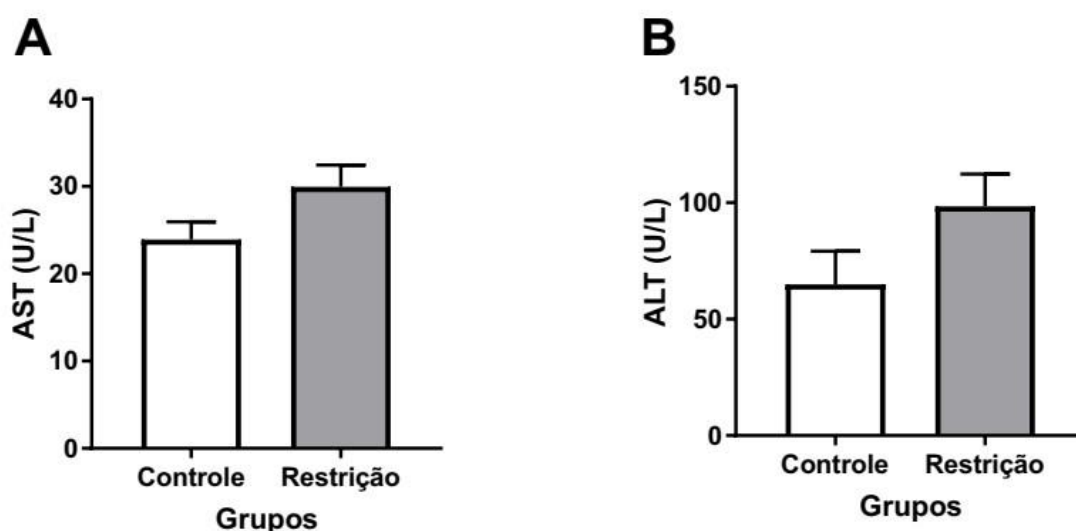
As etapas de tempo oscilaram em 2 e 10 minutos, sendo a seguinte sequência: xilol I 10 minutos, xilol II 10 minutos, álcool 100% 5 minutos, álcool 95% 5 minutos, álcool 70% 5 minutos, água destilada 5 minutos, hematoxilina 2 minutos (seguido de lavagem em água corrente, alcalina para promover a viragem), eosina 2 minutos, álcool 70% 5 minutos, álcool 95% 5 minutos, álcool 100% 10 minutos, álcool 100% 10 minutos, álcool-xilol (1:1) 5 minutos, xilol I 10 minutos, xilol II 10 minutos, Montagem em balsamo do Canadá. O protocolo adaptado utilizado no laboratório de Análise histopatológica (LaHip) na Universidade Estadual de Londrina – UEL.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Dosagens de AST e ALT

As observações histológicas dos órgãos indicaram aumento nas dosagens de aspartato AST e ALT de animais restritos de sono (gráfico 1).

**Gráficos 1** - Impacto da restrição do sono nas dosagens AST e ALT. A: Aspartato aminotransferase (AST). B: Alanina aminotransferase (ALT).



**Legenda:** Média  $\pm$  desvio padrão;  $P < 0,05$ .

**Fonte:** o próprio autor

As alterações de AST sugerem doenças como hipóxia, acúmulo de lipídeos hepáticos, doenças bacterianas e virais, inflamações, neoplasias hepáticas, endo e exotoxinas, além de intoxicações medicamentosas. (BATISTA, 2016)

No trabalho de Cedernes e colaboradores (2018) foram analisadas amostras de gordura e músculos em quinze homens jovens e saudáveis em duas manhãs separadas — uma após uma noite de sono normal e a outra depois de ficarem acordados a noite toda, onde pode detectar a interferência do sono na perda de músculo, elevação nos níveis de proteínas e metabólitos envolvidos na promoção do armazenamento de gordura, alterando a expressão de vários genes no tecido adiposo associados à obesidade e ao diabetes tipo 2.

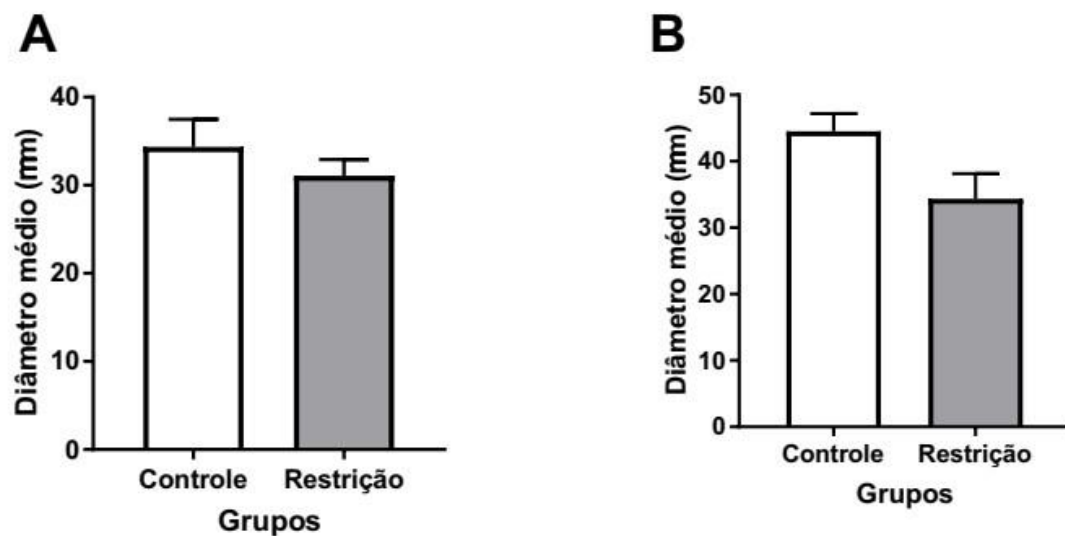
Em se tratando da ALT, Batista (2016) expõe que a elevação indica causas hepáticas, tais como esteatose, deficiência de Alfa 1-Antitripsina (AAT), drogas, hepatites virais crônicas, hemocromatose, doença de Wilson e hepatites autoimunes.

Entretanto as alterações, neste estudo realizado com roedores, não foram significativas, uma vez que as razões encontradas foram da ordem de 25 U/L para 30 U/L (AST) e 62 U/L para 92 U/L (ALT) – valores obtidos pela média dos grupos.

### 3.2 Vênulas porta e centrolobular

Ainda em estudo acerca das alterações hepáticas, o estudo dos diâmetros da vênula porta (Gráfico 2) e os diâmetros da vênula centrolobular estão demonstrados no gráfico 2.

**Gráfico 2** - Impacto da restrição do sono no diâmetro venular. A: Diâmetro da vênula porta. B: Diâmetro da vênula centrolobular



**Legenda:** Média  $\pm$  desvio padrão;  $P < 0,05$ .

**Fonte:** o próprio autor

Os gráficos expressam a redução do diâmetro das duas vênulas (porta e centrolobular), quando comparado o grupo de controle com aqueles em restrição de sono. Estudos comprovam que a redução no diâmetro interfere na drenagem venosa, de modo que pode acarretar uma obstrução focal ou difusa ou de insuficiência cardíaca (SALGADO; FAVORY; BACKER, 2010), uma vez que interfere na

microcirculação, a qual está relacionada ao fornecimento de “oxigênio e outros substratos essenciais às células e também de remover os seus produtos do catabolismo célula” (SALGAD; FAVORY; BACKER, 2010, p. 108). Na pesquisa realizada, o grupo de controle apresentou diâmetro médio da vênula porta de 35  $\mu\text{m}$ , enquanto o grupo em restrição de sono apresentou 31  $\mu\text{m}$ . Já para o diâmetro médio da vênula centrolobular, a medida média do primeiro grupo foi de 45  $\mu\text{m}$  e a média do segundo grupo de 38  $\mu\text{m}$ .

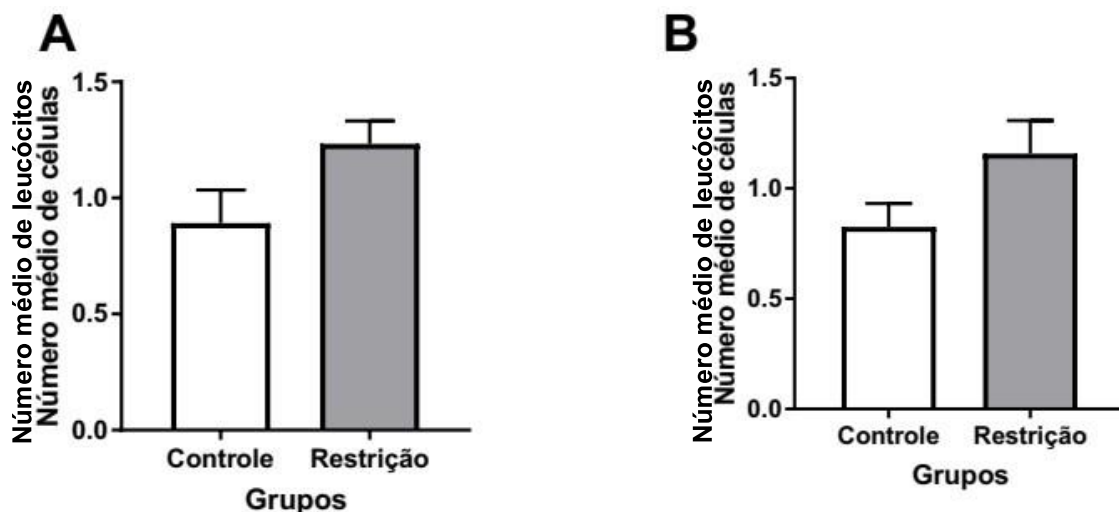
De acordo com o EASL (2016), a redução do fluxo venoso hepático, que pode estar localizado desde as pequenas vênulas hepáticas até à entrada da VCI na aurícula direita, traz consequências fisiológicas, tais como: a congestão sinusoidal, isquemia e finalmente à necrose hepatocelular. Eles podem resultar em fibrose centrolobular, hiperplasia nodular regenerativa e/ou cirrose.

O diâmetro destas vênulas sugere, portanto, a saúde ou a debilidade hepática (EASL, 2016). Todavia, os valores detectados, neste estudo, são insuficientes para determinar o comprometimento do órgão.

### 3.3 Adesão dos leucócitos à vênula centrolobular

No estudo a respeito do fígado, foram analisados os leucócitos aderidos à vênula porta e os leucócitos aderidos à vênula centrolobular (gráfico 3).

**Gráfico 3** - Impacto da restrição do sono na adesão de leucócitos. A: adesão de leucócitos à vênula porta. B: Adesão de leucócito à vênula centrolobular.



**Legenda:** Média  $\pm$  desvio padrão;  $P < 0,05$ .

**Fonte:** o próprio autor

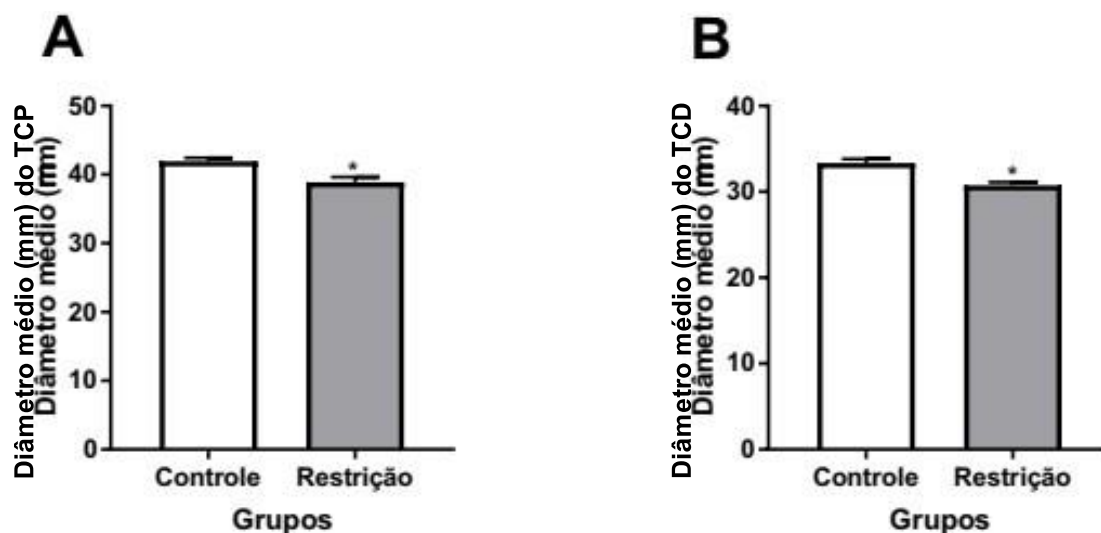
Se comparados os grupos de controle com o grupo restrição, percebe-se aumento de leucócitos aderidos tanto na vênula porta, quanto na vênula centrolobular. O aumento da adesão de leucócitos indica inflamação presente (SILVEIRA, 2017). Na explicação de Francischetti e colaboradores (2010), quando a inflamação se instala, há alteração no calibre vascular, que leva ao aumento no fluxo sanguíneo, acarretando em mudanças estruturais na microcirculação e na migração de leucócitos da microcirculação e seu acúmulo no local de lesão inicial.

Para Francischetti e colaboradores (2010) a adesão dos leucócitos decorre da vasodilatação e aumento da permeabilidade endotelial, provocando aumento da pressão hidrostática e diminuição da pressão osmótica do plasma. Com a perda de líquido, há elevação na concentração de hemácias e na viscosidade sanguínea, o que deixa o fluxo mais lento, ocorrendo a chamada estase, além de contribuir para que os leucócitos, especialmente os neutrófilos, se movam para as camadas mais periféricas da corrente sanguínea (FRANCISCHETTI et al., 2010). Assim, nos processos infecciosos, a adesão dos leucócitos é um evento relacionado ao funcionamento do sistema imunológico, culminando com o carreamento de células de defesa mediante ação de citocinas e moléculas de adesão que irão debelar o agente infeccioso (SANTOS; PINHEIRO, 2012). A discussão observada, portanto, é que o animais submetidos à restrição do sono podem ter desenvolvido processos infecciosos, devido a presença dos infiltrados inflamatórios observados nas vênulas centrolobulares.

### 3.4 Análise do TCP e TCD

No que se refere às análises do rim, foram observadas seis situações. As duas primeiras tratam do túbulo contornado proximal (TCP) e túbulo contorcido distal (TCD) (gráfico 4).

**Gráfico 4** - Impacto da restrição do sono no diâmetro túbulo contornado proximal (TCP) e túbulo contorcido distal (TCD). A: túbulo contornado proximal (TCP). B: túbulo contorcido distal (TCD)



**Legenda:** Média  $\pm$  desvio padrão;  $P < 0,05$ .

**Fonte:** o próprio autor

O estudo realizado com os roedores, o diâmetro médio reduziu tanto para o TCP ( $41 > 39 \mu\text{m}$ ), quanto para o TCD ( $32 > 30 \mu\text{m}$ ), considerados os grupos de controle e os em restrição de sono, respectivamente.

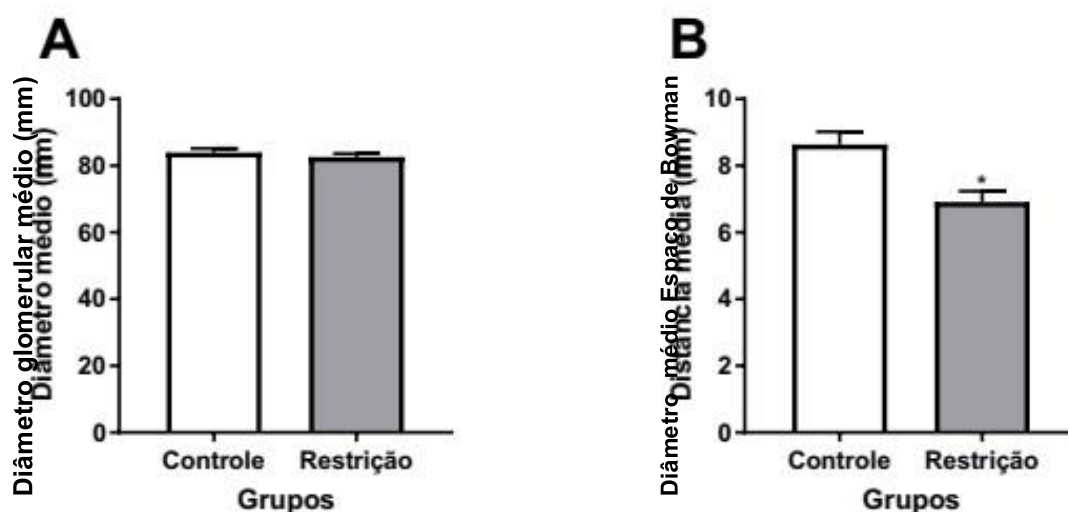
Segundo Bragato (2013), o túbulo contornado proximal (TCP) é responsável pela reabsorção do ultrafiltrado em maior grau que o restante do túbulo, cerca de 60% da maioria das substâncias filtradas são reabsorvidas neste segmento. Deste modo, a organização anatômica do TCP e sua relação com o capilar peritubular facilita o movimento dos eletrólitos do líquido tubular para o sangue através da via transcelular e da via paracelular. Entretanto, em nosso estudo também observamos diminuições.

### 3.5 Diâmetro glomerular e Espaço de Bowman

A pesquisa ainda observou o comportamento do diâmetro glomerular e do espaço de Bowman (gráfico 5).



**Gráfico 5** - Impacto da restrição do sono no diâmetro glomerular e no espaço de Bowman. A: Diâmetro glomerular. B: Diâmetro do Espaço de Bowman



**Legenda:** Média  $\pm$  desvio padrão; P < 0,05.

**Fonte:** o próprio autor

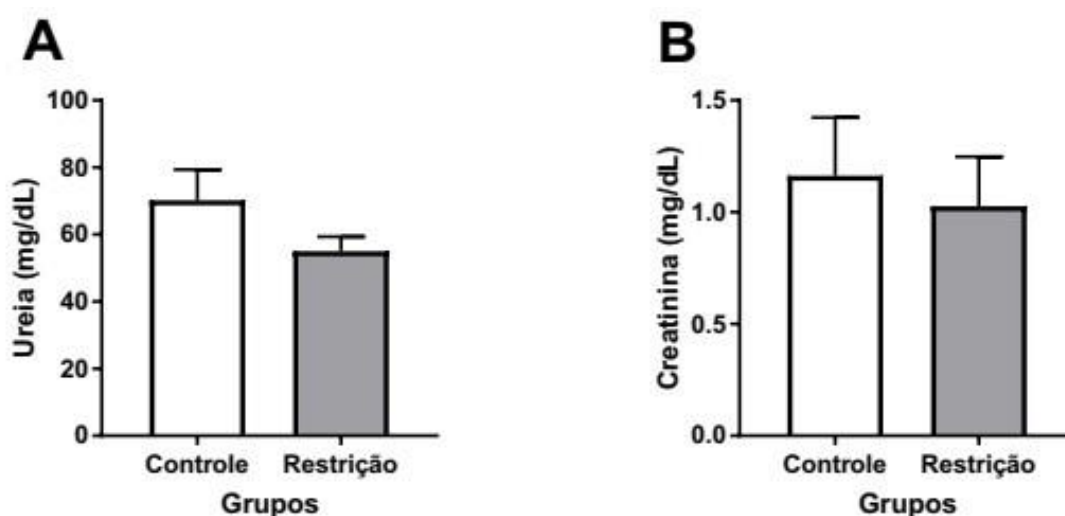
Para o diâmetro glomerular percebeu-se uma sutil alteração para menos no grupo com restrição de sono. Quanto à distância média do espaço de Bowman, houve uma redução de 8,2 para 7,8  $\mu$ m. Alguns autores sugerem que a diminuição no diâmetro glomerular e no espaço de Bowman têm impacto na filtração renal e na habilidade dos rins de excretar sódio, podendo levar a alterações pressóricas (RIBEIRO et al., 2016).

No entanto, os resultados deste estudo não foram determinantes, uma vez que as reduções foram poucas. Com isto, a pesquisa também se diferenciou do estudo realizado por Hirotsu (2013), no qual constatou-se hipertrofia tubular, presença de leve infiltrado pró-inflamatório e deposição de placas hialinas nos ratos submetidos à restrição de sono.

### 3.6 Níveis de ureia e creatinina

Foram ainda comparados níveis de ureia e creatinina (gráfico 6).

**Gráfico 6** - Impacto da restrição do sono na função renal. A: Níveis de ureia. B: Níveis de creatinina.



**Legenda:** Média  $\pm$  desvio padrão;  $P < 0,05$ .

**Fonte:** o próprio autor

Tal como se verificou nos gráficos anteriores, há diminuição dos níveis de ureia e creatinina no grupo acometidos pela restrição do sono. Enquanto o grupo de controle apresentou índices de 75 mg/dL, o grupo restrição apresentou 58 mg/dL de ureia. Para a creatinina, o primeiro grupo ficou com 1.2 mg/dL e o segundo com 1.0 mg/dL. Alterações desta natureza podem sugerir mau funcionamento dos rins e também indicar subnutrição e perda da massa muscular (OLIVEIRA, 2004).

Em se tratando dos níveis de ureia, os índices indicam a relação do nível de proteínas na dieta, de modo que a quantidade de ureia no túbulo está inversamente ao fluxo da urina (TEIXEIRA, 2013). Todavia, Oliveira (2004) não associa a disfunção hepática, indicada pelos níveis de ureia, à restrição de sono, apenas afirma que a baixa da ureia pode ser uma manifestação clínica de encefalopatia hepática, visto que ocorre a elevação da amônia.

No presente estudo, observou-se baixa nos níveis de ureia no grupo com restrição de sono, se comparado com o grupo controle, que dormiu livremente. Considera-se, ainda que sumariamente, a restrição de sono pode desempenhar papel relevante neste item, podendo interferir na síntese de proteínas nos hepatócitos.

Na coleta dos dados referentes à creatinina, o grupo que teve o sono restrito apresentou índices mais baixos. Além da alteração o funcionamento dos rins, os resultados podem sugerir perda da massa muscular. O sono, segundo Cedernes e

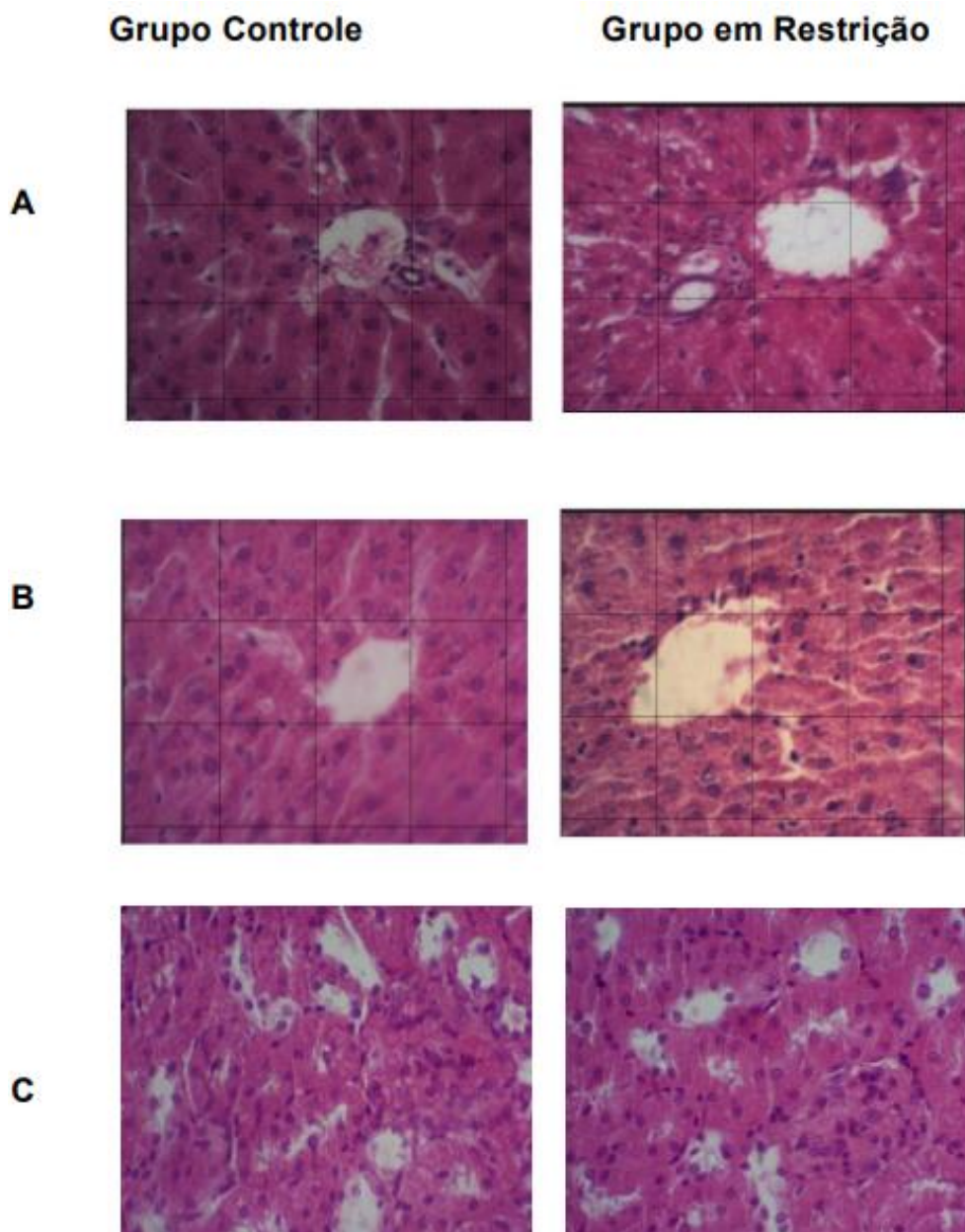
colaboradores (2018), tem relação direta com a massa muscular, visto que a restrição de sono reduz as proteínas, que são os principais componentes de músculo.

### 3.7 Interpretação das análises

De modo geral, constatou-se que a restrição de sono causou diminuição no diâmetro médio da veia centrolobular e aumento no número de leucócitos aderidos a este vaso. Em relação à veia porta hepática, não foi observada alteração no diâmetro médio, todavia o número de células aderidas também foi maior que o grupo controle. Em ambos os vasos, não houve alterações no número de hepatócitos ativos. Assim, sugere-se que a restrição de sono possa causar o início de um processo inflamatório, mediado pela migração de leucócitos.

Conclui-se que a restrição de sono causou alterações nas características histológicas do fígado e no funcionamento dos rins, todavia as mudanças observadas não podem ser apontadas como determinantes para comprometer suas funções.

**Figura 1** - Comparação entre o grupo controle e o grupo em restrição do sono. **A:** comparação dos efeitos sobre a veia porta. **B:** Comparação dos efeitos sobre a veia centrolobular. **C:** comparação dos efeitos no corpúsculo renal



#### 4 CONCLUSÃO

Embora os resultados obtidos indiquem tendências de alteração nas concentrações plasmáticas das enzimas hepáticas, de ureia e de creatinina, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas nos resultados destes parâmetros analisados. Sugere-se que as alterações histológicas anteriormente

descritas não tenham comprometido a função hepática. Concluiu-se que a restrição de sono não causou alterações funcionais significativas no fígado e nos rins de ratos no período peripuberal.

Todavia, os valores indicaram alterações quando comparado um grupo com o outro (grupo controle e grupo em restrição do sono). A revisão de literatura mostrou que estudos desta natureza são incipientes para uma comparação pontual, mas pesquisas envolvendo a restrição do sono tem relação direta com o funcionamento do organismo. Os estudos apontaram prejuízos para as funções renais e hepáticas, acarretando em perda da massa muscular, aumento da pressão arterial, acúmulo de gordura e inflamações.

Foi considerada ainda a falta de informações específicas sobre o assunto na literatura especializada e da relevância clínica e social do mesmo, acreditando-se que os resultados desta pesquisa irão esclarecer aspectos sobre a privação de sono durante o período peripuberal e seus possíveis prejuízos para o sistema hepático e renal.

## REFERÊNCIAS

- ADAM, E. K.; SNELL, E. K.; PENDRY, P. Sleep timing and quantity in ecological and family context: A nationally representative time-diary study. *J. Fam. Psychol.* Nº 21. 2007. P. 4–19.
- AGARWAL, A.; PRABAKARAN, S. A.; SAID, T. M. Prevention of oxidative stress injury to sperm. *J Androl.*, v. 26, p. 654-660, 2005.
- AITKEN, R. J. A free radical theory of male infertility. *Reprod Fertil Dev.*, v. 6, p. 19-23, 1994.
- AITKEN, R. J. Sperm function tests and fertility. *Int J Androl.*, v. 29, p. 69-75, 2006.
- AITKEN, R. J.; BAKER, M. A. Oxidative stress, sperm survival and fertility control. *Mol Cell Endocrinol.*, v. 250, p. 66-69. 2006.
- ALMEIDA, A. C. O. **Anatomo-histopatologia de fígados bovinos: relação entre as lesões e os sistemas de produção.** Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias. Jaboticabal, 2016
- BARRETT-CONNOR, E; DAM, T.T.; STONE, K.; HARRISON, S. L.; REDLINE, S.; ORWOLL, E. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep

architecture, and sleep-disordered breathing. **J. Clin. Endocrinol Metab.** v. 93 (7), 2008. p. 2602–2609.

BATISTA, C. Indicadores de lesão e função hepática. **Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal** - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.

BELÍCIO, A. S. Dormir bem: uma questão de saúde. **Revista Humano Ser - UNIFACEX**, Natal-RN, v.1, n.1, p. 88-98, 2015.

CEDERNES, J.; SCHÖNKE, M.; WESTHOLM, J. O.; MI, J.; CHIBALIN, A.; VOISIN, S.; OSLER, M.; VOGEL, H.; HÖRNAEUS, K.; DICKSON, S. L.; LIND, S. B.; BERGQUIST, J.; SCHIÖTH, J.; ZIERATH, J. R.; BENEDICT, C. Acute sleep loss results in tissue-specific alterations in genome-wide DNA methylation state and metabolic fuel utilization in humans. **Science Advances** (2018). DOI: 10.1126/sciadv.aar8590

CERTO, A. C. T. **Qualidade do sono e suas implicações ao nível da ansiedade, depressão e stress nos estudantes do ensino superior.** Instituto Politécnico de Bragança: Escola Superior de Saúde. Bragança, 2016.

EASL. Journal of Hepatology. Recomendações de Orientação Clínica EASL: Doenças vasculares hepáticas. **CrossMark**, v 64, p. 179–202, 2016.

FRANCISCHETTI, I.; MORENO, J. B.; SCHOLZ, M.; YOSHIDA, W. B. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperfusão. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, São José do Rio Preto, v. 25, n. 4, p. 575-584, Dec. 2010.

HIROTSU, Camila. **Insuficiência renal crônica, restrição e sono e sildenafil:** consequências renais, cardíacas e sexuais em um modelo animal. Tese (doutorado) Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 2013. Disponível em: <http://pct.capes.gov.br/teses/2013/33009015033P0/TES.PDF>. Acesso em: 18 ago 2019.

KLEIN, John M.; VELOSO, Fernanda; GONÇALVES, Alda. Matutividade-espertinidade em crianças de idade escolar e sua relação com a sintomatologia de sono. **Revista Galego-Portuguesa de Psicoloxía e Educación**, v. 14, 1, Ano 11<sup>o</sup>-2007. P. 195-206. ISSN: 1138-1663

LUNGATO, Lisandro. **Efeitos da privação de sono na homeostase e metabolismo do cálcio em esplenócitos de camundongos.** 2011. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2011.

NEVES, G.S.M.L.; GIORELLI, A. S.; FLORIDO, P.; GOMES, M. M. Transtornos do sono: visão geral. **Revista Brasileira de Neurologia**. v. 49. n. 2, abr./jun. 2013.

PINTO, Teresa Rebelo et al. O sono em adolescentes portugueses: Proposta de um modelo tridimensional?. **Ana. Psicológica**, Lisboa, v. 34, n. 4, p. 339-352, dez.

2016. Disponível em;  
[http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0870-82312016000400001&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0870-82312016000400001&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 27 nov. 2019.  
<http://dx.doi.org/10.14417/ap.1221>

RIBEIRO, Vania Mattozo, et al. A “dieta da proteína” reduz o diâmetro e a densidade volumétrica glomerular em ratas. **Demetra**; 11(2); 493-505, 2016.

Disponível em:

<<https://pdfs.semanticscholar.org/d765/28aaf6f32f03bde7ebbaa4c1300c0ed0c335.pdf>> Acesso em: 17 ago 2019.

SALGADO, D. R.; FAVORY, R.; BACKER, D. Avaliação da microcirculação na prática clínica diária – ainda não disponível, mas não tão longe. **Einstein**. 2010. p. 107-16.

SHIGIYAMA, F.; KUMASHIRO, N.; TSUNEOKA, Y.; IGARASHI, H.; YOSHIKAWA, F.; KAKEHI, S.; FUNATO, H.; HIROSE, T. **Mecanismos de esteatose hepática induzida por privação de sono e resistência à insulina em camundongos** (2018)

Disponível em:

<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00072.2018>. Acesso em: 17 ago 2019.

STIVANIN, S.C.B. **Desequilíbrio eletrolítico**: sódio, potássio e cloro.

Seminário apresentado na disciplina Transtornos Metabólicos dos Animais Domésticos. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2014. 10p.

TEIXEIRA, L. **Indicadores Bioquímicos da Função Renal**. Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS: 2013. Disponível em:

<https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wpcontent/uploads/2013/10/renalLiege.pdf>. Acesso em: 17 ago 2019.

 **UniFil**  
2024