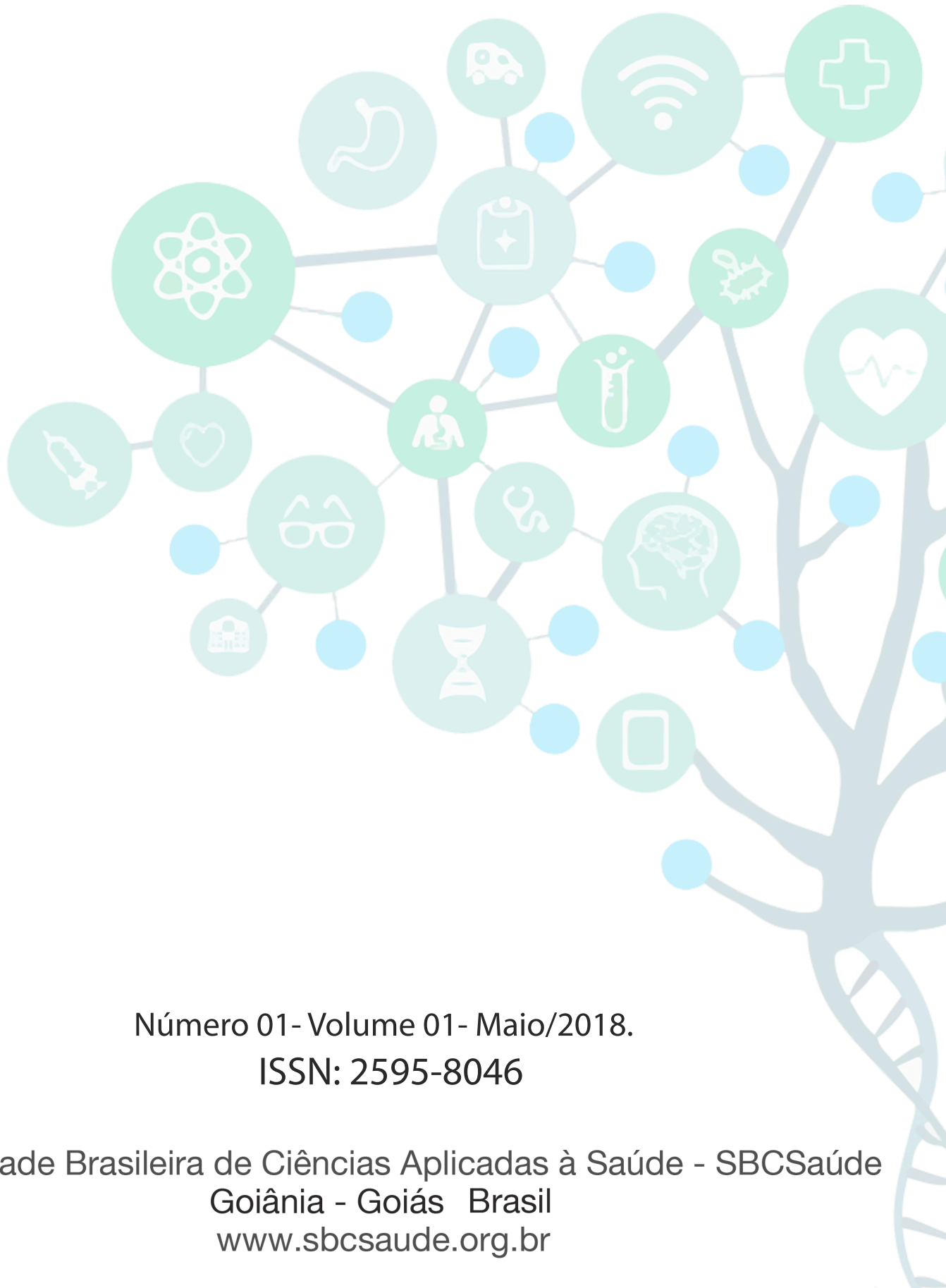


# AHS

# Applied Health Sciences

Revista científica multidisciplinar de saúde



Número 01- Volume 01- Maio/2018.

ISSN: 2595-8046

Sociedade Brasileira de Ciências Aplicadas à Saúde - SBCSaúde  
Goiânia - Goiás Brasil  
[www.sbcsaude.org.br](http://www.sbcsaude.org.br)

## **PALAVRA DO EDITOR**

A proposta da Applied Health Sciences é proporcionar aos pré-universitários e universitários um espaço para publicação de suas descobertas e estudos apresentando-as à sociedade e comunidade científica.

O espaço de discussão dessa revista é multidisciplinar e busca reunir e divulgar informações científicas nas mais diversas áreas que convertem em um ponto em comum, a saúde e bem-estar humano.

Agrademos o interesse e engajamento de todos os autores e membros do corpo editorial nessa busca pelo conhecimento e acreditamos que ao disponibilizarmos esse espaço de publicações contribuímos com o desenvolvimento científico no Brasil.

Boa leitura!

Mônica de Oliveira Santos  
Editor

## **EXPEDIENTE**

Sociedade Brasileira de Ciências Aplicadas  
à Saúde – SBCSaúde.

### **Presidente**

Dra. Patrícia Fernanda Zambuzzi Carvalho

### **Presidente Científico**

Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto

### **EDITORES**

Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto  
Dra. Mônica de Oliveira Santos

### **CO-EDITORES**

Me. Lucas Silva de Oliveira  
Dra. Aline Raquel Voltan

### **CONSULTORES CIENTÍFICOS**

Dr. Aroldo Vieira de Moraes Filho  
Dra. Aline Helena da Silva Cruz  
Dra. Aliny Pereira de Lima  
Dra. Andrielle de Castilho Fernandes  
Dra. Carolline Silva Borges  
Dra. Debora de Jesus Pires  
Dra. Lilian Carla Carneiro  
Dra. Mônica Santiago Barbosa  
Dra. Patrícia Fernanda Zambuzzi Carvalho  
Me. Juliana Santana De Curcio  
Me. Karla Cardoso da Silva  
Me. Lorena Motta Silva  
Me. Luiz Paulo Araújo dos Santos

### **APOIO TÉCNICO**

Me. Carlos Andrade Faria Filho

<http://sbcsaude.org.br/site/publicacoes/revista>

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>AVALIAÇÃO DO CHÁ VERDE COMERCIALIZADOS PARA A POPULAÇÃO NAS CIDADES DE GOIÂNIA E APARECIDA DE GOIÂNIA – GO. ....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>INFLUÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO NA GÊNESE DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO E ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO NÚMERO DE CASOS REGISTRADOS NO HOSPITAL ARAÚJO JORGE (GOIÂNIA).....</b> | <b>12</b> |
| <b>TRANSMISSÃO DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO MUNICÍPIO DE PIRENÓPOLIS, ESTADO DE GOIÁS, NO PERÍODO DE 2005-2010. ....</b>   | <b>24</b> |
| <b>ESTRATÉGIAS DE BIOLOGIA MOLECULAR APLICADAS AO DIAGNÓSTICO DA CANDIDÍASE.....</b>  | <b>34</b> |
| <b>INOVAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS E MÉTODOS DE ENGENHARIA GENÉTICA USADAS NO CONTROLE DOS CASOS DE DENGUE NO BRASIL. ....</b>  | <b>41</b> |
| <b>USO RACIONAL DOS ANTIBACTERIANOS E AS PERSPECTIVAS FUTURAS EM RELAÇÃO À RESISTÊNCIA. ....</b>  | <b>47</b> |
| <b>O MUNDO MODERNO E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA ALERGIA ALIMENTAR. ....</b>  | <b>57</b> |
| <b>ANÁLISE DO PERFIL DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS CONTROLADOS EM UMA DROGARIA NO MUNICÍPIO DE GOIÂNIA, GOIÁS, 2015.....</b>   | <b>68</b> |
| <b>HISTÓRICO DO ZIKV NO BRASIL E AÇÕES GOVERNAMENTAIS DE CONTROLE.....</b>  | <b>74</b> |
| <b>DIRETRIZES PARA AUTORES .....</b>  | <b>82</b> |



## AVALIAÇÃO DO CHÁ VERDE COMERCIALIZADOS PARA A POPULAÇÃO NAS CIDADES DE GOIÂNIA E APARECIDA DE GOIÂNIA – GO.

EVALUATION OF THE GREEN TEA MARKETED FOR POPULATION IN THE CITIES OF GOIÂNIA AND APARECIDA DE GOIÂNIA - GO.

**Dalton Souza Mamede Filho<sup>1</sup>; Andréa Mara de Oliveira<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>. Instituto de Ciências da Saúde. Faculdade Alfredo Nasser. Aparecida de Goiânia-GO. E-mail. daltonsouzmf@hotmail.com.

<sup>2</sup>. Instituto de Biologia. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO. E-mail: 2014andreabio@gmail.com.

**RESUMO:** O uso das plantas medicinais é conhecido desde antiguidade, sendo uma prática baseada em tradições de diferentes formas culturais e devido ao grande desenvolvimento da ciência e da tecnologia, o uso terapêutico das plantas medicinais é de grande importância para desenvolvimento de fármacos como de substâncias ativas ou como protótipo e também de forma isolada, sendo importante fonte de matéria prima farmacêutica influenciando no impacto da economia de certos países. Por isso, este estudo teve como objetivo avaliar a presença de metais pesados e demonstrar os benefícios do chá verde (*Camellia sinensis*), comercializado em Goiânia e Aparecida de Goiânia, assim verificando a qualidade do produto. O método realizado foi o ensaio limite de metais pesados, sendo uma análise qualitativa para determinar o teor de impurezas metálicas presente na planta estudada. Conclui-se necessário ter conhecimento profundo dos compostos presentes no chá, pois possuem diversas substâncias associadas, na qual, algum desses compostos pode trazer determinado agravo a saúde humana, sendo observado a presença de metais pesados em todas as amostras coletadas.

**Palavras-chave:** *Camellia sinensis*. Metais Pesados. Benefícios. Chá verde.

**ABSTRACT:** The use of medicinal plants has been known since antiquity, and is a practice based on traditions of different cultural forms and due to the great development of science and technology, the therapeutic use of medicinal plants is of great importance for development of drugs as substances active or as a prototype and also in isolation, it is important source of raw material pharmaceutical influencing the impact of certain countries' economies. Therefore, this study aimed to evaluate the presence of heavy metals and demonstrate the benefits of green tea (*Camellia sinensis*), marketed in Goiânia and Aparecida de Goiânia, thus verifying the quality of the product. The test method was carried out heavy metals, and a qualitative analysis to determine the content of metallic impurities present in the plant studied. The conclusion is necessary to have deep knowledge of the compounds present in tea, as they have several related substances, in which some of these compounds can bring specific illness human health, and observed the presence of heavy metals in all samples collected.

**Keywords:** *Camellia sinensis*. Heavy Metals. Benefits. Green Tea.

### INTRODUÇÃO:

As plantas medicinais conhecidas popularmente desde os primórdios da terra devido ao seu poder terapêutico são utilizadas na prevenção, tratamento e cura de

doenças, sendo uma prática generalizada baseada em tradições populares devido a diversas formações



culturais, podendo ser usadas inteiras no caso das de pequeno porte, ou utilizados órgãos como: raízes, caule, flores, folhas, frutos e as sementes, no caso das plantas de grande porte.<sup>1</sup>

De acordo com autores<sup>2</sup>, as plantas medicinais vêm tendo seu valor terapêutico ratificado e pesquisado, a recomendação médica está sendo crescente, relacionando com o grande desenvolvimento da ciência e tecnologia.

Com o grande desenvolvimento na área de pesquisa e da tecnologia, as plantas e os extrativos vegetais são de muita importância para o desenvolvimento de fármacos como de substâncias ativas como protótipo e como fontes de matérias primas farmacêuticas, medicamentos fitoterápicos a base de extratos vegetais, também para obtenção de adjuvantes (produtos utilizados na formulação de medicamentos) e na obtenção de fármacos que são substâncias ativas isoladas.<sup>3</sup>

No Brasil onde apresenta uma biodiversidade muito grande, nos mostra a potência da exploração dos recursos naturais onde movimenta cerca de US\$500 milhões, sendo considerado pequeno quando comparado aos valores para Europa e EUA no ano de 2000, que foi de US\$8,5 e 6,3 bilhões respectivamente, o que nos indica estar ocorrendo um aumento nos estudos de farmacoeconomia com matérias primas vegetais e relacionando com o seu impacto na economia de certos países.<sup>3</sup>

Segundo estudiosos existem na terra aproximadamente 350.000 e 550.000 espécies de plantas, e apenas 17% das plantas foram estudadas quanto ao seu emprego medicinal, e na maioria dos casos seu grande aprofundamento nos aspectos farmacológicos e fitoquímicos. Sem o uso dessas plantas como recursos terapêuticos, a humanidade não teria alcançado a evolução atual em se tratando de tratamento de doenças de todos os tipos. Assim sendo,

as plantas medicinais, mesmo em tempos modernos de medicina avançada, mantêm sua importância no tratamento de inúmeros problemas de saúde e prevenção de outras tantas.<sup>4</sup>

Segundo autores<sup>1</sup>, entre todas as plantas medicinais, o chá da *Camellia sinensis*, o chá verde como é conhecido popularmente há mais de 50 séculos é a bebida mais consumida no mundo, ficando atrás apenas da água. A planta é cultivada em mais de trinta países e sendo consumida principalmente nos países Asiáticos, onde possui um significado de grande importância social e cultural que além de uma bebida simples é sinônimo de prosperidade, beleza e harmonia.<sup>5,6</sup>

A planta reconhecida popularmente como chá-da-índia, cházeiro, árvore do chá, kuntze, que tem o seu cultivo em vários países, como Índia, Japão, SriLanka e no Brasil é cultivado principalmente no Vale do Ribeira estado de São Paulo, e pertence à família *Theaceae*.<sup>7,8</sup>

A família *Theaceae* possui uma distribuição predominantemente pantropical. Muito popular na Ásia e na América do Norte. Possui 7 gêneros e 250 espécies, sendo a espécie *Laplacea fruticosa* a única espécie comum no Brasil. Encontrada desde a Amazônia até a Região Sul. Essa família apresenta plantas como arbustos ou árvores, apresentam folhas alternas, simples, com margem geralmente serrada, suas flores são pouco vistosas, hermafroditas, actinomorfas, pentâmeras; estames numerosos, livres entre si; ovário súpero e fruto tipo cápsula.<sup>9</sup>

*C. sinensis* (chá verde) é um arbusto perenifólio ornamental, grande de 3-4 metros de altura, de copa densa e piramidal, possui as folhas de 4 a 7 centímetros de comprimento sendo folhas simples, denteadas e pontudas, pecioladas e curtas, a suas flores são de cor branca, fragrantíssimas, com corola de 5 pétalas e numerosos estames aromáticos, solitárias ou grupo de duas ou três flores nas axilas foliares e são regulares e

hermafroditas e seu fruto são cápsula com 1-3 sementes.<sup>1,9</sup>

Existem vários tipos de chás: o chá preto, o chá verde, o chá vermelho, o chá branco, o chá “oolong” entre outros, sabendo que a diferença entre eles é dada devido ao processo utilizado conhecido como fermentação, dependendo do grau de maturação das enzimas foliares, ou seja, o nível de fermentação que foi submetido durante o processo de produção, sendo assim observe-se que a sua composição também varia de acordo com as práticas agrônômicas, época do ano, espécie, clima, e idade das flores.<sup>5,6</sup>

Os benefícios do chá verde são muitos, e na sua composição química variada encontra-se: sais minerais vitaminas, principalmente as vitaminas C e K, carboidrato, água, tanino, flúor, e como estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC) temos a cafeína, a teofilina e a teobromina. Embora os efeitos benéficos sejam associados às catequinas que é encontrada em maior quantidade, também possui em sua composição a metilxantinas, que é responsável pelos efeitos adversos e interações medicamentosas.<sup>6</sup>

Através do conhecimento e uso popular das plantas medicinais, foram descobertos alguns medicamentos utilizados na medicina tradicional, entre eles estão os digitálicos, os salicilatos, e aqueles considerados nacionais a base de maracujá, quebra pedra, espinheira santa, marcela e guaraná entre outros.<sup>2,3</sup>

De acordo com pesquisadores um dos grandes benefícios do chá verde é sua utilização para obesidade, onde demonstra que devido à catequinas que são presentes em grande quantidade no chá verde, sendo de 30% a 50% dos sólidos, é a responsável por inibir a catecol O-metiltransferase (COMT) enzima responsável pela degradação da norepinefrina, este neurotransmissor está relacionado com a oxidação de gorduras e aumento da termogênese, havendo um prolongamento da atuação da norepinefrina

ocasionando um aumento no efeito do seu gasto energético, devido a inibição desta enzima.<sup>10</sup>

Dentre tantos benefícios é importante ressaltar os efeitos adversos relacionados ao uso do chá, pois apresenta uma grande quantidade de polifenóis, que tem grande afinidade por metais que são considerados quelantes de ferro e cobre, pois quando ingeridos juntos ao chá pode levar a uma deficiência desses minerais atrapalhando sua absorção.<sup>11</sup>

Conforme autores<sup>2</sup> os efeitos colaterais das plantas medicinais relacionados à utilização de fitoterápicos são poucos desde que sejam utilizados na dosagem correta, esses efeitos estão relacionados a diversos problemas de preparação e de processamento, tais como: identificação incorreta das plantas, contaminação, adulteração das plantas e substituição, dosagem incorreta, necessidade de padronização.

Diante dessas características é que o estudo sobre *C. sinensis* se torna um desafio de grande importância para a disseminação do seu uso, contribuindo para que a comunidade em geral seja beneficiada dessa rica espécie da natureza.

O objetivo deste trabalho foi estudar as propriedades terapêuticas demonstrando a importância, os benefícios e a qualidade do chá verde para o consumo da população de Goiânia e Aparecida de Goiânia-GO quanto à presença de metais pesados presentes no interior da planta.

## **MATERIAL E MÉTODOS:**

Os experimentos foram conduzidos no laboratório do Instituto de Ciências da Saúde, Biociências II, da Faculdade Alfredo Nasser.

Foi realizada análise para detectar a presença de metais pesados do produto comercializado pelos raizeiros. As amostras foram obtidas em doze (12) comércios e ambulantes das cidades de Goiânia e Aparecida de Goiânia. Para a realização dos experimentos foi adotado o seguinte método: Ensaio

Limite de Metais Pesados<sup>12</sup> Esse ensaio foi realizado para demonstrar o teor de impurezas metálicas encontradas na planta em estudo.

Para análise qualitativa utilizou uma 1g de cada amostra previamente triturada. As amostras eram compostas de folhas secas prontas para o uso na forma de chá. As amostras foram colocadas no graal com 20 mL de água destilada e maceradas com o pistilo até obter um macerado homogêneo. Em seguida foi realizada a filtragem em funil com gases. O filtrado foi transferido para Becker (100 mL). Para todo o experimento foram utilizados no total 14 tubos de ensaios, sendo 1 tubo contendo 10 mL de água destilada (branco) e outro tubo com solução padrão de chumbo (Nitrato de chumbo 10 µg) (controle), e os 12 tubos restantes foram adicionados 10 mL do filtrado de cada amostra (testes).

Nos 14 tubos de ensaios foram acrescentados 10 mL de Tioacetamida 1% (reagente) e 2 ml de solução

tampão (Acetato de sódio, pH 3,5). Após ter acrescentado o reagente fez-se a agitação das preparações e foram deixadas em repouso por 5 minutos e iniciaram-se as observações, verificando os tubos no sentido de cima para abaixo, para verificar se ocorria ou não turbidez nos tubos das amostras em relação ao branco e o controle. De acordo com o índice de turvação nas amostras indica a presença de metais pesados na planta em estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

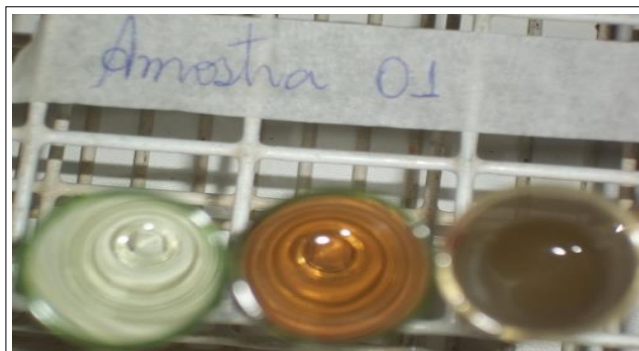
No laboratório de Biociências II, da Faculdade Alfredo Nasser em Aparecida de Goiânia, onde foram testadas 12 amostras de chá verde para ser realizada a análise qualitativa de metais pesados presente no chá verde observou-se que durante o processo de maceração as amostras apresentaram colorações diferentes (Figura 1).



**Figura 1:** Amostras de Chá verde adquiridas em comércios da cidade de Goiânia e Aparecida de Goiânia.  
Fonte: Próprio autor.

As amostras são vendidas para a população na forma de folhas trituradas e em embalagem lacradas. Nas amostras 8 a 12, a *C. sinensis* já vem preparadas na forma de sachês, prontos para serem mergulhados em água quente para o preparo do chá.

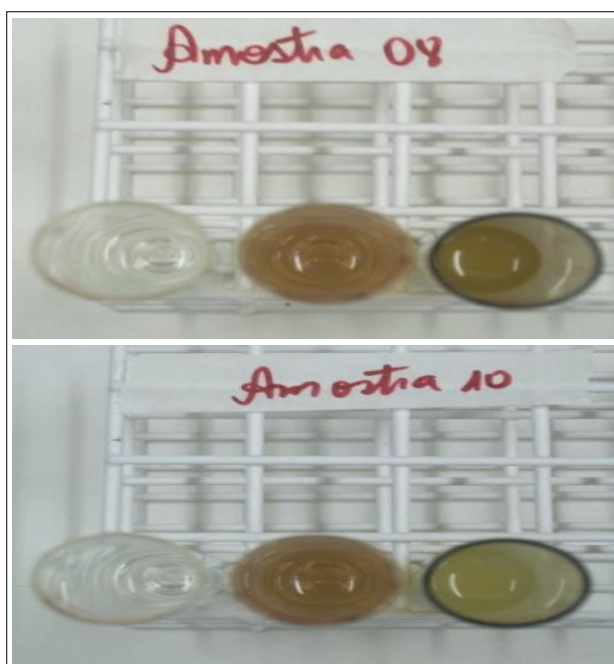
Para todas as amostras foram preparados três tubos, que seguem a respectiva a ordem da esquerda para direita, sendo o primeiro tubo (branco), o segundo tubo (controle) e o terceiro tubo (amostra) (Figura 2).



**Figura 2:** Amostra 1 apresentando menor turbidez em relação ao branco e ao controle, indicando visualmente baixa presença de metais pesados.

Fonte: próprio autor.

De acordo com análise qualitativa, dentre os resultados obtidos as amostras mais próximas do tubo controle, porém indicando a presença de metais pesados, mas em menor quantidade aparente foram as amostras: 01, 08, 10, como podem ser observados nas Figuras 2 e 3.



**Figura 3:** Amostras 8 e 10 apresentando menor turbidez em relação ao branco e ao controle, indicando visualmente baixa presença de metais pesados.

Fonte: Próprio autor.

As amostras que apresentaram coloração escura e grande turvação, indicando maior quantidade de metais pesados foram as seguintes amostras: 05, 06, 07, 12 (Figuras 4 e 5).



**Figura 4:** Amostra 7 e 12 apresentando maior turbidez em relação ao branco e ao controle, indicando visualmente alta presença de metais pesados.

Fonte: Próprio autor.

As amostras 02, 03, 04, 09, 11 apresentaram coloração característica e turvação moderada indicando visualmente um regular teor de metais pesados.

Esses resultados sugerem que há presença de metais pesados nas amostras adquiridas, e que os teores desses metais podem estar acima do que é recomendando em relação à toxidez para o humano, sendo observado dentre as quatro amostras que visualmente indicou alta presença de metais pesados, três são de Aparecida de Goiânia, pois para melhores conclusões faz-se necessário realizar a quantificação dos mesmos. Quanto à origem das plantas não foi nada relatado e as embalagens não fornecem essa informação.

A bioacumulação de metais pesados é estudada em diversos alimentos como é o caso da planta *C. sinensis* e depende de vários fatores como o solo, o pH, a quantidade de matéria orgânica presente no solo, a subespécie da planta, tipo do órgão em que os metais, têm mais tendência a concentrar-se como por exemplo as raízes, fatores externos (umidade, temperatura,



luminosidade), aplicação de agentes fertilizantes e protetores<sup>13</sup>.

A *C. sinensis* além de seu cultivo respeitar áreas de altas altitudes, com clima quente e úmido, ela desenvolve-se em solos relativamente ácidos e absorve os fluoretos do solo acumulando-os nas suas folhas, porém a maioria das plantas não o absorvem quando desenvolvida nesse tipo de solo, pois são convertidos em sais insolúveis de cálcio.<sup>7, 14</sup>

Segundo autores<sup>13</sup> existem ainda outras causas que podem provocar diversas alterações no chá, como as grandes diferenças na prática do cultivo da planta como a época de colheita, idade das folhas, clima, ambiente industrial, processamento e armazenamento devido que o cultivo de chá requer um clima demasiado úmido, os locais ideais de produção são o norte da Índia, Sri Lanka, Tibete e sul da China.

O mesmo autor ainda relata que os vários metais que podem estar presentes nos chás são: alumínio, arsênio, cádmio, cobre, chumbo, cromo, selênio, e os que merecem maior atenção por serem especialmente tóxicos e agressivos para o homem mesmo em baixas concentrações, são: o chumbo, cádmio e arsênio, porque além da sua toxicidade, devido à baixa eliminação por excreção, têm a tendência para se acumularem no organismo, devido ao seu valor nutricional ou por estarem relacionados com funções fisiológicas. Metais como o ferro, cobre, zinco, cobalto e manganês são essenciais à dieta, pois participam em sistemas biológicos de regulação do organismo, sendo alumínio e o cobre os que mais podem ser encontrados nos chás<sup>13</sup>.

De acordo com autores<sup>15</sup>, a legislação brasileira em relação aos chás, não determina o teor de metais, seja nos resíduos da planta ou na bebida, porém as farmacopeias alemã e europeia fornecem esses dados.

## CONCLUSÕES

Neste estudo conclui-se sobre as propriedades benéficas do chá verde serem promissoras para tratamento e prevenção e cura de diversas patologias, entretanto é necessário ter conhecimento profundo dos compostos presentes no chá e em qualquer produto denominado “natural”, pois possuem diversas substâncias associadas, na qual, algum desses compostos pode trazer determinado agravo a saúde humana.

Sendo assim além do conhecimento é importante que realize investigações sobre a qualidade dessas plantas, que muitas das vezes são adquiridas em diversos estabelecimentos, e não se sabe a procedência definida, o que pode trazer para o indivíduo baixo benefício pelo motivo da planta estar contaminada, ou apresentar agentes tóxicos, ocasionados por vários motivos como exemplo, o mau acondicionamento e/ou manuseio entre outros fatores que interferem na qualidade da planta, antes mesmo da comercialização para a população.

É de grande importância ressaltar que para uma melhor compreensão sobre os efeitos dos metais pesados presentes na planta, sendo benéficos ou não, é necessário que realize estudos para uma análise não somente qualitativa, mas também quantitativa para poder identificar o teor, a quantidade, e quais são os metais pesados presentes no chá verde.

## REFERÊNCIAS

1. BITENCOURTE, J; MAGINA, M. D. A. **Controle de qualidade dos chás-verdes comercializados na cidade de Blumenau-SC.** Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Regional de Blumenau, Graduação de Farmácia, Blumenau-SC, 2009.
2. ARNOUS, A. H; SANTOS, A. S; BEINNER, R. P. C. Plantas medicinais de uso caseiro – Conhecimento popular e interesse por cultivo comunitário. **Revista Espaço para a Saúde**, Londrina, v.6, n.2, p.1-6, 2005.

3. SIMOËS, C. M. O; SCHENKEL, E. P. A pesquisa e a produção de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.12, n.1. p 35-40, 2002.
4. FOGLIO, A. M. et al. Plantas Medicinais como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar. **Divisão de Fitoquímica, CPQBA/UNICAMP**, 2006.
5. DUARTE, J. L. G et al. A relação do consumo do chá verde e a obesidade : revisão. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, São Paulo. v.8. n.43. p.31-39. Jan/Fev. 2014. ISSN 1981-9919.
6. MACHADO, I. BICALHO, G. O. D. Chá Verde: Suas propriedades e benefícios á saúde humana. **VI FEPEG**, Universidade Estadual de Montes Claros-UNIMONTES, 2007.
7. ISHII, P. L. OLIVEIRA, R. J. MAURO, M. O. Atividades Biológicas do Chá-Verde e suas Implicações na Prevenção do Câncer. **Revista Terra e Cultura**. n. 47 - Ano 24 - Agosto a Dezembro de 2008.
8. PREITSCH, R. F; LOPES, M. R. S. Detecção de Cafeína em Cápsulas de Chá Verde através da Cromatografia em Camada Delgada. **Revista Atom**. Curitiba, v.3, p.3, n.11, 2011.
9. SOUZA, V. C.; LORENZI, H. **Botânica Sistemática**: guia ilustrado para identificação das famílias de Fanerógamas nativas e exóticas no Brasil. 3 ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2012.
10. MANENTI, A. V. **Plantas Medicinais Utilizadas No Tratamento da Obesidade**: Uma Revisão. 88 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação). Curso de Nutrição Universidade Do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma, novembro de 2010.
11. SAIGG, N. L; SILVA, M. C. Efeitos da utilização do chá verde na saúde humana. **Universitas: Ciências da Saúde, Brasília**, v. 7, n. 1, p. 69-89, 2009.
12. BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, v.2/ Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010. 5 ed. p.171.
13. PARREIRA, A. R. B; **Estudo comparativo do teor de metais contaminantes em amostras de chás provenientes de agricultura tradicional e biológica**, Dissertação, Mestrado em Controlo de Qualidade e Toxicologia dos Alimentos, Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, 2012.
14. RETO, M. et al. Teor de Fluoretos em Infusões de Chá Verde (*Camellia sinensis*). **Química Nova**, Lisboa-Portugal.v. 31, n. 2, 317-320, 2008.
15. ALVAREZ-LEITE, E. M.; SILVEIRA, J.N.; VULCANO, I. R. C; Teores de chumbo e cádmio em chás comercializados na região metropolitana de Belo Horizonte, **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Belo Horizonte – MG, vol. 44, n. 3, jul./set., 2008.

# INFLUÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO NA GÊNESE DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO E ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DO NÚMERO DE CASOS REGISTRADOS NO HOSPITAL ARAÚJO JORGE (GOIÂNIA).

INFLUENCE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN THE GENESIS OF CERVICAL CANCER AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE NUMBER OF CASES REGISTERED AT THE HOSPITAL ARAÚJO JORGE (GOIÂNIA).

Jeniffer Julie da Silva Matinada<sup>1</sup>; Juliana Santana de Curcio<sup>2</sup>; Benedito Rodrigues da Silva Neto<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Biologia – Faculdade Araguaia, Goiânia – GO

<sup>2</sup> Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Patologia Molecular – Universidade de Brasília, UnB.

<sup>3</sup> Corresponding author: Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto, Universidade Federal de Goiás - UFG, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP, Goiânia, GO, Brazil. Phone/fax: +55 62 (62)981873567. E-mail address: neto@doctor.com.

**RESUMO:** O câncer de colo do útero é o segundo câncer mais frequente na população feminina perdendo apenas para o câncer de mama, manifesta-se na faixa etária de 25 a 29 anos. Apesar da alta taxa de mortalidade se diagnosticado precocemente pode ter quase 100% de cura. O exame papanicolaou é o principal método para rastreamento das lesões precursoras e da neoplasia propriamente dita, sendo de extrema importância a realização do mesmo regularmente e de maneira correta. O Papiloma Vírus Humano (HPV) foi encontrado em cerca de 75% dos casos de câncer de colo do útero. Desde modo, este trabalho tem como objetivo descrever as características do câncer de colo do útero, modos de prevenção, sintomas e tratamentos e, além disso, abordar os fatores genéticos e a influência do Papiloma Vírus Humano (HPV) no desenvolvimento do câncer cervical. Buscando subsidiar novas pesquisas sobre o tema abordado. O presente estudo trata-se de um levantamento epidemiológico com base nos dados cedidos pelo Registro de Câncer de Base Populacional do Hospital Araújo Jorge situado em Goiânia – Goiás abrangendo número total de casos e a faixa etária de mulheres acometidas com o câncer cervical entre os anos de 2008 a 2010. Os resultados do levantamento demonstraram que a faixa etária mais acometida com a neoplasia foi entre os 25 a 29 anos, mulheres nesta idade já iniciaram sua vida sexual aumentando assim o risco de infecção pelo tipo oncogênico do HPV, a maioria tem multiplicidade de parceiros e procuram mais os centros de saúde para a realização do exame Papanicolaou. O HPV tem grande influência no desenvolvimento do câncer de colo do útero devido seus genes oncogênicos E6 e E7 capazes de alterar o funcionamento normal da célula impedindo o seu processo de senescência e apoptose, desregulando o ciclo de divisão celular e evitando que a célula morra, se multiplicando de maneira descontrolada e consequentemente formando tumores cancerígenos. Conclui-se que o HPV é detectado em 75% das neoplasias cervicais, porém é necessário a influência de fatores ambientais e genéticos para que ocorra o desenvolvimento do câncer de colo do útero. Portanto, é preciso investir em educação sexual para que se haja uma maior compreensão dos métodos de prevenção, detecção e tratamento da doença por parte da população feminina em geral e um melhor investimento por parte dos programas de rastreamento do câncer de colo do útero em unidades básicas de saúde melhoramento o acolhimento e atendimento de mulheres que as procuram para a realização de consultas e de exames ginecológicos entre o mais comum o Papanicolaou.

**Palavras-chaves:** HPV; fatores genéticos, câncer cervical.

**ABSTRACT:** Cervical cancer is the second most common cancer in the female population second only to breast cancer, is manifested in the age group 25-29 years. Despite the high mortality rate if diagnosed early can be almost 100% cure. The Pap test is the primary method for screening for precursor lesions and cancer itself, it is extremely important to achieve the same regularly and correctly. The Human Papilloma Virus (HPV) was found in about 75% of cases of cervical cancer. In this way, this work is to describe the characteristics of cervical cancer of the uterus, ways of prevention, symptoms and treatments, and address the genetic factors and the influence of the Human Papilloma Virus (HPV) in the development of cervical cancer. And search subsidize new research on the relevant topic. The present study is an epidemiological survey based on data provided by the Population Based Cancer Registry of the Hospital Araújo Jorge located in Goiânia - Goiás covering total number of cases and age group of women affected by cervical cancer between the years 2008-2010. The results of epidemiological survey showed that the most affected age group with cancer was between 25 to 29 years, women in this age already started their sexual life thus increasing the risk of infection with oncogenic types of HPV, most have multiple partners and seek more health centers to perform the Pap smear. HPV has great influence on the development of cervical cancer because their oncogenic genes E6 e E7 hat can alter the normal functioning of the cell preventing the process of senescence and apoptosis and deregulating the cell division cycle, preventing the cell dies multiplying so uncontrolled thereby forming cancerous tumors. We conclude that HPV is detected in 75% of cervical cancers, but it is necessary the influence of environmental and genetic factors to occur the development of cervical cancer. Therefore, we must invest in sex education for which there is a greater understanding of the methods of prevention, detection and treatment of disease of the female population in general, and a better investment by screening programs of cervical cancer in basic units health improvement the reception and care of women who seek to consultations and gynecological examinations among the most common Papanicolaou.

**Keywords:** HPV; genetic factors, cervical cancer.



## INTRODUÇÃO

O câncer é apontado como a primeira causa de mortes no mundo. Podendo ser determinado por vários fatores, entre eles fatores genéticos ou/e fatores ambientais (alimentação, obesidade, sedentarismo, uso de drogas, tabagismo, exposição a substâncias cancerígenas, entre outros)<sup>1</sup>. Sendo caracterizado pelo crescimento descontrolado das células, que formam um tumor maligno invadindo e prejudicando o funcionamento dos tecidos e órgãos<sup>2</sup>.

O câncer é responsável por cerca de seis milhões de mortes por ano, cerca de 12% das mortes mundiais. Os países em desenvolvimento apresentam uma maior incidência de casos de câncer, devido ao seu baixo índice de desenvolvimento socioeconômico. No Brasil, o câncer é a segunda causa de óbitos perdendo apenas por doenças cardiovasculares. De acordo com dez registros de câncer de base populacional do Brasil, os tipos de câncer mais frequentes na população masculina são: próstata, pulmão, estômago, cólon, reto e esôfago, e na população feminina são: câncer de mama, câncer de colo do útero, cólon, reto, pulmão e estômago<sup>3</sup>.

O câncer de colo do útero é o segundo tipo de câncer mais comum em mulheres, perdendo apenas para o câncer de mama, sendo considerado devido sua alta taxa de incidência e mortalidade um grave problema de saúde pública, entretanto o diagnóstico precoce da doença e o tratamento adequado pode fornecer uma alta taxa de cura. Manifesta-se entre 25 a 29 anos e aumenta o seu fator de risco entre 50 a 60 anos. O câncer de colo do útero pode ser diagnosticado a partir da realização regular de exames ginecológicos, entre estes o exame Papanicolaou<sup>4</sup>.

Alterações das células que podem causar o câncer do colo de útero podem ser descobertas através do exame preventivo Papanicolaou, por este motivo é de extrema importância a sua realização periodicamente.

O principal fator que pode levar a esta neoplasia é a infecção pelo vírus Papilomavírus Humano (HPV), que possui alguns subtipos considerados de risco que estão associados a tumores malignos. Os subtipos 6 e 11 do vírus HPV estão presentes em 90% dos casos de verrugas anogenitais e da laringe, e os subtipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero. Se as lesões precursoras causadas pelo HPV forem diagnosticadas e tratadas precocemente à mulher poderá ter quase 100% de chance de cura<sup>5</sup>.

Desde modo este trabalho tem por objetivo descrever as características do câncer de colo do útero, modos de prevenção, sintomas e tratamentos, e abordar os fatores genéticos e a influência do Papilomavírus Humano (HPV) no desenvolvimento do câncer cervical. Buscando subsidiar novas pesquisas sobre o tema abordado.

### Características do câncer de colo do útero

O câncer de colo do útero é uma doença crônica e pode ocorrer a partir de mudanças intraepiteliais, que pode se transformar em tumores invasores. A forma mais eficaz de prevenção desta doença é o diagnóstico e o tratamento precoce das lesões precursoras e dos tumores invasores, aumentando à probabilidade de cura em até 100% dos casos<sup>6</sup>.

As lesões cervicais pré-invasivas apresentam grau evolutivo dependendo da proporção da espessura do epitélio que apresenta células diferenciadas, sendo classificadas em Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) de grau I (lesões de baixo grau) NIC II e III (lesões de alto grau). A NIC grau II e III apresentam uma maior proporção da espessura do epitélio composto de células diferenciadas<sup>7</sup>. As alterações que não são classificadas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC), mas que merecem ser investigadas são classificadas como: Atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) ou atipias de

células glandulares de significado indeterminado (AGUS) <sup>8</sup>.

O câncer do colo do útero é uma doença de desenvolvimento lento podendo não apresentar sintomas na fase inicial e evoluir para sangramento vaginal sem motivo aparente ou após a relação sexual, apresentando secreção vaginal anormal e dor abdominal. O tratamento deve ser avaliado pelo médico e depende de cada caso. Entre as formas mais comuns de tratamento predomina-se a radioterapia, quimioterapia ou a cirurgia, o tipo de tratamento dependerá do estágio da doença, do tamanho do tumor, da opção por engravidar e da idade da paciente<sup>5</sup>.

### **Exame Papanicolaou**

O exame Papanicolaou avalia as células intraepiteliais cervicais presentes no esfregaço vaginal coletado do colo do útero, sendo utilizado em diversos países para a detecção precoce do câncer cervical. A neoplasia pode ser detectada ainda na fase intraepitelial (não invasiva) diminuindo os custos e aumentando as chances de cura<sup>9</sup>.

O método de prevenção secundária do câncer do colo do útero consiste em técnicas para a detecção precoce das lesões do colo uterino antes de se tornarem invasivas como: o exame colpocitológico ou exame Papanicolaou, colposcopia, cervicografia, e recentemente testes moleculares de detecção do DNA do Papilomavírus Humano (HPV) principal responsável pela neoplasia cervical. Dentre estes métodos o exame Papanicolaou é o mais indicado e eficiente para ser realizado na população feminina. A efetividade do teste se dá através de duas formas: estudos epidemiológicos revelaram que mulheres que realizam o exame Papanicolaou diminuem a chance de ter neoplasia cervical futuramente, comparado com mulheres que não realizam o exame periodicamente<sup>10</sup>.

Para a coleta do material é introduzido um instrumento chamado espécuro, ao abrir o canal vaginal o médico faz um exame clínico visual do interior da vagina e do colo do útero, a seguir o médico realiza a coleta promovendo a escamação da superfície externa e interna do colo do útero como uma espátula de madeira e uma pequena escova, as células colhidas são colocadas em uma lâmina e enviada ao laboratório que realizará a análise citopatológica. Todas as mulheres que já iniciaram sua vida sexual e que estão entre 25 a 64 anos de idade devem realizar o exame. Se o exame acusou resultado negativo para o câncer e para lesões do HPV e foi o primeiro resultado negativo a mulher deverá fazer o exame novamente daqui um ano, caso for o segundo resultado negativo a mulher poderá repetir o exame depois de três anos, se não houver nenhuma alteração clínica. Independentemente dos resultados citados acima a mulher poderá precisar de tratamento para outros tipos de infecção por fungos como a candidíase vaginal ou por bactérias com a gonorreia e outras. Em muitos casos o parceiro sexual também precisa ser tratado evitando assim reinfecção da parceira <sup>11</sup>.

Para ter um bom resultado do exame a mulher não poderá ter relações sexuais dois dias antes da realização do exame, evitar duchas, medicamentos vaginais e anticoncepcionais locais nas 48 horas antes do exame e não estar menstruada, pois o sangue poderá alterar o resultado do exame. Mulheres gestantes podem realizar o exame sem risco a sua saúde e a da criança<sup>9</sup>.

### **Características do Papiloma Vírus Humano (HPV)**

O vírus Papilomavírus Humano (HPV) é caracterizado por possuir um DNA de fita-dupla circular com aproximadamente 7.500 a 8.000 pares de bases, apresenta 150 genótipos diferentes, entre estes 12 são considerados oncogênicos pela Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC),

infecta o epitélio induzindo à lesões benignas e/ou malignas na pele e/ou mucosa, estão associados a tumores malignos do trato genital, os subtipos mais comuns entre os cânceres cervicais são: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58, os demais subtipos estão associados a verrugas genitais e cutâneas. Os subtipos 16 e 18 do HPV são responsáveis por cerca de 75% dos casos de câncer do colo do útero no mundo e os subtipos 6 e 11 são responsáveis por cerca de 90% dos casos de verrugas anogenitais. No Brasil, cerca de 53,2% das infecções do HPV são causadas pelo subtipo 16 e 15,8% pelo subtipo 18<sup>4</sup>.

As mulheres infectadas pelo HPV podem apresentar lesões intraepiteliais cervicais, sendo que a maioria regride espontaneamente. Poucas lesões progredem para lesões intraepiteliais de alto grau, que se não detectadas e tratadas precocemente podem progredir para o câncer de colo do útero. Outros fatores que podem determinar a regressão, a persistência ou a progressão da infecção pelo HPV são: imunidade, o número de parceiros sexuais, fatores genéticos, o tabagismo, uso de anticoncepcionais, número de partos<sup>4</sup>.

### **Fatores genéticos e o desenvolvimento do câncer de colo do útero.**

Estudos comprovam que o Papilomavírus Humano (HPV) é o principal precursor do câncer de colo do útero, porém sabe-se que a carcinogênese depende de vários fatores<sup>12</sup>. Os genes são compostos por moléculas de DNA, que estão localizados no núcleo celular, eles especificam a sequência de aminoácido que irá codificar uma determinada proteína, responsável por realizar uma específica função no organismo. Quando um gene é ativado a célula sintetiza uma determinada quantidade da proteína específica. Mutações em um gene pode comprometer a quantidade de proteína sintetizada, a

função da proteína ou até codificar uma proteína diferente<sup>13</sup>.

Duas classes de genes têm papel importante no desenvolvimento do câncer, suas funções são coordenar o ciclo celular, no qual as células crescem e se dividem (Proto-oncogenes estimulam), e os genes supressores de tumor (inibem a divisão celular). Os proto-oncogenes são responsáveis pelo controle da divisão celular, diferenciação celular e tradução proteica. Mutações nestes genes podem ocasionar a multiplicação celular descontrolada encontrada nos cânceres humanos<sup>12</sup>. As mutações ocorridas nos proto-oncogenes torna-os oncogenes que são cancerígenos, originando a multiplicação descontrolada das células. Esta mutação leva os proto-oncogenes a expressar em excesso a sua proteína estimuladora do crescimento ou a produzir sua forma mais ativa. Os genes supressores de tumor quando são inativados por mutações contribuem para o desenvolvimento do câncer, deixando de inibir a multiplicação celular inapropriada<sup>14</sup>.

Durante a divisão celular, as células passam por sistema de reparo do DNA, que corrigem erros ou inicia a apoptose celular, impedindo que ela termine seu ciclo celular e repasse tal mutação para suas células-filhas durante a replicação. Quando os sistemas de reparo da célula deixam passar algum erro que se torna irreparável após a divisão celular completa, temos as mutações. Mutações genéticas podem superar o mecanismo de reparo da célula e contribuir para o desenvolvimento do câncer. Um desses mecanismos é a apoptose caracterizada como a morte programada da célula, ocorre quando os componentes celulares estão lesados ou o controle do sistema de divisão celular está desregulado. Células tumorais são formadas quando o mecanismo de apoptose celular falha. A proteína p 53 entre suas várias funções auxilia o início do processo de apoptose, sua inativação por mutação, diminui a

chance de células geneticamente modificadas serem eliminadas, iniciando um processo carcinogênico <sup>15</sup>.

Outro mecanismo que controla a divisão celular limita o número de vezes que a célula irá se multiplicar. Neste mecanismo as pontas dos cromossomos, os telômeros marcam a quantidade de vezes que a célula irá se dividir, durante cada divisão uma parte dos telômeros se perde, pois quando o último primer da fita que foi sintetizada de maneira descontínua durante a replicação for removido, a DNA polimerase não consegue adicionar os desoxirribonucleotídeos, ficando o espaço vazio promovendo assim o encurtamento dos telômeros a cada divisão celular. Os telômeros possuem sequências repetitivas de DNA que não codificam proteínas evitando a perda de material genético durante a divisão celular, quando a célula perde a quantidade de telômeros suficiente ela entra no processo de senescência e apoptose. Quando a enzima telomerase é ativada a célula não entra em senescência e apoptose, pois a enzima telomerase é uma transcriptase reversa e utiliza o seu RNA molde para sintetizar o DNA dos telômeros, este processo impede a morte e o envelhecimento da célula, levando a multiplicação descontrolada da célula, originando células cancerígenas <sup>14</sup>.

### **Fatores genéticos e o Papiloma Vírus Humano (HPV)**

Estudo epidemiológicos das lesões cervicais uterinas, demonstram que o Papiloma Vírus Humano (HPV) apareceu em 90% dos casos de cânceres cervicais, sendo apontado como o principal responsável pela neoplasia, por possuir oncogenes (E6 e E7) com potencial de transformação das células. O mecanismo pelo qual o HPV transforma as células ainda não é bem compreendido. Em lesões malignas associadas ao vírus HPV 16 e 18, o DNA viral se une ao DNA da célula hospedeira. Durante este processo

ocorre uma quebra no DNA viral nas regiões E1 e E2, esta quebra gera uma perda de função desses dois genes desregulando consequentemente a função dos genes E6 e E7 que irá atuar transformando as células intraepiteliais hospedeiras do colo do útero. O que se sabe é que o gene E6 interage com a proteína supressora de tumor p53 que inicia a apoptose e E7 com a proteína pRb que regula a entrada da célula para a fase S, desregulando o ciclo celular da célula hospedeira, imortalizando-a, as quais passam-se a multiplicar de forma descontrolada. As proteínas p53 e pRb previnem a transformação celular, interrompendo o ciclo de divisão celular e promovendo a apoptose da célula. A infecção pelo HPV não causa o câncer cervical sendo necessária a associação de outros fatores ambientais e genéticos <sup>15</sup>.

O gene supressor de tumor Tp53 está localizado no cromossomo 17p 13.1 e possui 11 éxons, cuja proteína sintetizada regula o ciclo celular, regulando a transcrição e as atividades dos fatores de replicação, transcrição, reparo do DNA e apoptose. Sabe-se que em torno de 50-55% de todas as neoplasias humanas a proteína p53 encontrada em células tumorais na sua forma modificada. Na população em geral existe um polimorfismo no gene supressor tumoral Tp53, no éxon 4, códon 72, codificando dois alelos distintos que possuem funções que respondem a infecção pelo HPV. Um codifica a arginina no aminoácido 72 (Arg alelo) e o outro codifica a prolina no aminoácido 72 (Pro alelo). A oncoproteína E6 do HPV pode mediar a degradação da proteína p53 Arg de maneira mais eficiente do que a proteína p53 Pro, sugerindo que indivíduos Arg-alelo poderiam ser mais suscetíveis ao desenvolvimento do câncer de colo uterino na presença da infecção pelo HPV do tipo 16 ou 18 do que indivíduos Pro-alelo. Estudos revelam que indivíduos homocigotos (Arg/Arg) para arginina tem maior chance de desenvolver a neoplasia associada ao HPV do que indivíduos heterocigotos (Arg/Pro)<sup>8</sup>.

Algumas técnicas de biologia molecular podem identificar os tipos de vírus do HPV envolvidos no desenvolvimento do câncer cervical, tais quais identificar os grupos de HPV de baixo ou alto risco

## **MATÉRIAS E METÓDOS**

### **Revisão bibliográfica**

Trata-se de um estudo baseado primeiramente em uma revisão bibliográfica sobre o câncer do colo do útero, tendo como fonte artigos e documentos publicados no Index da Scielo ([HTTP://www.scielo.org/php/index.php](http://www.scielo.org/php/index.php)), em periódicos, anais, revistas eletrônicas, em sites de universidades, site do Ministério da Saúde, do Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), da Organização Mundial da Saúde (OMS), Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) e outros. Realizou-se a leitura cuidadosa de todos os artigos selecionados e utilizaram-se os dados contidos nos mesmos como fonte de informação para a realização da revisão de literatura sobre o câncer de colo do útero.

Na segunda etapa foi realizada a análise dos dados cedidos pela equipe do Registro de Câncer de Base Populacional do Hospital Araújo Jorge (Anexo I) situado em Goiânia, Goiás e a confecção de dois gráficos que auxiliaram na compreensão e análise dos dados.

### **Abrangência do Estudo e Coleta de dados**

O estudo compreende todos os casos registrados de câncer de colo do útero no Hospital Araújo Jorge situado em Goiânia – GO, entre os anos de 2008 a 2010. O Hospital Araújo Jorge é a maior unidade da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, especializado no tratamento de todos os tipos de câncer, atendendo cerca de 80% de usuários do Sistema Único de Saúde. Os dados foram gentilmente

(captura híbrida) ou na identificação específicas dos tipos virais (Reação em Cadeia da Polimerase – PCR)<sup>13</sup>.

cedidos pela equipe do Registro de Câncer de Base Populacional do Hospital Araújo Jorge, Goiânia – Goiás, pertencentes à Associação de Combate ao Câncer em Goiás.

### **Variáveis**

As seguintes características epidemiológicas foram analisadas: o número total de casos e a faixa etária de mulheres acometidas com câncer de colo do útero entre os anos de 2008 a 2010. Os dados cedidos categorizam as neoplasias cervicais com o CID (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde) C53 a C53.9, levando em consideração todas as morfologias da neoplasia como descrito abaixo:

- CID= C53 (significa neoplasia maligna do colo do útero);
- CID= C53.0 (neoplasia maligna do endocérvix);
- CID= C53.1 (neoplasia maligna do exocérvix);
- CID= C53.8 (neoplasia maligna do colo do útero com lesão invasiva);
- CID= C53.9 (neoplasia maligna do colo do útero, não especificado).

### **Análise dos Dados**

Todas as variáveis epidemiológicas analisadas foram tratadas em forma de planilhas Excel por meio de estatística descritiva e apresentadas em gráfico



### Critérios de Inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo os dados cedidos pela equipe do Registro de Câncer de Base Populacional do Hospital Araújo Jorge que abordam o número total de casos, a incidência de faixa etária das mulheres acometidas com o câncer de colo do útero e a categorização dos CIDs dos dados registrados. Foram excluídos dados que necessitassem de análise de prontuários de pacientes do Hospital Araújo Jorge, sendo necessário para o acesso aos mesmos submeter o trabalho ao Comitê de Ética do Hospital.

### Aspectos Éticos do Estudo

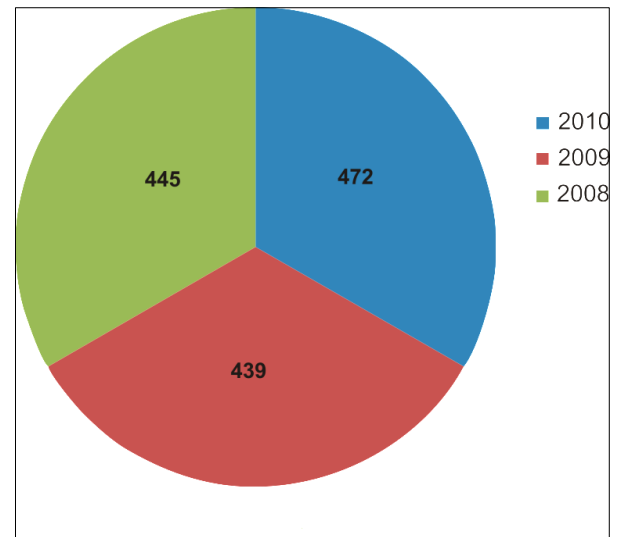
Por se tratar de dados públicos e não envolver acesso aos prontuários dos pacientes, não se fez necessário à submissão desse trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa, porém contamos com a autorização para coletar os dados cedidos pelo Registro de Câncer de Base Populacional desse mesmo hospital.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao se analisar os dados da figura 1 e de estudos levantados sobre o assunto pode-se concluir que no ano de 2008 obteve-se um total de 445 casos totais de câncer de colo do útero registrado no hospital Araújo Jorge situado em Goiânia – Goiás, que é considerado uma referência nacional para o tratamento de diversos tipos de câncer. No ano de 2009 foram registrados 439 casos do câncer, se comparado ao ano anterior houve uma diminuição de somente 6 casos totais, praticamente mantendo o número total de casos.

No ano de 2010 foram registrados 472 casos de câncer de colo do útero tendo um aumento de 33 novos casos se comparados ao ano de 2009 no qual foram registrados 439 casos, e um aumento de 27 novos casos se comparado ao ano de 2008 onde foram

registrados 445 casos. Com base nos dados coletados pode-se concluir um aumento significativo de 33 novos casos de câncer do colo do útero que alcança 7, 5 % entre os anos de 2009 a 2010. Embora entre 2008 e 2009 a quantidade de casos foi semelhante (Figura 1).

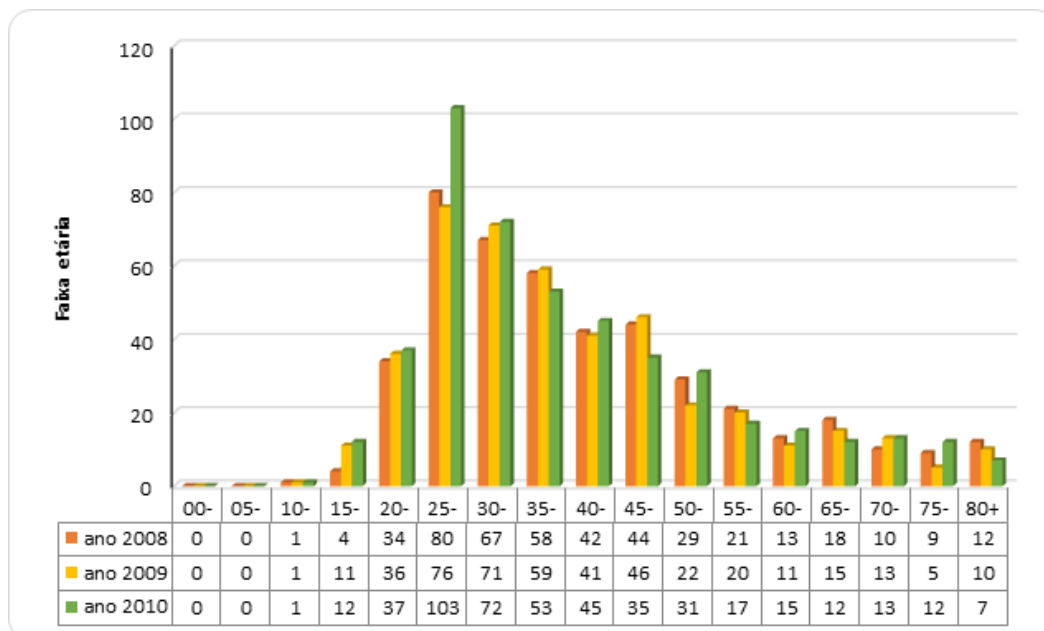


**Figura 1:** Gráfico representativo da incidência anual de casos de câncer de colo do útero.

Estimam-se cerca de 230 mil óbitos anuais em todo mundo devido ao câncer de colo do útero, 80% destes em países em desenvolvimento, os maiores percentuais são encontrados nos países africanos e da América latina <sup>16</sup>. No Brasil o câncer do colo de útero é o segundo tipo de câncer mais frequente em mulheres, perfazendo em média um total de 4.800 óbitos por ano. Em 2011 foram notificadas 5.160 mortes devido à neoplasia, em 2012 foram registrados 17.540 novos casos, com risco entre 17 a 21 casos a cada 100 mil mulheres, as maiores incidências foram registradas em estados com um nível de desenvolvimento socioeconômico baixo, a estimativa é de 15. 590 novos casos de câncer do colo do útero em 2014<sup>5</sup>. Na região Centro-Oeste a incidência é de 28/100 mil, na região Norte é de 24/100 mil, na região Nordeste é de 18/100 mil, na região Sudeste é de 15/100 mil e na região Sul é de 14/100 mil <sup>4</sup>.

Nos anos de 2008, 2009 e 2010 foi registrado no Hospital Araújo Jorge um caso de câncer do colo do útero em crianças na faixa etária de 10 anos (Figura 2), não se sabe o porquê desses casos em meninas dessa faixa etária, por não se ter acesso aos prontuários das mesmas. Porém, pode-se levantar três hipóteses prováveis: A primeira seria que estas crianças adquiriram o HPV através de abusos sexuais no qual o vírus pode ter sido um precursor do câncer uterino; ou o câncer pode ser hereditário; ou ainda houve a transmissão do HPV na hora do parto.

Na faixa etária de 15 anos de idade, em 2008 foram notificados 4 novos casos de câncer do colo do útero, em 2009 foram 11 casos e em 2010 houve 12 novos casos do câncer, obtendo um aumento total de 8 novos casos do câncer deste 2008 a 2010. Com 20 anos de idade, foram registrados em 2008, 34 novos casos do câncer, em 2009 teve 36 casos e em 2010 foram 37 casos<sup>4</sup>. Obtendo um aumento relativamente pequeno de apenas três novos casos entre os anos de 2008 a 2010 (Figura 2).



**Figura 2:** Faixa etária de casos de mulheres acometidas com câncer de colo do útero nos anos de 2008, 2009 e 2010.

As adolescentes entre 14 a 20 anos de idade estão iniciando uma vida sexual precoce aumentando assim o risco do contágio com doenças sexualmente transmissíveis. Estudos revelam que o primeiro contágio com o HPV (papilomavírus humano), ocorre no início da vida sexual, na adolescência ou por volta dos 20 anos de idade. Estudos realizados no Instituto Adolfo Lutz com 308.603 mulheres verificou que houve um aumento evidente em adolescentes com achados de células atípicas citológicas em esfregaços cervicovaginais, o que justifica a necessidade de rastreamento da neoplasia intraepitelial cervical em

adolescentes, assim como ocorre em mulheres adultas<sup>17</sup>.

Estudo realizado com 1.302 mulheres entre 15 a 49 anos de idade no sul do Brasil demonstrou que 70% das mulheres tiveram relação sexual antes dos 20 anos, e 57% nunca havia realizado o exame Papanicolaou para a detecção precoce do câncer do colo do útero. Demonstrou também que quanto menor a idade menor é a procura para a realização do exame, outros fatores para a baixa procura do exame Papanicolaou é a baixa renda, a falta de escolaridade, cor parda ou negra, e a falta de companheiro sexual. Estudo feito com 134



adolescentes do sexo feminino entre 14 a 19 anos de idade em uma escola pública do Distrito Administrativo de Cidade Ademar município de São Paulo, revelou que 87 adolescentes não eram mais virgens, destas 64,9% tiveram sua primeira relação sexual na faixa de quatorze anos de idade, 24 adolescentes referiram já ter tido alguma doença sexual transmissível, sendo 2,3% acometidas com HPV<sup>17</sup>.

O estudo dos autores citados corrobora para os achados do presente estudo, pois mostra dados próximos aos encontrados verificando assim a confiabilidade e a validação do mesmo, quanto à questão dos casos precoces de câncer do colo do útero em adolescentes entre 15 a 20 anos de idade. Neste sentido é necessário que haja um maior investimento em educação sexual nas instituições de ensino, orientando as adolescentes e jovens sobre a importância do exame Papanicolaou no diagnóstico do câncer de colo do útero, e sobre a associação do mesmo com o HPV, diminuindo consequentemente o número de novos casos da neoplasia.

Na faixa etária de 25 anos de idade, foram registrados em 2008, 80 novos casos de câncer do colo do útero, em 2009 foram registrados 76 casos, e em 2010 foram registrados 103 novos casos do câncer, obtendo um aumento total de 23 novos casos do câncer deste 2008 a 2010, correspondendo um aumento significativo de 29, 4%. A faixa etária de 25 anos de idade é considerada a com mais números de novos casos de câncer do colo do útero obtendo no ano de 2010 um total de 103 novos casos do câncer. No geral mulheres com 25 anos de idade já possuem uma vida sexual ativa, estando assim em maior contato com o vírus HPV que é o principal precursor para o desenvolvimento do câncer de colo do útero (Figura 2).

De acordo com estudos<sup>18</sup> a faixa etária prevalente com casos de câncer do colo do útero foi entre 25 a 59

anos, das 390 mulheres do estudo, 210 portavam câncer de colo do útero. Das quais verificou-se que 72,8 % das mulheres possuíam parceiros sexuais ou seja tinham vida sexual ativa e apenas 27,2 % não possuía parceiro. A infecção pelo vírus HPV foi detectada em 49,7% das mulheres estudadas, verificou através do estudo que a taxa de câncer do colo do útero em mulheres que nunca tiveram relação sexual é quase nula, assim a probabilidade de desenvolver a neoplasia aumenta quando se inicia a vida sexual precoce, com a multiplicidade de parceiros sexuais aumentando o risco de infecção pelo vírus HPV e de outras ISTs. Verificou também que as mulheres com vida sexual ativa procuram o serviço de saúde mais frequentemente para a realização do exame Papanicolaou, aumentando assim a detecção do câncer de colo do útero em mulheres da faixa etária ente 25 a 59 anos de idade<sup>18</sup>.

Estudos realizados com 138 mulheres em acompanhamento na Maternidade Leonor Mendes de Barros no município leste de São Paulo, demonstrou que 90 apresentavam exames citológicos de neoplasia intra-epitelial (NIC) de alto grau e 48 foram diagnosticadas com câncer de colo uterino invasivo, mulheres mais velhas tinham conhecimento inadequado sobre a importância e a necessidade da realização do exame Papanicolaou, das quais a maioria tinha mais de três anos que não realizava o exame, as mulheres com maior escolaridade tinham melhor conhecimento sobre o exame, as mulheres com câncer invasivo realizavam o exame com menos frequência e de forma inadequada se comparado às mulheres com NIC. Tanto as mulheres com NIC quanto as com câncer invasivo procuravam o serviço médico apenas quando apresentavam alguma queixa, que na maioria das vezes são queixas ginecológicas, de adesão a anticoncepcionais ou para o início do pré-natal. Muitas mulheres relatam problemas ao procurar o atendimento público de saúde, como demora para

marcar os exames e para conseguir consultar, má qualidade no atendimento médico, por não pode faltar o serviço, e demora no atendimento <sup>9</sup>.

Estudos epidemiológicos dos programas de rastreamento do câncer cervical revelam um aumento na detecção de lesões cervicais de alto grau na faixa etária de 20-24 anos e um aumento de lesões invasoras entre 20-29 anos, afirmando a importância da realização de exames rastreadores em mulheres abaixo de 25 anos <sup>5</sup>. Por fim o estudo dos autores corrobora para com os achados do trabalho, revelando a alta taxa de novos casos de câncer do colo do útero em mulheres com 25 a 59 anos de idade, devido aos fatores de riscos citados acima.

Em média avaliando a incidência de acordo com a figura 02 de novos casos de câncer cervical pode-se concluir que no geral a partir dos 30 anos de idade não houve um aumento e nem uma diminuição significativa de novos casos da doença permanecendo uma média de diferença de 3 a 5 novos casos da neoplasia e de um percentual igual de diminuição. Atingindo o valor máximo de 72 casos no ano de 2010 em mulheres com 30 anos de idade e um valor mínimo de 17 casos no ano de 2010 em mulheres com 55 anos de idade.

A taxa de incidência de câncer de colo do útero diminui a partir dos 60 anos de idade, foram registrados em 2008, 13 novos casos de câncer do colo do útero, em 2009 foram registrados 11 casos, e em 2010 foram registrados 15 novos casos do câncer, obtendo um aumento relativamente pequeno de apenas dois novos casos entre os anos de 2008 a 2010. Foram notificados no ano de 2010 na faixa etária dos 65 anos de idade apenas 12 novos casos de câncer cervical, aos 70 anos foram registrados 13 casos, aos 75 anos apenas 12 casos e aos 80 anos apenas 7 casos da doença. De acordo com os dados presentes no Registro de Câncer de Base Populacional do Hospital Araújo Jorge, houve uma diminuição na quantidade de novos

casos de câncer do colo do útero a partir dos 60 anos de idade, com um número maior de 18 novos casos no ano de 2008 em mulheres com 65 anos de idade e com um número menor de cinco novos casos no ano de 2009 em mulheres com 75 anos de idade (Figura 2).

A infecção pelo Papiloma Vírus Humano é prevalente em mulheres que estão na adolescência ou por volta dos 20 anos de idade, devido a maioria das mulheres iniciarem sua vida sexual nesta faixa etária. Consequentemente ocorre a prevalência das Neoplasias Intraepiteliais cervicais (NICs) entre 20 a 30 anos de idade quando o nível de infecção diminui. Mulheres acima de 50 que foram devidamente rastreadas de modo adequadas o índice de NIC é relativamente pequeno <sup>8</sup>.

Dados estes que corroboram para os achados do presente trabalho no qual houve uma diminuição do número de casos de câncer cervical em mulheres acima de 60 anos, por ser a idade que o nível de infecção do HPV cai, outro fato é que mulheres nesta faixa etária possuem na maioria dos casos uma estabilidade no número de parceiros sexuais diminuindo o risco de infecção pelo vírus.

Embora a maioria das mulheres sejam infectadas pelo HPV, poucas irão desenvolver o câncer de colo do útero. Outros fatores ambientais e genéticos devem ser considerados: uso de anticoncepcionais, tabagismo, número de partos, multiplicidade de parceiros sexuais, sedentarismo, obesidade, infecção por outros agentes transmissores de doenças sexuais, infecção com tipos oncogênicos do HPV, co-infecção com outros tipos de HPV, carga viral e integração do vírus, situação do hospedeiro como: resposta imune, hormônios endógenos, fatores genéticos <sup>19</sup>.

O Ministério da Saúde por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), introduziu em 2014 no calendário nacional de vacinação do Sistema Único de Saúde (SUS), a vacina quadrivalente contra o Papilomavírus Humano (HPV) que confere proteção

contra o subtipo 6 e 11 (de baixo risco) e 16 e 18 (de alto risco) como meio de prevenção do câncer do colo do útero e de lesões precursoras, embora não proteja contra os demais subtipos oncogênicos do HPV e não confere proteção contra as demais doenças sexualmente transmissíveis. A vacina é administrada com esquema de três doses (inicial, 6 meses após a primeira dose e 5 anos após a primeira dose) em meninas com idade de 11 a 13 anos. A produção nacional da vacina HPV foi uma parceria entre o laboratório público Instituto Butantan e o laboratório privado MerckSharpDohme (MSD), foram 12 milhões de doses para este ano de 2014. A vacina tem maior proteção e indicação para pessoas que nunca tiveram contato com o vírus <sup>4</sup>.

O objetivo da vacinação contra o HPV é prevenir o câncer do colo do útero e reduzir o índice de incidência e mortalidade causada por esta neoplasia, à meta é vacinar 80% do público alvo. Em 2014 ano da introdução da vacina, o público alvo será as meninas com idade entre 11 a 13 anos, em 2015 a vacina será oferecida a meninas entre 9 a 11 anos, e em 2016 para meninas com 9 anos de idade, ampliando a vacinação para as três faixas etárias. Para a população indígena o público alvo no ano da introdução da vacina (2014) será meninas entre 9 a 13 anos e de 9 anos de idade a partir do segundo ano em diante. A meta de vacinação no Brasil em 2014 é de 5,2 milhões de adolescentes<sup>4</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos através desse trabalho concluímos que o maior índice de casos de câncer do colo do útero foi registrado entre 25 a 29 anos de idade com um maior número de 103 casos no ano de 2010. O desenvolvimento do câncer de colo do útero em 80% dos casos está associado à infecção pelo HPV e a fatores genéticos. Uma das grandes inovações para o combate ao câncer cervical foi à vacina contra o HPV iniciada em 2014, esta medida reduzirá o

número de mulheres infectadas com o HPV e consequentemente ocorrerá a redução dos números de casos de câncer do colo do útero nos próximos anos.

Há uma grande necessidade de se investir em educação sexual de forma que atinja o público adolescente, jovens e mulheres adultas, pois em ambas as faixas etárias ocorrem à falta de conhecimento adequado sobre o modo de prevenção, detecção, e tratamento tanto das lesões precursoras quanto da neoplasia cervical. Esta falta de informação e orientação contribui para o aumento do número de casos da neoplasia, uma vez que estas mulheres deixam de procurar o serviço de saúde para o rastreamento da doença. Outro fator que leva a pouca procura dos serviços de saúde é a demora no atendimento e no agendamento de consultas e exames, pois muitas dessas mulheres trabalham ou são donas de casas e mães que dispõem de pouco tempo o que as desmotivam, por este motivo faz-se necessário o investimento na saúde pública acolhendo e atendendo melhor estas mulheres que procuram estas unidades para realizar o exame Papanicolaou aumentando o rastreamento do câncer cervical e consequentemente diminuindo o número de novos casos da doença.

## REFERÊNCIAS

1. GARÓFOLO, A.; AVESANI, C.M.; CAMARGO, K. G.; BARROS, M.E.; SILVA, S.R.J.; TADDEI, J.A.A.C.; SIGULEM, D.M. Dieta e Câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 17, n. 4, out./ dez. 2004.
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **O Câncer e seus Fatores de Risco: O que a Educação pode evitar?** 2º ed. revista e atualizada, Rio de Janeiro: INCA, 2013.
3. GUERRA, M.R.; GALLO, C.V.M.; MENDONÇA, G.A.S. Risco de Câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.51, n. 3, p. 227-234, 2005.
4. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Informe Técnico Sobre a**

**Vacina Papilomavírus (HPV) na Atenção Básica.** Brasília, 2013.

5. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Tipos de câncer: Colo do útero**, 2014.

6. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero**. Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em: < [www.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes\\_rastreamento\\_cancer\\_colo\\_uterio.pdf](http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf)> Acesso em: 03 abr. 2014.

7. SELLORS, J.W.; SANKARANARAYANAN, R. **Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical: manual para principiantes**. Centro Internacional de Pesquisas sobre o Câncer, 2004. Traduzido para o português e editado pela: Organização Pan-Americana de Saúde. Disponível em < <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=4>>. Acesso em 02 jun. 2014.

8. SILVA, Ilce Ferreira. **Contribuição dos fatores clínicos, epidemiológicos e genéticos na evolução das lesões precursoras do câncer de colo do útero**. Rio de Janeiro, 2008. 123 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.

9. BRENNAN, S.M.F.; HARDY, E.; ZEFERINO, L.C.; NAMURA, I. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p. 909 - 914, jul. / ago. 2001.

10. PINHO, A.A.; JÚNIOR, I. F. Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste Papanicolaou. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 3, n. 1, jan. / mar. 2003.

11. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Condutas do Inca. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 46, n. 4, p. 355 - 357, 2000.

12. TERMINI, L.; VILLA, L.L. Biomarcadores na Triagem do Câncer do colo uterino. **Jornal Brasileiro de Doenças**

**Sexualmente Transmissíveis**, v. 20, n. 2, p. 125 - 131, 2008.

13. BRINGENTHI, M.E.; DOZZA, T. G.; DOZZA, T. G.; MARTINS, T. R.; BAZZO, M. L. Prevenção do câncer cervical: Associação da citologia oncológica a novas técnicas de Biologia Molecular na detecção do Papiloma Vírus Humano (HPV). **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 22, n. 3, p. 135 - 140, 2010.

14. RIVOIRE, W.A; CAPP, E.; CORLETA, H.V.E.; SILVA, I.S.B. Bases Biomoleculares da oncogênese cervical. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 2, p. 179 - 184, 2001.

15. RIVOIRE, W.A; CORLETA, H.V. E.; BRUM, I. S.; CAPP, E. **Biologia Molecular do Câncer Cervical**. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, Recife, v. 6, n. 4, p. 447 - 451, out / dez. 2006.

16. FONSECA, L.A.M.; RAMACCIOTTI, A.S.; NETO, J.E. Tendência de mortalidade por câncer do útero no Município de São Paulo entre 1980 e 1999. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, p. 137-142, jan./ fev. 2004.

17. CIRINO, F.M.S.B.; NICHATA, L.Y.I; BORGES, A.L.V. Conhecimento, atitudes e práticas na prevenção de câncer de colo uterino e hpv em adolescentes. **Escola Anna Nery**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, jan. / mar. 2010.

18. MELO, W.A.; SCARDOELLI, M.G.C.; LAMAGUCHI, K.C.S.; CARVALHO, M.D.B. Câncer de colo uterino: fatores associados em mulheres acometidas no noroeste paranaense. In: VII Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar, 2011, Maringá. **Anais Eletrônico**, Maringá: Cesumar, 2011.

19. ALENCAR, Tainá Raiol. **Análise da variabilidade genética, filogenia e expressão gênica de HPV de alto risco no Distrito Federal**. Brasília, 2009. 136 f. Tese (Doutorado em Biologia Molecular). Instituto de Ciências Biológicas / Pós-Graduação em Biologia Molecular, Universidade de Brasília.



## TRANSMISSÃO DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO MUNICÍPIO DE PIRENÓPOLIS, ESTADO DE GOIÁS, NO PERÍODO DE 2005-2010.

TRANSMISSION OF VISCERAL LEISHMANIOSIS IN THE MUNICIPALITY OF PIRENÓPOLIS, STATE OF GOIÁS, IN THE PERIOD 2005-2010.

**Adriano Mendes Braga Lacerda, Ana Lucia Rodrigues Pereira<sup>1</sup>, Danila da Silva Santos<sup>1</sup>, Fabiane Vieira Matos<sup>1</sup>, Patrícia Alves de Faria<sup>1</sup>, Marcelo Santalucia, Juliana Santana de Curcio<sup>3</sup> ; Benedito Rodrigues da Silva Neto<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>. Faculdade Padrão - Goiânia – GO; <sup>2</sup>. Coordenador entomólogo coordenador do Laboratório de Entomologia LACEN – GO; <sup>3</sup> Pós-graduação em Patologia Molecular – Universidade de Brasília, UnB.

<sup>4</sup> Corresponding author: Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto, Universidade Federal de Goiás - UFG, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP, Goiânia, GO, Brazil. Phone/fax: +55 62 (62)981873567. E-mail address: neto@doctor.com.

**RESUMO:** As leishmanioses são zoonoses de manifestação cutânea (Leishmaniose Tegumentar Americana, LTA) ou visceral (Leishmaniose Visceral, LV), causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, cuja transmissão ocorre pela picada de fêmeas de flebotomíneos, Dipteras do gênero *Lutzomyia*. A LV é uma doença crônica e sistêmica de alta letalidade, com febre duradoura associada à hepatomegalia e esplenomegalia entre outras manifestações. A cidade de Pirenópolis apresenta características próprias para transmissão de LV, o que requer uma vigilância epidemiológica ativa e permanente nessa região, para detectar precocemente os casos humanos e caninos. O objetivo desta pesquisa foi realizar a análise dos casos notificados e da presença do vetor transmissor da doença no município de Pirenópolis, Goiás, Brasil. Os dados entre 2005 a 2010 foram obtidos junto a Secretaria Municipal de Saúde de Pirenópolis e Laboratório de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN/GO) da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Neste período, foram notificados dezessete casos humanos de LV no município. Constatou-se a presença de vetor da LV, *Lutzomyia longipalpis*.

**Palavras-chaves:** Leishmaniose Visceral, Pirenópolis, Leishmania, Flebotomíneo.

**ABSTRACT:** Leishmaniasis are zoonoses of cutaneous (American Cutaneous Leishmaniasis, ACL) or visceral (Visceral Leishmaniasis, VL) manifestation, caused by the genus of *Leishmania* protozoa, which is transmitted by the bite of female sandflies of *Lutzomyia* dipterous. VL is a chronic and systemic disease with high lethality, with lasting fever associated to hepatomegaly and splenomegaly among other manifestations. The city of Pirenópolis has characteristics for the transmission of VL, which require an active and ongoing epidemiological surveillance in this region for early detection of human and canine cases. The objective of this study was to carry out an analysis of reported cases and the presence of the vector of the disease in the city of Pirenópolis, Goiás, Brazil. The data between 2005 to 2010 were obtained from the Health Council of Pirenópolis and Public Health Laboratory Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN/GO) of the Health Council of Goiás. In this period seventeen human cases of VL were reported in the city. It was found the presence of vector of VL, *Lutzomyia longipalpis*.

**Keywords:** Visceral Leishmaniasis, Pirenópolis, Leishmania, sandfly.

### INTRODUÇÃO

As Leishmanioses são doenças crônicas, de manifestação cutânea e visceral, causadas por protozoários flagelados do gênero *Leishmania*<sup>1</sup>, um protozoário pertencente à família *Trypanosomatidae*,

parasita intracelular obrigatório das células do sistema fagócito mononuclear, que apresenta ciclo biológico heteroxênico, com duas formas evolutivas as amastigotas e as promastigotas. A principal forma de transmissão do parasita para o homem e outros

hospedeiros mamíferos é através da picada das fêmeas de dípteros da família *Psychodidae*, subfamília *Phebotominae*, conhecidos comumente por flebotômico, mosquito-palha, tatuquira<sup>2</sup>.

De acordo com a literatura<sup>3</sup>, o *Lutzomyia longipalpis* contém em sua saliva um potente vasodilatador peptídico chamado de maxadilan que auxilia o parasita a entrar na corrente sanguínea e se instalar facilmente nas vísceras, onde começa o ciclo parasitário no hospedeiro vertebrado.

A infecção do vetor ocorre quando as fêmeas, ao sugarem o sangue de mamíferos infectados, ingerem macrófagos parasitados por formas amastigotas da *Leishmania* spp. No trato digestivo anterior ocorre o rompimento dos macrófagos liberando essas formas. Reproduzem-se por divisão binária e diferenciam-se rapidamente em formas flageladas denominadas de promastigotas, que também se reproduzem por processos sucessivos de divisão binária. As formas promastigotas transformam-se em paramastigotas as quais colonizam o esôfago e a faringe do vetor, permanecendo aderidas ao epitélio pelo flagelo, quando se diferenciam em formas infectantes - promastigotas metacíclicas<sup>4</sup>.

Após este período, as fêmeas infectadas ao realizarem um novo repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado liberam as formas promastigotas metacíclicas juntamente com a saliva do inseto. Na epiderme do hospedeiro, estas formas são fagocitadas por células do sistema mononuclear fagocitário. No interior dos macrófagos, no vacúolo parasitóforo, diferenciam-se em amastigotas e multiplicam-se intensamente até o rompimento dos mesmos, ocorrendo à liberação destas formas que serão fagocitadas por novos macrófagos num processo contínuo, ocorrendo então à disseminação hematogênica para outros tecidos ricos em células do sistema mononuclear fagocitário, como linfonodos, fígado, baço e medula óssea<sup>4</sup>.

A Leishmaniose é de grande relevância para a saúde pública por se tratar de uma zoonose. Pode levar crianças à morte e as drogas utilizadas para tratamento humano são tóxicas podendo não ser utilizadas em grávidas, cardiopatas e nefropatas. Outro agravante é que o principal reservatório para o ser humano é o cão, que tem uma relação afetiva direta com o homem e do tratamento canino com medicamento humano não ser autorizado pelo Ministério da Saúde. Além disso, as vacinas que são comercializadas ainda estão em fase de estudo fazendo com que a medida de controle indicada seja a eutanásia do animal positivo com LV, o que gera conflitos entre os proprietários, os órgãos de saúde pública e veterinários<sup>5</sup>.

Segundo o World Health Organization<sup>6</sup> estima-se que cerca de 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco de contrair esta enfermidade, com registro aproximado de dois milhões de novos casos das diferentes formas clínicas ao ano, o que a coloca como uma das cinco doenças infectoparasitárias e endêmicas de maior relevância devido ao seu elevado coeficiente de infecção e capacidade de produzir deformidades<sup>1</sup>.

No Brasil a Leishmaniose Visceral, inicialmente tinha um caráter eminentemente rural e mais recentemente, vem se expandindo para as áreas urbanas de médio e grande porte. Em 19 anos de notificação (1984-2002), os casos de Leishmaniose Visceral somaram 48.455 casos, sendo que aproximadamente 66% deles ocorreram nos estados da Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí. Nos últimos dez anos, a média anual de casos no país foi de 3.156 casos, e a incidência de dois casos/100.000 habitantes<sup>7</sup>.

O município de Pirenópolis pode ser classificado como endêmico para Leishmaniose, pois apresentou entre o período de 2005 a 2010 um ou mais casos autóctones<sup>8</sup>.

Dentre as espécies descritas no Brasil, 19 são vetores de Leishmaniose. Duas espécies são confirmadas de transmitirem a *Leishmania infantum*

*chagasi*, causadora da leishmaniose visceral: *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* <sup>9</sup>. A *L. longipalpis* é a principal espécie transmissora da *L. chagasi* no Brasil <sup>10</sup>.

Baseado nos dados fornecidos pelo Laboratório de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros LACEN/GO da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás e Secretaria Municipal de Saúde de Pirenópolis (SMS), foi feito um levantamento de incidência dos últimos anos da Leishmaniose no município. Tendo em vista que o estado é foco de desmatamento, destruição da fauna e flora; permitindo a transmissão da doença em hospedeiros vertebrados.

Esse trabalho teve como objetivo realizar uma análise comparativa/descritiva dos dados referentes à incidência de Leishmaniose Visceral no município de Pirenópolis - Goiás no período entre 2005 a 2010, visando desencadear ações sobretudo no âmbito de vigilância epidemiológica, que culminem com a redução da morbidade e letalidade da Leishmaniose Visceral para o município Pirenópolis, Estado de Goiás.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo onde foram analisados no período de 2005 a 2010, dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação/SINAN no Setor de Vigilância em Saúde de Pirenópolis-GO e dos registros laboratoriais do LACEN/GO de capturas dos vetores. Esses dados foram coletados e organizados em planilhas eletrônicas no programa Microsoft Excel 2010 e o intervalo de tempo foi determinado devido ao fato por ter ocorrido entre esses anos um maior número de casos de Leishmaniose Visceral na cidade de Pirenópolis, assim foi possível correlacionar a presença do vetor com os casos notificados no município.

Estipulou-se gráficos comparativos de percentual de números de casos humanos notificados por idade, gênero, localidade, diagnóstico, tratamento e evolução dos casos. Quanto ao vetor, apresentou-se gráficos quantitativos e qualitativos, incidência na zona urbana e rural e pontos estratégicos de captura dos mesmos.

O LACEN/GO segue a metodologia proposta por MARTINS<sup>11</sup> brevemente as capturas dos flebotomíneos foram realizadas em quatro dias consecutivos, as quais foram feitas com armadilhas luminosas do tipo CDC pelo LACEN/GO, instaladas no período de 12 horas (18:00 - 06:00h) no intradomicílio e peridomicílio, com raio de no máximo 15 metros do domicílio. No momento em que foram recolhidos, os flebotomíneos foram separados em tubo criogênico com capacidade de 3,5 ml, resistente a baixas temperaturas e autoclavagem e encaminhados ao Laboratório de Entomologia do LACEN/GO. Os espécimes capturados foram mortos por clorofórmio e acondicionados em tubos contendo álcool a 70%. Posteriormente, foram realizada uma técnica de diafanização e montados com berlese, entre lâmina e lamínula, para identificação da espécie<sup>11</sup>. Após a identificação taxonômica<sup>12,13</sup>, os flebotomíneos foram acondicionados em caixas entomológicas<sup>11</sup>.

Os dados foram analisados e organizados em gráficos no programa Excel, 2010.

Aspectos éticos: O projeto referente a este trabalho foi requerido ao Setor de Vigilância em Saúde de Pirenópolis e ao Secretário Estadual de Saúde de Goiás As devidas autorizações para realização do projeto foram obtidas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O município de Pirenópolis, localizado na região leste do estado de Goiás, é uma cidade turística com



diversos atrativos naturais, como cachoeiras, reservas ecológicas, parques e mirantes, além de ser tombada como patrimônio nacional devido à sua importância histórica, religiosa e cultural, recebendo vários eventos nacionais e internacionais. Apresenta-se em ampla expansão urbana, com derrubada das matas para novos loteamentos. Na zona rural bem próximo a cidade há extração de pedras, proporcionando um ambiente favorável à proliferação de algumas espécies de flebotomíneos.

A Leishmaniose Visceral (LV) está em expansão geográfica em várias áreas do país, especialmente no meio urbano, possui escassos recursos terapêuticos, além da elevada letalidade quando não tratada corretamente e em tempo adequado <sup>14</sup>. Durante as análises dos dados obtidos para este estudo notou-se um aumento considerável de casos notificados da doença, ocorrendo um caso por ano entre (2007 a 2009). Destacando maior incidência no ano de 2010 (dados não mostrados).

A Leishmaniose Visceral é uma enfermidade infecciosa generalizada, crônica grave, potencialmente fatal para o homem quando não realizado o tratamento adequado. No Brasil, é conhecida como calazar e outras denominações, sendo uma doença de notificação compulsória <sup>15</sup>. De acordo com o estudo realizado Tamayo <sup>16</sup> afirma-se que a doença é mais frequente em crianças menores de dez anos, devido a maior suscetibilidade explicada pelo estado de relativa imaturidade imunológica celular agravada pela desnutrição, tão comum nas áreas endêmicas, além de uma maior exposição ao vetor no peridomicílio. Já o envolvimento do adulto, tem repercussão significativa na epidemiologia da Leishmaniose Visceral, pelas formas oligossintomáticas ou assintomáticas, além das formas com expressão clínica.

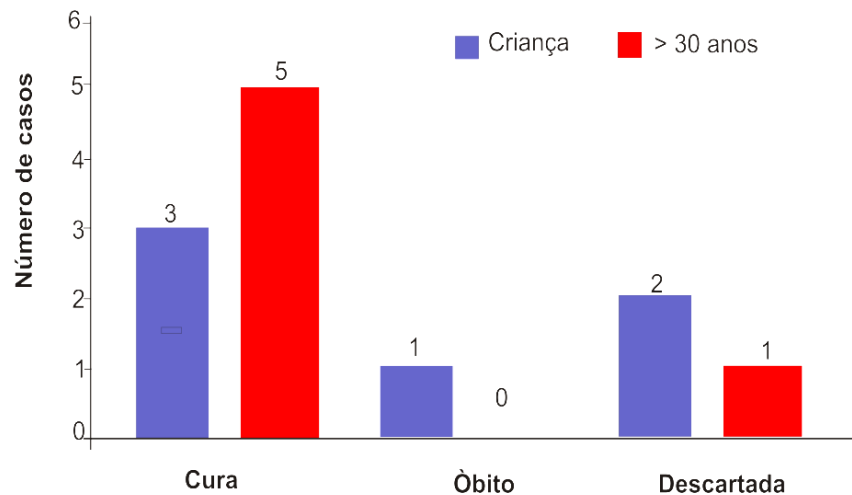
## **Números de casos humanos notificados conforme sexo**

Dos dezessete casos humanos notificados na SMS/Pirenópolis, entre o período 2005 a 2010, sete (41%) foram do sexo masculino e 10 (59%) do sexo feminino. Uma das hipóteses para explicar a presença destes casos de leishmaniose é devido ao fato que da transmissão ocorre no ambiente doméstico associado ao cão. O período de maior atividade do flebotomíneos é noturno onde a família encontra-se reunida.

No estudo epidemiológico em zonas urbanas, os cães são identificados como principais reservatórios domésticos de Leishmaniose Visceral, sendo a vigilância canina um dos eixos para o controle da doença <sup>17</sup>. Mesmo animais sem sinais clínicos, podem estar infectados e serem fontes de infecção para os flebotomíneos<sup>18</sup>. Estudos de identificação e dispersão espacial e temporal das populações de flebotomíneos sejam em nível nacional, estadual ou municipal, são fundamentais para demarcar áreas vulneráveis ou propícias à transmissão da leishmaniose e para uma melhor compreensão da epidemiologia das outras doenças <sup>19</sup>.

## **Notificações de casos de leishmaniose segundo a faixa etária**

Ao analisar as notificações compulsórias verificou-se que ocorreram seis notificações para crianças, sendo dois descartados, três curas e um óbito. Para pessoas acima de 30 anos foram também seis notificações, sendo um descartado e cinco curas (Figura 1). Em área endêmica, uma pequena proporção de indivíduos, geralmente crianças, pode apresentar um quadro clínico discreto, de curta duração, aproximadamente 15 dias, que frequentemente evolui para cura espontânea (forma oligossintomática) <sup>20</sup>.



**Figura 1:** Notificação de casos de leishmanioses viscerais no município de Pirenópolis, segundo a faixa etária.

### Casos humanos notificados zona rural x urbana

Segundo Forattini <sup>21</sup>, os flebotomíneos se adaptam bem em abrigos úmidos e escuros, saindo destes, em geral, em condições de alta umidade e temperaturas moderadas. A maioria das espécies é associada a florestas de vários tipos ou vive em cavernas e cavidades entre pedras, em descampados são encontrados ao pé de serras ou em locais que possuam vegetação, umidade e pouco vento.

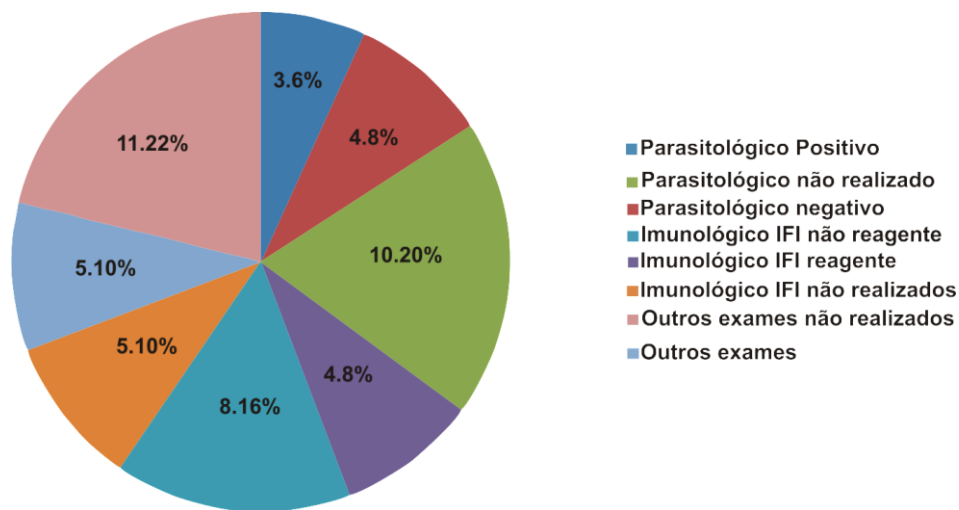
De acordo com os dados fornecidos foi obtido um maior número de casos humanos na zona urbana (70,59%), do que na zona rural (29,41%) devido às características ambientais do município. Várias espécies podem invadir domicílios e anexos.

Os flebotomíneos estão dispersos em quase todos os habitats no mundo, com predomínio em áreas neotropicais. Eles sobrevivem em regiões onde a temperatura média varia de 16°C a 44°C, em altitudes que vão desde o nível do mar até 1500 metros acima<sup>19</sup>. A localização dos insetos e a hematofagia das diferentes espécies nos vários horários tem grande importância epidemiológica, pela possibilidade de contato com o homem e outros reservatórios silvestres e domiciliares de parasitos <sup>21</sup>.

### Métodos e diagnósticos

Os casos humanos notificados no município foram analisados conforme preconiza o Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral, utilizando os diagnósticos clínicos com as devidas características: Febre, hepatoesplenomegalia; E exames laboratoriais: Testes Imunoenzimático (ELISA), Imunofluorescência Indireta (IFI) e outros exames complementares. Nos casos citados foram realizados, parasitológicos onde 3,6% foram positivos e 4,8% foram negativos, testes imunológicos positivos 4,8% e negativos de 8,16%. Com um percentual de 10,20% de parasitológicos não realizados, imunológicos 5,10% e outros 11,22% não realizaram nenhum tipo de exame (Figura 2).

Por ser uma doença de notificação compulsória e com características clínicas de evolução grave, o diagnóstico deve ser feito de forma precisa e o mais precocemente possível <sup>20</sup>.

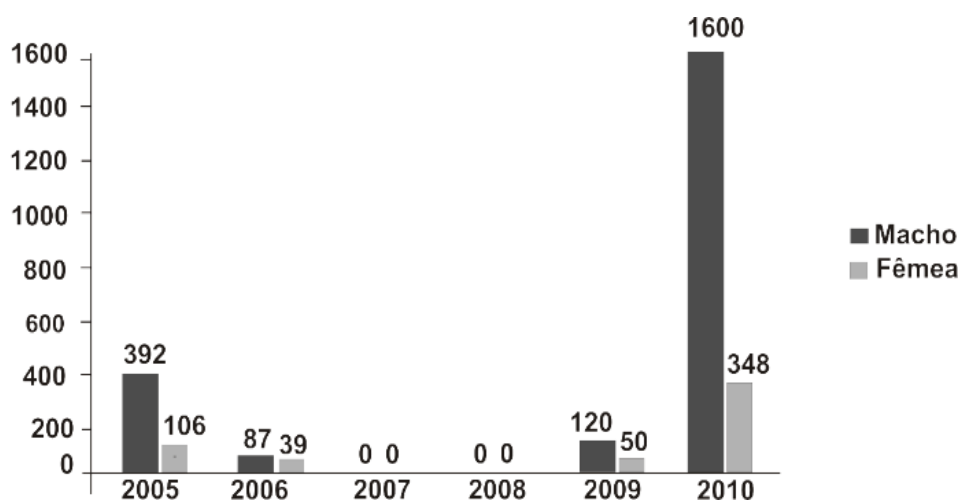


**Figura 2:** Métodos utilizados para realização dos exames.

### Quantidades de vetores capturados por ano.

Com os dados fornecidos pelo Laboratório LACEN, verificou-se que ocorreram mais capturas de flebotômíneos machos do que fêmeas, devido à luminosidade das armadilhas do tipo CDC, Barretto<sup>22</sup> comenta que a utilização de armadilhas com fonte de atração luminosa tem maior eficácia na obtenção de machos, mas dependendo da espécie, tipo de ambiente

pode-se observar a predominância de fêmeas sobre machos nestas capturas. No ano de 2010 foi capturado uma quantidade maior de *Lutzomyia longipalpi* e conseqüentemente neste ano ocorreu um maior número de casos humanos notificados no município (Figura 3).



**Figura 3:** Dados referentes à quantidade de vetores (Macho/Fêmea) capturados em peridomicílio e intradomicílio.

### Percentual do vetor zona rural x urbana

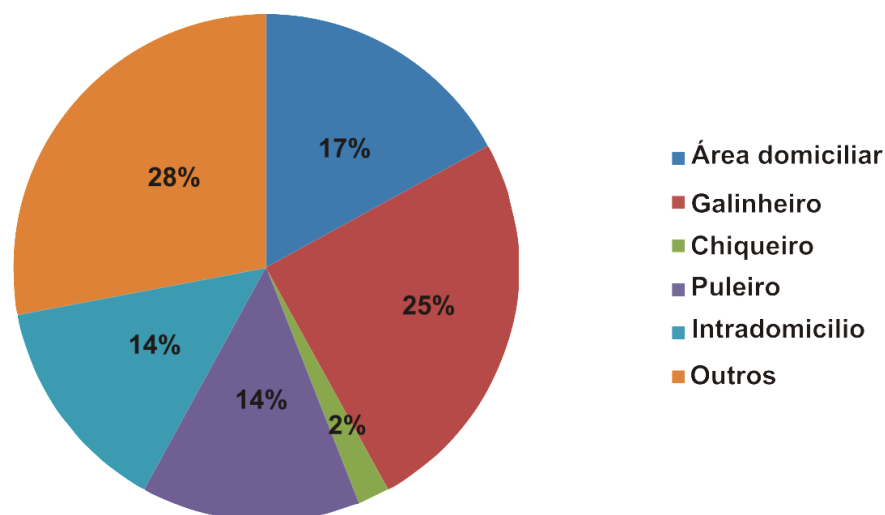
De acordo com os dados analisados é possível observar que a maioria dos vetores encontrados 88% procedia de localidades situadas na zona urbana e menos de doze por cento 12% na zona rural. Esses dados apontam a necessidade de constante conscientização da população do município Pirenópolis, sobre o potencial de proliferação da LV,

### Locais de capturas dos vetores

As localidades onde foram detectados os flebotomíneos caracterizam-se por locais estratégicos de áreas endêmicas. Como: Abrigo de animais (galinheiros, chiqueiro, puleiros, canis), proximidade com reservatórios de água (açudes), ocorrendo assim, inúmeros casos acometendo crianças e adultos de ambos os sexos. Ao final da década de 80, verificou-se a adaptação deste vetor aos ambientes urbanos, em

associada a fatores como residir em áreas de ocupação próximas a resquícios de floresta primitiva, áreas de desmatamento, etc. Faz-se necessária ação direta por parte dos órgãos competentes, descentralizando a vigilância epidemiológica, passando a atuar no próprio município, o que, provavelmente, auxiliará no controle da LV, implicando na melhoria da saúde da população <sup>23</sup>.

periferias de grandes centros, podendo ser encontrados no peridomicílio, em galinheiros, chiqueiros, canil, paiol, entre outros ambientes e também no intradomicílio <sup>24,25</sup>. De acordo com a figura 4, o local onde obteve maior índice de captura dos vetores foram nos galinheiros com 25% e nas áreas domiciliares com 17% de flebotomíneos *Lutzomyia longipalpis*. E menor índice de notificação de captura de vetores foi no chiqueiro onde se obteve 2% de flebotomíneos. Deste modo destacamos os galinheiros onde a maioria ficava próximo das residências ocorrendo a um grande risco de transmissão para as pessoas.



**Figura 7:** Locais estratégicos de instalações das armadilhas para capturas dos vetores.

## Perfil entomológico e casos notificados

Conforme exposto abaixo na tabela 1, verifica-se nas variáveis os fatores contribuintes para a delimitação do perfil entomológico e os casos notificados, sendo:

Nos vetores 80,2% é o número de machos comparados a 19,8% das fêmeas, logo por região 86,1% são de zona urbana, contra 13,9% da zona rural, verificou-se também a que nos pontos estratégicos o galinheiro tem o maior percentual, 25,4%, seguido da área da residência com 16,7%, no puleiro com 13,6% e finalmente o chiqueiro com 1,7%.

Nos casos humanos verificou-se um maior percentual de casos femininos, 58,8% e masculinos 41,2%. No que difere a zona urbana seu índice foi de 70,6% contra 29,4% da zona rural. Dentre os meios de diagnóstico realizados obteve um percentual de 6% de parasitológicos positivos contra 8% de parasitológicos negativos e com 20% de parasitológicos não realizados, seguido de testes imunológico IFI reagente 8% contra 16% imunológico IFI não reagente e com 10% de imunológico IFI não realizado. Dentre outros tipos de exames para avaliar o grau da doença obteve 22% de exames não realizados contra 10% de outros exames realizados. Com relação à faixa etária obtivemos o percentual de 50% para crianças e adultos > 30 anos.

Com a evolução dos casos em crianças e adultos obtivemos um resultado de 50% de crianças com cura 16,7% evoluíram para óbito e foram descartadas 33,3%. Nos adultos observou-se uma evolução de 83,3% para cura, com nenhum óbito e foram descartadas 16,7% (Tabela-1).

Tabela 1. Perfil entomológico e casos notificados

| VARIÁVEIS | Número | % |
|-----------|--------|---|
|-----------|--------|---|

| Vetores                        |       |      |
|--------------------------------|-------|------|
| Machos                         | 2.199 | 80,2 |
| Fêmeas                         | 543   | 19,8 |
| Região                         |       |      |
| Zona Urbana                    | 279   | 86,1 |
| Zona Rural                     | 45    | 13,9 |
| Pontos estratégicos            |       |      |
| Área                           | 81    | 16,7 |
| Galinhheiro                    | 123   | 25,4 |
| Chiqueiro                      | 8     | 1,7  |
| Puleiro                        | 66    | 13,6 |
| Intradomicílio <sup>a</sup>    | 70    | 14,4 |
| Outros <sup>b</sup>            | 137   | 28,2 |
| Casos humanos                  |       |      |
| Masculino                      | 7     | 41,2 |
| Feminino                       | 10    | 58,8 |
| Notificação por zona           |       |      |
| Zona Urbana                    | 12    | 70,6 |
| Zona Rural                     | 5     | 29,4 |
| Exames realizados              |       |      |
| Parasitológico positivos       | 3     | 6,0  |
| Parasitológico Negativos       | 4     | 8,0  |
| Parasitológico não realizados  | 10    | 20,0 |
| Imunológico IFI reagente       | 4     | 8,0  |
| Imunológico IFI não reagente   | 8     | 16,0 |
| Imunológico IFI não realizados | 5     | 10,0 |
| Outros exames realizados       | 5     | 10,0 |
| Outros exames não realizados   | 11    | 22,0 |
| Idade                          |       |      |
| Crianças                       | 6     | 50,0 |

|                           |   |      |
|---------------------------|---|------|
| > 30                      | 6 | 50,0 |
| <b>Evolução dos casos</b> |   |      |
| <b>crianças</b>           |   |      |
| <b>Curas</b>              | 3 | 50,0 |
| <b>Óbito</b>              | 1 | 16,7 |
| <b>Descartadas</b>        | 2 | 33,3 |
| <b>Evolução dos casos</b> |   |      |
| <b>adultos</b>            |   |      |
| <b>Cura</b>               | 5 | 83,3 |
| <b>Óbitos</b>             | 0 | 0,00 |
| <b>Descartadas</b>        | 1 | 16,7 |

A= dentro da casa; B= locais favoráveis para instalação das armadilhas-CDC;

## CONCLUSÃO

Na cidade de Pirenópolis entre o ano de 2005 a 2010, observou-se um considerável número de casos de Leishmaniose Visceral, ocorrendo neste período registros constantes da parasitose. O ano de 2010 apresentou maior número de vetores capturados devido ao maior número de casos notificados no município. Fica demonstrado neste estudo uma quantidade significativa *L. longipalpis* no peridomicílio o que se justifica pela presença abundante de animais domésticos, especialmente aves, que apesar de serem refratárias para as Leishmanioses participam como fonte alimentar e produtora de matéria orgânica, auxiliando na formação dos criadouros das larvas.

Também foi observado que a transmissão ocorreu no ambiente intra ou peridomiciliar e que a evolução do caso ao óbito da criança pode estar relacionada com a baixa imunidade e/ou a alta toxicidade das drogas utilizadas no tratamento.

Constatou-se ainda a existência de focos da doença em bairros que possuem condições favoráveis a proliferação dos vetores e presença de animais domésticos, especialmente de cães, que são apontados como os principais hospedeiros acidentais de

Leishmania. Nem sempre estes animais apresentam um quadro clínico clássico, e mesmo alguns quando em algum tipo de tratamento podem mascarar os resultados.

Como medida de promoção e prevenção da saúde os responsáveis desta área devem trabalhar a educação em saúde, com atenção ao manejo ambiental, junto com outros parceiros do poder público (Secretarias de Educação, Turismo, Meio Ambiente, Obras Públicas, Coleta de Lixo, Assistência Social, Ministério Público, Câmara Municipal) e privados, comunidade em geral (igrejas, clubes de serviços, sindicatos, empresas, etc). Deve ser estabelecido um plano diretor e código de postura atuante resultando em benefícios à população. Os abrigos dos animais devem ser afastados das residências para diminuir ou eliminar a proliferação do vetor.

A principal espécie de flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* foi encontrada no município e o agente etiológico envolvido na transmissão da LV que é *Leishmania (Leishmania) chagasi*.

## REFERÊNCIAS

- SILVA, K. SANTOS, D. COELHO, N. SILVA, D. OKAMOTO, A. GAELTI-JARDIM, E. Vacinas Contra Leishmaniose: Uma Revisão. *Arch Health Invest*, 2013.
- SILVA, F. CASTRO, R. **Estudo epidemiológico da Leishmaniose no município de Pirenópolis – Goiás – Brasil, nos anos de 2005 a 2010**. Universidade estadual de Goiás unidade universitária de ciências exatas e tecnológicas, 2011.
- GALATI, E. A. B. RANGEL, E. F. LAISON, R. **Flebotomíneos do Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz. Ano. 2003.
- BRASIL. **Manual de vigilância e Controle da leishmaniose visceral**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 1. ed. Brasília-DF: MS, 2003.
- FUNASA. Fundação Nacional de Saúde. **Leishmaniose visceral no Brasil: situação atual, principais aspectos epidemiológicos, clínicos e medidas de controle**. Boletim Eletrônico Epidemiológico. Ano. 02, 2002.



6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Second who report on neglected tropical**. p.67, 2013.
7. Serie de repports techniques. Geneve: OMS.
8. SILVA, I. BEZERRA, W. MACIEL, I. SILVA, H. LIMA, C. CONTUÁRIA, P. RAMOS, O. RIBEIRO, J. SANTOS, A. **Diversidade e frequência da fauna Flebotomínea (diptera: psychodidae) em Áreas com transmissão de leishmaniose, no Estado de goiás**. *Revista de Patologia Tropical*, v. 33, 2002.
9. BASTOS, T. **Estudos introdutórios sobre flebotomíneos**. Universidade Federal de Goiás, escola de Veterinária e Zootecnia. 2012.
10. GONTIJO, C. MELO, M. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Bras Epidemiol**, v.7, 2004.
11. MARTINS, F. et al. Diversidade e frequência da fauna *Flebotomínea (diptera: psychodidae)* em Áreas com transmissão de leishmaniose, no Estado de goiás. **Revista de Patologia Tropical**, v. 33, 2002.
12. YOUNG, D. G.; DUNCAN, M. A. **Guide to the identification and geographic distribution of *lutzomyia* sand flies in mexico, the west indies, central and soutil america (diptera:psychodidae)**.Memoirs of the american entomologica institute number 54, 1994.
13. FOGANHOLI, J. **Importância da Leishmaniose na saúde pública**. Revista Científica Eletrônica de medicina veterinária. Ano IX, 2011.
14. WERNECK GL. **Geographic spread of visceral leishmaniasis in Brazil**. Caderno de Saúde Pública.v.26, n.4, p.644-645, 2010.
15. MELO, M.N. **LEISHMANIOSE visceral no Brasil: desafios e perspectivas**. XIII Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária & I Simpósio Latino-Americano de Ricketisioses, Ouro Preto, MG, 2004.
16. Carranza-Tamayo CO, Carvalho MSL, Bredt A, Bofil MIR, Rodrigues RMB, Silva AD, et al. **Autochthonous visceral leishmaniasis in Brasília, Federal District, Brazil**. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43:396-399.
17. ANDRADE, A. R. O.; DORVA, M. E. M. C.; ANDRADE, S. M. O.; MARQUES, A.; SILVA, B. A. K.; ANDREOTTI, R. **Phlebotominefauna in the PontaPorã city: epidemiologicalimportance in border line between Brazil and Paraguay**. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, Hong Kong, v. 2, n. 5, p. 362–366, 2012.
18. PRADO, P. F.; ROCHA, M. F.; SOUSA, J. F.; CALDEIRA, D. I.; PAZ, G. F.; DIAS, E. S. **Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Montes Claros, State of Minas Gerais, Brazil, between 2007 and 2009**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 44, n. 5, p. 561-566 ,2011.
19. COLACICCO-MAYHUGH, M. G.; MASUOKA, P. M.; GRIECO, J. P. **Ecological niche model of *Phlebotomus alexandri* and *P. papatasi* (Diptera: Psychodidae) in the Middle East**. *International Journal of Health Geographics*, London, v. 9, n. 2, p.1-9, 2010.
20. FORATTINI, O P. et al. — **Nota sobre leishmaniose tegumentar no litoral sul do Estado de São Paulo, Brasil**. *Rev. Saúde públ*, S Paulo, 7:447-52, 1973.
21. Barretto M.P. 1943. **Observações sobre a biologia, em condições naturais, dos flebótomos do estado de São Paulo (Diptera, Psychodidae)** São Paulo. Tipografia Rossolito,162.
23. COSTA FILHO, A.V.; LUCAS, I. C.; SAMPAIO, R. N. **Comparative study between oral miltefosine and parenteral N-metil glucamine antimoniate for the treatment of experimental leishmaniasis caused *Leishmania (leishmania) amazonensis***. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 41, n. 4, p. 424-427, 2008.





## ESTRATÉGIAS DE BIOLOGIA MOLECULAR APLICADAS AO DIAGNÓSTICO DA CANDIDÍASE.

MOLECULAR BIOLOGY STRATEGIES APPLIED TO THE DIAGNOSIS OF CANDIDÍASE.

**Elaine Barbosa de Souza<sup>1</sup>; Andrielle Andreia Gonçalves da Silva Duarte<sup>1</sup>; Juliana Santana de Curcio<sup>2</sup>; Benedito Rodrigues da Silva Neto<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>. Faculdade Padrão de Goiânia, Goiás, Brasil; <sup>2</sup>. Pós-graduação em Patologia Molecular – Universidade de Brasília, UnB. <sup>3</sup>. Faculdade Padrão de Goiânia, Goiás, Brasil – Email: neto@doctor.com

**RESUMO:** A candidíase é uma micose causada por levedura do gênero *Cândida*, classificada como uma micose oportunista têm-se destacado entre os fungos pela sua frequência e relevância clínica nas infecções invasivas, sendo considerada um dos principais agentes causadores de infecções sistêmicas e oportunista. A identificação do gênero *Candida* é baseada em técnicas laboratoriais básicas, sendo possível a utilização de novos métodos para identificação do gênero. A principal metodologia utilizada para a identificação do gênero *Candida* tem-se baseado em técnicas laboratoriais convencionais, como microscopia ótica com KOH e coloração de GRAM permitindo a identificação das leveduras. Dentre as técnicas moleculares, a Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR), provavelmente, constitui o maior avanço na área do diagnóstico de doenças infecciosas. A PCR é um método *in vitro* rápido e versátil para a amplificação de sequências DNA definidas. Comparada com a metodologia clássica de diagnóstico apresenta um custo mais elevado. Métodos novos baseados na técnica de PCR vêm sendo utilizados para a identificação do gênero *Candida* e têm apresentado resultados bastante promissores.

**Palavras-chave:** *Candida* spp., Biologia Molecular, Micoses, PCR.

**ABSTRACT:** The candidiasis is a yeast of the genre *Candida*. Classified as an opportunistic mycosis, it has detached between the fungus from your frequency and clinical relevance of invasive infections, being considered one of the main agents causing systemic and opportunistic infections. The identification of *candida* genre is based on laboratories techniques, being possible the use of new methods to identify the genre. The methodology used for the *Candida* genre identification is based in conventional laboratories techniques, as optical microscopy with KOH and of GRAM coloration allows the identification of the yeast. Among the molecular techniques, the Reaction Chain Polymerase (PCR), probably, constitutes the largest advancement in the area of diagnosis of infectious disease. The PCR is a method *in vitro* and versatile for an amplification of defined DNA sequences. Compared with the classic methodology of diagnosis, shows a higher cost. New methods based on the PCR techniques comes being used for the *Candida* genre identification and it has submitted a lot of promising results.

**Keywords:** *Candida* spp, Molecular biology; Mycoses, PCR.

### INTRODUÇÃO

O estudo dos microrganismos na microbiologia preocupa-se com a forma, estrutura, reprodução, fisiologia, metabolismo e a identificação dos microrganismos. Assim a microbiologia envolve o estudo de organismos procariotos (bactérias, archaeas), eucariotos inferiores (algas, protozoários e fungos)<sup>1</sup>.

Os microrganismos podem ser encontrados em todos os ecossistemas e em associação com todos os organismos multicelulares. Eles habitam o corpo humano de indivíduos hígidos aos bilhões como passageiros benignos e até como participantes de

funções corporais, por exemplo, as bactérias têm uma função na degradação do conteúdo intestinal <sup>2</sup>.

No estudo dos fungos a micologia classifica organismos que contem núcleos verdadeiros (são eucariontes), não contem clorofila e absorvem todos os nutrientes do ambiente, em especial de matéria orgânica degradada. São observados de duas maneiras: microscópica e macroscopicamente (neste último caso, como colônia em placa de ágar) <sup>3</sup>. A Micologia desdobrou-se em múltiplas especialidades com reflexos em vários ramos da indústria, envolvendo produtos químicos e farmacêuticos, comestíveis, laticínios, bebidas alcoólicas de todos os tipos, devido, em grande parte, às propriedades fermentativas das leveduras <sup>4</sup>.

Estes microrganismos são eucariotos, organismos cujas células possuem um núcleo definido, que contém o material genético da célula (DNA), circundado por um envelope especial chamado de membrana nuclear. Os organismos do Reino dos Fungos podem ser unicelulares ou multicelulares. Os fungos verdadeiros possuem a parede das células composta principalmente por sua substância chamada de quitina <sup>5</sup>.

Os fungos são ubíquos, encontram-se em vegetais, em animais, no homem, em detritos e em abundância no solo, participando ativamente dos ciclos dos elementos da natureza a dispersão dos fungos na natureza é feita por várias vias: animais, no homem, insetos, água e principalmente, pelo ar atmosférico, através dos ventos <sup>6</sup>.

As micoses são doenças produzidas por fungos, podendo ser superficiais ou profundas. Nas superficiais, a pele, unhas e cabelos são agredidos, dando origem a enfermidades conhecidas como dermatofitose, pitíriase versicolor, candidíase cutânea e outras. Nas micoses profundas são os órgãos internos

que são atingidos primordialmente. Os fungos causadores de micoses são organismos encontrados no ambiente em que vivemos. Pessoas, animais, roupas contaminadas e a superfície terrestre são locais onde podemos encontrá-los. No organismo humano os fungos responsáveis pelas micoses superficiais dão preferência a locais úmidos e quentes, como por exemplo, os espaços interdigitais, genitália, unhas, dobras mamárias e axilares. Nestas regiões eles encontram condições propícias para o seu desenvolvimento. Entretanto, há necessidade de outros fatores interagirem para desenvolver a infecção <sup>7</sup>.

A candidíase ou candidose é caracterizada como uma micose oportunista primária ou secundária, endógena ou exógena, reconhecida ainda, por alguns autores, como infecção sexualmente transmissível (IST), causada por leveduras do gênero *Candida*. As lesões podem variar de superficiais a profundas; brandas, agudas ou crônicas; envolvendo diversos sítios, tais como boca, garganta, língua, pele, couro cabeludo, genitálias, dedos, unhas e por vezes órgãos internos. Espécies desse gênero residem como comensais fazendo parte da microbiota normal do trato digestório de 80% dos indivíduos sadios <sup>8</sup>.

As candidemias prevalecem de 10 a 12% entre todas as infecções. Nas candidíases sistêmicas entre 20 a 40% de pacientes possuem câncer e 25% dos pacientes receberam transplantes de medula óssea <sup>9</sup>.

Um estudo retrospectivo descritivo realizado por Batista 2012 foram incluídos os resultados dos exames citopatológicos das mulheres usuárias do sistema único de saúde atendidas nas unidades de atenção básica à saúde (UABS) do município de Goiânia-Goiás que submeteram ao exame citológico do colo do útero, entre março de 2006 e maio de 2008. A prevalência da *Candida* sp. está estritamente ligada

aos níveis de progesterona, estradiol, glicogênio, e alterações do pH vaginal. Estratificando por faixa etária entre os casos positivos, observou-se que no grupo constituído por adolescentes 45,6% de *Candida* sp. foi identificada.

No ano de 2003, Ribeiro realizou um estudo onde foram analisadas 454 fichas laboratoriais de pacientes hospitalizados e submetidos a exames de hemocultura no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG) em Goiânia-Go/Brasil constatou-se a ocorrência em 12 (2,64%) hemoculturas positivas para *Candida* sp. As leveduras de *Candida* sp. constituem o principal fungo envolvido no acometimento de infecções nosocomiais, onde os quadros de fungemia hospitalar apontam *Candida albicans*, como o principal agente.

A biologia molecular através de técnicas específicas demonstra que é possível não apenas identificar precocemente determinadas doenças, mais também determinar indivíduos susceptíveis. As técnicas de biologia molecular vêm sendo usado para a demonstração de fungos encontrados nas micoses há anos. Condições prévias importantes para o uso rotineiro também já foram trabalhadas. Ainda aguarda-se uma validação de tais métodos que convençam depois de estudos clínicos como também a sua fabricação comercial. Porém será considerado nos próximos anos com a introdução de tais métodos, uma vez que eles prometem um enriquecimento importante dos repertórios dos métodos micológicos<sup>10</sup>.

Os fungos têm sido utilizados na biotecnologia há muitos anos *Aspergillus niger*, por exemplo, tem sido usado para produzir ácido cítrico para alimentos e bebidas desde 1914. A levedura *Saccharomyces cerevisiae* é utilizado para fazer pão e vinho. Ela também pode ser usada pela engenharia genética para produzir vários tipos de proteínas, incluindo a vacina

para a hepatite B. *Saccharomyces* sp. e uma outra levedura, *Torulopsis* sp. são utilizados como suplemento proteico para humanos e para o gado. *Trichoderma* sp. é utilizado comercialmente para a produção da enzima celulase, que é aplicada na remoção da parede celular de plantas para a produção de sucos de frutas melhores<sup>5</sup>.

O diagnóstico de Candidíase baseia-se em sinais observados ao exame físico (presença e aspecto das lesões), em dados obtidos através da anamnese do paciente e principalmente através do diagnóstico laboratorial<sup>11</sup>.

Ao exame microscópio, a *Candida* spp. compõe-se de células em levedura, unicelulares com brotamento e filamentos septados. Em ágar-fubá com Tween 80 observam-se células soltas, blastósporos, filamentos, sendo que a *Candida albicans* produz o clamidósporo. Em presença do soro humano ou de cavalo ou de clara de ovo, *Candida albicans* produz turbo germinativo<sup>12</sup>.

Como as manifestações clínicas das infecções provocadas por espécies de *Candida* spp. são diversos, o tipo de amostras retiradas do paciente para o exame laboratorial irá variar desde fluídos corporais até a biópsia cirúrgica. O exame microscópico direto destas amostras para verificar a presença de leveduras proporciona uma rápida evidência para o suporte do diagnóstico clínico presuntivo. Os fluídos corporais tais como urina e o líquor, devem ser centrifugados e o sedimento, examinado. Este processo aumenta a probabilidade de se encontrar as leveduras<sup>13</sup>.

O exame direto consiste nas confecções de lâminas com materiais secos ou duros, como os de pele, ou de unhas, devem ser clareados previamente com potassa, com leve aquecimento. A visualização torna-se mais fácil mantendo-se a lâmina com KOH em câmara úmida durante uma noite. As formas desses materiais são bem variadas e alteradas, os filamentos são grossos

e curtos, muitas vezes confundindo-se com hifas de dermatófito <sup>12</sup>.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi caracterizado por uma revisão bibliográfica sobre o gênero *Candida*, sua classificação, morfologia e epidemiologia. A revisão bibliográfica explorativa e descritiva baseada em fontes como: Bireme, Scielo, Pubmed. Foram agregadas informações obtidas em sites da internet pertencentes à outras organizações que divulgam textos e dados relacionados com o tema abordado no presente estudo.

Todos os artigos de relevância sobre o tema escolhido foram considerados, sendo assim, os artigos selecionados apresentam os seguintes critérios: Artigos que definem e diferenciam os tipos de espécie de *Candida*, artigos sobre os avanços nos diagnósticos com ênfase na Biologia Molecular. Foram utilizados também livros de Micologia e Microbiologia, com o intuito de descrever todas as características morfológicas, assim como do diagnóstico atual em paralelo como as inovações inseridas da área molecular. Os dados foram categorizados de acordo com o ano de publicação, a metodologia usada no artigo e os resultados apresentados que evoluíram técnicas de Biologia Molecular no estudo da candidíase.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo um dos nossos objetivos foi avaliar junto ao Pubmed a quantidade de artigos publicados que envolvam técnicas de Biologia Molecular, observamos que no estado de Goiás há poucos artigos publicados de biotecnologia relacionados à candidíase.

Entre os anos de 2002 a 2015 poucos trabalhos divulgados envolvendo técnicas de Biologia Molecular foram utilizadas, provavelmente o estado tem investido pouco em estudos da Biologia Molecular e a falta de profissionais que atuem na área faz com que a divulgação de artigos seja ainda menor.

A espécie mais observada foi a *Candida albicans* tendo maior resultado na pesquisa com métodos moleculares, pois em quase todos os isolados esta espécie prevaleceu.

No ano de 2006 foram encontrados um maior número de publicações de artigos falando sobre técnicas moleculares utilizadas em pesquisas. Foram observadas que técnicas utilizando Microarrays começaram recentemente a ser publicadas, entretanto o número de estudos que utilizam esta tecnologia pode aumentar rapidamente, pois abordam questões importantes sobre a patogênese, biologia celular, suscetibilidade aos antifúngicos e diagnósticos.

Os resultados referentes às pesquisas destacaram-se a PCR por ser um método *in vitro* rápido e versátil para amplificação de sequências alvo de DNA. Inovando também a PCR em tempo real realiza a quantificação destes ácidos nucleicos de maneira precisa e com maior reprodutibilidade por determinar valores durante a fase exponencial da reação.

No estudo de Costa e colaboradores (2004) os autores fizeram uma avaliação para determinar a concentração inibitória mínima (MICs) utilizando E-test para correlacionar a suscetibilidade de fluconazol e itraconazol com a evolução clínica de pacientes com candidíase vulvovaginal, os resultados mostraram que havia uma correlação positiva entre os resultados dos testes *in vitro* de suscetibilidade com o resultado clínico em infecções por *Candida vaginalis* e que podem ser uma escolha para o tratamento de candidíase vaginal.

Autores consideraram que a formação de hifas foi maior em isolados resistentes a presença de azóis, confirmou-se que a produção de hifas está intimamente relacionada com a susceptibilidade a azóis. Estas drogas podem afetar a morfogênese de *C. albicans* em função da sua susceptibilidade a estes fármacos. Em relação à RAPD-PCR, demonstraram que por meio desta técnica, uma forte correlação entre genótipos e amostras resistentes ao fluconazol pode

ser encontrado<sup>13</sup>. Como observado na tabela 1 foi utilizado um método de avaliação de macrodiluição e microdiluição para testes de suscetibilidade de cepas de *Candida* spp. isoladas da cavidade bucal de pacientes com HIV. Resultados comparativos utilizando o *E-test* pode ser considerado útil para avaliação de sensibilidade e antifúngico em laboratório clínico<sup>14</sup>.

**Tabela 1:** Resumo dos achados em artigos científicos para este trabalho.

| TÍTULO   | ANO/AUTOR       | MÉTODOS   | RESULTADOS  |
|--|-----------------|---|---|
| Identificação molecular e perfis de suscetibilidade de antifúngica de <i>Candida parapsilosis</i> espécies complexas isoladas de coleção de culturas de amostras clínicas. | 2015/Ataídes FS | PCR   | Foi identificada a primeira espécie de <i>Candida parapsilosis</i> no estado de Goiás.  |
| Pimenta <i>Pseudocaryophyllus</i> inibe fatores de virulência e promove alterações metabólicas em levedura de <i>Candida</i>   | 2014/El Assal   | Microdiluição em caldo; XTT; Meio M199; Citometria de fluxo e FUN-1.          | Os resultados indicam que a atividade antifúngica reduzida a expressão de fatores de virulência em levedura através da alteração do metabolismo da levedura o que sugere que o extrato bruto de pimenta <i>pseudocaryophyllus</i> e respectivas frações podem conter novos agentes antifúngicos.                |
| A análise molecular e dimorfismo de <i>Candida albicans</i> azólicos-resistentes e suscetíveis isolados.   | 2011/Costa CR   | RAPD-PCR  | Identificou grupos diferentes e forte correlação entre genótipos e amostras resistentes a fluconazol.   |
| Efeitos de agentes antifúngicos em atividade de seiva de isolados <i>Candida albicans</i> .  | 2010/Costa CR   | Microdiluição em caldo com meio RPMI 1640 e com albumina de soro bovino; PCR. | Detectou a presença de SAP I para SAP 7 genes de todas as <i>Candida albicans</i> suscetíveis ou resistentes isolados, resultados importantes sobre a atividade de proteinase e a presença de genes da família SAP em fluconazol e voriconazol suscetíveis ou resistentes isolados de <i>Candida albicans</i> . |
| Identificação e diferenciação das espécies de <i>Candida</i> de pacientes pediátricos por DNA polimórfico amplificado aleatório.   | 2008/Aragão B   | RAPD-PCR  | RAPD- preciso e rápido para identificar e diferenciar as espécies de <i>Candida</i> . PCR- foi usado para confirmar espécies microbiológicas de <i>Candida</i> .  |
| Aspectos fenotípicos de cepas de <i>Candida albicans</i> orais em crianças com Síndrome de Down  | 2006/Ribeiro    | Microdiluição em caldo  | Todas as cepas de <i>Candida albicans</i> orais produziram proteinase, mas aquelas com atividade fosfolipídicas mostraram maior capacidade enzimática no grupo teste. A suscetibilidade <i>in vitro</i> mostrou que todos os isolados de <i>Candida albicans</i> orais foram sensíveis as drogas utilizadas.    |
| Diferenciação das espécies de <i>Candida</i> obtidos de candidemias nosocomiais utilizando a técnica de RAPD-PCR.  | 2006/Valério HM | RAPD-PCR  | Ferramenta importante para identificar as espécies de <i>Candida</i> .  |



|   |                 |                               |   |
|---|-----------------|-------------------------------|---|
| O uso de tecnologia de Microarray de DNA e de expressão gênica perfis para investigar a patogênese, biologia celular, suscetibilidade aos antifúngicos e diagnóstico de <i>Candida albicans</i> . | 2006/Garaizar J | Microarray                    | A utilização de Microarrays ou chips de DNA técnicas para pesquisa de <i>Candida</i> começou recentemente, mas o número de estudos que utilizam esta tecnologia está a aumentar rapidamente, a fim de abordar questões importantes remanescentes sobre patogênese, biologia celular, suscetibilidade aos antifúngicos e diagnósticos. |
| Correlação dos <i>in vitro</i> e suscetibilidade fluconazol e itraconazol com a evolução clínica de pacientes com candidíase vulvovaginal.  | 2004/Costa M    | MIC                           | Os resultados mostraram que havia uma correlação positiva entre os resultados dos testes <i>in vitro</i> de suscetibilidade com o resultado clínico em infecções por <i>Candida</i> vaginais e que ambas as drogas podem ser uma escolha de candidíase vaginal.   |
| Método de avaliação de Etest e microdiluição para testes de suscetibilidade aos antifúngicos de cepas de <i>Candida</i> spp isoladas da cavidade bucal de pacientes com AIDS.                     | 2002/Silva M    | Macrodiluição e Microdiluição | Os resultados indicaram que o Etest pode ser considerado útil para a avaliação de sensibilidade e antifúngicos em laboratório clínico.  |

Utilizando a técnica de RAPD-PCR Valério e colaboradores<sup>15</sup>, fizeram a diferenciação das espécies de *Candida* spp. obtidos de candidemias nosocomiais destacando-se como uma ferramenta importante para identificação de espécies.

Autores chegaram a resultados por métodos de microdiluição em caldo XTT, meio M199, citometria de fluxo e FUN-1 indicando que a atividade antifúngica reduz a expressão de fatores de virulência em levedura através da alteração do metabolismo da levedura o que sugere que o extrato bruto de pimenta *Pseudocaryophyllus* e suas respectivas frações podem conter novos agentes antifúngicos, mostrando que o método XTT que não emprega métodos de biologia molecular, mais junto com outros testes foram de grande eficácia<sup>16</sup>.

Identificando a primeira espécie de *Candida parapsilosis* no estado de Goiás autores utilizaram a Biologia Molecular por método de PCR para amplificação do gene. Além disso, foi avaliada a suscetibilidade aos antifúngicos itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol e anfotericina B<sup>17</sup>.

Observa-se que os testes de Biologia Molecular são eficazes para avaliar novos agentes antifúngicos, por isso é considerada uma ferramenta muito promissora.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A candidíase é uma doença de saúde pública incluída também como uma IST, causada por leveduras do gênero *Candida*. Técnicas convencionais e biotecnológicas são utilizadas para identificação de várias espécies de *Candida* spp. Dentre as técnicas da Biologia Molecular a PCR vem se destacando por ser um método executado *in vitro*, se tornando uma técnica rápida e versátil.

Entre outras a Genômica e Proteômica também não são menos importantes, pois esclarecem as interações hospedeiro e patógeno, permitindo novas criações de drogas e terapias.

Em uma criteriosa análise de dados publicados no banco *Pubmed* referentes ao estado de Goiás há alguns artigos de biotecnologias publicados, dando ênfase a técnicas de biologia molecular destacando os métodos de PCR e PCR em tempo real como ferramenta importante para identificação de espécies de *Candida* spp.



## REFERÊNCIAS

1. Micologia Médica à luz de autores contemporâneos. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2004.
2. HARVEY, Richard A. Microbiologia ilustrada. 2ªed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
3. KERN, MARTHA E. Micologia médica: texto & atlas. 2ªed. São Paulo: Premier, 1999.
5. TORTORA, GERARD J. Microbiologia. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
6. TRABULSI, LUIS RACHID. Microbiologia. 4ªed. São Paulo: Atheneu, 2004.
7. SOMENZI, C.C et al RIBEIRO, T.S.; Características particulares da micologia clínica e o diagnóstico laboratorial de micoses superficiais. São Paulo, 2006.
9. TRABULSI, LUIS RACHID. Microbiologia. 5ªed. São Paulo: Atheneu, 2008.
10. JEHN, U. Micologia clínica: guia para a prática interdisciplinar. São Paulo: Roca, 2000.
11. COSTA, K.R.C.; CANDIDO, R.C.; Diagnóstico laboratorial de Candidíase oral. **NewsLab**, 2007.
12. MINAMI, PAULO S. Micologia: métodos laboratoriais de diagnósticos das micoses. Barueri: Manole, 2003.
13. COSTA, M.; PASSOS, X.S.; Epidemiologia e etiologia das dermatofitoses em Goiânia-GO, Brasil. 2012.
14. MINAMI, PAULO S. Micologia: métodos laboratoriais de diagnósticos das micoses. Barueri: Manole, 2003.
15. Valério HM, Weikert-Oliveira Rde C, Resende MA. Differentiation of Candida species obtained from nosocomial candidemia using RAPD-PCR technique. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2006 Mar-Apr;39(2):174-8. Epub 2006 May 5.
16. VOSS A, KLUYTMANS JA, KOELEMAN JG, SPANJAARD L, VANDENBROUCKE-GRAULS CM, VERBRUGH HA, VOS MC, WEERSINK AY, HOOBKAMP-KORSTANJE JA, MEIS JF. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. 1996.
17. WILKINS, M.R., WILLIAMS, K.,L, APPEL, R.D.AND HOCHSTRASSER, D. Proteome research: new frontiers in functional genomics. Springer-Verlag, Germany. 1997.



# INOVAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS E MÉTODOS DE ENGENHARIA GENÉTICA USADAS NO CONTROLE DOS CASOS DE DENGUE NO BRASIL.

BIOTECHNOLOGICAL INNOVATIONS AND GENETIC ENGINEERING METHODS USED IN THE CONTROL OF CASES OF DENGUE IN BRAZIL.

**Edson Souza dos Santos<sup>1</sup>; Marcos Humberto Souza Silva<sup>1</sup>;  
Rafael Mendes Limeira<sup>1</sup>; Juliana Santana de Curcio<sup>2</sup>;  
Benedito Rodrigues da Silva Neto<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>. Faculdade Padrão de Goiânia, Goiás, Brasil; <sup>2</sup>. Pós-graduação em Patologia Molecular – Universidade de Brasília, UnB. <sup>3</sup>. Faculdade Padrão de Goiânia, Goiás, Brasil – Email: neto@doctor.com.

**RESUMO:** A dengue é uma doença causada através da picada dos mosquitos do gênero *Aedes*, infectados com o DENV1, DENV2, DENV3 ou DENV4, os dois primeiros isolados no Brasil a partir de 1986, o DENV3 em 2001 e o DENV4 em 2010. Além da dengue, o *Aedes aegypti* é vetor do vírus da febre amarela, Chikungunya e Zika, e outras enfermidades. O presente trabalho foi realizado através do estudo de artigos, com o objetivo de trazer informações, dados científicos referentes às inovações biotecnológicas relacionadas à dengue. O estudo mostra além do avanço tecnológico, dados epidemiológicos e pesquisas que obtiveram resultados satisfatórios no âmbito de controle e tratamento da doença. Dentre os métodos e as técnicas encontradas nos estudos analisados, estão a bioinformática e técnicas de proteômica e genômica, todas ainda não utilizadas em grande escala. Entre as técnicas mais promissoras destaca-se a técnica do mosquito estéril. Apesar da inovação, como os programas de prevenção e controle, a dengue é ainda uma doença endêmica que assola o Brasil e que se não for tratada como tal, dificilmente será controlada.

**Palavras-chave:** *Aedes aegypti*, Biotecnologia, Dengue, Engenharia Genética.

**ABSTRACT:** Dengue is a disease caused by the bite of *Aedes* mosquitoes infected with the DENV1, DENV2, DENV3 or DENV4, the first two isolated in Brazil from 1986, DENV3 in 2001 and DENV4 in 2010. The *Aedes aegypti* also is Vector yellow fever virus, Chikungunya and Zika, and other diseases. This work was carried out through the study of articles in order to bring information, scientific data related to technological innovations related to dengue. The study shows beyond technological advances, epidemiological data and research that obtained satisfactory results under control and treatment of disease. Among the methods and techniques found in the studies analyzed, are bioinformatics and techniques of proteomics and genomics, not yet used in large scale, but having as the most promising the technique of the sterile mosquito. Despite the innovation, such as prevention and control programs, the dengue is still an endemic disease that plagues Brazil and that if it is not treated as such, will hardly be controlled.

**Keywords:** *Aedes aegypti*, Biotechnology, Dengue, Genetic Engineering.

## INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose transmitida principalmente pela picada do mosquito *Aedes aegypti*. Pode ser assintomática ou apresentar amplo espectro clínico, variando de doença febril autolimitada até formas graves, que podem evoluir com choque circulatório e óbito<sup>1</sup>.

Calcula-se que em cada dez pessoas infectadas apenas uma ou duas fiquem doentes. Portanto, na hipótese de uma epidemia com 100 mil casos de dengue diagnosticados, existirão cerca de um milhão

de infectados <sup>2</sup>. O período de incubação da doença costuma ser de 4 a 7 dias, embora possa variar de 2 até 15 dias. A infecção pode ser assintomática ou sintomática, e neste caso, variar desde uma enfermidade febril indiferenciada até a dengue hemorrágica/ síndrome de choque da dengue<sup>3</sup>.

O *A. aegypti* é um mosquito de hábito diurno, de coloração preta, com escamas brancas no dorso e patas, adaptado ao ambiente urbano, vive em pequenas coleções de água, originário da África e se disseminando para a Ásia e o continente americano por embarcações que aportaram no Brasil para o tráfico de escravos <sup>4</sup>. Autores afirmam que “desde o século XVIII esse mosquito tem assustado populações com a incidência da dengue e da febre amarela”<sup>5</sup>.

Em Goiás, o vetor introduziu-se em 1987, no sul do estado, apresentando comportamento sinantrópico e antropofílico, o que possibilitou sua expansão geográfica e em 1990, foi descrito pela primeira vez em Goiânia, cinco anos depois 59 municípios registravam epidemias de dengue<sup>6</sup>. Atualmente a cidade de Goiânia, capital do estado, vive a epidemia de dengue, após quatro semanas consecutivas com número de notificações da doença acima do limite preconizado pelo Ministério da Saúde (MS). Medidas de contingência foram anunciadas pela Secretaria Municipal de Saúde (SMS) e até a sétima semana do ano (22/02/2015), 8.939 casos foram notificados. O número de casos já é 67% maior que o registrado no ano passado, que teve 5.328 registros no mesmo período<sup>7</sup>.

O vírus da dengue pertence ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviridae* e apresentam propriedades antigênicas distintas que caracterizam quatro sorotipos denominados: Vírus dengue 1 (DENV 1); vírus dengue 2 (DENV 2); vírus dengue 3 (DENV 3); vírus dengue 4 (DENV 4)<sup>8</sup>. As partículas de DENV são esféricas medindo de 40 a 50 nm em diâmetro e

possuem uma região central eletrodensa de 30nm. O seu capsídeo icosaédrico é circundado por uma bicamada lipídica com pequenas projeções na superfície, com duas ou mais glicoproteínas do envelope (E)<sup>9</sup>. O ciclo de replicação tem início após a entrada dos vírus na célula por endocitose, por meio da interação da proteína viral do envelope com receptores da membrana plasmática. A síntese de proteínas virais específicas está associada ao retículo endoplasmático rugoso e a replicação do RNA está localizada na região perinuclear<sup>10</sup>.

A Biotecnologia, ou os processos biotecnológicos, podem ser definidos como: “A nova biotecnologia”, a utilização de células e moléculas biológicas para a solução de problemas ou produção de produtos ou processos úteis, com potencial industrial em diversas áreas do conhecimento<sup>11</sup>. A proposta de J. D. Watson e F. Crick (1953) de um modelo helicoidal para a molécula de DNA representa, sem dúvida, um marco fundamental na história da biologia molecular. Mas a divisória entre a biotecnologia clássica e a biotecnologia moderna é observada por uma série de experiências realizadas por H. Boyer e S. Cohen que culmina em 1973 com a transferência de um gene de sapo a uma bactéria. A partir desse momento é possível mudar o programa genético de um organismo transferindo-lhe genes de outra espécie, que hoje conhecemos como a engenharia genética<sup>12</sup>.

A tecnologia do DNA recombinante possibilita a obtenção de organismos com características novas ou não encontradas na natureza, permitindo uma nova alternativa para o melhoramento genético de espécies de valor biotecnológico. Desse modo, células de bactérias, leveduras e mesmo eucariontes superiores como plantas podem ser programadas com genes exógenos, abrindo a perspectiva de produção nestes organismos de polipeptídeos de interesse, como o interferon, o hormônio de crescimento, a insulina entre

outros<sup>13</sup>. Um mosquito modificado geneticamente resistente a um patógeno deve, necessariamente, ter em seu genoma uma informação nova que bloqueie a sua infecção pelo patógeno. A maneira mais eficiente de introduzir desse transgene no mosquito é através de elementos de transposição, os transposons<sup>14</sup>.

Uma parceria entre a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), a Universidade de Brasília (UnB) e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) estuda o uso da alface transgênica no diagnóstico do vírus da dengue. A ideia é produzir um *kit* de diagnóstico mais econômico e eficiente, capaz de agilizar a detecção da doença pela rede pública de saúde. Os *kits* de diagnóstico a base de plantas representam um décimo do valor dos convencionais<sup>15</sup>. Para disponibilizar testes que auxiliem o médico na confirmação diagnóstica, o Laboratório Franceschi incorporou um método para auxiliar o diagnóstico da dengue nos cinco primeiros dias a partir do início dos sintomas. Desenvolvido com base na literatura médica e seguindo as orientações do Ministério da Saúde, o exame é um teste rápido que incorpora a detecção do antígeno **NS1** em amostras de sangue, além de pesquisar a positividade para Imunoglobulinas de classe IgG e IgM simultaneamente<sup>16</sup>. Autores afirmam que apesar de existir um avanço significativo no desenvolvimento de uma vacina eficaz, ainda não há imunização ou fármacos antivirais específicos para uso rotineiro. O combate à doença limita-se ao controle do vetor e suporte sintomático aos doentes<sup>17</sup>.

Deste modo, nosso estudo torna-se extremamente relevante devido à importância na apresentação de dados e informações sobre a doença e novos métodos tecnológicos, que auxiliam na prevenção e promovem um diagnóstico rápido e eficiente, determinando um melhor prognóstico e início imediato do tratamento.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi elaborado com dados obtidos através de revisão bibliográfica, por meio de artigos científicos, livros e sites científicos como: *Scielo*, *Pubmed*, *Bireme*, *Medline*, o foco principal da pesquisa foi o uso da biotecnologia no combate ao vetor da dengue, tratamento da doença e pesquisas no segmento, destacando as suas contribuições para redução no número de casos da doença e promovendo o conhecimento sobre o assunto. Foram apresentados dados epidemiológicos sobre a dengue no Brasil, sobretudo no estado de Goiás, analisados os principais métodos biotecnológicos utilizados na redução do número de vetores, consequentemente no número de casos da dengue, onde o foco principal foram os números de casos antes e depois do uso das técnicas de modificação genética.

Após levantamento de dados no banco *PubMed*, foi confeccionada uma tabela com estudos que utilizaram técnicas biotecnológicas para pesquisas com ovos e larvas dos vetores da dengue, com objetivo de prevenção e tratamento da doença.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento de dados junto ao banco *PubMed* foram encontradas algumas técnicas, como bioinformática, transgenia, espectrofotometria de massas, mas principalmente na área de engenharia genética, esta utilizada para clonagem do vírus e modificação do mosquito vetor. Dentre os artigos, dois são focados na construção de clones do vírus da dengue, sendo um realizado no Rio de Janeiro e o outro em Recife, Pernambuco. Os dois artigos assemelham-se por utilizarem plasmídeos inseridos em leveduras, pois é uma técnica mais estável que a utilizada em bactérias, e por ter o seu resultado com êxito conferido através da eletroforese em gel. A



diferença é que, enquanto no Rio de Janeiro o clone foi de um vírus sorotipo 2 de baixa passagem, em Recife foi de um vírus sorotipo 3 utilizando dois plasmídeos<sup>18,19</sup>.

Autores descreveram um projeto onde foi utilizada a técnica do inseto estéril (SIT, do inglês “Sterile Insect Technique”), onde os mosquitos machos da espécie *A. aegypti* foram modificados de forma que ao acasalar com as fêmeas normais da espécie, essas fizeram a postura de ovos com os genes que irão fazer com que os mosquitos na fase adulta não sejam capazes de transportar o vírus da dengue, diminuindo assim os casos da doença. Essa técnica ainda está em testes, principalmente no interior da Bahia, em Juazeiro e os resultados indicam que o número de mosquitos portadores do vírus diminuiu em noventa e cinco por cento, em comparação com um bairro ao lado, onde não foram feitos os testes<sup>20</sup>.

Os avanços relacionados ao genoma, engenharia genética, entre outros, trazem um aumento de informações geradas, como o mapeamento gênico e processamento de imagens que são depositados em banco de dados. Esta demanda ocasionou a produção de ferramentas computacionais, com uma série de softwares para auxiliar, por exemplo, na busca ou na comparação entre sequências de DNA, posições geográficas, informações relacionadas à obtenção e salvamento de dados, denominadas como bioinformática<sup>21</sup>.

Em um estudo foi proposto um sistema de informação geográfica juntamente com processamento de imagens para desenvolver uma técnica de contagem semiautomática utilizando linguagem de programação a partir da avaliação das estruturas dos ovos, comportamentos de acoplamento do *A. aegypti* em áreas endêmicas, extraído de “armadilhas” chamadas ovitrampas, onde as informações foram contidas em um banco de dados,

com a ideia de ser uma alternativa para um certo controle desta enfermidade. O obstáculo encontrado no estudo foi à falta de recursos, pois algumas funções tiveram que ser feitas manualmente, como por exemplo, a contagem dos ovos, além da fragilidade dos sensores e até mesmo o furto desses, porém a simples técnica para captura é eficaz e de baixo custo, o que ajudou na percepção de casos de novas infestações (BRASIL *et al.*, 2015).

Cada vez mais o que se torna extremamente importante é o fato de se estabelecer um diagnóstico precoce e rápido. Após os avanços tecnológicos, juntamente com o grande salto da bioinformática, tornou-se possível à produção de métodos baratos e sensíveis para a identificação dos sorotipos da dengue<sup>21</sup>.

Autores mostraram o desenvolvimento de um biossensor eletroquímico de DNA a nível molecular específicos para DENV3, um método alternativo para a biologia molecular atual, projetado usando softwares e voltametria de pulso diferencial, capaz de detectar uma sequência de ácido nucleico específica, o que exige um grande aparato na imobilização, concentração e calibração de um elemento sobre os eletrodos do sensor, em que qualquer erro de cálculo pode causar interferência nos resultados devido a sua alta sensibilidade<sup>22</sup>. De toda forma este estudo traz uma base muito rica de informação e desenvolvimento para a aplicação de biossensores e sistemas portáteis proporcionando métodos de detecção rápidos e eficazes, o que pode ser fundamental para o rápido tratamento e para a prevenção da doença.

Alguns estudos se focam no tratamento e prevenção da dengue com o uso de medicamentos e plantas. Em outro estudo foi usada a cloroquina para tratamento direto da dengue em macacos, obtendo resultados onde a atividade viral foi reduzida, assim

como os níveis de TGO, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , mostrando eficácia no uso do medicamento<sup>23,24,25</sup>.

Plantas foram utilizadas em pesquisas onde o foco foi à prevenção da dengue, principalmente na atividade larvicida dessas plantas. Nesses estudos foi produzida uma espécie de inseticida, com a *Agave sisalana*, o sisal, e com a *Schinus terebinthifolia*, uma espécie de pimenta. No estudo realizado com o sisal, foi produzido um extrato da planta e utilizado diretamente nas larvas L4 de *A. Aegypti*, e foi verificada uma necrose interna, confirmando a eficácia do extrato. No outro estudo, os frutos e sementes da pimenta foram amassados e seu óleo foi extraído por hidrodestilação. O uso do óleo causou a morte de larvas de *Stegomyia aegypti*, que também é um vetor da dengue, em cerca de 72 horas<sup>24,25</sup>.

Finalmente autores descrevem a produção de uma vacina tetravalente utilizando peptídeos sintéticos e derivados de domínios do envelope do vírus DENV1 e DENV2, foi avaliado o potencial dessa vacina em ratos, onde foi evidenciado que a imunização induziu uma resposta imune humoral com anticorpos de atividade neutralizante baixa<sup>26</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos dados analisados, observou-se que, o uso da engenharia genética e os estudos proteômico e genômico envolvendo o mosquito vetor *A. aegypti*, trouxeram um grande avanço em pesquisas de controle de população, principalmente no uso da Técnica do Mosquito Estéril (SIT), onde o objetivo é romper o ciclo de reprodução do vetor e consequentemente reduzir os números de casos da dengue.

Tendo em vista a descoberta do genoma e a obtenção do código genético, o uso da bioinformática tem sido usado com frequência para interpretação e elucidação de diversos eventos biológicos. Ao decifrar

o código genético de diversas espécies, dentre elas o do mosquito vetor, a bioinformática é utilizada como forma de armazenamento dessas informações em modelos lógico-matemáticos e estatísticos.

Se torna, importante observar que entre as técnicas que vêm sendo desenvolvidas para diagnóstico da dengue, grande parte utiliza métodos de transgenia em plantas para a produção de kits de diagnóstico rápido, onde o foco é a detecção da proteína NS1 e também positividade para imunoglobulinas G e M concomitantemente, no início da infecção, principalmente durante os primeiros 5 dias da doença, pois é o período no qual se torna mais difícil o diagnóstico pela maioria dos métodos utilizados atualmente.

Portanto, mesmo com tantos avanços tecnológicos e científicos, a dengue ainda se classifica como um sério problema de saúde pública, onde a inovação e a educação contínua, como a conscientização da população e medidas para a eliminação do foco do vetor, além das que já são utilizadas, devem caminhar juntas para melhores resultados.

## REFERÊNCIAS

- DIAS, L. B. A.; ALMEIDA, S. C. L.; HAES, T. M.; MOTA, L. M.; RORIZ-FILHO, J. S. Dengue: Transmissão, Aspectos Clínicos, Diagnóstico e Tratamento. Revista Medicina, Ribeirão Preto, v43 p.143-142, 2010.
- VARELLA, D. O Quadro Clínico da Dengue. São Paulo, 2011. Disponível em: <http://drauziovarella.com.br/drauzio/artigos/dengue-2/>.
- SOARES, L. M.; COLLARES, G. B. Informativo Digital: Diagnóstico Laboratorial da Dengue, 2009. Disponível em: [www.labrede.com.br](http://www.labrede.com.br).
- TAVEIRA, L.A.; FONTES, L.R.; NATAL, D. Manual de diretrizes e procedimentos no controle do *Aedes aegypti*. Ribeirão Preto: Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto, 2001.
- DUARTE, J. B.; SOBRINHO, J. C. Estratégia de Divulgação Sobre o Mosquito *Aedes Aegypti*. Centro

Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

6. SOUZA, S. S. de; SILVA, I. G. da; SILVA, H. H. G. da. Associação Entre Incidência de Dengue, Pluviosidade e Densidade Larvária de *Aedes aegypti*, no Estado de Goiás. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Brasília, v43 p.152-155, 2010.

7. LIMA, C. Com Quase 9 Mil Casos, Goiânia vive epidemia: Número Até a Sétima Semana do Ano é 67% Maior que o de 2014. Goiânia, 2015. Disponível em:<http://www.opopular.com.br/editorias/cidades/com-quase-9-mil-casos-goia%C3%A2nia-vive-epidemia-1.791211>.

8. COSTA, C. A.; SANTOS, I. G. C.; BARBOSA, M. G. Detecção e Tipagem de Vírus Dengue em *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) na Cidade de Manaus, Estado do Amazonas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Brasília, v42 p.677-681, 2009.

9. ZHANG, W.; CHIPMAN, P. R.; COVER, J.; JOHNSON, P. R.; ZHANG, Y.; MUKHOPADHYAY, S.; BAKER, T. S.; STRAUSS, J. H.; ROSSMAN, M. G.; KUHN, R. J.; Visualization of membrane protein domains by cryo-electron microscopy of dengue virus. Nat Struct Biol, v10 p.907-912, 2003.

10. ALVAREZ, D. E.; EZCURRA, A. L. D.; FUCITO, S. F.; GAMARNIK, A. V. Role of RNA structures present at the 3'UTR of dengue virus on translation, RNA synthesis, and viral replication. Virology, London, v.339, p. 200-212, 2005.

11. KREUZER, H.; MASSEY, A. Engenharia Genética e Biotecnologia. 2ª ed., Editora Artmed. 2002.

12. MALAJOVICH, M. A. Biotecnologia 2011. Biblioteca Max Feffer do Instituto Tecnológico ORT. Rio de Janeiro, 2012.

13. LIMA, B. D.; A Produção de Insulina Humana Por Engenharia Genética. Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento. v23 p.28-31, 2001.

14. CAPURRO, L. M.; RIBOLLA, P. E. M.; BIANCHI, A. G.; MARRELI, M. T.; CAROCI, A. S.; MAGALHÃES, M.; FEITOSA, F. M.; CHINOCA, J. M.; BURINI, B. Mosquitos Transgênicos. Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento. v22 p. 26-31, 2001.

15. EMBRAPA. Alface Transgênica Pode Ajudar no Diagnóstico da Dengue. Brasília, 2011. Disponível em:<http://memoria.ebc.com.br/agenciabrasil/noticia/2011->

10-10/alface-transgenica-pode-ajudar-no-diagnostico-da-dengue.

17. ABE, A. H. M.; MARQUES, S. M.; COSTA, P. S. S. Dengue em Crianças: Da Notificação ao Óbito. Revista Paulista de Pediatria, São Paulo, v30 p.263-271, 2012.

18. SANTOS, J. J.; CORDEIRO, M.T.; BERLANI, G. R.; MARQUES, E. T.; GIL, L. H. A two-plasmid strategy for engineering a dengue virus type 3 infectious clone from primary Brazilian isolate. 2014.

19. SANTOS, J. J. MAGALHÃES, T.; SILVA, J. V. J.; SILVA, A. N. M.; CORDEIRO, M. T.; GIL, L. H. V. G. Full-length infectious clone of a low passage dengue virus serotype 2 from Brazil.2015.

20. OSSOLA, A. Genetically modified mosquitoes massively reduce of Dengue fever risk. 2015.

21. BRASIL. Boletim Epidemiológico: Monitoramento dos Casos de Dengue e Febre Chikungunya Até a Semana Epidemiológica 15. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Brasília, 2015.

22. OLIVEIRA, N.; SOUZA, E.; FERREIRA, D.; ZANFORLIN, D.; BEZERRA, W.; BORBA, M. A.; ARRUDA, M.; LOPES, K.; NASCIMENTO, G.; MARTINS, D.; CORDEIRO, M.; FILHO, J. L. A Sensitive and Selective Label-Free Electrochemical DNA Biosensor for the Detection of Specific Dengue Virus Serotype 3 Sequences. 2015.

23. FARIAS, K. J.; MACHADO, P. R.; MUNIZ, J. A.; IMBELONE, A. A.; FONSECA, B. A. Antiviral activity of chloroquine against dengue virus type 2 replication in Aotus monkeys. 2015.

24. NUNES, F. C.; LEITE, J. A.; OLIVEIRA, L. H.; SOUSA, P.; A.; MENEZES, M. C.; MORAES, J. P.; MASCARENHAS, S. R.; BRAGA, V. A. The larvicidal activity of Agave sisalana against L4 larvae of *Aedes aegypti* is mediated by internal necrosis and inhibition of nitric oxide production. 2015.

25. PRATTI, D. L. A.; RAMOS, A. C.; SCHERER, R.; CRUZ, Z. M. A.; SILVA, A. G. Mechanistic basis for morphological damage induced by essential oil from Brazilian pepper tree, *Schinus terebinthifolia*, on larvae of *Stegomyia aegypti*, the dengue vector. 2015.

26. ROCHA, R. P.; LIVONESI, M. C.; FUMAGALLI, M. J.; RODRIGUES, N. F.; COSTA, L. C.; SANTOS, M. C.; ROCHA, E. S. O.; KROON, E. G.; MALAQUIAS, L. C.; COELHO, L. F. Evaluation of tetravalent and conserved synthetic peptides vaccines derived from Dengue virus Envelope domain I and II. 2014.

## USO RACIONAL DOS ANTIBACTERIANOS E AS PERSPECTIVAS FUTURAS EM RELAÇÃO À RESISTÊNCIA.

RATIONAL USE OF BACTERIAL AND OUTLOOK ON THE RESISTANCE

**Fabiana Custódio Alves<sup>1</sup>; Francislene Lavôr Batista<sup>2</sup>**

1. Instituto de Ciências da Saúde. Faculdade Alfredo Nasser.

2. Instituto de Ciências da Saúde. Faculdade Alfredo Nasser. Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia. E-mail: francislenelavor@gmail.com.

**RESUMO:** O uso incorreto de antibacterianos pode comprometer o tratamento do paciente e propiciar o surgimento de bactérias multirresistentes. O grande desafio para o farmacêutico é participar de modo ativo da antibioticoterapia, para zelar pelo uso racional. Mas nem sempre o profissional sente-se apto para questionar com o prescritor e sugerir a escolha mais adequada do agente antimicrobiano para determinado tipo de infecção. Segundo Organização Mundial de Saúde (OMS) o uso inadequado dos medicamentos receitados, dispensados e vendidos é de forma inapropriada enquanto a maioria da população mundial carece de acesso a esses fármacos. No Brasil o uso irracional dos medicamentos é fortemente influenciado por questões como automedicação, propaganda e publicidade tendenciosas. Os objetivos deste trabalho são descrever as consequências atuais do uso irracional dos antibacterianos, conceituar as medidas preventivas para evitar o surgimento de novas bactérias super-resistentes e discutir as perspectivas futuras em relação à descoberta de novos medicamentos.

**Palavras-chave:** Educação em saúde. Uso racional. Antibacterianos.

**ABSTRACT:** Misuse of antibiotics can compromise patient care and promote the emergence of multiresistant bacteria. The big challenge for the pharmacist is participate actively on antibiotics to ensure its rational use, but not always the professional has the opportunity to question the prescriber and suggest the most appropriate choice of antimicrobial agent for a particular type of infection. According to the World Health Organization (WHO) the inappropriate use of prescription drugs, dispensed and sold is improperly while the majority of the world population lacks access to these drugs. In Brazil, the irrational use of drugs is strongly influenced by issues such as self-medication, advertising and publicity biased. The objectives of this study are to describe the current consequences of irrational use of antibacterials, conceptualize measures to prevent the emergence of new bacteria over resistance and discuss future prospects relative to the discovery of new drugs.

**Keywords:** Health education. Rational use. Antibacterial.

### INTRODUÇÃO

O uso inadequado de antimicrobianos está associado à escolha incorreta dos fármacos, doses inadequadas, tempo de tratamento. O farmacêutico pode ajudar com ações e medidas que podem ser

aplicadas tanto individual quanto coletivamente, e pode ser capaz de gerar mudanças de comportamentos e atitudes para a melhoria de condições de saúde da população. Estas ações de educação em saúde envolvem a aprendizagem de diferentes aspectos das doenças e integram o campo da promoção da saúde,



levando em consideração os conhecimentos de determinada população, criando vínculos entre sua maneira de pensar e de agir no cotidiano, não apenas em situações de doenças<sup>1</sup>.

Antes de iniciar o tratamento ter o diagnóstico correto bacteriológico, via de administração verificar o agente etiológico com microbiota local, sensibilidade do agente aspecto relacionado ao paciente e o fármaco. O trabalho do farmacêutico extremamente importante para conseguir os resultados satisfatórios quanto à eficácia do tratamento, segurança para o paciente, com ações de racionalizar as prescrições, com foco de melhorar os resultados<sup>2</sup>.

Segundo o Conselho Federal de Farmácia (CFF), um relatório concluído recentemente pela Organização das Nações Unidas (ONU) alerta as autoridades sanitárias do mundo inteiro para o rápido tráfico de drogas lícitas (medicamentos controlados) pelas farmácias virtuais, que têm como principal forma de atuação os sites *e-mails*<sup>3</sup>.

Ainda é importante lembrar que esse tipo de comércio remoto, por fugir à fiscalização e a outros tipos de controle, pode ainda fazer com que produtos falsificados ou com prazo de validade vencido vão parar nas mãos de usuários pouco cautelosos<sup>3</sup>.

O objetivo deste trabalho é conceituar o uso indiscriminado de antimicrobiano para promoção do seu uso racional, tanto na atenção individual e na saúde pública atentar para boas práticas de prescrição.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado por meio de pesquisa bibliográfica, com levantamentos de dados através de livros, artigos, publicações em revistas científicas, dissertações.

A pesquisa bibliográfica teve uma abordagem metodológica, através do método exploratório, proporcionando maior conhecimento sobre o tema proposto, uma vez que a pesquisa qualitativa exploratória facilita a compreensão do assunto e permite o aprofundamento do conhecimento relativo aos aspectos considerados relevantes ao assunto pesquisado. A coleta de dados para este trabalho foi realizada na biblioteca da Faculdade Alfredo Nasser localizada na cidade de Aparecida de Goiânia – GO e uma busca em bases de dados virtuais em saúde, como BIREME, MEDLINE e SCIELO. Foram pesquisados 52 artigos e selecionados 20 para o desenvolvimento deste artigo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### - Histórico dos antimicrobianos

Há mais de 50 anos tem sido observado crescimento no consumo de antimicrobianos, gerando inúmeras preocupações para a saúde pública<sup>4</sup>. Na maioria dos casos, a utilização destes medicamentos, realizada de forma abusiva e desnecessária, expõe a população a uma série de riscos, com implicações diretas no desenvolvimento da resistência bacteriana e inefetividade terapêutica. Conseqüentemente, há aumento na morbidade, mortalidade e gastos com saúde decorrentes de processos infecciosos<sup>5</sup>.

O uso racional dos antibacterianos é a principal arma para combater o surgimento de bactérias resistentes. Além de contribuir para a diminuição da ocorrência de efeitos colaterais. Os antimicrobianos são fármacos usados no tratamento de infecções<sup>5</sup>.

Esses medicamentos têm o poder de destruir ou controlar o crescimento dos micro-organismos infeccioso no organismo. O tratamento de antibióticoterapia pode ser bactericida que elimina a



bactéria ou bacteriostáticos que inibe o crescimento e a multiplicação das bactérias<sup>5,6</sup>.

Os Antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos em hospitais, responsáveis por 20% a 50% dos gastos com medicamentos, Estima-se que seu uso seja inapropriado em cerca de 50% dos casos, vários estudos apontam os antibióticos como um dos grupos medicamentosos que mais causam efeitos adversos<sup>6</sup>.

### - A descoberta dos antimicrobianos

Segundo autores descoberta da penicilina por Fleming, em 1929, representou o marco de uma nova era terapêutica, até então desconhecida de meios eficazes para cura das mais variadas infecções<sup>7</sup>.

Ao descrever o primeiro antibiótico, Fleming foi, também, o primeiro autor a descrever o fenômeno da resistência bacteriana aos antibióticos ao demonstrar que as bactérias do grupo colitífóide (enterobactérias) e o bacilo piocianico (*Pseudomonas aeruginosa*) não sofriam a ação inibitória da penicilina<sup>7</sup>.

Esta resistência própria de determinadas espécies bacterianas a um determinado antibiótico é conhecida como resistência natural e constitui uma característica biológica dos germes, não tendo maior importância na terapêutica antimicrobiana, por ser previsível. Assim, os bacilos Gram-negativos são naturalmente resistentes à penicilina G, assim como os cocos Gram-positivos são naturalmente resistentes às polimixinas<sup>7</sup>.

### - Fatores que agravam com o uso indiscriminado de antibacteriano.

Vários fatores agravam com o uso indiscriminado de antibacteriano gerando alto custo para as instituições de saúde, podendo contribuir para o insucesso no resultado e surgimento de reações adversas nos pacientes<sup>5</sup>.

Como destruição da microbiota intestinal os sintomas acarretam diarreia e intolerância ao medicamento, podendo estimular o desencadeamento de mecanismos de resistência e surgimento de bactérias multirresistentes e ao longo do tempo infecções por mais de um agente<sup>5,6</sup>.

A Ausência de um programa do uso racional de antimicrobianos no âmbito hospitalar possibilita o uso indiscriminado destas drogas em pacientes internados e aumenta o risco de surgimento de bactérias resistente<sup>5</sup>.

O potencial de variabilidade da maioria dos agentes infecciosos e o aparecimento de linhagens de bactérias patogênicas resistentes à ação dos antibióticos desenvolveram estratégias que aumentaram sua capacidade de infectar o organismo humano<sup>2,3</sup>.

### - Resistência aos antibacterianos

Resistência aos antibacterianos existe desde o início do uso destes fármacos pelo homem, as bactérias desenvolveram defesas contra essas substâncias, com o consequente aparecimento de resistência à ação destes agentes<sup>2</sup>.

Além da resistência, destaca que os antibióticos oferecem risco de toxicidade ao organismo humano, o qual está relacionado às doses administrada, os prejuízos que os antibióticos podem causar à saúde humana incluem efeitos tóxicos diretos, indução de alergias e desenvolvimento de resistência<sup>2</sup>.

A automedicação é uma prática comum, vivenciada por civilizações de todos os tempos, com características peculiares a cada época e de cada região. A resistência entre as bactérias causadoras de infecção era pouco frequente até o início da era antibiótica<sup>8</sup>.

O desenvolvimento do problema coincide com a ampla utilização de inúmeros novos antibacterianos a partir da década de 1960, a utilização desses fármacos antimicrobianos na expansão do fenômeno da resistência no âmbito clínico, industrial, comercial e experimental<sup>8</sup>.

Para a maioria das bactérias, não são os antibióticos que transformam uma bactéria sensível em resistente o que pode ocorrer com o uso de antibióticos é a seleção de bactérias resistentes já previamente existentes em uma população bacteriana<sup>8,9</sup>.

Infecções virais tratadas com antimicrobianos, prática habitual realizada em pronto-socorros e unidades de saúde, por exemplo, afirma - se que há importante prejuízo para a saúde dos indivíduos, tanto na esfera individual como na coletiva<sup>9</sup>.

As cepas bacterianas podem se tornar cada vez mais resistentes ao longo do tempo, fazendo com que os antimicrobianos mais tradicionais não exerçam a função esperada diante de uma infecção propriamente dita, sendo necessária a utilização de antimicrobianos cada vez mais potentes<sup>9</sup>.

Quando se usa um antibiótico contra uma população de bactérias, ele irá agir sobre as bactérias sensíveis, possibilitando, com isso, que as células resistentes presentes venham a se desenvolver e ocupar o lugar da população sensível<sup>8</sup>.

Com o crescimento do consumo de antimicrobianos vem levantando inúmeras preocupações para a saúde pública, na maioria dos casos, a utilização destes medicamentos, realizada de forma abusiva e desnecessária, expõe a população a uma série de riscos, com implicações diretas no desenvolvimento da resistência bacteriana e inefetividade terapêutica<sup>10</sup>.

Para que ocorra o uso adequado é necessário a participação de todos, principalmente os que atuam na

área da saúde, ou seja, consumidores, indústria farmacêutica e governo buscar a instrumentalização de leis que possibilitem alcançar este objetivo<sup>10</sup>.

Com isto, o farmacêutico, além de assumir compromisso com a saúde individual e coletiva, passa a ter um papel fundamental, aplicando estratégias de educação para o uso racional do medicamento<sup>10</sup>.

### **- Atenção farmacêutica no controle do antimicrobiano**

A atenção farmacêutica visa à prevenção, identificação e a resolução de problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRM), buscando a melhoria no alcance dos objetivos terapêuticos<sup>11</sup>.

A segurança do paciente é uma das prioridades os serviços de saúde e compreende um conjunto de iniciativas para instituir sistemas e processos operacionais com o objetivo de evitar, prevenir e reduzir eventos adversos ocorridos a partir da assistência prestada<sup>1</sup>.

A implantação do Programa de Atenção Farmacêutica demonstrou o perfil do consumo de antimicrobianos e a realização de intervenções educativas junto aos pacientes e prescritores, resultando numa redução da prescrição e utilização racional destes medicamentos<sup>10</sup>.

Pode colaborar substancialmente para o uso racional dos antimicrobianos o seguimento farmacoterapêutico com orientações durante o ato da dispensação, identificando a necessidade, efetividade e segurança das terapias medicamentosas prescritas<sup>11</sup>.

Segundo autores a prescrição, dispensação e a utilização de antibióticos têm sido foco de discussão dos profissionais e dos órgãos regulamentadores de saúde no mundo todo<sup>2</sup>.

Com o impacto da utilização destes fármacos na saúde individual, coletiva e no meio ambiente, necessitando oferecer educação continuada aos prescritores e dispensadores, bem como favorecer a interlocução entre eles, além de buscar apoio dos órgãos regulamentadores e fiscalizadores<sup>2</sup>.

Promovendo ações em saúde e fornecer informações aos usuários de medicamentos sobre os riscos inerentes ao uso de antibióticos. Podem ser estratégias para reduzir a emergência de cepas de micro-organismos resistentes e preservar a eficácia dos antibióticos disponíveis<sup>2</sup>.

A análise da prescrição pode contribuir para uma avaliação preliminar da qualidade da terapia, na medida em que evidencia falhas que comprometem a adesão ao tratamento e favorecem o aparecimento de reações adversas e falhas terapêuticas, prejudicando todo o esforço realizado pelo serviço público de saúde<sup>12</sup>.

O impacto do uso inadequado de antimicrobianos na saúde pública tem uma grande importância nas implicações da utilização destes medicamentos no âmbito hospitalar e social<sup>12</sup>.

Os prescritores exercem um importante papel na promoção do uso racional dos medicamentos, de modo que a análise de seus hábitos de prescrição proporciona o conhecimento de aspectos da qualidade da terapia consequentemente permite identificar problemas, implantar medidas corretivas e educativas e avaliar o impacto da adoção dessas medidas<sup>12</sup>.

A análise de prescrição pode contribuir para uma avaliação preliminar da qualidade da terapia, na medida em que evidencia falhas que comprometem a adesão ao tratamento e favorecem o aparecimento de reações adversas e falhas terapêuticas<sup>11,12</sup>.

A prescrição de antimicrobianos é primordial o conhecimento de alguns dados a respeito do paciente

como: idade, história da hipersensibilidade a antimicrobianos, funções hepática e renal, possível gravidez, estado imunológico e história de alergias<sup>13</sup>.

Buscar informação se fez o uso recente de antibióticos, se está hospitalizado há muito tempo e possível sítio de infecção, somente após a análise destas variáveis relacionadas ao paciente é que deve ser feita a escolha do antimicrobiano<sup>13</sup>.

O tratamento adequado da infecção deve escolher aquele que possua menor toxicidade, via de administração mais adequada, menor indução de resistência bacteriana, penetração e concentração eficaz no sítio da infecção<sup>12,13</sup>.

#### **- O mecanismo de ação dos antimicrobianos**

Segundo autores, mecanismo de ação resulta na inibição da síntese da parede celular bacteriana, através do bloqueio da transpeptidação do composto peptidoglicano, resultando em ação bactericida. Os betalactâmicos têm ação variada contra bactérias Gram negativas, Gram positivas, anaeróbias e aeróbias de acordo com os seus subgrupos<sup>14</sup>.

Ao inicializar o tratamento antimicrobiano devem ser adotadas medidas que comprovam a infecção por meio de dados clínicos como picos febris e presença de secreção purulenta, verificar exame laboratorial com suspeita clínica pode ou não ser confirmada com cultura positiva para microrganismos, definindo sinais e sintomas sugestivos de infecção<sup>5</sup>.

É necessária a procura de foco provável para a confirmação do sítio de infecção para auxiliar na escolha do antimicrobiano baseado na colonização habitual, patógenos mais comuns e penetração do antibiótico no sítio afetado<sup>5,6</sup>.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) vem promovendo ações quanto à importância e a

necessidade de avaliação das condições de saúde e das práticas que envolvem o uso de medicamentos de maneira sistemática e padronizada<sup>7</sup>.

Detectar pontos que devem ser questionados e reavaliados para promover ações corretoras, entre eles estão os indicadores de prescrição que refletem o uso racional de medicamentos<sup>7</sup>.

No ambiente hospitalar, os antimicrobianos, além de afetar o paciente que o utiliza, atingem também a microbiota ambiental do hospital. O uso abusivo contribui para o aumento da morbidade, mortalidade, prolongamento do tempo de internação e elevação dos custos do tratamento<sup>1,6</sup>.

A importância de medidas que visam à redução do uso de antibióticos é acompanhada com a diminuição das taxas de resistência, mas a grande problema reside em promover mudanças das práticas na prescrição médica. Diante dessa situação, o Ministério da Saúde (MS) tornou obrigatório que as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) desenvolvessem programas de racionalização do uso de antimicrobianos, visando à qualidade da assistência no âmbito da prevenção de infecções<sup>1,6,13</sup>.

A criação do programa tem como objetivo minimizar os efeitos terapêuticos e as consequências indesejáveis do uso desses fármacos, em especial a toxicidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) além da redução da seleção/indução de cepas multirresistentes<sup>5,6</sup>.

Destaca-se a importância do desenvolvimento desses programas que promovam a racionalização da antibioticoterapia, o que influenciaria na diminuição dos custos hospitalares, com estratégias no investimento em recursos humanos, tecnológicos e do aperfeiçoamento da equipe responsável pelo programa<sup>5,11</sup>.

O programa de racionalização educacional implementado pela instituição, coordenado pela comissão de controle de infecção e apoiado pela diretoria, pode priorizar uma estratégia eficaz, favorecendo o controle do consumo dos antimicrobianos e intervenções pró-ativas com interação, intervenção e retornos ao médico prescritor<sup>5,6</sup>.

### **-A adesão ao tratamento**

Adesão a uma terapia depende da interação variados fatores ao tratamento medicamentoso e a não adesão tem sido importante nas últimas décadas e está sendo incluída na lista de preocupações dos profissionais da saúde entre os fatores sobre o seu uso racional<sup>7</sup>.

De acordo com autores a desinformação é causa importante do uso inadequado de medicamento, aproximadamente 26% dos usuários acredita que devem utilizar antimicrobianos somente até desaparecerem os sintomas, sendo esta a principal causa de abandono do tratamento<sup>17</sup>.

As reações adversas a medicamentos são denominadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia do diagnóstico<sup>18</sup>.

O surgimento de reações adversas no paciente devido à necessidade de diferentes associações entre fármacos e com elevação das doses constitui outro problema grave de saúde pública, causando hospitalização, aumento do tempo de internação podendo até levar a óbito<sup>12</sup>.

A OMS define evento adverso como qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que

não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento<sup>18</sup>.

O abandono total ou parcial do tratamento antes de sua finalização ou a realização incorreta do mesmo constitui os comportamentos mais comuns do usuário no tratamento antimicrobiano<sup>7</sup>.

A análise de prescrição pode contribuir para uma avaliação preliminar da qualidade da terapia, na medida em que evidencia falhas que comprometem a adesão ao tratamento<sup>12</sup>.

A orientação do farmacêutico causa melhora significativa na adesão terapêutica. Os pacientes que recebem informação sobre o medicamento aderem mais ao tratamento, tornam-se mais satisfeitos e mais alertas para a possível ocorrência de efeitos adversos<sup>7</sup>.

#### **- Legislações dos antimicrobianos**

Visando o controle e uso controlado entrou em vigor decisão tomada em relação aos antibióticos integra um elenco de medidas adotadas entre 2010 e 2011, por meio das resoluções RDC 44/2010 e RDC 20/2011, como forma de responder à resistência desenvolvida pelos microrganismos a esses medicamentos são conter a venda indiscriminada de antibióticos e a prática recorrente da população adquirirem estes medicamentos sem a necessária prescrição do médico<sup>14</sup>.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou no Diário Oficial da União as novas regras para controlar a venda de antibióticos. Essas substâncias, a partir de agora, só poderão ser vendidas em farmácias e drogarias do país mediante a apresentação da receita de controle especial em duas vias pelo consumidor. A medida visa reduzir a automedicação e o uso irracional dos antibióticos, que tem levado ao surgimento de superbactérias como *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC).

Com as novas regras, a primeira via do pedido médico ficará retida na farmácia e a segunda deverá ser devolvida ao paciente carimbada para comprovar o atendimento. Quem prescrever as receitas deve atentar para a necessidade de entregar de forma legível e sem rasuras duas vias do receituário aos pacientes. As embalagens e bulas também terão que mudar e incluir a frase “Venda sob prescrição médica ” só pode ser vendido com retenção da receita”<sup>14</sup>.

As empresas terão 180 dias para se adequar às novas normas de rotulagem. A resolução definiu também novo prazo de validade para as receitas, que passa a ser de dez dias, em função dos mecanismos de ação dos antimicrobianos. Todas as prescrições deverão ser escrituradas, ou seja, ter suas movimentações registradas no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados<sup>14</sup>.

As medidas valem para mais de 90 substâncias antimicrobianas, que abrangem todos os antibióticos com registro no país, com exceção dos que têm uso exclusivo no ambiente hospitalar. O objetivo da ANVISA é ampliar o controle sobre essas substâncias, principalmente após o aumento do número de contaminação pela superbactéria *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC).

#### **- O uso racional: deve ser um compromisso de todos**

Resistência microbiana é uma preocupação mundial, o custo anual com infecções causadas por microrganismos resistentes é de 4,5 milhões de dólares nos Estados Unidos<sup>9</sup>.

A grande dificuldade que a terapêutica antimicrobiana encontra nos dias de hoje é a chamada resistência adquirida, isto é, mudanças que se processaram na sensibilidade dos microrganismos,



passam de sensíveis tornando-se resistentes às drogas antimicrobianas<sup>2</sup>.

Estudos recentes afirmam que dentre os diversos problemas enfrentados pelas equipes de saúde da família está o uso irracional dos medicamentos, por vezes, como reflexo das falhas durante o momento das consultas nas unidades de saúde e durante a aquisição dos medicamentos<sup>9</sup>.

O impacto econômico da resistência bacteriana atinge prescritores com ineficácia do tratamento e possível perda de pacientes, sendo esse paciente terá custo maior com o tratamento e doença não será tratada<sup>19</sup>. O sistema público de saúde tem gastos excessivos com esses medicamentos, mas a indústria farmacêutica é o único que sai lucrando<sup>9,12</sup>.

#### **- Medidas que podem contribuir para evitar ou diminuir a resistência**

As medidas de contenção à resistência microbiana devem ser feitas pelos prescritores, dispensadores, pacientes, governo, indústria farmacêutica e sociedade<sup>19</sup>.

Profissionais ligados diretamente à área da saúde e da educação tenham um grande potencial em revolucionar a problemática do uso irracional de medicamentos<sup>9</sup>.

Portanto a partir de ações que priorizem a educação em saúde com a população e da educação continuada com os colaboradores da saúde e até mesmo com os professores de ensino fundamental e médio, com medidas que visam o uso racional podem de fato repercutir sobre a sociedade, já que certamente contribuem para melhor qualidade de vida dos indivíduos<sup>9</sup>.

Medidas de prevenção e controle andam juntos, os cumprimentos das boas práticas como higiene das

mãos, uso adequado de equipamentos de proteção individual<sup>2,11</sup>.

Com o desenvolvimento de vacinas, implantação de controle de infecção hospitalar, desenvolvimentos de novos medicamentos, detecção de perfil de resistência microbiano em hospitais, desenvolvimento de protocolos terapêuticos para infecções prevalentes, manutenção da qualidade de laboratórios de análise de antimicrobianos, dispensação de antibióticos somente com prescrição médica<sup>1,9</sup>.

#### **- O uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade**

É necessário que o medicamento seja prescrito corretamente, na forma farmacêutica, doses e período de duração do tratamento e seja disponível de modo oportuno, a um preço acessível, e que responda sempre aos critérios de qualidade exigidos que se dispense em condições adequadas, com a necessária orientação e responsabilidade, e, finalmente, que se cumpra o regime terapêutico já prescrito, da melhor maneira possível<sup>2,12</sup>.

O uso inadequado traz como grave consequência a seleção e disseminação de microrganismos resistentes, despertando a necessidade do emprego de medicamentos mais novos, quase sempre de espectro mais amplo e de maior custo<sup>5</sup>.

Segundo autores o que tem sido observado no Brasil se contrapõe à proposta da OMS, pelo menos 35% dos medicamentos adquiridos no Brasil são feitos através de automedicação. Portanto se o brasileiro tende a se automedicar, é também porque não encontra disponibilidade dos serviços de saúde mais acessíveis tendo que ficar horas em uma fila e, às vezes, esperar dias ou até meses para ser atendido por um profissional<sup>3</sup>.

O poder aquisitivo da população e a precariedade dos serviços de saúde contrastam com a facilidade de se adquirir medicamentos, sem pagamento de consulta e sem receita médica em qualquer farmácia, onde, não raro, se encontra o estímulo do balconista interessado em ganhar uma comissão pela venda do medicamento, como o chamado “empurroterapia”<sup>3</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A descoberta dos antimicrobianos revolucionou a história da medicina, pois anteriormente muitas pessoas morriam em decorrência de diversos tipos de infecções. Atualmente, porém, o uso indiscriminado de antibióticos vem fazendo com que as bactérias se tornem resistentes aos tratamentos, gerando um grave problema no mundo todo.

O uso irracional dos antimicrobianos tem sido preocupação mundial, que tem gerado a resistência. Portanto é necessário que o medicamento seja prescrito corretamente, na forma farmacêutica, doses e período de duração do tratamento.

As medidas para combater a resistência microbiana devem ser feitas pelos prescritores, dispensadores e adotando métodos de implantação de controle de infecção hospitalar, desenvolvimentos de novos medicamentos, detecção de perfil de resistência microbiano em hospitais, desenvolvimento de protocolos terapêuticos para infecções prevalentes, manutenção da qualidade de laboratórios de análise de antimicrobianos, e cumprimento da dispensação de antibióticos somente com prescrição médica.

Praticamente todos os tipos de bactérias têm demonstrado resistência a antibióticos, conseqüentemente, o tratamento com determinados medicamentos se torna mais difícil. Se uma bactéria for resistente a muitos medicamentos, tratar a infecção pode ficar mais difícil ou até impossível. O

cumprimento do uso correto do fármaco contribui para eficácia e segurança do tratamento.

## REFERÊNCIAS

- MARQUES, T. C.; REIS, A. M. M.; SILVA, A. E. B. de C. Erros de administração de antimicrobianos identificados em estudo multicêntrico brasileiro. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** vol. 44, n. 2, abr./jun., 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n2/a16.pdf>. Acesso em: 10-05-2016.
- OLIVEIRA, K. R. DE; MUNARETTO, P. USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS: Responsabilidade de Prescritores, Usuários e Dispensadores. *Revista Contexto & Saúde Ijuí*. Ed. Unijuí, v. 9, n. 18 jan/JAN./JUN. 2010 p. 43-51 Disponível em: [http://crf-mt.org.br/arqs/materia/1359\\_a.pdf](http://crf-mt.org.br/arqs/materia/1359_a.pdf). Acesso em: 10-05-2016.
- AQUINO, D. S. de. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 13 (Sup), p. 733-736, 2008. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232008000700023&script=sci\\_abstract&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232008000700023&script=sci_abstract&tlng=pt). Acesso em: 05-05-2016.
- ABRANTES, P. de M.; MAGALHÃES, S. M. S.; ACÚRCIO, F. de A.; SAKURAI, E. **A qualidade da prescrição de antimicrobianos em ambulatórios públicos da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, MG**. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 13(Sup), p. 711-720, 2008.
- TAVARES, N. U. L.; BERTOLDI, A. D.; MUCCILLO-BAISCH, A. L. Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 24(8):1791-1800, ago, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v24n8/08.pdf>. Acesso em: 30-04-2016.
- MENEZES, E. A.; OLIVEIRA, M. S. de; CUNHA, F. A. et al. Automedicação com antimicrobianos para o tratamento de infecções urinária em estabelecimento farmacêutico de Fortaleza (CE). *Rev. Infarma*, v.16, nº 11-12, p. 56-59, 2004. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/77/i07-automedicao.pdf>. Acesso em: 12-05-2016.
- BICUDO, W. W.; SILVA, F. A.; SILVA, L. A Educação em saúde como instrumento para promover o uso racional de medicamentos. *Revista Salus-Guarapuava-PR*. Jul./Dez.; vol. 2, n. 2, p. 31-39, 2008. Disponível em: <http://revistas.unicentro.br/index.php/salus/article/view/879/934>. Acesso em: 10-05-2016.
- MONREAL, M.T.F.D.; GOMES, L. O.; CARDOSO, T. F.M.; NUNES, C. A., et al. Avaliação dos Indicadores de Uso Racional de Medicamentos em Prescrições de

Antimicrobianos em um Hospital Universitário do Brasil. **Lat. Am. J. Pharm.** V. 28, n. 3, p. 421-6, 2009. Disponível em:

[http://www.latamjpharm.org/resumenes/28/3/LAJOP\\_28\\_3\\_1\\_14.pdf](http://www.latamjpharm.org/resumenes/28/3/LAJOP_28_3_1_14.pdf). Acesso em: 10-05-2016.

9. MOTA, L. M.; VILAR, F. C.; DIAS, L. B. A. et al. **Uso racional de antimicrobianos.** Medicina (Ribeirão Preto), v. 43, n. 2, p. 164-72, 2010. Disponível em: [http://revista.fmrp.usp.br/2010/vol43n2/Simp8\\_Uso%20racional%20de%20antimicrobianos.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/2010/vol43n2/Simp8_Uso%20racional%20de%20antimicrobianos.pdf). Acesso em: 19-04-2016.

10. MUCCILLO-BAISCH, A. L.; SOARES, M. C. F.; LUNKES, R. et al. Avaliação do nível de adesão ao tratamento com antimicrobianos. **Vitalle Revista de Ciências da Saúde**, Rio Grande, v. 21, n 2, p. 37-51, 2009. Disponível em: <http://www.seer.furg.br/vittalle/article/view/1148>. Acesso em: 04-05-2016.

11. WANNMACHER, L. **Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida?** ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº 4, Brasília, Março de 2004. Disponível em: <http://www.sbfc.org.br/site/admin/conteudo/pdfs/3369283366.pdf>. Acesso em: 19-04-2016.

12. FEITOSA, F. P. J. **O Papel do Farmacêutico no Controle do Uso Racional de Antibióticos.** Escola de Saúde Pública do Ceará Curso de Especialização em Assistência Farmacêutica. Crato, Ceará, 2006.

13. PINA, E.; FERREIRA, E.; MARQUES, Alexandre; MATOS, Bruno. Infecções associadas aos cuidados de saúde e segurança do doente. **Revista Portuguesa Saúde Pública.** Vol Temat, n. 10, p. 27-39, 2010. Disponível em: <http://www.ensp.unl.pt/dispositivos-de-apoio/cdi/cdi/sector-de-publicacoes/revista/2010/pdf/volume-tematico-seguranca-do-doente/4-Infecoes%20associadas%20aos%20cuidados%20de%20saude%20e%20seguranca%20do%20doente.pdf>. Acesso em: 05-05-2016.

14. BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Legislação em Saúde. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044\\_26\\_10\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044_26_10_2010.html). Acesso em 11-05-2016.

## O MUNDO MODERNO E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA ALERGIA ALIMENTAR.

THE MODERN WORLD AND IT'S CONTRIBUTION TO FOOD ALLERGY.

Ana Karolina Capitulino Alves Marques<sup>1</sup>; Ana Cláudia Alves de Oliveira Santos<sup>1,2</sup>.

1. Instituto de Ciências da Saúde. Faculdade Alfredo Nasser. 2. Instituto de Ciências da Saúde. Faculdade Alfredo Nasser e Pontifícia Universidade Católica de Goiás. E-mail: anapyogenes@gmail.com

**RESUMO:** A alergia alimentar é definida como sendo uma reação adversa a um antígeno de origem alimentar a qual é mediada por mecanismos especificamente imunológicos. A patologia é considerada um problema nutricional que apresentou aumento crescente nas últimas décadas, provavelmente em virtude da exposição exacerbada da população a um número maior de alérgenos alimentares disponíveis. Esta reação adversa aos alimentos vem sendo considerada como um problema de saúde pública que afeta diretamente a qualidade de vida dos portadores da reação alérgica. Os alimentos mais citados como causadores de alergias alimentares são: leite, ovos, amendoim, castanhas, camarão, peixe e soja, e os principais alérgenos alimentares identificados são de origem proteica. Este estudo tem como objetivo associar a alergia alimentar com os hábitos alimentares do mundo moderno. Trata-se de um estudo descritivo exploratório de revisão da literatura. O mundo moderno e sua influência sobre a alimentação atrai assustadoramente a instalação dos quadros de alergias alimentares, principalmente associados à industrialização dos alimentos. É importante que haja investimento em pesquisas no sentido de reduzir os danos causados por alimentos que contém alérgenos.

**Palavras-chaves:** Alergia. Alimentos. Reações adversas. Permeabilidade intestinal.

**ABSTRACT:** Food allergy is defined as being an adverse reaction to a food-borne antigen which is mediated by specifically immunological mechanisms. Pathology is considered a nutritional problem that has increased in the last decades, probably due to the exacerbated exposure of the population to a greater number of available food allergens. This adverse reaction to food has been considered as a public health problem that directly affects the quality of life of patients with allergic reaction. Foods most commonly cited as causing food allergies are: milk, eggs, peanuts, nuts, shrimp, fish and soy, and the main food allergens identified are of protein origin. This study aims to associate food allergy with the eating habits of the modern world. This is an exploratory descriptive study of literature review. The modern world and its influence on food has frighteningly frightened the establishment of food allergy, mainly associated with the industrialization of food. It is important to invest in research to reduce the damage caused by foods that contain allergens.

**Keywords:** Allergy. Foods. Adverse reactions. Intestinal permeability.

### INTRODUÇÃO

Com o crescente aumento nos últimos anos a alergia alimentar (AA) vem sendo considerada por pesquisadores um problema de saúde pública em países desenvolvidos e subdesenvolvidos<sup>1,2</sup>.

As alergias associadas aos alimentos acontecem mais comumente durante os primeiros anos de vida e afetam cerca de 6% das crianças menores de 3 anos, podendo atingir qualquer faixa etária de idade, sendo mais prevalente nas crianças em fase pré-escolar. A alergia a proteína do leite de vaca tem sido relatada

com frequência em vários estudos e cerca de 17% dos infartos em idade inferior a três anos apresentam esta manifestação, entretanto a patologia pode se manifestar em qualquer época da vida<sup>3,4</sup>.

O desenvolvimento das alergias alimentares está associado a uma resposta imune exagerada do organismo após o contato com um determinado tipo de alimento. Podem ser classificadas de acordo com mecanismos imunológicos envolvidos: IgE, Mistas (IgE e células) e não mediadas por IgE (reações citotóxicas e imunocomplexos<sup>5,6</sup>).

É importante ressaltar que a alergia difere da intolerância, muitas vezes com sintomas muito parecidos podem ser confundidos, dificultando o diagnóstico. As intolerâncias são reações causadas por características fisiológicas do indivíduo como exemplo a deficiência ou ausência da enzima lactase, responsável pela quebra da lactose (açúcar do leite). Sabe-se que existem mais de 170 alimentos descritos como potencialmente alergênicos, a grande maioria das manifestações são ocasionadas por um número restrito de alimentos, havendo variantes geográficas entre regiões<sup>7</sup>.

Em média 90% das AA são ocasionadas por 8 tipos de alérgenos: proteína do leite de vaca, soja, ovo, peixe, marisco, amendoim, frutos secos e trigo<sup>8</sup>.

Vários fatores contribuem como: genética, exposição e dosagem frequente ao alérgeno, microbiota intestinal do hospedeiro, imaturidade da barreira intestinal, hábitos alimentares, desmame precoce e fatores ambientais. A imaturidade da barreira intestinal é uma das principais causas da Alergia alimentar<sup>4</sup>.

Este estudo tem como objetivo elucidar as principais causas associadas às alergias alimentares que se manifestam em crianças em idade pré-escolar. O estudo visa promover conscientização e adoção de

medidas implementares que favoreçam a profilaxia o diagnóstico e o tratamento das alergias alimentares.

## MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo do tipo bibliográfico, descritivo-exploratório e retrospectivo, com análise integrativa, sistematizada e qualitativa. O estudo bibliográfico se baseia em literaturas estruturadas, obtidas de livros e artigos científicos, provenientes de bibliotecas convencionais e virtuais.

Após a definição do tema, foi feita uma busca de dados virtuais em ciências da saúde, especificamente na Biblioteca Virtual da Pubmed e no Scientific Electronic Library online (Scielo). Foram utilizados os descritores: alergia alimentar, intolerância alimentar, manifestações gastrointestinais, reações imunológicas. O passo seguinte foi uma leitura exploratória das publicações apresentadas no sítio da Pubmed e Scientific Electronic Library online (Scielo), no período de janeiro de 2015 a setembro de 2016, caracterizando, assim, o estudo retrospectivo.

Realizada a leitura exploratória e seleção do material, principiou a leitura analítica, por meio da leitura das obras selecionadas, que possibilitou a organização das ideias por ordem de importância e a sua sintetização que visou à fixação das ideias essenciais para a solução do problema da pesquisa<sup>10</sup>.

Após a leitura analítica, iniciou-se a leitura interpretativa que tratou do comentário feito pela ligação dos dados obtidos nas fontes, ao problema da pesquisa e dos conhecimentos prévios. Na leitura interpretativa, houve uma busca mais ampla de resultados, pois ajustaram o problema da pesquisa a possíveis soluções. Feita a leitura interpretativa, iniciou-se a tomada de apontamentos referentes ao problema da pesquisa, ressaltando as ideias principais e dados mais importantes<sup>10</sup>.



A partir das anotações da tomada de apontamentos, foram confeccionados fichamentos, em fichas estruturadas em um documento do *Microsoft Word*®, que objetivaram a identificação das obras consultadas, o registro do conteúdo das obras, o registro dos comentários acerca das obras e ordenação dos registros. Os fichamentos propiciaram a construção lógica do trabalho, que consistiram na coordenação das ideias, acatando os objetivos da pesquisa. Todo o processo de leitura e análise possibilitou a criação de duas categorias.

A seguir, os dados apresentados foram submetidos à análise de conteúdo. Posteriormente, os resultados foram discutidos com o suporte de outros estudos, provenientes de revistas científicas e livros, para a construção do artigo final e publicação do trabalho.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### - A história da alergia alimentar

O primeiro caso de alergia alimentar foi descrito na literatura em 1901 nos EUA apenas ressaltar que reações adversas a alimentos são reconhecidas desde épocas passadas<sup>11</sup>. Há 2.000 atrás anos Hipócrates observou que a ingestão de leite de vaca poderia provocar transtornos gastrointestinais e urticária, mas o termo hipersensibilidade, no entanto foi descrita poucas vezes, por conseguinte em 1906 Von Piquet registrou o conceito Alergia<sup>11</sup>.

Com o avanço tecnológico industrial e o desenvolvimento de uma sociedade moderna, entre os séculos XIX e XX as mulheres conquistaram um espaço significativo no mercado de trabalho cumprindo horários e alcançando metas, diante desses acontecimentos de modernização e avanço tecnológico ocorreu uma redução do aleitamento materno exclusivo dos lactentes e hábitos nutricionais oferecidos às crianças e por conseguinte maus hábitos alimentares de jovens e adultos, substituindo então

alimentos saudáveis e naturais por uma alimentação industrializada em vista disso consequentemente passaram a surgir as Alergias alimentares<sup>11</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) e o Ministério da Saúde do Brasil (MS) recomendam que a amamentação seja exclusiva nos primeiros 6 meses de vida e complementada até 2 anos de idade ou mais, com a introdução de alimentos sólidos/semissólidos de qualidade e em tempo oportuno, o que resulta em inúmeros benefícios para a saúde das crianças em todas as etapas da vida<sup>12</sup>.

### - Diferenças entre alergia alimentar, intolerância alimentar e intolerância oral.

Alergia alimentar refere-se à resposta imune exagerada do organismo após o contato com um determinado tipo de alimento<sup>13</sup>. Salieta-se que é distinta de outras manifestações adversas como a intolerância alimentar (não imune mediada, envolve reações enzimáticas) ou reações mediadas por toxinas<sup>1,2</sup>.

Alergia Alimentar (AA) é o termo reservado às RAA (Reações Adversas a Alimentos) que envolvem mecanismos imunológicos, sendo assim definida pelo *National Institute of Allergy and Infectious Disease* (NIAID), parte do *National Institutes of Health* (NIH), EUA: “Resposta imunológica adversa reprodutível que ocorre à exposição de um dado alimento, que é distinta de outras RAA, tais como intolerância alimentar, reações farmacológicas e reações mediadas por toxinas”<sup>1</sup>.

Podem ser classificadas de acordo com mecanismos imunológicos envolvidos: IgE, Mistas (IgE e células) e não mediadas por IgE (reações citotóxicas e imunocomplexos)<sup>13</sup>.

Intolerâncias alimentares podem simular reações adversas e manifestações anormais causadas tipicamente por fatores inerentes aos alimentos tais como contaminantes tóxicos (por exemplo: liberação de histamina em envenenamento por algumas espécies de peixes e contaminação por estafilococos), ou substâncias farmacológicas presente em alguns alimentos (tiramina em queijos) as quais podem afetar indivíduos sadios quando em doses elevadas<sup>2,14,15</sup>.

Tolerância oral (TO) significa ausência de uma resposta imune diante de um antígeno que entra em contato com o trato gastrointestinal, permitindo então que o indivíduo mantenha uma vida saudável sem apresentar uma resposta imunológica exarcebada<sup>16</sup>.

#### **- Características da alergia alimentar de acordo com o mecanismo imunológico envolvido**

Alergias imediatas por IgE são caracterizadas por um aumento na capacidade dos linfócitos B sintetizarem imunoglobulina do isotipo IgE contra antígenos que acessam o organismo via inalação, ingestão, ou penetração da pele<sup>17</sup>.

Nas reações mediadas por IgE surgem manifestações dentro de segundos ou minutos após a ingestão do alimento alergênico<sup>11</sup>. Imunoglobulinas específicas da classe IgE, se fixam a receptores de mastócitos e basófilos. Contatos repetitivos com este mesmo alimento levam sua ligação com duas moléculas de IgE próximas que determinam a liberação de mediadores vasoativos, que induzem às manifestações clínicas de hipersensibilidade imediata. São exemplos de manifestações mais comuns: reações cutâneas (dermatite atópica, urticária, angioedema), gastrintestinais (edema e prurido de lábios, língua ou palato, vômitos e diarreia), respiratórias (asma, rinite)

e reações sistêmicas (anafilaxia com hipotensão e choque)<sup>18</sup>.

As Alergias mistas são caracterizadas por serem manifestações decorrentes de mecanismos mediados por IgE, com participação de linfócitos T e de citocinas pró-inflamatórias. São exemplos clínicos deste grupo a esofagite eosinofílica, a gastrite eosinofílica, a gastrenterite eosinofílica, a dermatite atópica, a asma e a hemossiderose<sup>18</sup>.

As Reações não mediadas por IgE apresentam sintomas subagudos ou crônicos sendo supostamente mediados pelas células T. Suas manifestações clínicas mais comuns são proctite, proctocolite, enterocolite, doença celíaca, dermatite herpetiforme, hemossiderose (associada à IgG específica para o leite)<sup>14,19</sup>.

A tabelas 1 mostra as principais diferenças da AA e suas manifestações clínicas.

**Tabela 1** - Classificação das reações imunológicas mediadas a alimentos e os sistemas e órgãos envolvidos.

| <b>Tipo de reação/Momento dos sintomas</b> | <b>Medidas por IgE (Início agudo)</b>       | <b>IgE/Mediada por células (Início tardio)</b>      | <b>Mediadas por células (Início tardio)</b>             |
|--|---|---|---|
| Trato gastrointestinal                     | Síndrome de alergia oral, gastroenteropatia | Esofagite eosinofílica, gastroenterite eosinofílica | Proctite, proctocolite, enterocolite, doença celíaca    |
| Pele                                       | Urticária, angioedema, anafilaxia           | Dermatite atópica                                   | Dermatite herpetiforme                                  |
| Respiratório                               | Rinite, conjuntivite, Broncoespasmo (asma)  | Asma  | Hemossiderose (associada à IgG específica para o leite) |

Fonte: Adaptado<sup>20</sup>.

A alergia a proteína do leite de vaca (APLV) pode resultar de mecanismos Imunoglobulina E (IgE)-mediados, não IgE-mediados ou mistos. As formas mistas podem envolver mecanismos IgE-mediados ou celulares, habitualmente têm um início retardado ou crônico e incluem a gastroenteropatia e a esofagite eosinofílicas<sup>2,21</sup>.

Intolerâncias alimentares podem simular reações adversas e manifestações anormais causadas por algum fator inerente aos alimentos, tais com contaminantes tóxicos (por exemplo: liberação de histamina em envenenamento por algumas espécies de peixes e contaminantes por estafilococos), ou substâncias farmacológicas presentes e alguns alimentos como a tiramina presente em queijos que podem afetar indivíduos sadios em doses elevadas<sup>2</sup>.

#### **- Alergia alimentar na infância**

A alergia a proteína ao leite de vaca (APLV) é uma das mais frequentes e mais comuns em crianças com idade inferior a 3 anos, entretanto manifestações gastrointestinais podem acontecer em qualquer idade<sup>3,21,22</sup>.

O trato gastrointestinal representa uma proteção de barreira física contra agressões causadas por toxinas patogênicas, microrganismos. A imaturidade da mucosa intestinal vem sendo apontada como um fator importante nas causas de alergias alimentares em crianças, estudos sugerem que a flora bacteriana intestinal tem um papel fundamental no desenvolvimento de alergias alimentares<sup>11</sup>. As reações mediadas por IgE podem afetar vários sistemas do organismo e o mais frequentemente atingidos são: respiratório, pele e gastrointestinal. Suas manifestações afetam todo trato digestivo como esôfago, estômago, intestino, colo e reto. O tecido linfóide intestinal funciona como um fator de proteção contra microrganismos, proteínas estranhas,

microrganismos comensais ou perigosos agentes enteropatogênicos<sup>11</sup>.

Segundo o autor a cobertura de muco que fica sobre a superfície das microvilosidades protege contra a adesão e penetração de antígenos, o muco produzido pelas células caliciformes<sup>11</sup>.

Entretanto, a imaturidade no desenvolvimento de vários destes componentes da barreira intestinal e do sistema imunológico nos lactentes prejudica de forma significativa sua eficácia, tornando a mucosa entérica suscetível para a penetração de antígenos potencialmente alergênicos (proteínas do leite de vaca e da soja, por exemplo). A mucosa intestinal constitui uma porta de entrada aos antígenos alimentares e as bactérias não patogênicas da microflora que representa uma importante fonte de perturbação imunológica no organismo. É também na mucosa que se encontram o maior número de células de defesa e secretores de imunoglobulinas<sup>23</sup>.

Nos primeiros meses de vida o lactente é mais susceptível a absorção de macromoléculas e ao desenvolvimento de reações de hipersensibilidade ocasionadas pela imaturidade gastrointestinal e sistema imune<sup>24</sup>.

Eles são desprovidos de muitos dos fatores fisiológicos de proteção oferecidos pela barreira de permeabilidade intestinal para enfrentar o meio ambiente da vida extrauterina. Apresentando vulnerabilidade durante este período crítico da existência. Entretanto, o leite materno, contém inúmeros fatores que compensam a imaturidade do organismo do lactente, e, ao mesmo tempo, estimula a maturidade do intestino para tornar-se independente<sup>25</sup>.

Segundo o autor a ingestão do colostro favorece a maturação dos enterócitos, aumenta a capacidade absorptiva e acelera o desenvolvimento da barreira de permeabilidade, e potencializa a produção de enzimas presentes nas microvilosidades intestinais, dentre

outras. O aleitamento materno constitui um dos papéis fundamentais para a promoção da saúde das crianças em todo o mundo formando a base de um dos pilares para a proteção do organismo<sup>26</sup>.

### - Alergia alimentar no mundo contemporâneo

Estudos recentemente reforçaram a ideia de que as alterações ocasionadas na microbiota intestinal induzidas pelo meio ambiente, tipo de parto, exposição a drogas, nutrição e hábitos alimentares, estresse, grau de higiene e infecções, estão relacionadas ao desenvolvimento de doenças alérgicas<sup>27,28</sup>.

A hipótese de higiene excessiva sugere que a falta de exposição a desafios imunes, como conviver em ambientes de acentuada limpeza e higiene, com baixa exposição aos microrganismos, favorece a imaturidade do sistema imune. O que causa uma diminuição de estímulo para células T auxiliares 1 (Th1, do inglês T helper 1), o que altera a relação de equilíbrio Th1/Th2, gerando uma resposta de Th2 aumentada que favorece o desenvolvimento das manifestações alérgicas<sup>29,30</sup>.

Existe uma significativa contribuição genética para o surgimento da alergia, vários genes já foram identificados como responsáveis pela asma e eczema. Estudos realizados na década de 1980 comprovaram que 30 a 56% das crianças portadoras de eczema e asma apresentavam AA<sup>11</sup>. Mutações genéticas foram apontadas como fatores desencadeantes da forma mais grave de asma e eczema persistentes e sensibilização para múltiplas alergias. A eliminação dos alimentos desencadeantes acarretava uma melhora significativa dos sintomas. Segundo autores a descoberta dessas mutações demonstra a importância do papel de defesa

da pele como barreira primordial na patogênese do eczema e na sensibilização alérgica<sup>31</sup>.

O grande desenvolvimento tecnológico constante vem ocasionando mudanças nos hábitos alimentares, e conseqüentemente aumentando a exposição da população a uma grande variedade de aditivos e contaminantes, principalmente nos alimentos processados, e isso vem desencadeando um microambiente no intestino favorecendo o desenvolvimento das reações adversas<sup>32</sup>.

### - Diagnóstico das alergias alimentares

O diagnóstico de alergias alimentares e da intolerância devem ser realizados com cautela, pois o tratamento se baseia na exclusão do alimento envolvido e seus derivados, que é uma importante fonte de nutrientes. O diagnóstico da alergia baseia-se no exame físico e na anamnese do paciente, buscando uma investigação minuciosa do histórico gestacional, histórico familiar, histórico alimentar e pesquisa de fatores desencadeantes, como introdução precoce da alimentação complementar<sup>33,34</sup>.

Com relação à alergia, os testes diagnósticos comumente utilizados são: Testes cutâneos como *prick test* ou *patch test*; Diagnóstico Laboratorial: análise sérica IgE específica (ImmunoCap®), RAST (radioallergosorbent test) e ELISA; Endoscopia Digestiva alta e baixa; Biópsia intestinal; Dieta de exclusão; Teste de Desencadeamento Oral<sup>34,35,36</sup>.

O teste de desencadeamento oral duplo-cego controlado por placebo, continua sendo o padrão ouro para diagnóstico de APLV e o único com resultados autênticos com relação aos demais<sup>36,19</sup>. O teste de desencadeamento oral, pode ser duplo-cego, simples-cego ou aberto<sup>37</sup>. e exige uma condição indispensável de infraestrutura adequada e por tanto nem sempre pode ser utilizado na prática clínica<sup>35</sup>. Ensaio como esse também não deve ser realizado em pacientes com

risco de morte e manifestações graves, como risco de choque anafilático. Devendo ser realizado em ambiente hospitalar com acompanhamento de pediatra, e para segurança do paciente, material que possa ser utilizado em caso de emergência, como injeção de adrenalina<sup>38</sup>.

Os testes são realizados de acordo com o conhecimento do paciente (ou de sua família) e do médico quanto especificação da substância ingerida (alimento ou placebo), assim podem ser: aberto (paciente e médico cientes), simples cego (apenas o médico sabe o que está sendo administrado) ou duplo cego e controlado por placebo, onde nenhuma das partes tem conhecimento do preparado a ser testado pelo paciente<sup>21,22,36</sup>.

### - Tratamento das alergias alimentares

A exclusão temporária dos alimentos alergênicos da alimentação do paciente é ainda a única forma comprovadamente eficaz no tratamento da alergia alimentar. Deve-se, portanto, ser a total exclusão do alimento reconhecido ou supostamente envolvido, inclusive os produtos derivados<sup>22</sup>.

A dieta constitui um dos principais fatores ambientais que exerce um efeito crucial sobre o desenvolvimento do sistema imunológico e, portanto, influencia fortemente muitos aspectos da saúde e da doença de risco<sup>39,40</sup>.

Lactentes devem priorizar o aleitamento materno exclusivo até seis meses, com introdução da alimentação complementar posterior a esta idade<sup>13</sup>. Nestas condições, caso identificada a APLV, submete-se a mãe à dieta de exclusão de leites e derivados com orientação nutricional adequada para ela e para a criança, por ocasião da introdução dos alimentos complementares<sup>36</sup>.



Para o consenso a escolha de uma fórmula infantil deve ser baseada na idade da criança e na presença de outras alergias alimentares<sup>22,41</sup>. O objetivo do tratamento nutricional é evitar o desencadeamento dos sintomas, a progressão da doença e a piora das manifestações alérgicas e proporcionar à criança crescimento e desenvolvimento adequado e ao adulto qualidade de vida fazem destaque à importância da equipe multidisciplinar, na execução desta dieta<sup>13,22,36,41</sup>.

Em relação à alergia, o melhor tratamento para os lactentes é sempre o leite materno, porém na impossibilidade do mesmo, deve-se utilizar as fórmulas infantis<sup>42</sup>. As fórmulas infantis prescritas com maior frequência em lactentes alérgicos consistem de hidrolisados de caseína ou de soro de leite. Fórmulas à base de proteína de leite de vaca totalmente ou extensamente hidrolisada são quase sempre eficazes (97%) em lactentes com alergia à proteína do leite de vaca de início imediato ou tardio<sup>19</sup>. Contudo, nenhuma das fórmulas hidrolisadas estão totalmente livres de alérgenos e reações graves raras às fórmulas extensamente hidrolisadas já foram descritas. Em casos mais graves e resistentes ao tratamento com fórmula totalmente hidrolisada ou em pacientes com alergias alimentares múltiplas, são necessárias fórmulas à base de aminoácidos livres<sup>36</sup>.

Quando o alto custo do uso de fórmulas extensamente hidrolisadas e a não aceitação do paciente devido ao sabor da fórmula, pode-se usar fórmulas à base de soja, desde que a partir dos 6 meses de vida, considerando o risco de indução à alergia também à soja, conforme descrito<sup>22</sup>.

As fórmulas à base de soja, comumente utilizadas para tratamento de APLV e IL, se diferem das bebidas de à base de soja ou “Leites de Soja”, por sua indicação e refinamento na produção. As Fórmulas de soja (FS), são indicadas para tratamento de alergia à proteína do

leite de vaca IgE mediada (à partir de 6 meses), intolerância à lactose, galactosemia, e opção familiar (vegetarianos ou vegans). Como a soja, possui baixas concentrações de L-metionina, L-carnitina e taurina, compostos essenciais para os lactentes, as FS, são acrescidas desses nutrientes<sup>43</sup>.

Estudos mostraram que os bebês a amamentados com fórmula a base de soja obtiveram um adequado ganho de peso, altura e mineralização óssea, porém não apresentam relações nutricionais vantajosas em comparação aos bebês alimentados com fórmulas à base de leite de vaca<sup>43</sup>. Todavia, são contraindicadas para bebês prematuros, devido as evidências de baixo ganho de peso e de níveis séricos de proteínas totais e albumina diminuídos<sup>44</sup>.

O leite de cabra também tem sido utilizado como substituto, provavelmente por conter níveis menores de  $\alpha$ -caseína, porém, não é seguro devido ao risco de alergia secundária de 92% dos casos<sup>45</sup>.

Até o momento, não existe um medicamento específico para prevenir a Alergia Alimentar. Quando diagnosticada, a utilização de medicamentos específicos para o tratamento dos sintomas (crise) faz-se necessária, sendo de crucial importância fornecer orientações ao paciente e familiares para que se evite novos contatos com o alimento desencadeantes. O paciente deve estar sempre atento, e verificar minuciosamente o rótulo de alimentos industrializados visando identificar nomes relacionados ao alimento que lhe desencadeou a alergia<sup>47</sup>.

#### **- Profilaxia às alergias alimentares**

O período mais vulnerável e crucial para uma colonização intestinal por bactérias são os primeiros meses de vida fator extremamente importante para o desenvolvimento da imunidade<sup>27</sup>.

A microbiota intestinal em equilíbrio é crucial. O leite materno estimula uma resposta imune precoce e uma imunidade passiva, através de células, anticorpos, lisozimas, e lactoferrina, assim sendo um suprimento para bactérias que colonizam o intestino como *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium sp*<sup>47,48,49</sup>.

Os efeitos prebióticos de oligossacarídeos complexos no leite humano promovem o estabelecimento de uma microbiota bifidogênica que, em parte, induz respostas imunes de tolerância aos alimentos. Várias cepas têm mostrado propriedades similares. Por exemplo, *Lactobacillus paracasei* inibem a produção de citocinas pelas células Th1 e Th2 e induzem células T CD4+ a produzir TGF e IL-10, induzindo a resposta tolerogênica<sup>21</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a revolução industrial e modernização global mundial, hábitos e estilo de vidas foram também sofrendo alterações do padrão. A influência do mundo

## REFERÊNCIAS

1. BOYCE JA, ASSA'AD A, BURKS AW, JONES SM, SAMPSON HA, WOOD RA, et al. **Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel.** J Allergy Clin Immunol 2010; 126:S1-58.
2. SAMPSON HA. **Update on food allergy.** J Allergy Clin Immunol 2004; 113:805-19.
3. RONA RJ, KEIL T, SUMMERS C, DAVID GISLASON D, ZUIDMEER L, SODERGREN E, et al. **The prevalence of food allergy: a meta-analysis.** J Allergy Clin Immunol 2007; 120:638-46.
4. CEZA, Marília Rosso; Ferreira, Cristina Targa. **Tolerância oral no tratamento da APLV.** Pediatria moderna, out.2015 V.51 N. 10
6. SANTALHA, MARTA et al. **Alergia alimentar em idade pediátrica. Nascer e Crescer.** Rev de pediatri do centro hospital at do porto, vol XXII, n. 2. 2013.
7. BURKS, A.W., et al., **ICON: food allergy.** J Allergy Clin Immunol, 2012. 129(4): p. 906-20.
8. KOLACEK S. **Food hypersensitivity in children.** Acta Med Croatica 2011; 65:155 -61
10. GIL AC. **Como elaborar projetos de pesquisa.** São Paulo (SP): Atlas; 2002.
11. NETO, U. F PhD\*. **Alergia alimentar na infância e suas manifestações digestivas: uma enfermidade cada vez mais prevalente no mundo moderno.** Escola Paulista de Medicina, UFSP. [2009] .
12. BRASIL. **Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de orientação para a alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola.** 3. ed. Rio de Janeiro, 2012. 148 p.
13. ASBAL-ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA. **Alergia alimentar.** 2012.

moderno sobre a saúde é de fato impressionante, o que vem sendo refletido no aumento recente e drástico dos índices de alergias alimentares. O desenvolvimento de estratégias para a prevenção e conscientização da população é necessária. Um conjunto de fatores estão envolvidos na alergia alimentar como genética e microbiota intestinal que pode ser alterada de acordo com a sua composição e grau de exposição a antígenos.

Fica claramente resolvido a importância do leite materno para o desenvolvimento do sistema imunológico e suas funções, assim como a maturação intestinal e sua permeabilidade.

A imaturidade da mucosa intestinal vem sendo apontada como um dos mecanismos principais que poderiam explicar a elevada incidência de Alergia Alimentar (AA) em lactentes e crianças.

O diagnóstico correto é fundamental para um tratamento bem-sucedido e uma dieta adequada para cada tipo de paciente.

14. SEIDMAN, E; SINGER, S. **Alergia alimentar e gastroenteropatia eosinofílica**. In: Ferreira, C T; Carvalho, E; Silva, L. R. Gastroenterologia e hepatologia em pediatria. Rio de Janeiro: Medsi; 2003.
15. SICHERER SH, SAMPSON HA. **9. Food allergy**. J Allergy Clin Immunol. 2006;117: S470-5.
16. PABST O, MOWAT AM. **Oral tolerance to food protein**. Mucosal Immunol 2012;5:232-39.
17. MOREIRA, L. F. **Estudo dos componentes nutricionais e Imunológicos na perda de peso em Camundongos com alergia alimentar**. Dissertação (Mestrado em Patologia Geral) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2006.
18. SOLÉ, D.; SILVA, L. R.; ROSÁRIO-FILHO, N, A. SARNI, R. O. S (Org). **Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. Rev. bras. alerg. imunopatol. – Vol. 31, Nº 2, 2008.
19. FERREIRA, Cristina Targa; SEIDMAN, Ernest. **Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint**. **Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico**. **Jornal de Pediatria. Sociedade Brasileira de Pediatria**. Rio de Janeiro, 83 (1) : 7 – 20 . 2007.
20. FERREIRA, C. T.; SEIDMAN, E. **Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico**. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 1, p. 7-20, 2007.
21. FIOCCHI A, BROZEK J, SCHUNEMANN H, BAHNA SL, von BERG A, BEYER K, et al. **World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow’s milk allergy (DRACMA) guidelines**. WAO J 2010; 3:57-161 Acesso em: 15 nov.2016
22. KOLETZKO S, NIGGEMANN B, ARATO A, DIAS JA, HEUSCHKEL R, HUSBY S, ET AL. **Diagnostic approach and management of cow’s milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines**. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55:221-9
23. PEDRUZZI, M. M. B. **Imunologia da mucosa intestinal. Uma Nova Abordagem funcional e Terapêutica do Trato Gastrointestinal**. Nutrição em Pauta, n.57:36-41, 2002
24. BUSINCO, L; GIAMPETRO, P; CATANI, A. **Allergenicity and nutritional adequacy of soy protein formulas** . J. Pediatr. P. 121 : 21-8. 1992.
26. XANTOU M. **Immune Protection of Human Milk**. Biol Neonate. P. 74: 121-133. 1998.
27. NOCERINO R, PEZZELLA V, COSENZA L, AMOROSO A, DI SCALA C, AMATO F. **The controversial role of food allergy in infantile colic: evidence and clinical management**. Nutrients 2015; 7:2015-25.
28. DE WEERTH C, FUENTES S, DEVOS WM. **Crying in infants: On the possible role of intestinal microbiota in the development of colic**. Gut Microbes 2013; 4:416-21.
29. PAPARO L, DI COSTANZO M, DI SCALA C, COSENZA L, LEONE L, NOCERINO R et al. **The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanisms of the immune system**. Nutrients 2014; 6:4706-19.
31. ILLI , S. E COLS . **J ALLERGY CLIN IMMUNOL**. p. 113: 925-31. 2004.
32. TOCHE, P. P. **Alergia a alimentos y aditivos**. **Revista Médica Clínica las Condes**, Santiago, v. 15, n. 3, p.9297, jul. 2004.
33. MATANNA, P. **Desenvolvimento de requeijão cremoso com baixo teor de lactose produzido por acidificação direta e coagulação enzimática**. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos Alimentos) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS,2011.Disponível em:<http://jaraca.ufsm.br/websites/ppgcta/download/Dissertaco/PMattanna.pdf>. Acesso em: 19 mar 2016.
34. LIBERAL, E. F. et al. **Gastroenterologia Pediátrica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
35. ANTUNES, A. E. C.; PACHECO, M. T. B. **Leite para adultos: mitos e fatos frente à ciência**. 1. ed. São Paulo: Varela, 2009.
36. BRASIL. **Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2007**. Revista Brasileira de Alergia e Imunologia, Brasília, v. 31, n. 2, p. 64-89, 2008.
- 37.MORAIS, M. B. et al. **Alergia à proteína do leite de vaca**. **Revista Pediatria Moderna**, v. 46, n. 5, p. 165-182, 2010. Disponível em: <C:\Documents and Settings\User\Meus documentos\Bibliografia mestrado tese\REVISTA pediatria moderna.mht>. Acesso em: 21 novembro 2016.
38. CORREA, F. F. et al. **Teste de desencadeamento aberto no diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca**. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 2, p. 163166, 2010.
39. PRESCOTT, S.; SAFFERY, R. **O papel da desregulação epigenética na epidemia de doença alérgica**. Clin. Epigenet. 2011, 2, 223-232.
40. JIMÉNEZ-CHILLARÓN, JC; DÍAZ, R. **O papel da nutrição sobre modificações epigenéticas e suas implicações na saúde**. Biochimie 2012, 94, 2242-2263.
42. DELGADO, A. F.; CARDOSO, A. L.; ZAMBERLAN, P. **Nutrologia básica e avançada**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2010.
43. YONAMINE, G. H. et al. **Uso de fórmulas à base de soja na alergia à proteína do leite de vaca**. **Revista**

Brasileira de Alergia e **Imunopatologia**, v. 34, n. 5, p. 187 – 182, 2011.

44. AGOSTONI, C., et al. **Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition**. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, v. 42, n. 4, p. 352-361, 2006.

45. DRUNKLER, D. A.; FARINA, L. O.; KASKANTZIS NETO, G. **Alergia ao leite de vaca e possíveis substitutos dietéticos**. Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes, v. 65, n. 374, p. 3-16, 2010. Disponível em: < [http://www.revistadoilct.com.br/detalhe\\_artigo.asp?id=388](http://www.revistadoilct.com.br/detalhe_artigo.asp?id=388)>. Acesso em: 15 nov.2016.

47. MARTÍN R, LANGA S, REVIRIEGO C, JIMÍNEZ E, MARÍN ML, XAUS J et al. **Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut**. J Pediatr 2003; 143:754-58.

48. GRZELAK T, WO'ZNIAK U, CZY'ZEWSKA K. **The influence of natural feeding on human health: short- and long-term perspectives**. Prz Gastroenterol 2014; 9:4-10.

49. CHISTIYAKOV DA, BOBRY SHEV YV, KOZAROV E, SOBENIN IA, OREKHOV AN. **Intestinal mucosal tolerance and impact of gut microbiota to mucosal tolerance**. Front Microbiol 2015; 5(781):1-9.

## ANÁLISE DO PERFIL DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS CONTROLADOS EM UMA DROGARIA NO MUNICÍPIO DE GOIÂNIA, GOIÁS, 2015.

ANALYSIS OF THE PROFILE OF THE CONSUMPTION OF CONTROLLED MEDICINES IN A DRUG IN THE MUNICIPALITY OF GOIÂNIA, GOIÁS, 2015.

**Darlucivânia Bueno da Silva<sup>1</sup>; Edson Negreiros<sup>2</sup>.**

1. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO. Email. darlucivania@hotmail.com.

2. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO. Email. edsonnegreiros@terra.com.br.

**RESUMO:** Psicotrópicos são fármacos utilizados dentro outros fins, para tratamento de doenças, transtornos, depressão e ansiedade, no entanto, podem causar diversos danos à saúde. O presente trabalho teve o objetivo de identificar o sexo, as especialidades médicas e as classes terapêuticas mais prescritas no uso de medicamentos com receituário de Controle Especial. Trata-se de um estudo quantitativo e descritivo em que foram analisadas trezentas receitas controladas aleatórias do ano de 2015, de uma drogaria localizada no município de Goiânia. As variáveis analisadas foram: sexo, especialidade médica e medicamento controlado prescrito. Os principais resultados do trabalho apontaram que o sexo feminino foi que mais apresentou notificação controlada, correspondendo 70% dos casos estudados e a especialidade médica mais prescrita foi a psiquiatria com 53% seguida da neurologia com 19% e as classes terapêuticas mais prescritas foram os antidepressivos com 41% e benzodiazepínicos com 17%. Assim, há uma necessidade de cuidado maior por parte da população no uso de medicamentos controlados e na dispensação, pois, eles podem causar dependência física e/ou psíquica e o uso indiscriminado pode levar até a morte.

**Palavras-chave:** Psicotrópicos, Goiânia, Drogaria.

**ABSTRACT:** Psychotropics are drugs used among other purposes to treatment of diseases, disorders, depression and anxiety, however, can cause several health problems. The present study has the objective of identifying the sex, medical specialties and the most prescribed therapeutic classes in the use of medicines with Special Control Prescriptions. This is a quantitative and descriptive study in which three hundred randomized controlled recipes from 2015 were analyzed in a drugstore located in Goiânia city. The variables used were: sex, medical specialty and prescribed medication. The main results of the study indicated that the womankind was the one that had more controlled notification, corresponding to 70% of the cases studied and the most prescribed medical specialty was psychiatry with 53% followed by neurology with 19% and the most prescribed therapeutic classes were the antidepressants with 41% and benzodiazepines with 17%. Thus, there is a need for greater care on the part of the population in the use of controlled drugs and in the dispensation, since they can cause physical and / or psychic dependence and indiscriminate use can lead to death.

**Key words:** Psychotropics, Goiânia, Drugstore.



## INTRODUÇÃO

Com o mundo globalizado, e tendencioso ao lucro, a indústria farmacêutica tem-se enraizado com a divulgação de seus produtos, muito das vezes, como a fonte de informação mais precisa. E, este esclarecimento imparcial por parte dos prescritores e usuários pode ocasionar com o aumento da automedicação, assim como, a própria vinculação de propaganda em redes sócias, coopera para o uso irracional de medicamentos<sup>7, 8</sup>.

O Ministério da Saúde orienta que quando uma pessoa sente alguma alteração no organismo, sensação de mal-estar deve-se consultar com o médico, e não ao vizinho, a alguém próximo ou até procurar um balconista<sup>8</sup>.

Em um levantamento de dados do Projeto de Monitoração de Propaganda da Anvisa, cerca de noventa por cento das propagandas apresentam alguma anormalidade. Más, a própria Agência Nacional de Vigilância Sanitária está fazendo uma retificação das Resoluções que regulamentam a vinculação destas propagandas<sup>8</sup>.

O uso racional de qualquer fármaco torna-se de suma importância. Merece-se um destaque a medicação de uso controlado, em que dependendo da classe pode causar dependência física e/ ou psíquica ao usuário.

Medicamentos psicotrópicos são fármacos que alteram principalmente o Sistema Nervoso Central, modificando assim a percepção do indivíduo, o humor, o temperamento e o comportamento, dentre eles tem-se os Ansiolíticos e Hipnóticos, Antipsicóticos (Neurolépticos), Antidepressivos, Estimulantes psicomotores e os potencializadores da cognição<sup>5</sup>. Sendo, estes fármacos dispensados

mediante a retenção da primeira via da receita ou a única via presente com o cliente/ paciente dependendo da medicação.

Segundo a Portaria 344 do mês de maio de 1998 do Ministério da Saúde, classifica as substâncias e fármacos sujeitos ao controle especial em listas, A1 e A2 como entorpecentes; A3, B1 e B2 em psicotrópicas; C3 em imunossuppressores e D1 em precursores<sup>2</sup>.

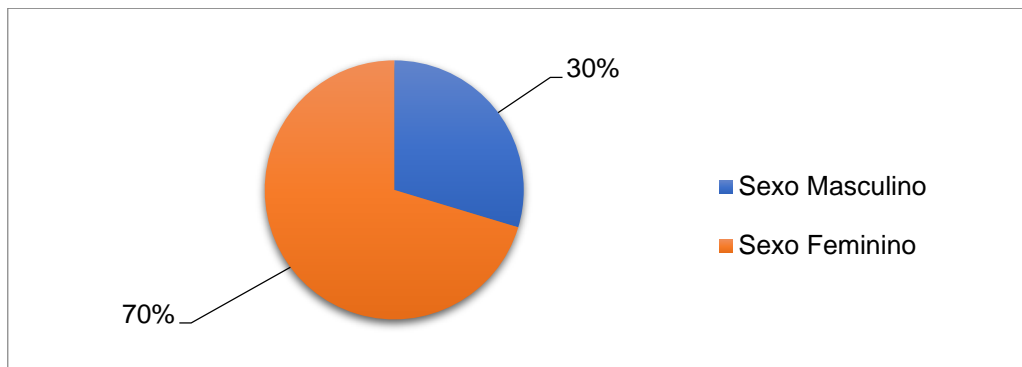
O presente trabalho teve como objetivo demonstrar o sexo mais prescrito e a frequência de ocorrência das principais classes terapêuticas dos medicamentos com receituário de Controle Especial, comercializados em Drogaria de Goiânia- GO, bem como a especialidade do prescritor.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento aleatório de trezentas receitas de Controle Especial do ano de 2015, sendo cem receitas do mês de julho, cem do mês de agosto e cem do mês de setembro do mesmo ano. Foi feita a tabulação e análise estatística do sexo e das especialidades médicas de cada receituário e quanto as classes terapêuticas foi realizada o registro dos medicamentos tanto em nome comercial, como em princípio ativo e a partir daí os mesmos foram colocados em suas respectivas classes e a partir daí foram feitas análises estatísticas na tabela do Excel/Office, 2014.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A distribuição das prescrições médicas conforme os sexos estão sendo descritas na Figura 1.



**Figura 1:** Distribuição por sexo em porcentagem de indivíduos em uso de psicotrópico de Drogaria na cidade de Goiânia-GO do ano de 2015.

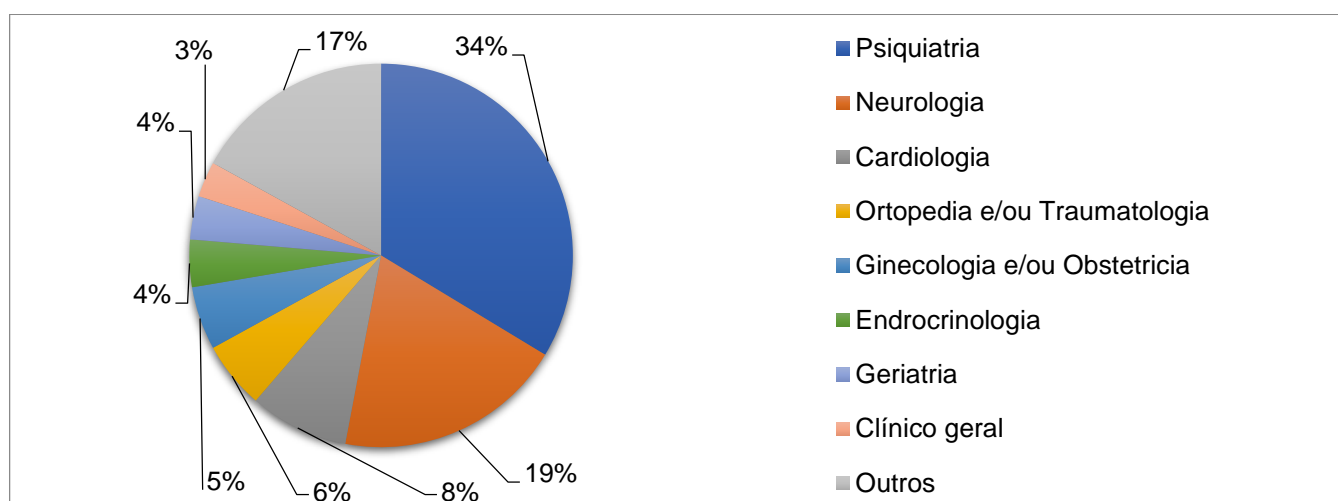
Das trezentas prescrições médicas analisadas, duzentas umas receitas corresponderam o sexo feminino com 70% dos casos e oitenta e nove correspondeu 30% dos casos informados.

Diversas razões, justificariam os motivos que levariam as mulheres a consumirem a medicação controlada. Como, a própria sobrecarga pessoal em casa e fora do lar na carreira profissional<sup>9</sup>.

O gênero feminino tem uma predisposição maior que o gênero masculino para uma progressão de

transtornos da ansiedade durante a sua existência. Diversos estudos, demonstraram que algumas das possíveis causas destas diferenças entre estes gêneros seriam a atuação dos hormônios femininos e os fatores genéticos<sup>10</sup>.

Na figura 2 observa-se a distribuição das Especialidades Médicas que prescrevem psicotrópicos.



**Figura 2:** Distribuição das Especialidades Médicas em porcentagem de indivíduos em uso de psicotrópico de Drogaria na cidade de Goiânia-GO do ano de 2015.

Das trezentas receitas levantadas, a especialidade médica com maior número de prescrições controladas

foi a Psiquiatria com 34%; seguida da Neurologia com 19%, Cardiologia com 8%; Ortopedia e/ ou

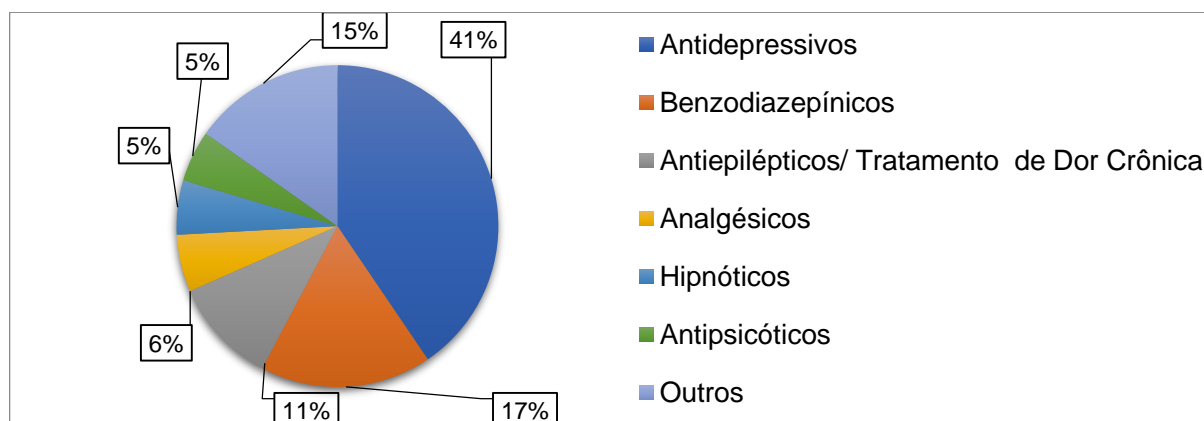
Traumatologia com 6%, Ginecologia e/ou Obstetrícia com 5%; Endocrinologia e Geriatria com 4% cada uma das especialidades e Clínico Geral com 3%.

Tendo em vista a proximidade da Drograria de clínicas psiquiátricas e de neurologistas, há de se esperar um maior número destas especialidades no presente trabalho. Já, os outros representou no presente estudo 17%; sendo este subdividido com Dermatologia com 2,68%, Nutrologia e Oncologia com 2% cada; Cirurgia Plástica com 1,34%; Reumatologia, Otorrinolaringologia, Ortodontia, Pediatria, Gastroenterologia clínica e Cirurgia Clínica com 1% cada especialidade; Periodontia e Angiologia /Cirurgia Vascular com 0,67% cada. Hematologia/

Hemoterapia, Urologia, Fisiatria, Nefrologia, Medicina Legal e Perícias Médicas, Anestologia, Pneumologia e Oftalmologia correspondendo 0,33% cada neste levantamento.

Em um estudo sobre a prescrição do medicamento Paroxetina em um estabelecimento farmacêutico, realizado no Município de Ponte Nova no estado de Minas Gerais a especialidade que mais prescreveu o Psicotrópico estudado foi o Clínica Geral<sup>3</sup>, dado discordante do presente estudo, pois tem-se em uma maior prescrição de profissionais Psiquiátricos.

Quanto as Classes Terapêuticas podem-se observar a distribuição dos casos da seguinte forma representada na Figura 3.



**Figura 3:** Distribuição das Classes Terapêuticas em porcentagem de indivíduos em uso de psicotrópico de Drograria na cidade de Goiânia-Go do ano de 2015.

Das trezentas receitas selecionadas, foram retirados trezentos e quarenta e oito medicamentos prescritos, visto que, em uma receita tem-se mais de um fármaco receitado.

Neste trabalho, a classe com maior número de receituário foram os Antidepressivos com 41%; seguida dos Benzodiazepínicos com 17%; Antiepiléptico/ Tratamento de Dor Crônica com 11%; Analgésicos com 6%; Hipnóticos e Antipsicótico com 5% cada. E, os outros no presente estudo, representou 15%, sendo subdividido em Anorexígenos com 3%; Anti Alzheimer com 2,56%; Anti- inflamatório não

Esteroidal Inibidor de COX2 com 2,56%; Retinoide com 2,29%; Psicoestimulante e Estabilizador do Humor com 1,15% cada.

Já; Repositor Hormonal, Ansiolítico não Benzodiazepínico e Antialcolítico correspondeu 0,57% cada; e Antiparkinsoniano e Anabolizante representou 0,29% cada das classes levantadas.

A predominância de prescrição controlada no Brasil é alta. Em um levantamento realizado no ano de 2007 a 2010 pela Agencia Nacional de Vigilância Sanitária pelo sistema de Gerenciamento de produtos controlados (SNGPC) a classe mais prescrita foi o

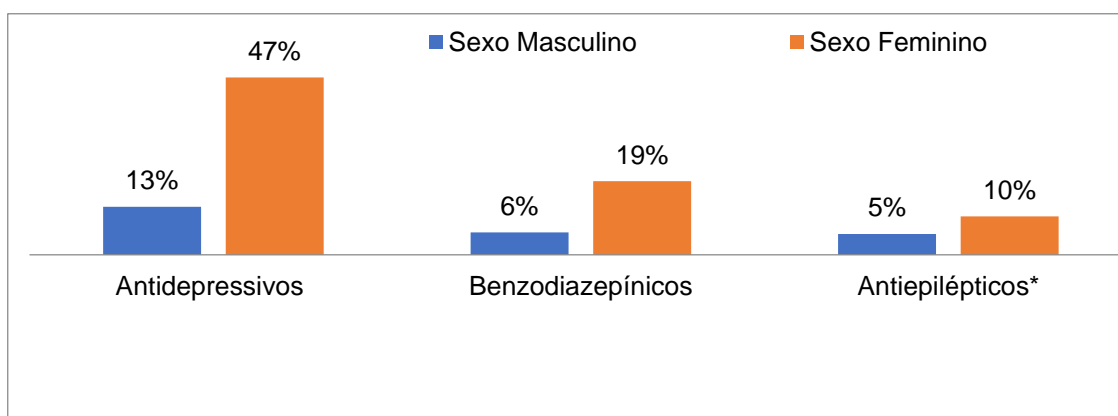
Ansiolítico<sup>6</sup>. Sendo o dado discordante com o presente trabalho, em que os fármacos mais consumidos pela população foram os Antidepressivos.

Antidepressivos são drogas utilizadas para tratamento de depressões agudas, moderadas e graves bem como em casos de ansiedade, dores crônica, transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e distúrbio do pânico<sup>11,13</sup>.

Já, benzodiazepínicos são fármacos que modificam o sistema nervoso central, são utilizados devido a sua atividade ansiolítica, hipnótico, sedativa, anticonvulsivante e relaxante muscular<sup>11,12</sup>.

O uso indevido de benzodiazepínicos pelas pessoas tem se justificado, pela falta de explicação na própria dispensação do fármaco no estabelecimento farmacêutico e/ ou falta de orientação pelo próprio médico na consulta e indisciplina no uso da medicação<sup>4</sup>.

A Figura 4 apresenta a distribuição das três maiores classes terapêuticas utilizadas.



**Figura 4:** Distribuição das três maiores classes Terapêuticas vinculadas ao sexo, em percentagem de indivíduos em uso de psicotrópico de Drograria na cidade de Goiânia-Go do ano de 2015.

\*Antiepiléticos corresponde a classe terapêutica Antiepilético/Tratamento de Dor Crônica.

A partir dos dados levantados observou-se que as três principais classes prescritas foram os Antidepressivos, seguida dos Benzodiazepínicos e posteriormente os Antiepilético/ Tratamento de Dor Crônica conforme a Figura 4.

De um total de duzentos e noventa e cinco medicamentos controlados prescritos nas três maiores classes, percebe-se que em todas as classes o sexo feminino corresponde a maior percentagem.

Sendo que, nos Antidepressivos o sexo masculino representou 13% e o sexo feminino 47%. E, a classe dos Benzodiazepínicos o sexo masculino correspondeu 6% e o sexo feminino 19%. Já, os Antiepiléticos\* o sexo masculino representou 5% e o

sexo feminino correspondeu 10% dos dados levantados.

Há uma necessidade muito grande de atenção ao uso da medicação controlada, o consumo de medicamentos controlados tem sido usado com muita frequência na área hospitalar, devido as formas de ação e sensação em que os mesmos podem proporcionar<sup>1</sup>.

Em um levantamento sobre o uso indevido de Benzodiazepínicos em mulheres, as mesmas usavam a medicação, pois, o mesmo lhe proporcionava sensação de “fuga dos problemas”, relaxamento, noites de sonos mais tranquilas e diminuição da insônia e da ansiedade<sup>9</sup>.

## CONCLUSÕES

Com base nos dados expostos, conclui-se que o sexo feminino foi o mais prevalente na utilização de medicação controlada, correspondendo setenta por cento das prescrições levantadas. Com relação as especialidades médicas a psiquiatria juntamente com a neurologia correspondeu 53% das receitas estudadas e a classe terapêutica mais prescrita foi o antidepressivo, sendo o mesmo usado para dor, transtornos do humor e sequelas neurológicas.

Medicamentos controlados, por ser muita das vezes atrativo a população, pelos possíveis benefícios que podem proporcionar, eles podem causar dependência física e ou psíquica. Portanto, profissionais como o balconista e principalmente o farmacêutico são de sua importância na orientação do modo de uso e dos possíveis efeitos adversos da medicação no momento da dispensação.

## REFERÊNCIAS

1. SILVA, S.P.; BELLOT, R.G. Uso de medicamentos controlados no ambiente hospitalar. **Rev Enferm UNISA**, v.1, n.1, p.79-81, 2000.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SVS/MS n. 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 15 de maio de 1998. Brasília: Ministério da Saúde, 1998.
3. SOARES, V.C. *et al.* Análise da Prescrição de Paroxetina em uma Drogeria do Município de Ponte Nova, Minas Gerais. **Anais VI SIMPAC**, v. 6, n. 1, p. 101-106, 2014.
4. ORLANDI, P.; NOTO, A.R. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. **Rev Latino-am Enfermagem**, Setembro-Outubro, n. 13, p. 896-902, 2005.
5. DA SILVA, T. O.; IGUTI, A.M. Medicamentos psicotrópicos dispensados em Unidade Básica de saúde em

grande município do estado de São Paulo. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**; Edição Especial. Março, p. 1726-1737, 2013.

6. BRASIL. ANVISA. Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC, v.2, ano1, p. 1-9, 2011.

7. CASTRO, C.G.S.O. *et al.* **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas** [online]. 1º ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, p.27-30, 2000.

8. Castro, G.L.G. *et al.* Uso de Benzodiazepínicos como automedicação: consequências do uso abusivo, dependência, farmacovigilância e farmacoepidemiologia. **Revista Interdisciplinar**. v 6, n.1, p.112-123, 2013.

9. SOUZA, A.R.L; OPALEYE, E.S; NOTO, A.R. Contextos e padrões do uso indevido de benzodiazepínicos entre mulheres. **Cienc Saude Coletiva**. v.18, n.4, p. 1131-1140, 2013.

10. KINRYS, G.; WYGANT, L.E. Transtornos de ansiedade em mulheres: gênero influência o tratamento? **Rev Bras Psiquiatr**. 27(Supl. 2), p.43-50, 2005.

11. RANG, H. P.*et al.* **Farmacologia**, 7º ed. Rio de Janeiro: Elsevier. p. 531-539 e p. 564-583, 2012.

12. SOUZA, A.R.L. *et al.* Contextos e padrões do uso indevido de benzodiazepínicos entre mulheres. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.18, n.4, p. 1131-1140, 2013.

13. SILVA, PENILDON. **Farmacologia**, 8º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.337-354, 2010.



## HISTÓRICO DO ZIKV NO BRASIL E AÇÕES GOVERNAMENTAIS DE CONTROLE.

HISTORY OF ZIKV IN BRAZIL AND GOVERNMENT CONTROL ACTIONS.

**Mônica de Oliveira Santos<sup>1\*</sup>; Núbia Aguiar Marinho<sup>2</sup>;  
Ludimila de Faria Paulino<sup>3</sup>; Carolina Schmaltz Paixão<sup>2</sup>;  
Julyana Candido Bahia<sup>4</sup>; Lilian Carla Carneiro<sup>1</sup>.**

1. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública– IPTSP/ Universidade Federal de Goiás. \*E-mail: mosbio21@gmail.com

2. Ciências Biológicas. Faculdade Araguaia. Goiânia -GO.

3. Faculdades Alfredo Nasser. Goiânia – GO.

4. Faculdade de Enfermagem. Universidade Federal de Goiás.

**RESUMO:** O ZIKV é um vírus patogênico transmitido por mosquitos da família *Flaviviridae*. No Brasil, o *Aedes aegypti* é o principal transmissor deste e de outros vírus. O Ministério da Saúde confirmou a transmissão autóctone do ZIKV em abril de 2015. Foram realizadas várias ações de controle do mosquito e identificação do ZIKV em gestantes. Foi realizado o treinamento de mais profissionais de saúde; O programa de controle erradicação do *A. aegypti* foi discutido e estabelecido. Um protocolo de cuidados especiais para crianças nascidas com microcefalia foi proposto e colocado em ação. O ZIKV foi associado a diversos casos de microcefalia em recém-nascidos em vários países no mundo. A associação de ZIKV e a síndrome de Guillain-Barré ainda está em estudo. No Brasil houve um grande aumento de casos de microcefalia desde o início da circulação do ZIKV no país. Em 2014 eram apenas 147 casos de crianças nascidas com microcefalia e esse número aumentou para 2844 casos confirmados entre 2015 e 2017. Associados ao ZIKV, no momento são 414 casos de microcefalia em recém-nascidos testados. Em 2017 o número de infecções por ZIKV caiu muito, mas, as ações de controle do *A. aegypti* e de desenvolvimento de vacinas para a população estão em estudo.

**Palavras Chaves:** ZIKV. *Aedes aegypti*. Microcefalia. Síndrome de Guillain-Barré.

**ABSTRACT:** ZIKV is a pathogenic virus transmitted by mosquitoes of the family *Flaviviridae*. In Brazil, *Aedes aegypti* is the main transmitter of this and other viruses. The Ministry of Health confirmed the autologous transmission of the ZIKV in April 2015. Several actions were carried out to control the mosquito and identify the ZIKV in pregnant women. The training of more health professionals was carried out; The *A. aegypti* eradication control program was discussed and established. A special care protocol for children born with microcephaly was proposed and put into action. ZIKV has been associated with several cases of microcephaly in newborns in several countries around the world. The association of ZIKV and Guillain-Barré syndrome is still under study. In Brazil, there has been a large increase in cases of microcephaly since the beginning of ZIKV circulation in the country. In 2014 there were only 147 cases of children born with microcephaly and this number increased to 2844 confirmed cases between 2015 and 2017. Associated with the ZIKV, there are currently 414 cases of microcephaly in newborns tested. In 2017 the number of infections by ZIKV has dropped a lot, but, the actions of control of *A. aegypti* and of development of vaccines for the population are under study.

**Key Words:** ZIKV. *Aedes aegypti*. Microcephaly. Guillain-Barré syndrome.

## INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) é um patógeno emergente transmitido por mosquitos (família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*) que foi isolado em 1947 a partir de um macaco Rhesus na floresta Zika em Uganda<sup>1</sup>. Acredita-se que o ZIKV é transmitido aos seres humanos por mosquitos infectados (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*)<sup>2</sup>. A infecção por ZIKV normalmente provoca exantema, febre baixa, conjuntivite, artralgia, dor de cabeça e mialgia. Entretanto, uma porcentagem de pacientes é assintomática<sup>2,3</sup>.

A associação da infecção por ZIKV e o desenvolvimento de patologias neurológicas estão em investigação em outros países<sup>4</sup>. O aumento das taxas de síndrome de Guillain-Barré foi relatado durante surtos de ZIKV na Polinésia Francesa<sup>5</sup>.

No Brasil, as infecções pelo ZIKV foram confirmadas por laboratório em 18 estados no Brasil desde fevereiro de 2015. Em maio de 2015, o Ministério da Saúde reconheceu a circulação de ZIKV no Brasil<sup>6</sup>.

Em outubro de 2015, após relatos de um aumento anormal de casos de microcefalia entre os recém-nascidos no estado de Pernambuco, uma análise dos dados do sistema de informação de nascidos vivos do Brasil (SINASC) identificou um aumento significativo no número de casos de microcefalia, em comparação com os anos anteriores<sup>7</sup>. Uma possível ligação entre a infecção pelo ZIKV na gravidez e microcefalia começou a ser investigada desde outubro de 2015, quando o Ministério da Saúde informou um aumento anormal em casos de microcefalia nos estados do nordeste do Brasil<sup>8</sup>. Em 11 de novembro de 2015, o Ministério da Saúde declarou estado de emergência de saúde pública em resposta ao aumento dramático sobre a incidência esperada de microcefalia nos estados do Nordeste<sup>8</sup>. O resultado de exames de sangue e tecidos realizados e uma recém-nascida no

Ceará, com microcefalia e outras malformações congênitas, confirmou a presença do ZIKV, o bebe veio a óbito dias depois<sup>8,9</sup>. Em 28 de novembro o Ministério da Saúde confirmou a relação entre o ZIKV e o surto de microcefalia na região Nordeste<sup>9</sup>. Essa é uma situação inédita na pesquisa científica mundial. As investigações sobre o tema devem continuar para esclarecer questões como a transmissão do ZIKV, a sua atuação no organismo humano, a infecção do feto e período de maior vulnerabilidade para a gestante. Em análise inicial, o risco está associado aos primeiros três meses de gravidez.

## METODOLOGIA

Foi feito um estudo retrospectivo de análise da literatura. Artigos contendo os descritores: ZIKV, vírus Zika, microcefalia, Guillain-Barré foram selecionados nas plataformas de pesquisa Scielo, NCBI, Lilacs. Foram selecionados os artigos, de qualquer idioma, que continham informações pertinentes ao tema proposto nesse estudo desde o ano de 2000 a 2017. Foi feito também o acompanhamento dos boletins epidemiológicos atualizados e oficialmente reconhecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil e disponibilizados em seu site para consulta pública.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre janeiro e julho de 2015 foram notificados 121 casos de manifestações neurológicas e Síndrome de Guillain-Barré (SGB), no Brasil. Todos os 121 casos tinham história de doença exantemática e foram notificados em estados do Nordeste<sup>9</sup>. Foi confirmada transmissão autóctone de febre pelo vírus Zika no país a partir de abril de 2015.

As autoridades de saúde brasileiras estabeleceram um centro de operações de emergência para a saúde pública (COES, Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública) e implantado equipes de resposta rápida para os Estados afetados para apoiar as

investigações, fornece orientações sobre os processos de notificação e vigilância, estabelecer acompanhamento pré-natal e emitir recomendações sobre medidas de prevenção e controle. O Ministério da Saúde do Brasil enfatizou a importância de recomendações para as mulheres grávidas a evitar o consumo de álcool, drogas, medicamentos sem receita médica, e contato com pessoas que apresentem febre ou infecção. Além disso, foram emitidas recomendações específicas relativas à proteção das picadas do mosquito, como manter portas e janelas fechadas ou teladas, vestindo calças e camisas de mangas compridas, e usar repelentes autorizados durante a gravidez. Análises clínicas, laboratoriais e ultrassom de gestantes, mães e recém-nascidos tornaram-se rotineiras<sup>10</sup>.

De acordo com um protocolo publicado em 8 de dezembro de 2015, as autoridades brasileiras implementaram uma nova definição de caso para microcefalia baseado em um perímetro cefálico para recém-nascidos de 32 centímetros ou abaixo. O novo protocolo foi proposto, segundo nota do Ministério da Saúde para uma diminuição no número de recém-nascidos com suspeita de microcefalia<sup>11</sup>. Casos previamente relatados de microcefalia com perímetro cefálico de até 33 centímetros permaneceram sob vigilância podendo ser reclassificado.

Em dezembro de 2015 as Forças Armadas foram convocadas para auxiliar as cidades no controle do *Aedes spp* e outras necessidades<sup>12</sup>. Devido ao potencial risco da epidemia de vírus transmitidos pelo *Aedes spp*, o Ministério da Saúde capacitou 11 Laboratórios Centrais (Lacen) para realizar o diagnóstico laboratorial ZIKV e outros vírus relacionados ao *Aedes spp*<sup>13</sup>.

Em 13 de janeiro de 2016, o Governo Federal brasileiro determinou a divulgação de uma diretriz nacional para estimulação precoce de bebês com microcefalia. O conteúdo orienta equipes da atenção

básica e especializada para reabilitação de crianças de 0 a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor<sup>14</sup>. Mais de 7 mil profissionais serão capacitados para o atendimento em todo o país.

Em 15 de janeiro de 2016 o ministério da saúde no Brasil divulgou várias ações emergenciais para a melhoria do atendimento a gestante e crianças recém-nascidas: Destinação de recursos financeiros extras para o combate ao *Aedes spp*; Recursos financeiros e tecnológicos para o desenvolvimento de uma vacina para o controle do ZIKV e testes de RT-PCR para confirmação de ZIKV; Contratação e capacitação de mais agentes de saúde, entre outras. Em 18 de janeiro é anunciado a compra de 500 mil testes para detecção do ZIKV, Chikungunya e dengue<sup>15,16</sup>.

Em reunião extraordinária, em 14 de janeiro, o ministro da saúde e outros secretários aprovaram outras medidas de controle da disseminação do mosquito *Aedes spp*. Trocas de experiências entre cidades foram discutidas. Foi criado um call center para receber denúncias de focos em estado de urgência em todo país. Um aplicativo de celular desenvolvido pelo CODATA no Estado da Paraíba foi disponibilizado à população para fornecer diversas informações e agilizar as denúncias de focos e ações de combate ao mosquito pelas equipes de vigilância e forças armadas.

Em 19 de janeiro de 2016 notificou 3.530 casos de microcefalia com suspeita de infecção pelo ZIKV, distribuídos agora em 21 unidades federadas e 724 cidades. 46 casos que estavam sendo investigados evoluíram para óbito, o Ministério Público Federal foi oficialmente informado e esclarecido por nota técnica sobre a suspeita de contaminação da vacina da coqueluche utilizada no Brasil pelas gestantes<sup>17</sup>.

Em 17 de fevereiro iniciou-se uma semana de discussões denominada de Reunião Internacional para Implementação de Alternativas para o Controle do *Aedes spp*. Nesse período o Ministério da saúde

assumiu que os métodos atuais de controle do *Aedes* spp preconizados pelo Programa Nacional de Controle da Dengue (PNCD) não estavam sendo suficientes para diminuir a população de mosquitos, tampouco propiciar a redução da incidência das doenças transmitidas por esse vetor.

Foi consenso durante a Reunião Internacional a inexistência de solução única para o controle do *Aedes* spp no Brasil. Era necessário lançar mão da implementação de diferentes estratégias de maneira integrada, desde que seguras, eficazes e compatíveis entre si. As principais estratégias são descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Tecnologias e estratégias recomendadas para o controle do *Aedes* spp no Brasil.

| Controle geral do mosquito   | Controle do mosquito para a situação específica das gestantes   | Estudos e pesquisas prioritárias   |
|--|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abordagem eco-bio-social</li> <li>2. Mapeamento de risco</li> <li>3. Disseminação de inseticida por mosquitos utilizando ovitrampas impregnadas*</li> <li>4. Nebulização espacial intradomiciliar</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Telas e cortinas (impregnadas ou não)</li> <li>2. Pulverização de inseticida residual intradomiciliar</li> <li>3. Proteção individual com repelentes</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Controle biológico com a bactéria <i>Wolbachia</i></li> <li>2. Mosquitos irradiados (SIT)**</li> <li>3. Controle biológico com a bactéria <i>Wolbachia</i> + mosquitos irradiados (SIT+IIT)***</li> <li>4. Mosquitos transgênicos</li> <li>5. Repelentes espaciais domiciliares</li> <li>6. Larvicidas biológicos</li> </ol> |

\* São chamadas de ovitrampas pequenos compartimentos impregnados de larvicidas; \*\* A técnica de esterilização de insetos (Sterile Insect Technique – SIT); \*\*\* A combinação das técnicas de SIT e de insetos incompatíveis (Incompatible Insect Technique – IIT). Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. Vol. 47. N. 15. 2016.

No período compreendido entre 3/1/2016 a 13/8/2016 foram registrados 196.976 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no país (taxa de incidência de 96,3 casos/100 mil hab.), distribuídos em 2.277 municípios, tendo sido confirmados 101.851 casos. Destes, 132.524 (67,3%) foram notificados em mulheres dos quais 96.494 (72,8%) em mulheres em idade fértil (faixa etária de 10 a 49 anos).

Em relação às gestantes, foram registrados 16.264 casos prováveis, sendo 8.904 confirmados por critério

clínico-epidemiológico ou laboratorial, segundo dados do Sinan-NET. Os números registrados de Zika começaram a decrescer significativamente a partir da SE 13 (2/4/2016), Figura 1.

Entre 2016 e 2017 foram registrados 17.338 casos prováveis de febre pelo vírus Zika em mulheres no país<sup>18,19</sup>.

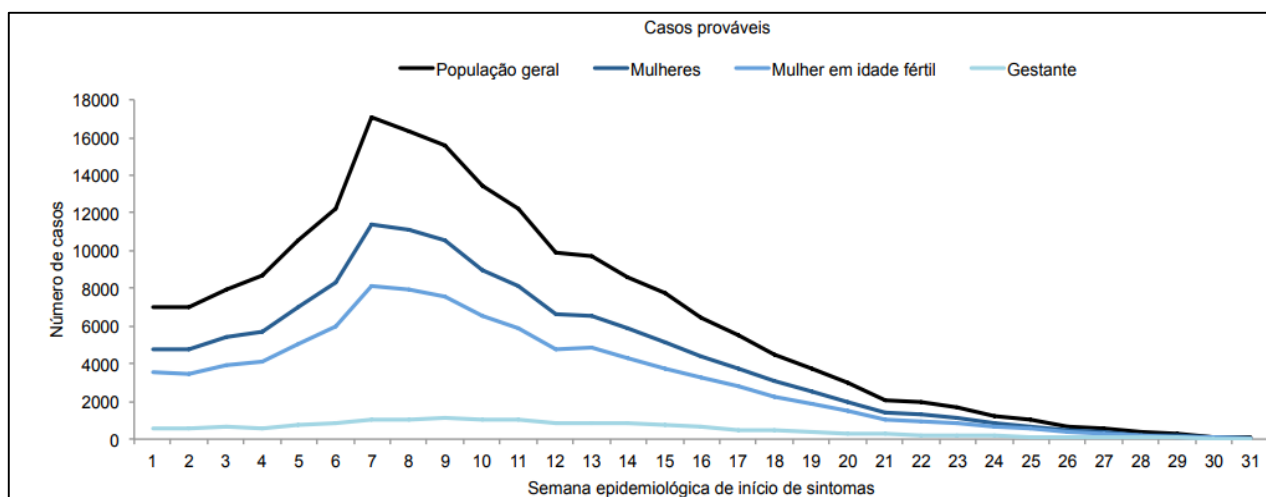


Figura 1 – Distribuição dos casos prováveis de febre pelo ZIKV na população geral, em mulheres, mulheres em idade fértil e gestantes. Período 3/1/2016 a 13/8/2016. Fonte: Sinan-NET. Ministério da Saúde.

Para atender as novas necessidades diante a ocorrência de tantos casos de ZIKV na população, nesse período foram desenvolvidas várias reuniões e Diretrizes foram propostas. A primeira foi de Estimulação Precoce: crianças de 0 a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia e o Protocolo de Atenção à

Saúde e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo ZIKV.

O número de crianças nascidas com microcefalia no Brasil aumentou de 153 em 2010 e manteve-se estável até 2014 e a partir de 2015 apresentou aumento sem precedentes para 3178 casos. Tabela 2.

Tabela 2: Casos notificados e total confirmado de microcefalia no Brasil.

| Ano          | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016          | 2017 |
|--------------|------|------|------|------|------|------|---------------|------|
| <b>Casos</b> |      |      |      |      |      | 3178 | 7054          | 3912 |
| <b>Total</b> | 153  | 139  | 175  | 167  | 147  |      | 14144*/2844** |      |

\* Total de casos notificados ao Ministério da Saúde, de crianças nascidas com possibilidade de microcefalia no período de fevereiro de 2015 a julho de 2017. \*\* Total de crianças com microcefalia confirmada nesse mesmo período.

Fonte: Boletins epidemiológicos. MS. 2015-2017.

O acumulado de 2015 a 2016 totalizou 10.232 casos notificados de microcefalia. Destes 2.205 foram confirmados. Estados do Nordeste apresentaram o maior número de casos suspeitos com 6.722 correspondendo a 65,7% do total de notificações. Sendo 1709 casos confirmados. O total de óbitos de confirmados nascidos com microcefalia foi de 124 nesse mesmo período.

Entre (08/11/2015 a 01/07/2017) foram notificados 14.144 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionado à

infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas, dos quais 3.131 (22,1%) permanecem ainda em investigação. Foram confirmados 2.844 (20,1%) casos de microcefalia no Brasil com 157 (1,1%) classificados como prováveis para relação com infecção congênita (ZIKV) durante a gestação. Entre os casos confirmados de microcefalia, 1.532 (61,7%) estavam recebendo cuidados em puericultura, 1.110 (44,7%) em estimulação precoce e 1.594 (64,2%) em atenção especializada<sup>18,19</sup>.



No período (25/12/2015 a 05/07/2017) foram notificados no Brasil 414 fetos com alterações no sistema nervoso central, abortos espontâneos e natimortos possivelmente relacionados à infecção pelo ZIKV e outras etiologias infecciosas, sendo que 46 óbitos já foram confirmados e 277 ainda estão em

investigação para infecção por ZIKV, os demais foram descartados.

O número de notificações de infecção pelo ZIKV vem diminuindo, Tabela 03. No entanto, as ações governamentais precisam ser pontuais e contínuas, visto que o país sofre epidemias de dengue, também transmitidas pelo *Aedes spp* a mais de uma década.

Tabela 3: Casos notificados e confirmados de infecções pelo ZIKV no Brasil.

|                   | 2015  | 2016   | 2017* |
|-------------------|-------|--------|-------|
| Casos notificados | 17735 | 205578 | 13353 |
| Casos confirmados | 6784  | 130701 | 2221  |
| Óbitos (adultos)  | 3     | 8      | 0     |

\* Dados até a 24/06/2017 (SE 25).

Os dados do sistema de vigilância hospitalar revelam que, entre janeiro e novembro de 2015, 1.708 casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) foram registrados em todo o país. Enquanto vários estados relataram aumentos significativos nos casos relatados - especialmente, Alagoas (516,7%), Bahia (196,1%), Rio Grande do Norte (108,7%), Piauí (108,3%), Espírito Santo (78,6%) e Rio (60,9%) - outros estados relataram número estável ou mesmo de casos de GBS em relação a 2014. A SGB não é de notificação obrigatória e, por isso, não há dados nacionais de registros separado da doença. O número de pacientes obtidos da SGB é por registros da causa da internação hospitalar. A vigilância hospitalar precisa cruzar dados e descartar a duplicidade de pacientes.

O MS divulgou em 17/02/2016 uma Nota Informativa alterando os critérios de inclusão para o tratamento da SGH. Esse fato foi necessário devido ao aumento de casos da síndrome e a necessidade de critérios de inclusão, exclusão e adequação do tratamento prestado ao paciente. Desde 2009, a SGB está na lista de doenças com tratamento integral pelo SUS<sup>17</sup>.

As notificações de casos de SGB também aumentaram no Brasil entre 2016 e 2017<sup>17</sup>. Segundo o MS e a OMS, o número de pacientes diagnosticados com SGB no Brasil aumentou de 1/100 mil pacientes antes de 2014 para 5/100 mil em 2016<sup>17</sup>. Em contrapartida o Governo Federal aumentou o gasto com Programas de Ação contra o *Aedes spp* em 37% em 2015 e deve-se manter no ano de 2016.<sup>18,19</sup>.

O último relatório de casos confirmados microcefalia uniu dados de 2015 a 2017<sup>20</sup> e confirma 3014 casos e ainda investiga 2.846 casos, Figura 2.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Brasil apresentou um aumento significativo de casos de microcefalia concomitantemente a presença do ZIKV, essa situação não foi reportada em outros países com epidemia do mesmo vírus. Até o momento, algumas hipóteses estão em discussão e todos os pesquisadores tem um denominador comum: “é necessário mais tempo de estudo”. Características socioeconômicas e exposição a outras doenças também podem ter relação.

Até o momento a OPAS divulgou apenas duas cepas de ZIKV circulantes no mundo. Uma cepa Asiática, presente no Brasil e a cepa Africana. São necessários mais estudos completos e casos controle para se ter noção completa da epidemia e suas consequências. A vacina para o combate ao ZIKV já está em estudo<sup>21</sup>.

| Região/Unidade da Federação | Casos suspeitos notificados |             | Em investigação | Confirmado   |
|-----------------------------|-----------------------------|-------------|-----------------|--------------|
|                             | n                           | %           |                 |              |
| <b>Centro-Oeste</b>         | <b>1.081</b>                | <b>7,2</b>  | <b>225</b>      | <b>233</b>   |
| Distrito Federal            | 185                         | 1,2         | 41              | 27           |
| Goiás                       | 404                         | 2,7         | 42              | 101          |
| Mato Grosso                 | 424                         | 2,8         | 138             | 76           |
| Mato Grosso do Sul          | 68                          | 0,5         | 4               | 29           |
| <b>Nordeste</b>             | <b>9.103</b>                | <b>61,0</b> | <b>1.381</b>    | <b>2.004</b> |
| Alagoas                     | 586                         | 3,9         | 63              | 94           |
| Bahia                       | 2.423                       | 16,2        | 502             | 507          |
| Ceará                       | 783                         | 5,2         | 136             | 165          |
| Maranhão                    | 455                         | 3,1         | 24              | 209          |
| Paraíba                     | 1.116                       | 7,5         | 201             | 197          |
| Pernambuco                  | 2.536                       | 17,0        | 267             | 439          |
| Piauí                       | 275                         | 1,8         | 8               | 113          |
| Rio Grande do Norte         | 616                         | 4,1         | 124             | 149          |
| Sergipe                     | 313                         | 2,1         | 56              | 131          |
| <b>Norte</b>                | <b>825</b>                  | <b>5,5</b>  | <b>308</b>      | <b>176</b>   |
| Acre                        | 61                          | 0,4         | 13              | 10           |
| Amapá                       | 28                          | 0,2         | 5               | 16           |
| Amazonas                    | 115                         | 0,8         | 11              | 58           |
| Pará                        | 138                         | 0,9         | 101             | 22           |
| Rondônia                    | 124                         | 0,8         | 39              | 27           |
| Roraima                     | 45                          | 0,3         | 10              | 18           |
| Tocantins                   | 314                         | 2,1         | 129             | 25           |
| <b>Sudeste</b>              | <b>3.505</b>                | <b>23,5</b> | <b>905</b>      | <b>550</b>   |
| Espírito Santo              | 342                         | 2,3         | 122             | 52           |
| Minas Gerais                | 730                         | 4,9         | 256             | 78           |
| Rio de Janeiro              | 1.105                       | 7,4         | 344             | 266          |
| São Paulo                   | 1.328                       | 8,9         | 183             | 154          |
| <b>Sul</b>                  | <b>402</b>                  | <b>2,7</b>  | <b>27</b>       | <b>51</b>    |
| Paraná                      | 64                          | 0,4         | -               | 6            |
| Rio Grande do Sul           | 307                         | 2,1         | 26              | 30           |
| Santa Catarina              | 31                          | 0,2         | 1               | 15           |
| <b>Brasil</b>               | <b>14.916</b>               | <b>100</b>  | <b>2.846</b>    | <b>3.014</b> |

Figura 2 - Distribuição das notificações de casos com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, segundo classificação final, entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 44/2017.

Fonte: Ministério da Saúde, Boletim epidemiológico 48/2017.

## Agradecimentos

Ao Ministério da Saúde do Brasil que disponibiliza todos os dados de boletins epidemiológicos usados no trabalho. A Faculdade Alfredo Nasser/UNIFAN e a Faculdade de Ciências Biológicas-UFG.

## REFERÊNCIAS

- Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46: 509-20.
- Marchette NJ, Garcia R, Rudnik A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.* 1969;18:411-5.
- Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009 Sep;15(9):1347-50.
- Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20. O595-6.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment. Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015.
- Brasil. Ministério da Saúde. Confirmação do Zika Vírus no Brasil. [Portal da Saúde/Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [Informado em 14 de maio de 2015]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17702-confirmacao-do-zika-virus-no-brasil>.
- Pan American Health Organization (PAHO); World Health Organization (WHO). Provisional remarks on Zika virus infection in pregnant women: Document for health care professionals. Montevideo, Uruguay; PAHO: 2016 Jan 25
- Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde divulga novos dados de microcefalia. [Portal da Saúde/Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [Informado em 14 de maio de 2015]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21019-ministerio-da-saude-divulga-novos-dados-de-microcefalia>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Brasília: 2015. 55p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sobre o uso de repelentes de inseto durante a gravidez. [Portal da Saúde/Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [Informado em 02 de dezembro de 2015]. Disponível em:

<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/04/Nota-Anvisa-Repelentes-e-Saneantes-02dez2015.pdf>

11. Brasil. Ministério da Saúde. Nota sobre medida do perímetro cefálico para diagnóstico de microcefalia. [Portal da Saúde/Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [Informado em 07 de dezembro de 2015]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/21109-nota-sobre-medida-do-perimetro-cefalico-para-diagnostico-de-bebes-com-microcefalia-relacionada-ao-virus-zika>.

12. Sala Nacional de Coordenação e Controle para o Enfrentamento à Microcefalia Diretriz SNCC nº 2/2015. Apoio das Forças Armadas. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/06/diretriz-sncc-n2-apoio-forcas-armadas.pdf>.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Laboratório público de Pernambuco fará diagnóstico de Zika. [Portal da Saúde/Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [Informado em 18 de dezembro de 2015]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21310-laboratorio-publico-de-pernambuco-fara-diagnostico-de-zika>.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 123 p.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Combate ao *Aedes aegypti* terá adicional de R\$ 500 milhões. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/01/combate-ao-aedes-aegypti-tera-adicional-de-r-500-milhoes>.

16. Fiocruz anuncia inovação no diagnóstico simultâneo de zika, dengue e Chikungunya. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/fiocruz-anuncia-inovacao-no-diagnostico-simultaneo-de-zika-dengue-e-chikungunya>.

17. Brasil. Ministério Público. Nota Técnica. Infecção pelo vírus Zika e a epidemia de microcefalia. Disponível em: [http://www.mpdft.mp.br/portal/pdf/noticias/fevereiro\\_2016/Nota%20tecnica%20-%20Zika%20virus.pdf](http://www.mpdft.mp.br/portal/pdf/noticias/fevereiro_2016/Nota%20tecnica%20-%20Zika%20virus.pdf).

18. Brasil. Ministério da Saúde. Orçamento para o combate ao *Aedes* sp. [Portal da Saúde/Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [Informado em 28 de abril de 2015]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/04/orcamento-2015-para-acoes-de-combate-a-dengue-cresce-37>.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Orçamento para o combate ao *Aedes* sp. [Portal da Saúde/Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [Informado em 29 de dezembro de 2016]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/12/governo-garante-mais-investimentos-a-saude-e-aumenta-o-combate-ao-aedes>.

20. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica

44 de 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/12/Boletim-2017-043-final.pdf>.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa de vacina contra zika vírus será acelerada. [Portal da Saúde/Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [Informado em 03 de novembro de 2016]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2016/10/pesquisa-de-vacina-contr-zika-virus-sera-acelerada>



## DIRETRIZES PARA AUTORES

### Normas para submissão de manuscritos

#### 1. Informações gerais para submissão:

A revista científica APPLIED HEALTH SCIENCES tem carácter multidisciplinar e publica artigos científicos, notas científicas, notas técnicas, revisões sistemáticas e artigo de opinião inéditos nas seguintes áreas de Ciências aplicadas a saúde: Biomedicina; Ciências Biológicas; Ciências do Esporte e Reabilitação (Educação Física; Fisioterapia; Fonoaudiologia; Terapia Ocupacional); Enfermagem; Farmácia; Medicina; Nutrição; Odontologia e Psicologia. Os trabalhos submetidos devem apresentar relevância para a saúde e ou qualidade de vida. Os manuscritos originais podem ser submetidos em português ou inglês.

##### 1.1. Tipos de Trabalhos aceitos:

- **Artigo Científico:** refere-se a trabalho científico completo e com resultados originais de pesquisa realizada em uma instituição de pesquisa/laboratório/empresa. Deve apresentar de 10 a 15 laudas.

- **Nota Científica:** comunicação breve, cuja publicação imediata é justificada, por se tratar de fato inédito de importância, mas com volume insuficiente para constituir um artigo científico completo. Deve apresentar 07 a 15 laudas.

- **Nota Técnica:** refere-se a trabalho de comunicação de métodos, validação de métodos, técnicas, aparelhagens ou acessórios desenvolvidos em laboratórios, instituições de pesquisa ou empresas. Deve apresentar 07 a 15 laudas.

- **Revisão Sistemática:** deve apresentar informações relevantes sobre o estudo proposto, referências originais e atualizadas. Apresentar análise crítica do assunto e relevante discussão. A mera descrição de informações deve ser evitada. Pelo menos um dos autores deve ser especialista no trabalho proposto. Após o recebimento e a constatação de que o manuscrito está conforme as normas a sua tramitação será iniciada. Deve apresentar 12 a 20 laudas.

- **Artigo de opinião/Carta:** exclusivo para autores convidados pelos Editores da Revista Científica APPLIED HEALTH SCIENCES, com tamanho entre 5 a 10 laudas. Neste formato não são exigidos resumo/palavras-chaves e abstract/keywords.

##### 1.2. Submissão dos manuscritos:

A submissão dos manuscritos, de qualquer tipo, deve ser feita pelo sistema eletrônico disponível no site da SBCSaúde: (<http://sbcsaude.org.br>, sendo todo o material pertinente ao manuscrito enviado, preferencialmente em único email para ([publicacoes@sbcsaude.org.br](mailto:publicacoes@sbcsaude.org.br)) e deverá seguir as normas de publicação definidas pela revista nas “Normas para submissão de manuscritos”, disponível no site da revista.

É de responsabilidade da comissão científica da *APPLIED HEALTH SCIENCES* convidar pesquisadores de áreas específicas para revisar os manuscritos submetidos. O Editor Chefe, a Comissão Editorial e o Conselho Científico, em casos especiais, têm autonomia para decidir sobre a publicação do artigo.

Os artigos aprovados, em qualquer categoria serão publicados em versão eletrônica da revista e estarão disponíveis na íntegra em formato PDF no endereço eletrônico (<http://sbcsaude.org.br>, podendo ser acessados livremente.

Contato com o editor chefe e a comissão editorial poderá ser feito para suporte através do e-mail: ([publicacoes@sbcsaude.org.br](mailto:publicacoes@sbcsaude.org.br)) ou por correspondência.

### 1.3. Endereço para correspondência

APPLIED HEALTH SCIENCES/Revista Multidisciplinar de Ciências Aplicadas em Saúde

A/C Profa. Dra. Mônica de Oliveira Santos

Sociedade Brasileira de Ciências aplicada à Saúde/SBCSaúde.

Rua CP 13 QD. 13 LT 06. Celina Park, Goiânia, Goiás. CEP. 74373-160

### 1.4. Condições gerais para a publicação

Os autores devem ler e verificar todas as normas para a submissão do trabalho. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. O manuscrito submetido, de qualquer categoria, deve conter resultados que não tenham sido publicados de forma completa em qualquer outro meio gráfico ou eletrônico.

2. O mesmo manuscrito ou outro que contenha os mesmos dados originais não poderá ser submetido simultaneamente e nem posteriormente a este ou a outro(s) periódico(s) de qualquer natureza sob pena de incorrer em ilícito civil e penal perante a lei nº 9.610/98 (lei do direito autoral).

#### 1.4.1. Documentação obrigatória

Junto com a submissão eletrônica do manuscrito deve ser anexado:

1. Termo de “Autoria e aceite de publicação” do manuscrito assinada por todos os autores.
2. Termo de “Responsabilidade” e compromisso de veracidade das informações escritas no corpo do manuscrito, bem como informações contidas nas figuras e tabelas do mesmo.
3. Em caso de pesquisa que envolva seres humanos de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais, deverá ser encaminhado documento de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

**Obs.** Os trabalhos encaminhados para publicação deverão conter informação sobre a existência ou não de conflitos de interesse. Basta colocar no texto da Metodologia, caso não haja o conflito: “Declara-se que não houve conflito de interesses na concepção deste trabalho”.

## 2 – Taxas

**-Taxa de Submissão e Publicação:** Livre para as edições de 2017/2018.

|                                    |       |      |
|------------------------------------|-------|------|
| Submissão e tramitação do trabalho | livre | free |
| Publicação de trabalho             | livre | free |



### 3. Tramitação do manuscrito original

1. O manuscrito é primeiramente analisado pelo editor para verificar se atende às normas da revista. Os trabalhos não conformes às normas de publicação da Revista são devolvidos aos autores para adequação. O corpo de texto não deve conter qualquer informação que possibilite identificar os autores ou instituições.

2. Estando nas normas, o manuscrito é encaminhado ao Editor de Seção que se encarregará de enviá-lo a dois avaliadores especialistas da área. A avaliação dos trabalhos é feita pelo método duplo-cego, isto é, os nomes dos autores permanecem em sigilo até a aprovação final do trabalho.

3. Assim que os avaliadores devolvem os seus pareceres, o Editor de Seção compila os comentários e, baseado nessas informações, toma uma das seguintes providências:

**a) aceito para publicação; b) aceito para publicação com ‘sugestões não impeditivas’; c) reapresentar para nova avaliação depois de efetuadas as modificações sugeridas; d) recusado para publicação.**

**Obs. Caso os pareceres dos avaliadores sejam oponentes, o Editor de Seção encaminhará o trabalho para um terceiro avaliador.**

Quando a avaliação do parecerista indicar ‘sugestões não impeditivas’, o parecer será enviado aos autores para correção do trabalho, com prazo para retorno em até 20 dias. Ao retornar, o trabalho volta a ser avaliado pelo mesmo parecerista, que terá prazo de 20 dias, prorrogável por mais 20 dias, para emissão do parecer final. O Editor Científico possui plena autoridade para decidir sobre a aceitação final do trabalho, bem como das alterações efetuadas.

No caso de solicitação para ‘reapresentar para nova avaliação depois de efetuadas as modificações sugeridas’, o trabalho deverá ser reencaminhado pelo autor em no máximo dois meses. Ao fim desse prazo, e não havendo qualquer manifestação dos autores, o trabalho será excluído do sistema.

**Obs.** Recomenda-se que o autor imprima e acompanhe a lista de checagem/Checklist for Authors para orientar-se no momento de submeter o manuscrito.

O manuscrito original, de qualquer categoria, só poderá ser submetido pelo sistema eletrônico disponível no site da SBCSaúde: (<http://sbcsaude.org.br>), seguindo o passo a passo de documentos anexados. Recomenda-se que todos os documentos estejam devidamente identificados. Exemplos: Manuscrito Completo.docx; Carta de Autorização de Publicação.docx; Carta de Responsabilidade.docx; Carta de aceite do CEP.docx; etc.

O arquivo de submissão do manuscrito deverá ser criado com extensão “.doc” ou “.docx” ou “.rtf” (não serão aceitas outras extensões) compatível com o Microsoft Word® ou o OpenOffice® e não pode ultrapassar 2 Mb de tamanho.

**Atenção: Não será permitida nenhuma alteração de autor(es) no artigo após a submissão e o início da tramitação.** Os trabalhos enviados para publicação são de total e exclusiva responsabilidade dos autores, não podendo exceder a seis autores por trabalho. Exceções se aplicam a patentes e similares com justificativa dos autores a ser analisada pelo Editor chefe.

### 4. Estrutura do trabalho

O corpo do texto, de tabelas e de figuras deverão seguir a formatação: fonte Times New Roman, tamanho 12; papel tamanho A4 (210 mm x 297 mm), com numeração contínua de linhas (esquerda) e de páginas (canto direito inferior), todas as margens com 2,0 cm e espaço 2 entre linhas.

O título (subtítulo quando houver) deve ser formatado centralizado, em letra maiúscula, negrito, e separado do subtítulo por dois pontos. O título pode ter no máximo 5 linhas. Nomes científicos devem constar em itálico e de acordo com as normas internacionais. Fonte Times New Roman, tamanho igual a 12 e espaçamento com 2 entre linhas.

Informações de rodapés e numeração de página deve ser formatado em Times New Roman 10 itálico e espaçamento simples.

A estrutura do manuscrito deve ter a seguinte composição: Introdução; Materiais e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão; Agradecimentos (opcional);

Pesquisas com financiamento: citar a agência financiadora e o número do processo em Agradecimentos (opcional) e ou Suporte Financeiro, no final do trabalho.

Para artigos científicos recomendamos a organização de 10 a 15 laudas; Para revisões sistemáticas ou meta análise, 12 a 20 laudas e 07 a 15 laudas para nota científica e técnica. A modalidade de Artigo de opinião: é exclusivo para autores convidados pelos Editores da Revista Científica APPLIED HEALTH SCIENCES, com tamanho entre 10 a 15 laudas.

**Obs.** Evitar repetições de dados ou informações nas diferentes partes do texto.

#### **4.1. Página de rosto:**

**4.1.1. Indicação da categoria do manuscrito:** (artigo científico, nota científica, nota técnica ou revisão bibliográfica). Formatação: na primeira linha da primeira página, acima do título original, centralizado e com as letras iniciais maiúsculas, fonte Times New Roman tamanho 12 e em negrito.

**4.1.2. Título do manuscrito:** O título deve seguir a língua escolhida para apresentação do trabalho.

**4.1.2.1. Título do manuscrito na segunda língua.** Seguir exatamente a tradução do título original.

**4.1.3.** Nome completo do(s) autor(es). Deve vir duas linhas abaixo do título do trabalho. Usar Times New Roman 10 em negrito. Alinhamento à direita. Marcar em sobrescrito (<sup>1</sup>) as informações pertinentes a filiação.

**4.1.4.** Em nota de rodapé (primeira página) colocar as informações sobre filiação institucional e titulação, endereço, telefone e e-mail para contato.

#### **4.2. Corpo do trabalho:**

**4.2.1** Resumo em português e inglês, com no máximo 250 palavras, no qual fiquem claros os objetivos, o método empregado e as principais conclusões do trabalho. Não são permitidas citações ou siglas no resumo, à exceção de abreviaturas reconhecidas internacionalmente.

**4.2.2.** Ao final do resumo, de três a cinco palavras-chave com inicial maiúscula e separadas por ponto.

**4.2.2.1. Keywords.** Ao final do Abstract. Seguir as mesmas normas das palavras-chave.

### **5. Estrutura de Tabelas e Figuras**

Não disponibilizamos a opção de “quadro”. Não serão aceitos, em hipótese alguma, figuras e/ou tabelas com apresentação paisagem. Tabelas com muita informação que juntas não cabem em apresentação retrato, devem ser divididas em duas ou mais. A largura máxima de tabelas e figuras deverá ser a do texto da página no formato retrato.

#### **5.1. Tabelas**

Devem ser formatadas utilizando-se a ferramenta “Tabela” do editor de texto. Não serão aceitas tabelas inseridas como figura. Serão numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, encabeçadas pelo título e inseridas após sua citação no texto. As tabelas devem ser editadas sem traços verticais e somente com traços horizontais simples, de espessura 1,0 ponto. Devem ter a largura de 9 ou 18 cm.

As tabelas devem ser autoexplicativas para que não seja necessário recorrer ao texto para entendê-las completamente. As unidades no sistema internacional deverão constar abaixo do item correspondente ou da variável, entre parênteses, no corpo da tabela e não em seu título. Qualquer observação no corpo da tabela necessária para identificação de uma sigla ou variável deve ser referenciada com chamada em sobrescrito (números ou símbolos) colocada antes da sigla ou da variável, e devidamente identificada e definida no rodapé da tabela.

No corpo da tabela e nas informações de rodapé a fonte deve ser a Times New Roman tamanho 10 e espaçamento 1,0. (Ver manuscrito exemplo).

## 5.2. Figuras

As figuras (gráficos, fotografias, esquemas, ilustrações, etc.) deverão ser colocadas após a sua citação pela primeira vez, no tamanho e formato final para publicação. A largura máxima da figura será a largura máxima do texto na página. As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis e apresentar qualidade necessária à perfeita visualização e impressão de todos os detalhes necessários. Os eixos e os números e letras desses eixos devem estar na cor preta (não em cinza e nem em outra cor ou tonalidade qualquer) e em tamanho facilmente legível na tela de um monitor de computador com o manuscrito sem aumento, ou seja, em tamanho normal (100%).

As figuras devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, e o título deve ser colocado abaixo da mesma. Todos os detalhes necessários para entendimento da Figura que não foram completamente identificados no seu interior devem ser explicados no título. A legenda deve ser localizada abaixo do título do eixo horizontal da figura e de modo a não se confundir com este e não no interior da figura.

O número de figuras, gráficos, esquemas, e outros deverá ser, no máximo, de seis por trabalho. Em caso de uso de fotos, os sujeitos não podem ser identificados, a menos que autorizem, por escrito, para fins de divulgação científica.

## 6. Outras informações

1. Depoimentos de sujeitos deverão ser apresentados em itálico.
2. Para as palavras ou trechos do texto destacados, a critério do autor, utilizar aspas simples. Exemplo: ‘porta de entrada’.
3. Recomenda-se que o manuscrito seja submetido a uma revisão de texto para identificar erros de ortografia e de digitação antes de submeter à revista.
4. Produtos utilizados devem ser especificados por seus nomes técnicos. Os nomes comerciais, seguidos pelo símbolo ®, podem ser citados entre parênteses.
5. Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, assim como a exatidão das referências bibliográficas, são de inteira responsabilidade do(s) autor(es).
6. Casos não previstos nessas normas serão resolvidos pela Comissão Editorial.
7. A publicação dos artigos se fará pela ordem de aprovação sendo os autores avisados em qual edição o trabalho estará disponível.
8. Situações não previstas serão deliberadas pelo corpo editorial da revista.

Editores da APPLIED HEALTH SCIENCES  
SBCSaúde - Sociedade Brasileira de Ciências Aplicadas à Saúde – 2018.

Disponível em: <http://sbcsaude.org.br/site/publicacoes/revista>