

# RENOVARE

REVISTA DE SAÚDE E MEIO AMBIENTE

ISSN 2359-3326



## CADERNO ESPECIAL BIOMEDICINA

Organizador:  
Adilson Veiga e Souza

latindex

Ano 6- Volume Especial  
Julho de 2019

## EXPEDIENTE

### **CENTRO UNIVERSITÁRIO VALE DO IGUAÇU – UNIGUAÇU**

Rua Padre Saporiti, 717 – Bairro Rio D´Areia União da Vitória – Paraná  
CEP. 84.600-000  
Tel.: (42) 3522 6192

**CATALOGAÇÃO**  
ISSN 2359-3326

**LATINDEX**  
Folio 25166  
Folio Único 22169

### **CAPA**

Prof. Adilson Veiga e Souza

### **ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DA UNIGUAÇU**

#### **Presidente da Mantenedora**

Dr. Wilson Ramos Filho

#### **Superintendência das Coligadas UB**

Prof. Ms. Edson Aires da Silva

#### **Reitora**

Profa. Ma. Marta Borges Maia

#### **Pró-Reitor Acadêmica**

Prof. Me. Atilio A. Matozzo

#### **Pró-Reitoria de Pós-graduação, Iniciação à Pesquisa e Extensão**

Prof. Dr. João Vitor Passuello Smaniotto

#### **Presidente do Instituto Sul Paranaense de Altos Estudos – ISPAE**

Profa. Ma. Dagmar Rhinow

#### **Coordenação do Curso de Administração**

Prof. Me. Jonas Elias de Oliveira

#### **Coordenação do Curso de Agronomia**

Prof. Me. Zeno Jair Caesar Junior

#### **Coordenação do Curso de Arquitetura e Urbanismo**

Profa. Ma. Paula Vaccari Toppel

#### **Coordenação do Curso de Biomedicina**

Profa. Ma. Janaína Ângela Túrmina

#### **Coordenação do Curso de Direito**

Prof. Sandro Perotti

#### **Coordenação do Curso de Educação Física**

Prof. Dr. Andrey Portela

#### **Coordenação do Curso de Enfermagem**

Profa. Ma. Marly Terezinha Della Latta

#### **Coordenação dos Cursos Engenharia Civil**

Profa. Larissa Yagnes

**Coordenação do Curso de Engenharia Elétrica**

Prof. Fábio Passos Guimarães

**Coordenação do Curso de Engenharia Mecânica**

Prof. Daniel Gonzales

**Coordenação do Curso de Engenharia de Produção**

Prof. Ms. Wellington da Rocha Polido

**Coordenação do Curso de Farmácia**

Profa. Ma. Silmara Brietzing Hennrich

**Coordenação do Curso de Fisioterapia**

Profa. Ma. Giovana Simas de Melo Ilkiu

**Coordenação do Curso de Medicina Veterinária**

Prof. Me. João Estevão Sebben

**Coordenação do Curso de Nutrição**

Prof. Me. Wagner Osório de Almeida

**Coordenação do Curso de Odontologia**

Prof. Me. Adilson Veiga e Souza

**Coordenação do Curso de Psicologia**

Profa. Guide Elleine Nedochoetko Rucinski

**Coordenação do Curso de Sistemas de Informação**

Prof. Ms. André Weizmann

**ESTRUTURA ORGANIZACIONAL DA REVISTA**

**Editor Chefe das Revistas Uniguaçu**

Prof. Me. Atilio A. Matozzo

**Coeditor**

Prof. Me. Vilson Rodrigo Diesel Rucinski

**Conselho Editorial**

Prof. Dr. Anésio da Cunha Marques (UNIGUAÇU)

Prof. Dr. Thiago Luiz Moda (UNESPAR)

Prof. Dr. Gino Capobianco (Universidade Estadual de Ponta Grossa)

Prof. Dr. Fernando Guimarães (UFRJ)

Prof. Dr. Rafael Michel de Macedo (Hospital Dr. Constantin)

Prof. Dr. Andrey Protela (UNIGUAÇU)

Profa. Ma. Melissa Geórgia Schwartz (UNIGUAÇU)

Profa. Ma. Eline Maria de Oliveira Granzotto (UNIGUAÇU)

Prof. Me. Adilson Veiga e Souza (UNIGUAÇU)

**Organizador deste Carderno**

Prof. Me. Adilson Veiga e Souza

ORCID: 0000-0002-8954-8376



## SUMÁRIO

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SEPSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA.....5 COMERLATO, Amanda; JADASK, Graciele Aparecida; FERNANDES, Lidiane Aparecida	5
PROTEÍNA TAU NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER ..... 19 DIGGELMANN, Ana Presendo; FERNANDES, Lidiane Aparecida	19
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE INTOLERÂNCIA À LACTOSE .....31 NEVES, André Felipe Piscoski; TOMCEAC, Evandro; TÚRMINA, Janaína Ângela	31
INTRADERMOTERAPIA E CARBOXITERAPIA NA ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA MASCULINA..... 41 RAMPON, André Rampon; TÚRMINA, Janaína Ângela	41
A CARBOXITERAPIA NO TRATAMENTO DE ESTRIAS ALBAS E RUBRAS .....52 FERREIRA, Gislaine Aparecida; TÚRMINA, Janaína Ângela	52
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA ..... 66 PIAIA, Alycia Suellen; TÚRMINA, Janaína Ângela	66
<i>Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase</i> (KPC): BACTÉRIA MULTIRRESISTENTE E SEU DIAGNÓSTICO LABORATORIAL ..... 76 SANTOS, Ana Luiza dos; FERNANDES, Lidiane Aparecida	76
FEBRE AMARELA: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E OS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICOS ..... 88 HERBST, Jéssica Aparecida; LIMA, Gabriela Knop Pereira de; FERNANDES, Lidiane Aparecida	88
ARTRITE PSORIÁTICA E SUAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO LABORATORIAIS..... 100 MORES, Francielly; TEIXEIRA Isabelly Hort; TÚRMINA Janaína Ângela	100
INFARTO AGUDO DO MIOCARDIO: ASPECTOS LABORATORIAIS..... 108 DENK, Marian; TÚRMINA, Janaina. Angela	108
DIAGNÓSTICO DE HEPATITE B: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... 119 PETKEIWIRCZ, Thayane; FERNADES, Lidiane Aparecida Fernandes	119
ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E SINERGISMO ANTIMICROBIANO DO ÓLEO ESSENCIAL DE <i>Cymbopogon Citratus</i> (DC) STAPF. .... 129 BANASZESKI, Gustavo; TÚRMINA, Janaína Ângela	129
INTRADERMOTERAPIA NA DEFINIÇÃO ABDOMINAL EM PACIENTES DO SEXO MASCULINO ..... 144 SCHIEL, Maria Paula; TÚRMINA Janaína Ângela	144

O DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA FEITO A PARTIR DO EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO: UMA REVISÃO.....	158
FREITAS, Eloise Silva; SILVA, Rafaela Moreira Lescovitz; FERREIRA, Rafael Fiamoncini	
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE SÍFILIS CONGÊNITA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	166
BELO, Dálita Jeane; FERNANDES, Lidiane Aparecida	
DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE URETRITE NÃO GONOCÓCICA CAUSADA PELA BACTÉRIA <i>Mycoplasma genitalium</i> : Uma Revisão Bibliográfica.....	189
BUENO, Israelle Bueno; GUTTER, Maria Eduarda; TÚRMINA, Janaina Ângela	
DIAGNÓSTICO DA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA .....	200
SABEI, Paloma; TÚRMINA, Janaina Ângela	

## DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SEPSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Amanda Comerlato - Uniguaçu<sup>1</sup>  
Graciele Aparecida Jadask – Uniguaçu<sup>2</sup>  
Lidiane Aparecida Fernandes – Uniguacu<sup>3</sup>  
prof\_lidianefernandes@uniguacu.br

**RESUMO:** O nome sepse é dado a uma doença sistêmica causada por uma infecção de microrganismos, podendo evoluir para um quadro grave ou um choque séptico. Mesmo com o passar dos anos, o número de casos de sepse continua aumentando de maneira desacerbada. Os maiores casos da doença ocorrem em pacientes que já estão em UTI há algum tempo ou portadores de imunodeficiência. A patologia é frequente em idosos, pela baixa resistência e pela prevalência de outras comorbidades, como hipertensão e problemas cardíacos. O seu diagnóstico é um desafio, tornando esse o objetivo desse estudo, em forma de revisão de literatura. Para isso foi realizado uma busca em diversas matérias já publicados sobre o assunto, e foi possível verificar que o interesse em um exame para diagnóstico definitivo e concreto para sepse revelou novos biomarcadores, pois estes não são relevantemente suficientes para um diagnóstico conciso, apenas se mostrando parcialmente alterados em pacientes com sepse. Portanto, ainda é preciso realizar mais pesquisas para um diagnóstico rápido de sepse para que, assim, o tratamento dos pacientes possa ser feito de forma rápida, e então o número de óbitos seja diminuído.

**PALAVRAS-CHAVE:** Sepse. Diagnóstico. Tratamento.

**ABSTRACT:** The name sepsis is given to a systemic disease caused by an infection of microorganisms, being able to evolve to a severe picture or a septic shock. Even over the years, the number of cases of sepsis continues to rise unabated. The major cases of the disease occur in patients who have been in ICUs for some time or have immunodeficiency. Pathology is common in the elderly, due to low resistance and the prevalence of other comorbidities, such as hypertension and heart problems. Its diagnosis is a challenge, making this the objective of this study, in the form of literature review. In order to do this, a search was made in several published articles on the subject, and it was possible to verify that the interest in a definitive and concrete diagnosis for sepsis revealed new biomarkers, since these are not relevant enough for a concise diagnosis, only showing partially altered in patients with sepsis. Therefore, further research is needed for a rapid diagnosis of sepsis so that the treatment of patients can be done quickly and then the number of deaths is reduced.

**KEYWORDS:** Sepsis. Diagnosis. Treatment.

---

<sup>1</sup> 1 Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Vale do Iguaçu – UNIGUAÇU.

<sup>2</sup> Idem.

<sup>3</sup> Docente – Centro Universitário Vale do Iguaçu – UNIGUACU. Graduada em Biomedicina pela Faculdade Campo Real. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste.

## **INTRODUÇÃO**

O termo “sepse” é usado para descrever uma doença sistêmica, caracterizada pela resposta do organismo frente a um estímulo infeccioso causado por microrganismos (SCHETTINO, 2012). Essa patologia é uma das mais comuns, porém de difícil diagnóstico, o que muitas vezes se torna um obstáculo para determinar um tratamento rápido. Isso exige que a clínica tenha uma suspeita precoce, para que uma solução e conduta adequada seja tomada na hora do tratamento dessa patologia, para que assim o quadro do paciente não seja agravado (ARAÚJO, 2011).

Diagnosticar e avaliar um quadro de sepse é considerado difícil para muitos profissionais da saúde, pois há uma grande variabilidade em seus sinais e sintomas, e inespecificidade dos exames laboratoriais. Normalmente o diagnóstico é realizado para definir a etiologia causadora e danos secundários, pois mais da metade dos pacientes apresentam complicações da doença. Os principais exames realizados são a cultura de amostras biológicas e exames que avaliam a resposta do hospedeiro à infecção, como o hemograma, por exemplo, porém não há exames laboratoriais específicos para diagnóstico dessa patologia (PARSONS, 2003).

Pesquisas e conhecimentos mais a fundo sobre essa doença, que já existe há muito tempo, não têm uma solução ótima para a agilidade no diagnóstico, despertando cada vez mais o interesse pela pesquisa e aprendizado sobre a mesma, na busca para encontrar uma forma de diagnóstico totalmente segura e rápida, podendo salvar cada vez mais pessoas com quadro de sepse (SCHETTINO, 2012). Pensando nisso, este artigo objetivou revisar conteúdos sobre o diagnóstico da sepse e seu possível tratamento de maneira precoce para maior sucesso na evolução clínica do paciente.

## **METODOLOGIA**

O desenvolvimento desse trabalho segue o método de uma pesquisa bibliográfica, que segundo Gil (2008) “é desenvolvida a partir de um material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos já publicados”.

Assim o presente estudo constitui-se de uma revisão bibliográfica sobre sepse, onde realizou-se consultas em livros e artigos científicos presentes em banco de dados como Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of



Medicine (PubMed) e outros, publicados nos últimos 15 anos (2003 a 2018), os quais tratavam da definição, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento de sepse. Foram utilizados artigos escritos em português e espanhol, utilizando as palavras chaves: sepse, diagnóstico, tratamento.

## REVISÃO DE LITERATURA

A sepse é denominada como uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica, e se desenvolve a partir de uma infecção sugestiva ou confirmada, podendo evoluir para um quadro grave de sepse ou um choque séptico (BARRETO, 2016). Essa patologia afeta pessoas de todas as faixas etárias e todos os gêneros. É um dos principais e mais graves problemas de saúde em Centro de Tratamentos Intensivos (CTI), e mesmo com os atuais avanços tecnológicos e esforços na investigação terapêutica nos últimos tempos, continua sendo considerado um grande desafio para a saúde, pela sua alta taxa de mortalidade (BARROS, 2016 e BATISTA, 2010).

Essa patologia é resultado de uma interação entre o microrganismo infectante e a resposta imune do organismo (HENKIN, 2009). Pode ser causada por bactérias multirresistentes de origem hospitalar, que podem ser transmitidas em surtos de infecção. Geralmente, os microrganismos são de espécies resistentes da família de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp* e *Staphylococcus*. Em surtos de *KlebsiellaPneumoniae*, o profissional de saúde ou qualquer pessoa, podem atuar como veículo de transmissão da bactéria, assim como o meio ambiente (TRAGANTE, 2008).

O termo sepse é somente aplicado quando a resposta sistêmica é relevante clinicamente, manifestando-se em situações de grande complexidade e gravidade. A sepse grave, é considerada assim pela disfunção dos órgãos, a hipoperfusão (podendo não estar associada à acidose láctica), e hipotensão. O choque séptico, conhecido como sepse associada com alterações em hipoperfusão, mais a hipotensão insistente. Já a Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO) é apresentada como o final de uma resposta inflamatória de sepse grave (CARVALHO, 2003).

O quadro séptico grave é associado a uma alteração entre o oxigênio disponível e o seu consumo com uma redução na extração de oxigênio pelos tecidos associada a uma alteração importante na regulação da microcirculação. Além dessa alteração, o choque



séptico é caracterizado pela presença de uma vasodilatação periférica acentuada que hemodinamicamente é evidenciada por uma baixa resistência vascular sistêmica (BARRETO, 2016).

## INCIDÊNCIA NO NÚMERO DE CASOS DE SEPSE

O índice de prevalência e mortalidade de sepse tem número alto no Brasil. A incidência de sepse oscila de maneira considerável, e está ligada ao acesso correto a recursos e tratamentos. Em locais com recursos limitados, o número de casos de sepse é maior, enfatizando a necessidade de campanhas que foquem na prevenção, diagnóstico e tratamento precoce (VASCONCELLOS, 2017).

Essa patologia é uma das principais causas de mortalidade nas CTI's ou UTI's. Nas últimas três décadas, os casos de sepse aumentaram em 13,7% por ano. Desta forma, calcula-se que a cada ano, pelo menos 18 milhões de pessoas apresentam sepse e mais de 5 milhões vão à óbito (RUIZ, 2016). Apesar dos avanços no entendimento de sua fisiopatologia e terapêutica a sua mortalidade continua elevada. No Brasil as taxas de mortalidade variam de 46,9 e 52,2% para pacientes com choque séptico e sepse grave, sendo uma das maiores do mundo (SCHETTINO, 2012).

Segundo Koury (2006), no mundo todo, os idosos tendem a ficar mais doentes, pois são mais propensos a desenvolver doenças graves. A infecção respiratória é uma das principais causas dos casos de sepse, e a população idosa tem maior chance de contrair uma infecção respiratória. Em pacientes idosos, a prevalência de comorbidades, queda da resposta imune e da proteção de vias aéreas, resulta em um aumento no risco de uma pneumonia bacteriana. Deste modo, pode-se afirmar que a presença de alguma comorbidade e a baixa da imunidade são fatores para o desenvolvimento de uma doença grave.

Outros fatores podem afetar a resposta imune do paciente e aumentar o risco de infecções, como procedimentos invasivos e pacientes imunossuprimidos, por exemplo (BARROS, 2016).

## FISIOPATOLOGIA

Sepse é a presença de disfunção ameaçadora à vida em decorrência da presença de resposta desregulada à infecção. Sendo uma resposta do hospedeiro e estando

relacionada aos aspectos do organismo infectante temos, em função disso, as principais mudanças fisiopatológicas da sepse. Deste modo, quando ocorre uma evolução da patologia, o hospedeiro não consegue deter a infecção primária, o que pode estar relacionado à resistência aos antibióticos, opsonização, fagocitose ou presença de outros antígenos de difícil terapia (HENKIN, 2009).

A doença infecciosa é resultado de uma interação complexa entre o microrganismo infectante e a resposta imune, pró-inflamatória e pró-coagulante do agente causador. Pensava-se que a complicação ocorria por uma grande estimulação do sistema imune, porém, algumas pesquisas mostraram que a resposta inflamatória sistêmica é menor do que se esperava (HENKIN, 2009). Segundo Batista (2010), o surgimento da sepse depende dessa interação entre o microrganismo e o hospedeiro, destacando-se que a maiorias dos elementos relativos a casos de sepse permanecem indefinidos pela provável falta de compreensão de interações entre imunidade, inflamação e coagulação.

Os sintomas clínicos são diversos e dependem da origem da infecção, da presença de resposta inflamatória, de disfunção orgânica e do momento em que o diagnóstico é realizado (BARROS, 2011). Os achados clínicos da sepse têm pouca especificidade e geralmente, estão correlacionados com o sítio primário de infecção. O quadro clínico mais comum podem apresentar sinais como: febre com calafrios de origem repentina, hiperventilação com alcalose respiratória e alteração no estado mental, cefaleia, diarreia, hipotensão, taquicardia, oligúria, taquipneia (PEREIRA, 2007).

Segundo Parsons (2003) mais da metade dos pacientes diagnosticados com sepse apresentam trombocitopenia, hipoxemia e alcalose respiratória com posterior desenvolvimento de acidose metabólica, e em casos tardios pode haver hipoglicemia. O autor relata que exames laboratoriais apresentam leucocitose com aumento da forma imatura de neutrófilos.

Batista *et al.* (2011) corroboram que o desenvolvimento da sepse depende das relações estabelecidas entre o microrganismo e o hospedeiro, destacando-se que muitos dos elementos relativos ao desencadeamento desta entidade nosológica permanecem obscuros, provavelmente pela falta de uma compreensão mais adequada das interseções entre imunidade, inflamação e coagulação.

## DIAGNÓSTICO

Para Carvalho e Trotta (2003), no diagnóstico da sepse, o médico se depara com um grande desafio, por que a sua identificação pode não ser possível de se fazer precocemente, podendo assim agravar o caso, resultando em choque, falência orgânica e até a morte do paciente. A grande dificuldade, na maioria dos casos acontece por que as manifestações clínicas podem passar despercebidas ou confundida com um processo não infeccioso. Não há um diagnóstico que seja definitivo para sepse, pois na avaliação laboratorial ou complementar é capaz de revelar dois aspectos distintos da sepse. O primeiro é o que se refere à busca ou identificação do agente agressor, através do rastreamento microbiológico do paciente; o segundo, diz respeito à identificação de alterações metabólicas ou da homeostasia, indicativas de comprometimento sistêmico e de órgãos específicos.

### Identificação bacteriana

Em média as culturas são positivas em 34% dos pacientes sépticos, mas a ausência do crescimento de bactérias não exclui um resultado positivo. A positividade enriquece o diagnóstico ao identificar o agente etiológico e posteriormente podendo entrar com o tratamento adequado, com uso de antibioticoterapia ideal para o caso (MELLO, 2009).

A bacteremia é o que indica a presença de agentes patológicos na corrente sanguínea. Este quadro está relacionado com uma alta taxa de mortalidade, pois é uma das complicações mais relevantes de processos infecciosos como a sepse. Nesse caso, a hemocultura torna-se um dos principais exames para seu diagnóstico, porém, é usado somente quando há um foco definido, e quando não há, realizam-se outros tipos de culturas com outros materiais biológicos como a urina, líquido, escarro e/ou secreção (ARAÚJO, 2012). Para Diament (2011) entre todas as culturas, a hemocultura tem um papel importantíssimo para o diagnóstico, porque durante o quadro séptico pode haver microrganismos circulantes na corrente sanguínea do paciente. Metade dos pacientes acometidos com sepse grave tem a hemocultura positiva, entre 30% a 50%.

A identificação de microrganismo através da bacteriologia na cultura de materiais biológicos, tem um valor importantíssimo para o diagnóstico do paciente. Porém, esses



exames podem apresentar algumas alterações devido a alguns fatores, e dentre eles destaca-se resultados positivos por contaminação na hora da coleta e o uso indevido de antimicrobiano ocasionando o surgimento de novas cepas bacterianas, prolongando o tratamento do paciente (ALVES, 2012). Por isso, quando é comprovado o quadro séptico, é recomendado se realizar de duas a quatro amostras para cada evento infeccioso. Quanto maior o número de amostras coletadas, maiores são as chances de recuperação (ARAÚJO, 2012).

### **Indicadores de alterações metabólicas**

O hemograma, coagulograma, glicemia e exames bioquímicos são associados no diagnóstico de sepse, mas esses são pouco sensíveis e pouco específicos para identificação dessa patologia, tendo-se que muitas vezes usar diagnóstico por imagem como apoio para confirmar um resultado positivo (CARVALHO, 2003).

### **Hemograma**

Segundo Zavariz *et al.* (2006), em um quadro de sepse, o hemograma pode revelar alterações que podem auxiliar no diagnóstico. Nesse exame a produção e a sobrevivência dos eritrócitos estão diminuídas, e isso ocorre devido a deformabilidade dos eritrócitos que são afetados pela acidose e hipotermia, sendo um achado indicativo. No choque séptico também geralmente encontra-se leucocitose neutrofílica com presença de células jovens. Em alguns casos, podem ser até evidenciadas reações leucemíodes com contagens muito elevadas. Mas, mais importante do que a leucocitose, são as alterações morfológicas nos neutrófilos, como a presença de células jovens (desvio à esquerda), e também a presença de granulações tóxicas finas ou grosseiras e vacuolização citoplasmática, indicando atividade celular intensa.

### **Coagulação**

Os distúrbios de coagulação sanguínea são frequentemente observados nos choques graves, como é o choque séptico. Inicialmente, e na maior parte do curso da patologia, verifica-se um aumento da coagulabilidade (hipercoagulabilidade) e, nas fases mais tardias, poder ser observado a hipo ou a incoagulabilidade sanguínea. Os números de plaquetas geralmente estão diminuídos, e a trombocitopenia isolada pode ser

encontrada em torno de 30% do início do quadro séptico. E o fibrinogênio, que é o fator de coagulação mais abundante e que forma o coágulo de fibrina, devido a depressão dos fatores de coagulação, pode estar diminuído (ZAVARIZ *et al.*, 2006).

### **Eletrólitos**

Para Zavariz *et al.* (2006), os eletrólitos têm várias funções no organismo, e em quadros de sepse, eles também são biomarcadores que podem agregar informações ao diagnóstico. O sódio é o cátion importante no mecanismo chamado de bomba de sódio. No choque séptico, a partir do momento em que a célula deixa de receber seu suprimento normal de oxigênio, ocorre alteração do metabolismo aeróbico normal da célula para a forma anaeróbica, causando a redução do número de moléculas de ATP (adenosina trifosfato) necessárias ao acionamento normal da bomba de sódio. O não acionamento da bomba de sódio faz com que o sódio fique dentro da célula, levando a séria alteração do potencial de membrana e ao ingresso de água para o interior da célula (edema celular).

A acidose metabólica, presente no choque séptico, faz com que ocorra um aumento na concentração sérica de potássio. A hipercalemia (aumento na concentração de potássio), geralmente assintomática, é uma emergência médica, devido ao alto potencial arritmogênico, podendo causar arritmias cardíacas letais. Outra preocupação no quadro séptico é a baixa nos níveis de cálcio, pois a sua diminuição pode causar impulsos espontâneos nos nervos periféricos, resultando em contração tetânica dos músculos por todo o corpo com conseqüente morte por paralisia respiratória. As desordens dos níveis de potássio, cálcio e fósforo, podem contribuir na diminuição do eletrólito magnésio, e essa baixa na concentração pode causar irritabilidade neuromuscular severa, tetania, convulsões, vasodilatação periférica e arritmias cardíacas (ZAVARIZ *et al.*, 2006).

A determinação dos níveis glicêmicos é de extrema importância em pacientes com sepse, que normalmente apresentem hiperglicemia, e devem receber insulina intravenosa, buscando-se manter os níveis sanguíneos de glicose normais (HENKIN *et al.*, 2009).

### **Citocinas**

Segundo Miura (1999) outros indicadores tem surgido com o tempo para ajudar no diagnóstico precoce, dentre os quais é a dosagem sérica de citoquinas – interleucina-1

(IL1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-10 (IL-10), fator de necrose tumoral (TNF), proteína C-reativa (PCR) e procalcitonina. As citocinas são proteínas semelhantes aos hormônios, sintetizadas e secretadas em resposta a estímulos inflamatórios por monócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos (MIURA, 1999).

A elevação da PCR tem sido um marcador útil para sepse em muitos estudos (MIURA, 1999). Níveis elevados de PCR são indicadores precoces de infecção. Um declínio rápido de mais de 20% do valor inicial da concentração sérica de PCR é preditivo de sobrevida em pacientes com sepse. Embora haja boa correlação entre valores isolados de PCR com a evolução do quadro séptico, a medida seriada da PCR, mais do que uma única medida, é um valioso instrumento no diagnóstico e acompanhamento de pacientes críticos. A persistência de níveis elevados de PCR, ou níveis crescentes, indica uma resposta terapêutica inadequada, presença de complicações ou grave doença não infecciosa associada. Assim, a PCR pode ser usada como um marcador para o acompanhamento da resposta à antibioticoterapia (ARAÚJO, 2011).

A IL-6 é uma glicoproteína com ação pró-inflamatória induzida por lipopolissacarídeos. É produzida por linfócitos T e B, monócitos e neutrófilos. Participa ativamente na indução de febre e na produção hepática de proteínas de fase aguda, como a procalcitonina e a proteína C-reativa, e é a citocina que apresenta melhor correlação com a mortalidade em pacientes com sepse. Tem meia vida longa e é uma das primeiras citocinas a se elevar nos processos inflamatórios, sendo um preditor precoce de disfunção orgânica e tem moderada habilidade para distinguir síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) de sepse (ARAÚJO, 2011).

Araújo (2011) em seu trabalho, além de avaliar IL-6 e PCR, também avaliou a importância do lactato e a procalcitonina (PCT) como biomarcadores da resposta inflamatória sistêmica. O autor descreve que aumento da lactatemia é um marcador de má perfusão tecidual e tem sido usado como um indicador de prognóstico nos pacientes sépticos. Pois aponta a piora ao prognóstico dos pacientes, passando este a fazer parte da identificação inicial de pacientes com infecção grave que exigem tratamento precoce. Assim, as medidas seriadas do lactato são mais importantes para sinalizar o prognóstico do que a medida isolada. E a PCT é um marcador específico de infecções bacterianas



severas e seu aumento tem boa correlação com sepse e com a mortalidade. Quando o organismo é agredido por um processo infeccioso há um aumento significativo de PCT por tecidos não tireoidianos. Embora o exato mediador desse estímulo ainda seja desconhecido, evidências sugerem que sejam sinalizadores precoces da inflamação.

De acordo com Santos (2014), a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória produzida por várias células do sistema imune como, por exemplo, monócitos, macrófagos e linfócitos B e T. Ficou provado em estudos *in vitro* que a IL-10 tem um poder de supressão sobre citocinas pró-inflamatórias como por exemplo o TNF e a IL-1 diminuindo as suas concentrações e conseqüentemente os seus efeitos inflamatórios. Outro estudo apresentado por Santos (2014), chegou à conclusão que níveis de IL-10 eram mais elevados em pacientes no primeiro dia de sepse severa ou choque séptico, estando esses níveis correlacionados com uma maior mortalidade.

Segundo Carvalho e Trotta (2003), o aumento de lactato sérico e de citocinas séricas podem ser indicadores precoces de SRIS, ainda que a maioria deles não esteja disponível de forma rápida. A procalcitonina, que é liberada na circulação simultaneamente com as citocinas, e tem uma meia-vida mais longa, pode ter valor no diagnóstico precoce da sepse neonatal. Em adultos, a procalcitonina tem sido referida como um indicador de sepse em pacientes com SRIS, e como um instrumento prognóstico em pacientes sépticos. Apesar de ter grande potencial, no momento a procalcitonina ainda não pode ser caracterizada como um marcador definitivo de sepse em pacientes com SRIS, talvez tendo maior utilidade para excluir esse diagnóstico.

Um estudo realizado em crianças com diagnóstico de sepse de uma UTIP do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, avaliou as dosagens séricas de ferritina e PCR, mais a contagem de leucócitos nesses pacientes. No estudo, não houve resultados significativos quanto a PCR e a contagem de leucócitos, que não se mostraram uteis como marcadores de gravidade dos casos. Porém, a ferritina foi o marcador inflamatório que mais se destacou. Ela é uma proteína armazenadora de ferro responsável por liberá-lo de forma controlada. Em processos inflamatórios há grande produção dessa proteína que induz uma diminuição de ferro sérico, acredita-se que para minimizar a disponibilidade de ferro para microrganismos. Por esse motivo, a ferritina em pacientes críticos pediátricos pode estar elevada e estar associada à gravidade em

algumas doenças. No estudo, 40% dos pacientes encontravam níveis elevados desse biomarcador (TONIAL *et al.*, 2017).

## TRATAMENTO

O tratamento da sepse deve ser iniciado o mais rápido possível, pois um prognóstico pode reduzir a mortalidade, assim aumentando a probabilidade de sobrevivência do paciente. Quando o diagnóstico é estabelecido e identificado o agente, é recomendado dar início ao tratamento com antibioticoterapia, a introdução do antibiótico deve ser iniciada na primeira hora após o reconhecimento da sepse (CASTRO, 2008).

Os pacientes que tiveram antibioticoterapia adequada ao perfil de sensibilidade ao agente isolado em cultura, tiveram uma mortalidade bem menor que os indivíduos que receberam um tratamento inadequado, assim aumentando as chances de sobrevivência. A sensibilidade das bactérias na cultura também ajuda a diminuir as chances do aparecimento de bactérias resistentes (DIAMENT, 2011).

Antibioticoterapia adequada com drogas de espectro mais específico, reduz a influência, diminuindo o surgimento de bactérias resistentes (DIAMENT, 2011). A grande parte dos quadros sépticos vem de origem hospitalar e com uma certa incidência estão envolvidos patógenos que apresentam quadros de resistência aos antibióticos (ARAÚJO, 2012). A administração dos antibióticos deve ser avaliada de acordo com o quadro clínico de cada paciente, sendo como mais administrados os: Aminoglicosídeos, Beta-Lactâmicos, Carbapenems, Glicopeptídeos, Tigeciclina, Clindamicina, Linezolida, Colistin, Fluoroquinolona (Ciprofloxacina, Levofloxacina, Moxifloxacina, Gatifloxacina) (SALOMÃO, 2011). Os antimicrobianos dos grupos do carbapenem (imipenem e meropenem) e da cefalosporinas de 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração, foram propostos para uma monoterapia substitutiva de aminoglicosídeo com  $\beta$ -lactâmico. Para o grupo das penicilinas de amplo espectro, monobactams ou quinolonas, a recomendação para a utilização é como terapia combinada (CARVALHO, 2003).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sepse é uma doença sistêmica responsável por uma grande taxa de mortalidade em CTIs ou UTIs, 50% dos casos leva o paciente ao óbito. O seu diagnóstico é um desafio para profissionais da saúde, pois as manifestações muitas vezes passam

despercebidas ou são confundidas com um processo não infeccioso. A cultura de materiais biológicos é um exame “padrão ouro” na detecção do agente etiológico. No entanto, não há exames laboratoriais específicos para o diagnóstico de sepse, e assim é feito uma avaliação física e clínica para identificar alterações metabólicas no paciente, características da patologia.

O desafio de diagnóstico dessa doença, que é devastadora para o organismo, traz interesse na busca de um meio de identificação rápida do quadro. Há estudos que mostram possibilidades de exames para diagnósticos de sepse, porém todos ainda são considerados como biomarcadores, pois possuem fraco poder de diagnóstico nas pesquisas envolvidas. A falta de exames específicos acaba atrasando o tratamento que precisa ser imediato por conta da rápida evolução da infecção bacteriana.

Não há um tratamento específico para sepse, e o tratamento usado consiste em tentar eliminar o agente etiológico e as diferentes complicações derivadas do quadro séptico. Esse tratamento deve ser iniciado imediatamente, logo que haja suspeita da doença ou após a identificação do agente causador, para aumentar as possibilidades de um tratamento eficaz e reduzir as chances de morte do paciente.

Portanto, através desse estudo bibliográfico, pode-se verificar que mesmo com muito tempo de investigação para buscar um diagnóstico rápido de sepse, ainda não foi possível encontrar uma solução definitiva e concreta para esse desafio clínico. Diante disso, sugere-se a realização de novas abordagens sobre o assunto, para que o tema seja complementado e ampliado, para isso, recomenda-se que outras pesquisas sejam realizadas, já que essa patologia ainda é a causa de muitos óbitos, devido ao seu demorado diagnóstico.

## REFERÊNCIAS

ALVES, L. N. S. *et al.* **Hemoculturas: estudo da prevalência dos microrganismos e perfil de sensibilidade dos antibióticos utilizados em Unidade de Terapia Intensiva.** Health Sci Inst. 2012.

ARAÚJO, J. F. **Escores clínicos e biomarcadores da resposta inflamatória aguda em pacientes com sepse.** 2011. 60 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2011.

ARAÚJO, M. R. E. **Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados.** InfectControl. 2012.



- BARRETO, M. F. C. *et al.* **Sepse em um hospital universitário: estudo prospectivo para análise de custo da hospitalização de pacientes.** Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2016.
- BARROS, L. L. S. MAIA, C. S. F. MONTEIRO, M. C. **Fatores de risco associados ao agravamento de sepsis em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva.** Cad. Saúde Colet. 2016.
- BATISTA, R. S. *et al.* **Sepsis: atualidades e perspectivas.** Revista Brasileira de Terapia Intensiva v.23, n.2, São Paulo April/June. 2011.
- CARVALHO, P. R. A. TROTTA, E. A. **Avanços no diagnóstico e tratamento da sepsis.** Sociedade Brasileira de Pediatria. 2003.
- CASTRO, E. O. *et al.* **Sepsis e choque séptico na gestação: manejo clínico.** Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. 2008.
- DIAMENT, D. *et al.* **Diretrizes para tratamento da sepsis grave/choque séptico – abordagem do agente infeccioso – diagnóstico.** RevBras Ter Intensiva. 2011.
- HENKIN, C. S. *et al.* **Sepsis: uma visão atual.** Scientia Medica, Porto Alegre, v.19, n.3, p.135-145, jul./set. 2009.
- KOURY, J. C. A. LACERDA, H. R. NETO, A. J. B. **Características da População com Sepsis em Unidade de Terapia Intensiva de Hospital Terciário e Privado de Cidade do Recife.** Revista Brasileira Terapia Intensiva, v.18, n.1, jan/mar. 2006.
- MACHADO, F. R. *et al.* **ROTEIRO DE IMPLEMENTAÇÃO E PROTOCOLO ASSISTENCIAL GERENCIADO.** 4ª ed. Vila Clementino – SP. 2018.
- MEDICINA, C. F. **Sepsis: Um problema de saúde pública.** Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepsis. Brasília: CFM. 2015.
- MELLO, W. A. SILVA, J. O. **SEPSIS – A IMPORTÂNCIA DO LABORATÓRIO CLÍNICO NO DIAGNÓSTICO.** Revista Multidisciplinar da Saúde – ano 1 – Nº2 - 2009.
- PARSONS, P. E. WIENER-KRONISH, J. P. **Segredos em terapia intensiva.** 2ª ed. Brasil. Artmed. 2003.
- PEREIRA, K. R. *et al.* **Sepsis: Epidemiologia, Fisiopatologia e Tratamento.** Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, MS, n.35, dez. 2007.
- RUIZ, G. O. CASTELL, C. D. **Epidemiologia das infecções graves nas unidades de terapia intensiva latino-americanas.** Revista Brasileira Terapia Intensiva. 2016.
- SANTOS, Rui Pedro Lopes dos. **Marcadores Bioquímicos de Sepsis.** 2014. 63 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2014.
- SCHETTINO, G. *et al.* **Paciente crítico: diagnóstico e tratamento: Hospital Sírio-Libanês.** 2ª ed. Barueri - São Paulo. Menoele. 2012.
- SILVA, E. **Sepsis, um problema do tamanho do Brasil.** Revista Brasileira Terapia Intensiva, v.18, n.1, jan/mar. 2006.

TONIAL, Cristian T. *et al.*. Cardiac dysfunction and ferritin as early markers of severity in pediatric sepsis. **Jornal de Pediatria**, Ponto Alegre, v. 93, n. 3, p.301-307, jun. 2017.

TRAGANTE, C. R. *et al.*. **Prevalência de sepse por bactérias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal.** Ver Paul Pediatr. 2008.

VASCONCELLOS, J F. **ALERTA! MORTALIDADE POR SEPSE NO BRASIL CHEGA A 50% DOS CASOS.** PubMed. 2017.

ZAVARIZ, Silvia M. R. *et al.*. Marcadores laboratoriais do choque séptico. **Scientia Médica**, Porto Alegre, v. 16, n. 1, p.29-37, jan. 2006.



## PROTEÍNA TAU NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Ana Presendo Diggelmann<sup>1</sup>

anapresendo@gmail.com

Lidiane Aparecida Fernandes<sup>2</sup>

prof\_lidianefernandes@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** O mal Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa, caracterizada pela perda progressiva da capacidade cognitiva, levando a dependência das funções básicas do dia a dia do paciente, causa desordem neuronal como a destruição das sinapses, formação de emaranhados neurofibrilares e placas senis e atrofia cerebral. O objetivo deste artigo é desenvolver um estudo voltado para o diagnóstico da Doença de Alzheimer, através da análise feita no líquido cefalorraquidiano (LCR) para identificar a presença e dosagem da proteína Tau, buscando entender o comportamento dessa proteína frente à doença, isto é, quais as modificações que ela sofre, as alterações causadas no cérebro do paciente e principalmente qual a viabilidade de utilizá-la para o diagnóstico. O artigo baseou-se em uma revisão bibliográfica, possibilitando buscar o entendimento do assunto através de artigos recentes selecionados com relação ao tema proposto. Através da análise se pode perceber que um dos achados principais da doença são os emaranhados neurofibrilares, que são causados pela hiperfosforilação da proteína Tau, causando sua perda de função e também há alterações na quantidade dessa proteína presente no cérebro, gerando interferências e seu acúmulo neuronal. Podemos concluir assim que essa proteína é de grande importância para entender os mecanismos dessa patologia e seus níveis no LCR permitem identificar a presença de alterações na fosforilação, indicando pacientes que serão futuros portadores da doença, diagnosticando-os desde as primeiras fases, quando ainda não há comprometimento das capacidades intelectuais como memória, orientação e raciocínio.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Proteína Tau; Diagnóstico; LCR.

**ABSTRACT:** Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder, characterized by progressive loss of cognitive ability, leading to dependence on the basic functions of the patient's daily life, causes neuronal disorder such as destruction of synapses, formation of neurofibrillary tangles and senile plaques, and cerebral atrophy. The objective of this article is to develop a study aimed at the diagnosis of Alzheimer's Disease, through the analysis done in cerebrospinal fluid (CSF) to identify the presence and dosage of Tau protein, seeking to understand the behavior of this protein against the disease, what changes it suffers, the changes caused in the patient's brain and especially the feasibility of using it for the diagnosis. Its development was based on a bibliographical review, making it possible to seek the understanding of the subject through recent articles selected in relation to the proposed theme. Through the analysis it can be noticed that one of the main findings of the disease are neurofibrillary entanglements, which are caused by hyperphosphorylation of the Tau protein, causing its loss of function and also there are changes in the amount of this protein present in the brain, generating interferences and its

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu.

<sup>2</sup> Docente – Centro Universitário Vale do Iguaçu – UNIGUACU. Graduada em Biomedicina pela Faculdade Campo Real. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste.



accumulation neuronal We can therefore conclude that this protein is of great importance to understand the mechanisms of this pathology and its levels in CSF allow to identify the presence of changes in phosphorylation, indicating patients who will be future carriers of the disease, diagnosing them from the earliest stages, when not yet there is impairment of intellectual capacities such as memory, orientation, and reasoning.

**KEYWORDS:** Alzheimer's Disease. Tau Protein. Diagnosis. Csf.

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez em 1907 por Alois Alzheimer. Trata-se de uma doença neurodegenerativa progressiva, sendo a forma mais comum de demência em idosos, afetando cerca de 7% dos indivíduos com idades entre 60 e 65 anos, e 40% acima de 80 anos. Estudos apontam que existem cerca de 40 milhões de casos no mundo e sua prevalência vem aumentando de acordo com o aumento da expectativa de vida, e estimativas sugerem que em 2050 22% da população mundial será composta por idosos (ABRAZ, 2018).

A DA uma patologia associada à idade, caracterizada em sua fase inicial pela perda progressiva de memória e pelo menos mais uma função cognitiva como linguagem, atenção, orientação ou raciocínio. Sua evolução geralmente leva vários anos, e os processos patogênicos subjacentes à doença causam comprometimento irreversível das regiões cerebrais responsáveis pelo funcionamento cognitivo-intelectual, resultando então em um quadro de demência. Apresenta duas lesões características, as placas senis e os emaranhados neurofibrilares, estas alterações neuropatológicas podem ser provocadas por alterações genéticas ou ambientais (TALMELLI, 2013).

Esses emaranhados neurofibrilares são causados pela proteína Tau, que é uma fosfoproteína primariamente neuronal, encontrada amplamente no sistema nervoso central e periférico, que faz parte da família das proteínas associadas aos microtúbulos, componente essencial do citoesqueleto neuronal. A principal atividade dessas proteínas é consolidar os microtúbulos pela agregação da tubulina (CHIERRITO, 2016).

A fosforilação anormal da Tau compromete a sua capacidade de ligação à tubulina, deixando a estrutura dos microtúbulos instável. A hiperfosforilação compromete também o transporte axonal e o metabolismo das sinapses, causando disfunções que resultam em perda de viabilidade células, colapso do citoesqueleto microtubular e morte neuronal. Em pacientes com DA há o acúmulo da proteína Tau intracelularmente em estado

hiperfosforilada, na forma de filamentos, originando os emaranhados neurofibrilares, marcadores histopatológicos da doença (DIAS, 2018).

A identificação da proteína Tau através no LCR permite diagnosticar a doença de Alzheimer antes do aparecimento dos sintomas, sendo possível verificar se há alterações dos níveis e de fosforilação dessa proteína. É de grande importância, pois a partir disso será possível ao paciente receber um tratamento adequado para retardar o avanço da doença (RIBEIRO, 2016).

A proposta deste artigo é desenvolver uma revisão bibliográfica, voltada para o diagnóstico da proteína Tau e o papel que exerce na doença de Alzheimer, buscando avaliar as suas principais características e a importância de identificar alterações da Tau para diagnosticar a doença de Alzheimer, visando também o diagnóstico precoce, possibilitando ao paciente buscar tratamento de curto, médio e longo prazo.

## **METODOLOGIA**

Este artigo se refere a uma revisão bibliográfica, pois busca entender e discutir um determinado assunto já estudado, expondo o autor ao contato direto com tudo que já foi dito e escrito sobre o tema, baseando-se em referências teóricas publicadas em revistas, livros e periódicos, promovendo a análise com uma nova abordagem ou perspectiva. O conteúdo reunido pelo levantamento de dados foi procedente de fontes científicas e fontes de divulgação de ideias, partindo da sua análise, realizando a construção da problematização, contextualização e ponderação dos aspectos a serem enfatizados (MARCONI, 2007).

A metodologia utilizada para o desenvolvimento deste trabalho foi, portanto o levantamento bibliográfico de dados e estudos, como artigos e outros trabalhos científicos, utilizando-os como embasamento teórico para a análise e síntese literária deste artigo. A pesquisa apresenta como tema principal o método de diagnóstico para a doença de Alzheimer através da identificação de alterações da proteína Tau, buscando responder a seguinte questão: qual o papel que a proteína Tau exerce na doença de Alzheimer e qual a importância de identificar alterações precocemente.

Foram utilizados como critérios de inclusão dos trabalhos científicos a sua atualidade, levando-se em conta os trabalhos com menos de dez anos, trabalhos

nacionais e internacionais, artigos de livre acesso na íntegra, relacionados à doença de Alzheimer, a proteína Tau e ao diagnóstico de DA.

## **REVISÃO LITERÁRIA**

### **A DOENÇA DE ALZHEIMER**

A doença de Alzheimer foi identificada pela primeira vez em 1907, por Alois Alzheimer, que relatou o caso de uma senhora de 51 anos que apresentava delírios de ciúmes em relação ao seu marido. Com o passar do tempo, sua memória foi se deteriorando e ela passou a apresentar sintomas de desorientação, perda da capacidade motora e cognitiva. Após a morte da paciente, foi possível realizar um exame anatomopatológico, que mostrou um cérebro atrofiado, com a presença de emaranhados neurofibrilares, placas senis e perda neuronal (COSTA, 2013).

A DA é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal caracterizado pela deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de alterações comportamentais e sintomas neuropsiquiátricos. O indivíduo acometido apresenta dificuldade ou total incapacidade de realizar atividades comuns do dia a dia, afetando a sua qualidade de vida e também a qualidade de vida de seus familiares. É a forma mais comum de demência em idosos, e afeta cerca de 5% da população com idades entre 65 e 74 anos, e apresenta maior probabilidade de desenvolvimento em indivíduos acima de 85 anos (LUCAS, 2013).

O processo patogênico da DA se inicia no hipocampo e no córtex entorrinal, e a perda neuronal ocorre principalmente nas camadas ricas em neurônios piramidais (principal neurônio excitatório do córtex cerebral), afetando as estruturas límbicas e os córtices associativos, com relativa preservação das áreas corticais primárias (motora, somatossensitiva e visual). Análises macroscópicas do cérebro de pessoas acometidas pela doença demonstram que há atrofia cortical em vários graus e dilatação de fissuras, juntamente com a perda neuronal, ocorrendo intensa degeneração sináptica em regiões hipocampais e neocorticais (SILVA, 2015).

Os achados histopatológicos da doença são as placas senis (PS) e os emaranhados neurofibrilares (EFNs). As PS foram expostas por Fischer no início do século, em pesquisas com pacientes portadores de demência senil, são formações

extracelulares, as quais são constituídas, principalmente, por peptídeo-beta-amiloide ( $A\beta$ ). Os ENFs, foram descritos por Alois Alzheimer em 1907, na análise microscópica do tecido cortical da paciente Auguste D., acometida por grave demência pré-senil (COSTA, 2013).

## A Proteína Tau

A Tau é uma fosfoproteína primariamente neuronal, encontrada extensamente no sistema nervoso central e periférico, possui seis isoformas descritas em mamíferos, que são resultado do *splicing* do RNA, proveniente da transcrição de um único gene, e na espécie humana é localizado no cromossomo 17. São diferentes devido à existência de três ou quatro domínios de ligação a tubulina, e também diferença na extremidade aminoterminal da molécula. Faz parte da família das proteínas associadas aos microtúbulos, componente essencial do citoesqueleto neuronal. A principal função dessas proteínas é estabilizar os microtúbulos pela agregação da tubulina (PAULA, 2009).

Estudos mostram que a interação da proteína Tau e a tubulina é um processo que ocorre de forma dinâmica, onde a Tau promove a sua polimerização e impede a despolimerização rápida da tubulina, essa função é regulada por seu estado de fosforilação. A Tau possui cerca de 79 sítios de fosforilação em resíduos de serina e treonina, que promovem mudanças conformacionais na proteína pela ação de diferentes quinases. Durante esse processo, grupos fosfato presentes em moléculas de ATP são transferidos enzimaticamente para radicais hidroxilas existentes nos resíduos de serina e treonina presentes na Tau (CHIERRITO, 2016).

Em todos os tipos celulares, os microtúbulos correspondem a uma estrutura dinâmica, fundamental para o processo de divisão celular. Em neurônios pós-mitóticos essa função se perde, e os microtúbulos assumem função na manutenção da citoarquitetura e no transporte intraneural. Assim, nos neurônios, além do envolvimento na manutenção da estrutura celular e nos processos que envolvem a plasticidade neuronal, os microtúbulos também exercem função essencial no transporte axonal de organelas, como mitocôndrias, retículo endoplasmático, mesossomo, e de vesículas, nas quais são deslocados neurotransmissores e proteínas do corpo celular para as sinapses distais. A polaridade neuronal depende também das propriedades dos microtúbulos presentes nos axônios e dendritos. Nos axônios os microtúbulos encontram-se em perfeita ordem,



graças ao papel da proteína Tau. Nos dendritos proximais e distais, os microtúbulos apresentam diversas orientações, e é estabilizada pela tubulina, uma proteína com alto peso molecular que possui função parecida a da proteína Tau. A proteína Tau interage com as moléculas  $\alpha$ -tubulina e  $\beta$ -tubulina, que são constituintes unitários dos microtúbulos, conferindo estabilidade à estrutura (DIAS, 2018).

A hiperfosforilação da Tau é observada em células não neuronais durante a mitose. Nos neurônios, a capacidade de estabilizar os microtúbulos irá depender do número e da localização dos resíduos fosforilados na molécula da proteína, sendo a estabilidade dos microtúbulos determinada pelo estado de fosforilação dos epítomos localizados nas laterais do domínio de ligação da Tau à tubulina. A proteína Tau hiperfosforilada é encontrada normalmente em neurônios fetais, onde o citoesqueleto microtubular se modifica de forma dinâmica para o crescimento e a diferenciação morfológica dos neurônios. No sistema nervoso maduro, a forma pouco fosforilada da Tau é predominante, dando ao citoesqueleto a estabilidade necessária para a homeostase neural (PAULA, 2009).

Há um grau de fosforilação ao longo do axônio e em diferentes regiões cerebrais, sendo as porções distais do axônio as menos fosforiladas, principalmente na substância branca. As mudanças do estado de fosforilação da Tau acontecem durante o processo de remodelagem do citoesqueleto, onde os mecanismos reguladores da fosforilação se tornam críticos para promover a plasticidade sináptica (CHIERRITO, 2016).

A regulação do estado de fosforilação envolve a ação de diversas quinases e fosfatases. Nas células eucariontes, cerca de 99% das proteínas possuem grupos fosfato em resíduos de serina e treonina, o fosfato é adicionado a estes resíduos covalentes por quinases específicas e são removidos pelas respectivas fosfatases. A fosforilação e defosforilação de sítios de serina e treonina regulam eventos pré e pós-sinápticos em neurônios excitatórios e inibitórios. Nestes sítios os substratos das fosfatases incluem canais de íons e receptores de proteína G, onde o trabalho e organização sináptica são regulados pela fosforilação reversível de proteínas (DIAS, 2018).

Polímeros da proteína Tau são considerados tóxicos, pela sua hiperfosforilação e pela sua perda da capacidade de estabilizar os microtúbulos, mas também porque ocorre uma distribuição anormal da proteína em compartimentos somatodendríticos, diminuindo

o espaço físico e interferindo em alguns processos como o transporte intracelular de pequenas moléculas. Ela pode ser encontrada de duas formas: solúvel e insolúvel, a forma insolúvel acontece quando a proteína hiperfosforilada se agrega formando filamentos helicoidais pareados (PHFs), estes são os principais constituintes dos emaranhados neurofibrilares (PAULA, 2009).

#### A Proteína Tau e a Doença de Alzheimer

Em tecidos cerebrais de pacientes com Alzheimer, a proteína Tau se acumula intracelularmente em estado hiperfosforilado, na forma de filamentos helicoidais pareados (PHFs). A fosforilação de resíduos de serina e treonina localizada próximas das áreas de ligação da proteína Tau á tubulina favorece a separação dos polímeros e a conversão da Tau em PHFs, esses filamentos formam agregados, dando origem aos emaranhados neurofibrilares (ENFs), que são marcadores histopatológicos da doença (PAULA, 2009).

Os emaranhados neurofibrilares irão suprimir o transporte vital nas células neurais feito pelo citoesqueleto, irão ainda destruir a estrutura celular, isto porque os microtúbulos não conseguem permanecer ordenados e se fragmentam. Assim, nutrientes e outros componentes essenciais não conseguem se movimentar através das células, causando morte neuronal (CHIERRITO, 2016).

Os ENFs e os PHFs são os resíduos da fragmentação do citoesqueleto neuronal, chamados de neurônios-fantasmas nos cortes histopatológicos, devido a sua coloração com a prata. A relação de concentração da forma hiperfosforilada da Tau e a concentração total da Tau no líquido cefalorraquidiano diferencia os indivíduos afetados pela DA de indivíduos saudáveis. Cerca de 25 sítios fosforilados de forma anormal foram descritos, servindo como marcadores das lesões associadas a neurodegeneração. Por essa razão a proteína Tau é considerada um biomarcador da doença de Alzheimer (DIAS, 2018).

O sistema de neurodegeneração e degradação da proteína Tau acontecem em seis etapas diferentes: as fases I e II que são assintomáticas apresentam danos no córtex transentorrinal, denotada como a primeira região a ser afetada pela DA, as fases III e IV onde apresentam diminuição cognitiva leve e atingindo os hipocampus, apresenta danos nos córtex entorrinal e transentorrinal, e as fases V e VI onde ocorre a demência,

atingindo o isocortex, apresenta intensa destruição neocortical (RIBEIRO, 2016).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico para a doença de Alzheimer deve ser feito através da aplicação de critérios clínicos padronizados, como o da *National Institute of Neurological and Communicative Disorders Association* (NINCDS-ADRDA), que conseguem uma sensibilidade de 81% e especificidade de 70% para classificar o diagnóstico em possível, provável ou definitivo. A dificuldade do seu uso está na realização tardia do diagnóstico, pois na grande maioria das vezes é realizado quando a demência já está instalada, em um estágio severo da doença. É preciso a exclusão de distúrbios neuropsiquiátricos e outras causas da demência (DIAS, 2017).

Os critérios para diagnóstico baseiam-se na observação das alterações cognitivas, comportamentais e funcionais, exames neuropatológicos e exclusão de outras causas de demência através de exames complementares, laboratoriais e de imagem. A dosagem de proteínas associadas à doença de Alzheimer no líquido cefalorraquidiano (LCR), demonstra que há o aumento da proteína Tau e da proteína Tau hiperfosforilada em pacientes que apresentam a DA. Exames de imagem como a ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), são usados como métodos específicos de diagnóstico precoce extremamente útil na identificação de alterações e aumento dos níveis e na formação de depósitos da proteína Tau nos tecidos neuronais, como também de outras características histopatológicas da doença, como a atrofia hipocampal (PARMERA E NITRINI, 2015).

São utilizados para o diagnóstico da DA três biomarcadores identificados no LCR, a proteína Tau total, a proteína Tau hiperfosforilada (p-tau) e o peptido A $\beta$ -42, sendo utilizados para realizar o diagnóstico e monitorar a doença. A utilização de biomarcador para identificar a doença, requer uma punção lombar para a retirada do LCR, procedimento que causa efeitos adversos quando é preciso o acompanhamento do paciente por um grande período (RIBEIRO, 2016).

A dosagem de biomarcadores na fase pré-demencial da DA no LCR, é utilizada para o diagnóstico e também para identificar possíveis futuros acometidos pela doença. Esses biomarcadores irão indicar a presença do processo fisiopatológico, e são

parâmetros que podem ser medidos *in vivo*, refletindo as características específicas relacionadas à doença. Na fase pré-clínica ocorrem alterações neuronais significativas, mas sem causar danos suficientes para apresentar os sintomas, essas alterações podem aparecer até 10 anos antes dos primeiros sintomas da doença (GUIMARÃES, 2015).

A proteína tau total está associada à intensidade do dano neuronal, e é útil no prognóstico de um comprometimento cognitivo leve, e quando detectado em níveis altos, a maior parte dos pacientes evoluem para a doença de Alzheimer. Com o passar da idade os níveis da proteína no LCR aumentam, sendo que os valores de referência são: para pessoas entre 21 e 50 anos <300 pg/mL, para pessoas entre 51 e 70 anos <450 pg/mL e acima de 70 anos <500 pg/mL. Nos casos em que há uma possível evolução da doença ou já diagnosticada esses valores são maiores, comparados com as mesmas faixas etárias.

A proteína p-tau é consequência de problemas no transporte axonal, possuindo 39 locais capazes para a fosforilação, sendo a sua isoforma 181 que aparece elevada no LCR; seu valor de referência é <60 pg/mL em indivíduos saudáveis, parâmetros que são utilizados para diferenciar a DA de outras demências, pois é específico para a doença de Alzheimer (RIBEIRO, 2016).

## **DISCUSSÃO**

A Doença de Alzheimer, segundo LUCAS (2013), é uma patologia neurodegenerativa, que consiste em uma das principais causas de demência em idosos da atualidade. Sendo assim, a possibilidade de diagnosticar precocemente vestígios do seu desenvolvimento a partir de marcadores biológicos, no caso a proteína Tau, se torna de suma importância para a obtenção de tratamento e uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Neste artigo foi realizada uma averiguação dos dados já expostos por outros autores, relacionando-os para buscar uma resposta concreta para a problemática proposta, sendo ela a possibilidade de utilização da proteína Tau como biomarcador para a identificação e diagnóstico da DA.

Como foi demonstrado por RIBEIRO (2016) em seu estudo, há a possibilidade da utilização dessa proteína, porém, das duas formas dosadas no LCR, a proteína Tau total



e a p-Tau. Apenas uma delas é específica para a DA, podendo ser usada para o seu diagnóstico. A outra, devido ao seu aparecendo em casos de diversas doenças neurodegenerativa, incluindo o Alzheimer, deve ser utilizada apenas como acompanhamento do desenvolvimento da doença, já que a elevação de seus níveis está relacionado à sua evolução.

Para GUIMARÃES (2015), a Tau também pode ser utilizada para identificar pacientes de forma extremamente precoce, como demonstrado, sendo possível verificar as suas modificações cerca de 10 anos antes de qualquer sintomatologia.

Já para DIAS (2017), o diagnóstico da DA deve ser basicamente através de observações clínicas com a constatação de perda de pelo menos duas funções cognitivas, seguindo a padronização da NINCDS-ADR. No entanto não se deve excluir exames complementares, sempre considerando que estes sozinhos não poderiam dar o diagnóstico definitivo, pois algumas das alterações encontradas também estão presentes em outras patologias neuronais.

PARMERA e NITRINI (2015) apontam que, além da análise clínica do paciente e do LCR, podem ser usadas a ressonância magnética e a PET, pois ambas conseguem detectar a formação de achados histopatológicos e outras mudanças sofridas pelo cérebro, características da DA.

Outro ponto levantado por CHIERRITO (2016) foi à necessidade do entendimento das funções da proteína Tau no organismo, mais especificamente no cérebro, e a relação que ela possui com a doença de Alzheimer. Foi possível averiguar que uma das principais causas do aparecimento da doença é justamente a anormalidade de estrutura e quantidade dessa proteína presentes em certas regiões do cérebro, resultantes de diversas causas, fazendo com que ocorresse perda da sua função original e consequente aparecimento da doença.

Finalmente, a partir dos dados avaliados, se faz necessário à continuidade das pesquisas e estudos voltados para o tema, a fim de buscar novas informações e descobertas que auxiliem não só o melhor entendimento dos mecanismos, mas também melhores formas de diagnóstico para a DA.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos concluir que a hiperfosforilação da proteína Tau é o início para a perda de função e o colapso da estrutura microtubular, ocorrendo então disfunção e morte neuronal, como essência da demência. A doença de Alzheimer, em seu estágio inicial, apresenta a proteína Tau hiperfosforilada em seus neurônios antes do aparecimento dos emaranhados neurofibrilares, sendo possível detectar antes que ocorra um grande comprometimento. Com o mecanismo de desfosforilação da Tau, é possível recuperar sua capacidade de estabilizar os microtúbulos. Assim, conhecer os mecanismos reguladores da fosforilação da proteína Tau e sua ação sobre os neurônios, é de grande importância para compreender a patogenia da DA e estratégias terapêuticas que procurem inibir a hiperfosforilação da proteína Tau.

O diagnóstico precoce das alterações neuronais da DA, através de exames específicos para a proteína Tau se mostra de grande importância devido a possibilidade de, a partir deste, de identificação anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas da doença, possibilitando o acesso a medicamentos e terapias para evitar o agravamento do quadro, e ainda mais importante, a elaboração de um tratamento a curto, médio e longo prazo para o paciente.

## REFERÊNCIAS

- ABRAZ, Associação Brasileira de Alzheimer. Disponível em: <<http://www.abraz.org.br/>> Acesso em: 6 outubro 2018.
- CHIERRITO, T. P. C. **Síntese de potencial inibidor de acetilcolinesterase para tratamento da Doença de Alzheimer**. 2016. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.
- COSTA, I. P. **Neurobiologia da doença de Alzheimer**. Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro, 2013.
- DIAS, L. R. **Desenvolvimentos e desafios na terapêutica da Doença de Alzheimer**. Tese (Mestrado). Instituto de Ciências Médicas Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto, Porto, 2017.
- DIAS, P. **Avaliação da memória espacial e expressão das proteínas Tau e GSK-3B em tecidos encefálicos de animais adultos após ativação imune neonatal**. Tese (Mestrado). Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Palhoça, 2018
- GUIMARÃES, L. F. O.; PINTO, C. T. **Alzheimer: diagnóstico precoce auxiliando na qualidade de vida do cuidador**. UNIFESO, Rio de Janeiro, 2015.
- LUCAS, C.O.; FREITAS, C.; MONTEIRO, M. I. **A doença de Alzheimer: características,**

**sintomas e intervenções.** Psicologia. PT O Portal dos psicólogos. 2013.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisa, amostragem e técnicas de pesquisas, elaboração, análise e interpretação de dados.** 6ª edição, São Paulo: Atlas, 2007.

PARMERA, J. B.; NITRINI, R. **Demências: da investigação ao diagnóstico/** Investigation and diagnostic evaluation of a patient with dementia. Rev Med (São Paulo), 2015.

PAULA, V. J. R. **Inibição da fosfolipase A2 e fosforilação da proteína Tau em culturas primárias de neurônios hipocâmpais.** Tese (Mestrado). Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

RIBEIRO, S. C. S. **Desenvolvimento de um anticorpo plástico para a detecção potenciométrica de um biomarcador da Doença de Alzheimer.** Tese (Mestrado). Escola Superior da Tecnologia a Saúde de Porto – Instituto Politécnico do Porto, Porto, 2016.

SILVA, A. A. C., ARAGÃO, E. B. S. **Doença de Alzheimer: um olhar da enfermagem.** Tese (TCC). Universidade Tiradentes, Aracaju, 2015.

TALMELLI, L. F. S.; VALE, F. A.; GRATÃO A. C.; KUSUMOTA, L.; RODRIGUES, R. A.. **Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência.** Revista Acta Paulista de Enfermagem, Vol26, 3,2013, São Paulo.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE INTOLERÂNCIA À LACTOSE

André Felipe Piscoski Neves - UNIGUAÇU<sup>1</sup>

andre\_piscoski@hotmail.com

Evandro Tomceac – UNIGUAÇU<sup>1</sup>

evandrotomceac@gmail.com

Janaína Ângela Turmina<sup>2</sup>

**RESUMO:** A intolerância a lactose é uma patologia que conta com mais de um método para ser diagnosticada, gerando assim a necessidade de determinar qual o melhor exame para realização do diagnóstico. Levando em conta o surgimento do diagnóstico por Biologia Molecular, que gerou grandes avanços e uma grande evolução no diagnóstico, tornado muito específico e sensível, a presente pesquisa teve como objetivo identificar e analisar produções científicas sobre as técnicas de diagnóstico da intolerância a lactose. O método de pesquisa utilizado foi a revisão bibliográfica, utilizando artigos encontrados no banco de dados PubMed, MEDLINE, LILACS, Scielo e Google Acadêmico que foram previamente selecionados de acordo com critérios de pertinência ao tema e atualidade. Constatou-se que, dentre os métodos analisados, todos possuem uma elevada taxa de sensibilidade e especificidade para detectar a patologia, mas os métodos de curva glicêmica e hidrogênio expirado são realizados com a utilização de uma sobrecarga de lactose no organismo gerando, assim, efeitos indesejáveis aos pacientes portadores da patologia, revelando também resultados equivocados se o paciente não realiza anteriormente um preparo adequado para execução do exame. Foi possível averiguar que o método molecular se sobressai dos outros tanto na sensibilidade e especificidade quanto a não utilização de lactose para sua realização, tornando um teste rápido, confortável e com resultado fidedigno.

**PALAVRAS-CHAVE:** Intolerância. Lactose. Diagnóstico.

**ABSTRACT:** Lactose intolerance is a pathology that has more than one method to be diagnosed, thus generating the need to determine the best diagnostic test. Taking into account the emergence of the diagnosis by Molecular Biology, which generated great advances and a great evolution in the diagnosis, made very specific and sensitive, the present research had as objective to identify and analyze scientific productions on the diagnostic techniques of lactose intolerance. The research method used was the bibliographic review, using articles found in the database PubMed, MEDLINE, LILACS, Scielo and Google Scholar that were previously selected according to criteria of pertinence to the topic and actuality. It was found that, among the analyzed methods, all have a high sensitivity and specificity rate to detect the pathology, but the glycemic curve and expired hydrogen methods are performed with the use of an overload of lactose in the body thus generating effects undesirable to patients with the pathology, also showing erroneous results if the patient does not previously perform an adequate preparation to perform the exam. It was possible to verify that the molecular method stands out from the others in the

---

<sup>1</sup> 1 Graduandos em Biomedicina pelas Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu - UNIGUAÇU.

<sup>2</sup> Docente UNIGUAÇU - Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu. Graduada em Biomedicina pela Universidade Paranaense. Graduada em Processos Químicos pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste. Doutoranda em Farmacologia pela Universidade Federal do Paraná.



sensitivity and specificity as well as the non-use of lactose for its accomplishment, making a test fast, comfortable and with reliable result.

**KEYWORDS:** Intolerance. Lactose. Diagnosis.

## INTRODUÇÃO

A lactose é o principal carboidrato encontrado no leite, um alimento considerado completo por sua riqueza de nutrientes essenciais para o organismo (PEREIRA *et al.*, 2012), e a lactose tem um papel importante, pois após ser hidrolisada libera seus componentes que são utilizados como fonte de energia, principalmente nos recém natos, constituindo quase que a metade da necessidade energética da criança (COSTA; ROCHA, 2012).

A lactose é um dissacarídeo composto de dois monossacarídeos, a galactose e a glicose, que para serem obtidos e se tornarem açúcares absorvíveis sofrem um processo chamado de hidrólise (MATTAR; MAZO, CARRILHO, 2012), realizado pela enzima intestinal  $\beta$ -D-galactosidase ou conhecida também como lactase (BARBOSA; ANDREAZZI, 2010).

Não só a intolerância a lactose, mas qualquer intolerância alimentar, se caracteriza como qualquer resposta anormal do organismo sem que haja uma resposta imunológica mediante a ingestão de um alimento. Então, a intolerância à lactose é causada pela redução da capacidade de hidrolisar a lactose como resultado da hipolactasia, que por sua vez é a diminuição da atividade da enzima lactase no intestino delgado (MATHIÚS *et al.*, 2016). Não ocorrendo esse processo, gera-se um excesso da lactose no intestino, o que leva à formação de gases devido a ação dos microrganismos da própria microbiota intestinal, desencadeando sintomas como mal estar, dor abdominal (SANTIN; 2017), etambém sintomas mais acentuados como náuseas, vômitos, flatulência, cólicas e diarreia (LIMA; 2012).

É importante diagnosticar e distinguir entre hipolactasia primária e causas secundárias de má digestão de lactose, inclusive doença celíaca, enterite infecciosa ou doença de Crohn (MATTAR; MAZO, CARRILHO, 2012).

O diagnóstico se inicia após o relato dos sintomas de intolerância à lactose pelo paciente, como distensão abdominal, flatulência e diarreia após a ingestão de alimentos que contenham lactose, podendo até ser sugerida a restrição de lactose da dieta para

avaliação dos sintomas, apenas servindo como diagnóstico terapêutico (FERNANDES; 2014).

Testes clínicos são utilizados para a confirmação do diagnóstico como o teste de curva glicêmica, hidrogênio expirado e molecular (ZYCHAR; OLIVEIRA, 2017). Este artigo teve como objetivo estudar os métodos de diagnóstico da patologia, compará-los, destacando seus pontos fortes e fracos, expondo seus interferentes e dificuldades na realização, assim concluindo qual é atualmente o melhor método.

## **MÉTODO**

A revisão bibliográfica, que também é chamada de revisão de literatura ou referencial teórico, é parte de um esquema de pesquisa que evidencia explicitamente o universo de contribuições científicas de autores sobre um tema em particular (SANTOS e CANDELORO, 2006, p. 43). Desta maneira, a revisão bibliográfica é importante para se obter uma ideia precisa sobre o estado atual dos conhecimentos sobre um tema específico, sobre suas lacunas e sobre a contribuição da investigação para o desenvolvimento de novos conhecimentos (VIANELLO, 2013).

De acordo com Nunes (2015) a revisão é composta de seis etapas, sendo elas: 1. a escolha do tema e seleção da hipótese básica da pesquisa; 2. termos e critérios para inclusão e exclusão de cada estudo e delimitação da amostragem através da busca na literatura; 3. categorização das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4. avaliação dos estudos a serem incluídos; 5. interpretação dos resultados; 6. divulgação ou apresentação do conhecimento adquirido. Nesta revisão, o tema foi focado nos métodos de diagnóstico de intolerância a lactose. A questão que conduziu todo o estudo foi: Qual o melhor método laboratorial para a realização de diagnóstico de intolerância a lactose ?

Os critérios utilizados para inclusão dos artigos que constituíram esta revisão foram: artigos nacionais e internacionais de livre acesso na íntegra localizados na base de dados, como PubMed, MEDLINE, LILACS, Scielo e Google Acadêmico ; artigos que estão em concordância com o tema proposto; as palavras-chave utilizadas na busca foram intolerância à lactose, diagnóstico laboratorial, hidrogênio expirado e PCR.

## REVISÃO DA LITERATURA

Para a realização do diagnóstico de intolerância a lactose podemos utilizar diferentes exames nos quais a seleção de qual método será utilizado dependerá das características de cada paciente, objetivo terapêutico e os recursos disponíveis (UGIDOS; *et al.*, 2018).

O teste de curva glicêmica determina o perfil de absorção ou má absorção de lactose de um paciente por meio de uma sobrecarga de lactose, com uma ingestão de solução saturada de 50g deste dissacarídeo, e é considerado a técnica mais difundida e realizada nos laboratórios de análises clínicas para o diagnóstico de má absorção de lactose devido ao seu custo que é significativamente baixo e sua acessibilidade (LIMA; 2012). O exame é oferecido pelo SUS, e realizado sem custos por qualquer pessoa através da indicação médica. Laboratórios particulares também oferecem o exame, em média, a partir de R\$20 reais dependendo de quantas dosagens forem solicitadas para realização da curva (LUIZA; 2018).

No entanto, o teste tem uma demanda de algumas horas para a sua execução e pode causar desagradáveis sintomas e desconforto ao paciente por causa da ingestão da lactose, além do inconveniente de necessitar repetidas punções venosas para coleta de sangue, gerando menor sensibilidade e especificidade no resultado final (WORTMANN *et al.*, 2013).

O exame consiste na determinação da glicemia no sangue venoso com o paciente em estado de jejum, sequencialmente a uma administração via oral de 50 g de uma solução de lactose a 10 % no caso de adultos e, em caso de crianças, na dose de 2 g de lactose por quilograma de peso corpóreo, sendo no máximo 50 g desse carboidrato. Após esta sobrecarga, é realizado novas determinações glicêmicas, feitas em intervalos sucessivos de 15 a 30 minutos em um período de uma hora (BRANCO *et al.*, 2017). Após as dosagens curva glicêmica os resultados são interpretados a partir da diferença entre os valores de glicemia em jejum e da concentração máxima obtida pela curva e de acordo com o valor das diferenças, os pacientes são classificados em três grupos, representados no quadro 1, sabendo que valores menores que 20 mg/dL indicam a efetiva má absorção de lactose (LIMA, 2012).

**Quadro 1.** Classificação dos pacientes segundo a diferença entre valor de glicemia em jejum e concentração máxima.

Classificação dos pacientes	Glicemia ( Valores de referência )
Tolerantes	> 35 mg/dL
Levemente Intolerantes	20-35 mg/dL
Intolerantes	< 20 mg/dL

Fonte: Adaptado de Laboratório Alvaro, 2018.

Segundo Cidral *et al.*, (2017) a curva glicêmica é um exame consideravelmente de execução simples e acessível, ainda assim sua análise é questionável em decorrência de alguns fatores clínicos que podem alterar os resultados, tais como uso de etanol pode que impedir a conversão da lactose em glicose e galactose, esvaziamento gástrico retardado, diarreia, má absorção de monossacarídeos e até estresse do paciente pode gerar alterações, podendo alguns resultados incidirem em falsos-positivos e falsos-negativos, que também podem ser evidenciados em pacientes diabéticos. Assim a pesquisa da má absorção deve ser realizada por outro método diagnóstico.

De acordo com Mattar, Mazzo e Carrilho (2012) a sensibilidade do exame é de 80% a 92% e a especificidade 100%, desde que, o preparo e a realização do exame seja feita corretamente.

O teste molecular conta com a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) que pode ser utilizada como método diagnóstico de intolerância à lactose com método de amplificação do gene da lactase. Esta é uma técnica extremamente sensível e específica, na qual é necessária pouca amostra do paciente e pode ser realizada em um dia, tendo a liberação de resultado mais rapidamente, o que favorece muito seu uso para exames de diagnóstico (LIMA, 2012).

PCR é uma técnica que se assemelha ao processo biológico de replicação do DNA, no entanto o PCR produz, como produto final, uma parcela ilimitada da sequência de interesse do DNA. Refere-se a uma amplificação enzimática seletiva de uma sequência do DNA localizada entre dois segmentos inicializadores, os primers-cadeias de oligonucleotídeos (SILVA *et al.*, 2016).

Com este tipo de técnica o diagnóstico se torna rápido e mais fácil, pois há necessidade de que paciente esteja em jejum, não sendo necessário que paciente ingira lactose para a realização do teste, e desta forma não causando desconforto ao paciente



(BEM *et al.*, 2013). O exame é realizado através de uma coleta de sangue, e então se procede a análise molecular, quando pesquisa se o paciente é portador ou não de uma mutação no gene LCT, que é o gene responsável pela produção da enzima lactase (SILVEIRA; 2015). A sensibilidade e especificidade do teste genético são superiores a 95% (WORTMANN; SIMON; SILVEIRA, 2013).

Por enquanto, esta análise molecular não está coberta por convênios de saúde, e o valor do exame é de R\$ 120,00, e só pode ser realizado com solicitação médica (BALDO; 2015).

**Quadro 2.** Classificação dos pacientes segundo o gene encontrado no exame.

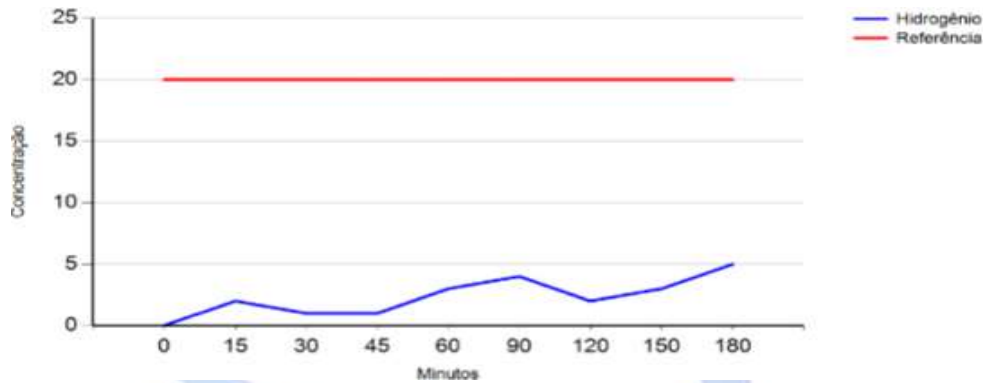
Gene	Classificação dos pacientes
CC	Não-persistência da enzima lactase ( Paciente com intolerância à lactose)
CT ou TT	Persistência da enzima lactase ( Paciente com tolerante à lactose)

Fonte: Adaptado de Baldo (2015).

O exame laboratorial de hidrogênio expirado tem sua metodologia embasada na formação de hidrogênio pela fermentação da lactose não absorvida pelo organismo. Para que este teste seja realizado de modo fidedigno o paciente deve realizar todo um preparo a véspera do exame, ingerindo unicamente uma dieta não fermentativa com restrição total de lactose, sem fumar, no período de pelo menos um mês antes do exame a não utilização de antibióticos, não praticar exercícios físicos (que aumenta o hidrogênio expirado), e apresentar-se para o exame com jejum de 10 a 12 horas, (MATHIÚS *et al.*, 2016). O exame apresenta 100% de sensibilidade e 96% de especificidade com paciente seguindo corretamente o preparo (MATTAR; MAZO; CARRILHO, 2012).

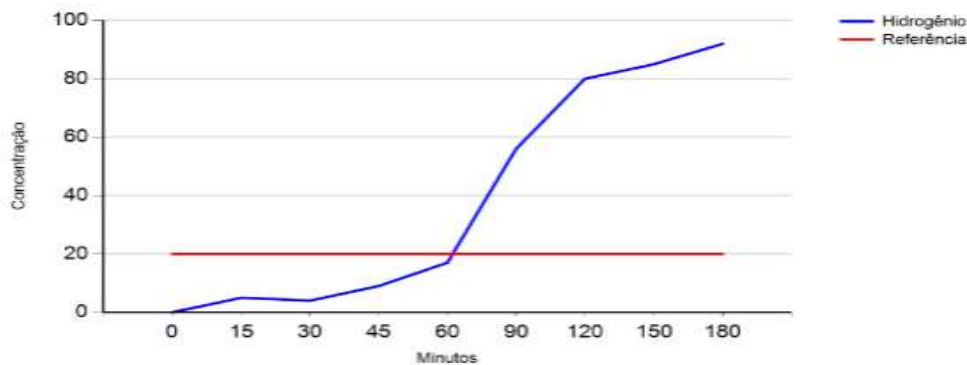
O paciente assopra no equipamento pela primeira vez sem ingerir nada, então consome a lactose e após isso assopra sequencialmente em 60, 90, 120, 150 e 180 minutos, sendo considerado diagnóstico positivo para intolerância a lactose quando ocorrer um aumento de hidrogênio expirado em 20 ppm (partes por milhão) do valor basal (MATTAR; MAZO., 2010).

**Imagem 1.** Gráfico demonstrando um resultado de um paciente tolerante à lactose.



Fonte: Adaptado de Federação Brasileira de Gastroenterologia (2017)

**Imagem 2 .** Gráfico demonstrando um resultado de um paciente com intolerância à lactose.



Fonte: Adaptado de Federação Brasileira de Gastroenterologia (2017).

De acordo com Luiza (2018) o exame laboratorial de medição de hidrogênio podem ser realizados em laboratórios por volta de R\$60, e mesmo com este valor que é significativamente baixo, mas o teste não é muito difundido e são poucos os laboratórios que fazem sua realização.

## CONCLUSÃO

Os exames laboratoriais de curva glicêmica e de hidrogênio expirado são metodologias boas para realização de diagnóstico laboratorial da patologia, com sensibilidade e especificidade significativamente altas, com um baixo custo e facilidade na realização. No entanto estes exames não apresentam resultados fidedignos se o paciente não estiver devidamente preparado para sua realização, contendo assim vários

interferentes, ainda mais que, o paciente é submetido a uma sobrecarga de lactose e isso causando efeitos indesejáveis se o indivíduo for portador da patologia.

Já o teste genético, que é realizado por biologia molecular, se sobressai em vários pontos, tanto quanto sua especificidade e sensibilidade que o torna padrão ouro para diagnóstico da patologia, quanto a sua realização, pois não necessita que o paciente esteja em jejum e realize quaisquer preparo para o exame, também não havendo a necessidade de exposição do paciente a lactose e sim apenas a coleta de uma amostra de sangue, trazendo conforto ao paciente. Contudo perde no requisito custo, sendo um teste com um custo elevado se comparado aos outros métodos.

### REFERÊNCIAS

BALDO L. **Novo exame para detectar a intolerância à lactose.** Website: Sem Lactose. Disponível em: <<https://sem lactose.com/index.php/2008/08/05/novo-exame-para-detectar-a-intolerancia-a-lactose/pdf/>> Acessado em 08 de novembro de 2018.

BRANCO et. al., Classificação da intolerância à lactose: uma visão geral sobre causas e tratamentos. **Revista de Ciências Médicas** v. 26, n. 3 (2017). Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/326474557\\_Classificacao\\_da\\_intolerancia\\_a\\_la ctose\\_uma\\_visao\\_geral\\_sobre\\_causas\\_e\\_tratamentos](https://www.researchgate.net/publication/326474557_Classificacao_da_intolerancia_a_la ctose_uma_visao_geral_sobre_causas_e_tratamentos) > Acessado em 12 de outubro de 2018.

M. Caproni; T. Mathias. **Exame de intolerância à lactose: preços, resultados, efeitos colaterais.** Website: Minuto saudável. Disponível em: <<https://minutosaudavel.com.br/exame-de-intolerancia-a-lactose/> > Acessado em 28 de outubro de 2018.

CIDRAL; et al. **Intolerância à lactose e sua relação com a atividade da doença inflamatória intestinal.** BRASPEN J 2018; 33 (1): 21-5. Disponível em: <<http://arquivos.braspen.org/journal/jan-fev-mar-2018/04-AO-Intolerancia-a-lactose.pdf> > Acessado em 21 de outubro de 2018.

FERNANDES. **Intolerância à lactose.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal para obter o título de Residência Médica 2014. Disponível em: <[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=10&ved=2ahUKEwjc jJ2XwYjeAhWLjJAKHfGDAbYQFjAJegQIARAC&url=http%3A%2F%2Fsms.sp.bvs.br%2Flib dbi%2Fdocsonline%2Fget.php%3Fid%3D7221&usg=AOvVaw2erVv\\_Q6vKAY5B65jcSzFr](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=10&ved=2ahUKEwjc jJ2XwYjeAhWLjJAKHfGDAbYQFjAJegQIARAC&url=http%3A%2F%2Fsms.sp.bvs.br%2Flib dbi%2Fdocsonline%2Fget.php%3Fid%3D7221&usg=AOvVaw2erVv_Q6vKAY5B65jcSzFr) > Acesso em : 14 de outubro de 2018

Teste de absorção da lactose. Laboratório Álvaro 2018. Disponível em: <<http://www.alvaro.com.br/laboratorio/menu-exames/TALACTOSE> > Acessado em 28 de outubro de 2018.

LIMA. **Intolerância à lactose: Aspectos clínicos e diagnósticos terapêuticos**. Projeto apresentado à disciplina TCC II para submissão à Banca Examinadora de Qualificação 2012. Disponível

em: <<https://repositorio.ucb.br/jspui/bitstream/123456789/6806/5/Thiago%20Gomes%20Lima.pdf>> Acessado em 17 de outubro de 2018.

MATHIÚS *et al.* Aspectos atuais da Intolerância à lactose. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v.37, n.1, p. 46-52, Janeiro/Abril, 2016. Disponível em: <

<http://apcdaracatuba.com.br/revista/2016/01/trabalho6.pdf>> Acessado em 17 de outubro de 2018.

MATTAR; MAZO. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. **Rev. Assoc. Med. Bras.** vol.56 no.2 São Paulo 2010. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302010000200025&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000200025&lng=pt&nrm=iso)> Acesso em : 14 de outubro de 2018.

MATTAR; MAZO, CARRILHO. Intolerância à lactose: diagnóstico e conduta clínica.

**Clinical and Experimental Gastroenterology** 2012;5 113-121. Disponível em:

<https://pt.scribd.com/document/256252434/Intolerancia-a-Lactose>> Acessado em 27 de outubro de 2018.

PEREIRA *et al.* Low-lactose dairy: a necessity for people with lactose maldigestion and a niche market. **Rev. Inst. Latic.** "Cândido Tostes", Nov/Dez, nº 389, 67: 57-65, 2012.

Disponível em: < <https://www.revistadoilct.com.br/rilct/article/viewFile/227/237> > Acesso em : 15 de outubro de 2018.

SANTOS, V. D.; CANDELORO, R. J. **Trabalhos Acadêmicos: Uma orientação para a pesquisa e normas técnicas**. Porto Alegre/RS: AGE Ltda, 2006. 149 p. Disponível em:

<[http://maratavarespsictics.pbworks.com/w/file/fetch/74304320/2-SANTOS-trabalhos\\_academicos.pdf](http://maratavarespsictics.pbworks.com/w/file/fetch/74304320/2-SANTOS-trabalhos_academicos.pdf)> Acessado em 09 de novembro de 2018.

SILVA; *et al.*, 2016) Reação em cadeia da polimerase-PCR. Disponível em: <

<http://www.unilago.edu.br/revista/edicaoatual/Sumario/2016/downloads/31.pdf>> Acessado em 21 de outubro de 2018.

Teste Respiratório com Hidrogênio Expirado. Federação Brasileira de Gastroenterologia, 2017. Disponível em: <<http://www.fbg.org.br/Publicacoes/Noticia/detalhe/13>> Acessado em 08 de novembro de 2018.

Ugidos-Rodríguez, M. C. Matallana-González and M. Sánchez-Mata, Food Funct., 2018, DOI:10.1039/C8FO00555A. Lactose malabsorption and intolerance: a review. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29999504>> Acessado em 19 de outubro de 2018.

VIANELLO. Métodos e Técnicas de Pesquisa Disponível em:

[http://disciplinas.nucleoad.com.br/pdf/Livro\\_mtp.pdf](http://disciplinas.nucleoad.com.br/pdf/Livro_mtp.pdf)> Acessado em 02 de novembro de 2018.



WORTMANN; SIMON, SILVEIRA. Análise molecular da hipolactasia primária do tipo adulto: uma nova visão do diagnóstico de um problema antigo e frequente. Revista da AMRIGS, Porto Alegre, pg 57, out.-dez. 2013. Disponível em:  
<[http://www.amrigs.org.br/revista/57-04/0000222859-14\\_1222\\_Revista%20AMRIGS.pdf](http://www.amrigs.org.br/revista/57-04/0000222859-14_1222_Revista%20AMRIGS.pdf) >  
Acessado em 14 de outubro de 2018.



## INTRADERMOTERAPIA E CARBOXITERAPIA NA ALOPÉCIA ANDROGENÉTICA MASCULINA

André Rampon<sup>1</sup>  
andrerampon\_@hotmail.com  
Janaína Ângela Túrmina<sup>2</sup>  
prof\_janaina@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** A alopecia androgenética masculina refere-se a uma patologia dermatológica crônica que afeta os folículos pilosos. Caracteriza-se pelo aumento de pelos na fase telógena e redução da fase anágena, tendo como consequência uma miniaturização do folículo. É a forma mais comum da perda de cabelo, acometendo grande parte da população masculina. Além disso, a alopecia está intimamente ligada a alterações psicossociais, podendo alterar a qualidade de vida da população afetada por esta disfunção. A intradermoterapia é uma opção para o tratamento, agindo de maneira local, por meio de injeções intradérmicas de fármacos diluídos; sendo capaz de estimular o tecido pelas ações específicas de cada substância. Ainda, a carboxiterapia pode ser utilizada a fim de regredir os sinais da alopecia, devido seu efeito vasodilatador e angiogênico. Assim, o presente estudo tem como objetivo demonstrar a eficácia da intradermoterapia associada à carboxiterapia em quadros de alopecia androgenética masculina. Isto por meio da determinação do grau de alopecia, seguindo a classificação da escala BASP; e registros fotográficos antes e após o tratamento. Onde, procedimentos de intradermoterapia e carboxiterapia foram intercalados, com intervalo de quinze dias, totalizando quatro sessões de cada técnica; isto aliado ao uso noturno diário home care de loção capilar. Desta forma, foi possível indagar que houve melhora significativa em relação à queda capilar e crescimento de novos fios; proporcionando assim um acréscimo na densidade capilar. Podendo aumentar a auto-estima e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida dos portadores de alopecia androgenética.

**PALAVRAS-CHAVE:** Biomedicina estética. Alopecia androgenética. Intradermoterapia. Carboxiterapia.

**ABSTRACT:** The male androgenetic alopecia refers to a chronic dermatologic pathology that affects hair follicles. It is characterized by the increase of hair in the telogen phase and reduction in the anagen phase, having by consequence a miniaturization of the follicle. It is the most common form of hair loss, affecting a big part of the male population. In addition, alopecia is closely linked to psychosocial changes, which may alter the quality of life of the population affected by this dysfunction. Intradermotherapy is an option for the treatment, acting in the local area, by intradermal injections of diluted drugs, being able to stimulate the tissue by every specific action of each substance. Furthermore, carboxytherapy can be used in order to regress the signs of alopecia, due to its vasodilator and angiogenic effect. Therefore, the present study aims to demonstrate the efficacy of intradermotherapy associated with carboxytherapy in male androgenetic alopecia cases. This was done by

---

<sup>1</sup> Graduado em Biomedicina pelas Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu- UNIGUAÇU.

<sup>2</sup> Coordenadora do Curso de Biomedicina das Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu- UNIGUAÇU. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste- UNICENTRO.

determining the alopecia degree, following the classification of BASP scale; and by photographic records before and after the treatment. Where, intradermotherapy and carboxytherapy procedures were intercalated, with a fifteen-day interval, totalizing four sessions of each technique; this allied to the nightly home care use of hair lotion. In this way, it was possible to inquire that there was a significant improvement in relation to the hair loss and growth of new hair strands; thus providing an increase in capillary density. It may be able to increase self-esteem and consequently improve the life quality of patients with androgenetic alopecia.

**KEYWORDS:** Aesthetic biomedicine. Androgenetic alopecia. Intradermotherapy. Carboxytherapy.

## INTRODUÇÃO

A alopecia androgenética (AAG) é a forma mais comum de perda do cabelo e seu caráter é genético e hormonal. Seu fator genético não é bem definido, uma vez que alguns autores defendem que se relaciona a uma forma autossômica dominante, enquanto outros alegam herança poligênica (TOSTO; MARTINEZ; DAWBER, 1999; WEIDE, 2009).

A AAG possui um padrão bem definido nos homens, onde há um recuo da linha de cabelo na região anterior, geralmente em formato de “M”, bem como uma perda na densidade dos fios na vértice, podendo progredir para a calvície total (GENETICS HOME REFERENCE, 2018).

A AAG resulta da estimulação do folículo por ação de um hormônio que começa a ser produzidos na puberdade, a testosterona (T). Pessoas com predisposição à calvície, produzem uma maior quantidade de 5-alfa-redutase, uma enzima conversora de T em diidrotestosterona (DHT) (SITTART e PIRES, 2007).

Sendo assim, a DHT liga-se aos receptores androgênicos formando o complexo esteroide-receptor; este por sua vez adentra no núcleo da célula-alvo e liga-se ao ácido desoxirribonucleico (DNA), levando a formação de um ácido ribonucleico mensageiro (RNA-m) que induzirá formação de seborreia, acne e a AAG. A DHT age sobre os folículos desregulando seu ciclo normal, levando ao surgimento de cabelos menores e mais finos (KEDE e SABATOVICH, 2009).

Desta forma, ocorre uma diminuição do tamanho do folículo terminal, regredindo a um folículo vellus e por fim desaparecem. Bem como acontece um aumento de cabelos na fase telógena (de repouso) e diminuição de pelos na fase anágena (de crescimento) (AVRAM *et al.*, 2008).

Um tratamento eficiente para regredir os sinais de alopecia é a intradermoterapia, desde que sejam usados compostos específicos para tal efeito. Sendo assim, no tratamento capilar, utilizam-se elementos de ação vasodilatadora (HAN, *et al.*, 2004), inibidora enzimática (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2011), angiogênica, fatores de crescimento (FERRARA, 2004) e aminoácidos (CORREA, *et al.*, 2014).

Já a carboxiterapia é capaz de gerar vasodilatação local com aumento do fluxo vascular e potencialização do efeito Bohr. Desta forma, há uma melhora na microcirculação local, nutrição celular e eliminação de resíduos, estimulando assim a atividade do folículo piloso para gerar um fio mais firme e espesso (SEIDEL e MOY, 2015).

Frente à procura cada vez maior por tratamentos que possam auxiliar no retrocesso dos sinais clínicos da alopecia; há um estímulo na associação de técnicas para este objetivo. Desta forma, esta pesquisa tem por finalidade avaliar a eficácia do tratamento de AAG por meio da associação de intradermoterapia à carboxiterapia.

## **METODOLOGIA**

Inicialmente houve um registro fotográfico, que se deu em ambiente com luz artificial e distância de 50 cm entre o participante e o equipamento fotográfico. Posteriormente se estabeleceu o grau da perda de cabelo de cada participante, utilizando a BASP de Lee *et al.* (2007). Junto a isso, houve prescrição de uma loção para uso noturno, cuja composição é formada por minoxidil 5%, d-pantenol 2%, EGF 1% e VEGF 1%, sendo os pacientes orientados a utilizarem a loção diariamente à noite, espalhando o produto por todo o couro cabeludo e massageando a região.

Logo em seguida procedeu-se a uma sessão de intradermoterapia, aplicando ativos como finasterida, minoxidil, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), fator de crescimento fibroblástico básico (BFGF), peptídeos de cobre, d-pantenol, n-acetilcisteína, silício orgânico, crisina e procaína; por toda a área afetada pela alopecia. A administração se deu com seringa de 1 ml e agulha 6x0,25mm 31 G de forma intradérmica, ou seja, com uma inclinação da agulha de 15° em relação à epiderme. Sendo que a quantia aplicada por ponto foi cerca de 0,05 ml, totalizando 1 ml de fármacos injetados além de 1 ml espalhado no couro



cabeludo e massageado.

Com intervalo de quinze dias, o tratamento prosseguiu com carboxiterapia, realizada com equipamento Pluria da HTM, equipo para carboxiterapia e agulha 13x0,45mm 26 G ½; infundindo CO<sub>2</sub> com fluxo de 60 ml/min e volume de 60 ml por ponto; respeitando o volume máximo aplicado de 300 ml por sessão.

Após foram intercaladas sessões de intradermoterapia e carboxiterapia com intervalo de 15 dias, totalizando quatro sessões de cada técnica.

Transcorrido vinte e cinco dias da última sessão do tratamento, houve reclassificação do grau de alopecia e um novo registro fotográfico, seguindo o método utilizado na avaliação inicial.

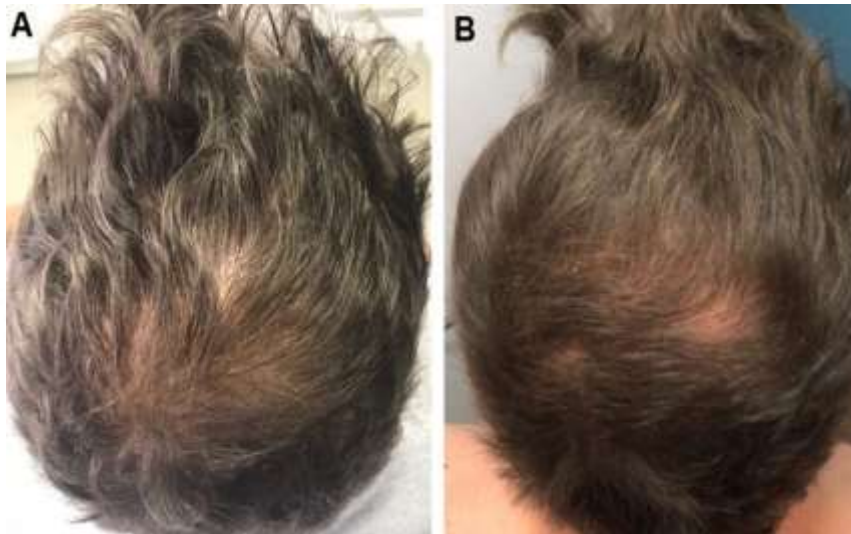
Como instrumentos da pesquisa foram utilizadas as classificações obtidas por meio da escala BASP, bem como imagens fotográficas. As análises dos resultados deram-se por comparação visual de imagens associada à classificação obtida escala BASP, ambas realizadas antes e após o tratamento.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Por meio da presente pesquisa, após 4 sessões de intradermoterapia e 4 sessões de carboxiterapia, foi possível verificar que a associação entre as técnicas demonstrou resultados satisfatórios nos três participantes.

Pode-se detectar, inicialmente, no participante 1 ligeira regressão capilar na linha anterior, bem como leve redução na densidade capilar na região do vértice; sendo classificado pela escala BASP em M1V1. Após o tratamento se averiguou que houve melhora visual da densidade na região do vértice (figura 1), em contrapartida não houve retrocesso na linha anterior. Desta forma, o participante permaneceu com a mesma classificação inicial.

**Figura 1-** Resultado do participante 1



Em (A) imagem do participante antes de iniciar o tratamento; em (B) resultado obtido após 4 sessões de intradermoterapia e 4 sessões de carboxiterapia.

**Fonte:** o autor, 2018.

Porém, mesmo não existindo melhora em relação à regressão da linha anterior, houve o surgimento de pelos vellus na região, conforme é possível ver na figura 2.

Sendo assim, os resultados obtidos podem ser comparados aos de Sobhy, *et al.* (2013). Nesta pesquisa utilizando a técnica da intradermoterapia com dutasterida, concluiu-se que a mesoterapia é uma boa opção para o tratamento da alopecia androgenética masculina, resultando na redução e até cessação da perda de cabelo; além de promover o crescimento de novos fios.

**Figura 2-** Surgimento de pelos vellus



**Fonte:** O autor, 2018.

Da mesma forma que no caso anterior, o participante 2 foi classificado em M1V1 no pré-tratamento, permanecendo na mesma fase ao ser comparado à escala BASP com o fim das sessões. Entretanto, a figura 3 mostra que ocorreu aumento no número de fios no vértice, mas não o suficiente para que houvesse regressão na classificação.

**Figura 3-** Resultado do participante 2



**Legenda:** (A) registro pré-tratamento; (B) registro decorrido 25 dias da última intradermoterapia.

**Fonte:** o autor, 2018.

É descrito por Abdallah, El-Zawahry e Besar (2009), o uso de dutasterida, d-pantenol, biotina e piridoxina; onde foi possível observaram que a contagem média de cabelo diminuiu no grupo placebo enquanto os participantes que realizaram a intradermoterapia obtiveram um aumento. Ao comparar os resultados, a melhora em 92,9% do grupo que foi submetido à intradermoterapia é expressivamente maior aos 28,6% dos participantes placebo.

Por fim, o participante 3 foi o que apresentou melhor resultado com a associação da intradermoterapia à carboxiterapia. Isto, considerando ligeira regressão na linha anterior e moderada perda na densidade capilar, caracterizou-se inicialmente em M1V2 e; após todos os procedimentos teve melhora na classificação para o estágio M1V1 em decorrência do aumento considerável na densidade capilar. Esta melhora pode ser visualizada na figura 4.



**Figura - Resultado do participante 3**



**Legenda:** (A) antes do início do tratamento; (B) resultado 25 dias após o fim do tratamento.

**Fonte:** O autor, 2018.

Também é citado por Sivagnanam (2010), melhora significativa nos quadros de alopecia por meio do tratamento com injeções contendo minoxidil, finasterida, lidocaína, multivitaminas, T3 e T4.

Enquanto Özdoğan, Erdal e Otkar (2011), descrevem a intradermoterapia com minoxidil, biotina, dexpanthenol, complexo de ervas e procaína, estudo no qual em todos os participantes pode-se observar aumento significativo na espessura e quantia de fios, redução na perda de cabelo e melhora nas condições dos poros.

Os resultados obtidos na pesquisa também podem ser comparados ao estudo de Talwar e Sushma (2017), em que analisaram os resultados obtidos entre o uso oral de finasterida aos da intradermoterapia contendo o mesmo fármaco. A intradermoterapia sobressai em relação ao tratamento oral, tendo como resultado considerado excelente em 70% dos participantes em oposição a 60% da via oral.

Desta forma, fica claro que o uso da intradermoterapia no tratamento da alopecia, por meio do uso de minoxidil, finasterida, dutasterida, lidocaína, multivitaminas, minerais, entre outros; configuram boa alternativa para gerenciar a AAG, com resultados potencializados se iniciados precocemente, podendo cessar a queda de cabelo e promover o crescimento de novos fios.

Cabe destacar, que o volume de fármacos utilizados na técnica de intradermoterapia da presente pesquisa (2 ml), é significativamente menor aos utilizados



na grande maioria dos demais estudos (10 ml). Mesmo com quantidade reduzida de fármacos, verificou-se resultados semelhantes aos volumes utilizados habitualmente.

Embora hajam poucas pesquisas sobre o efeito da carboxiterapia, leva-se em consideração que a mesma é capaz de gerar um potente efeito vasodilatador. E, analisando pesquisas relacionadas a outras formas de tratamento para a AAG, seja tópica ou intradérmica, o principal objetivo é realizar vasodilatação local a fim de intensificar a nutrição, oxigenação e eliminação de resíduos dos folículos. Conforme explica Silva, Patricio e Paula (2012):

A alopecia androgenética por apresentar miniaturização dos folículos pilosos, técnicas que aumentam a vasodilatação surtem efeitos interessantes, pelo possível aumento do aporte sanguíneo local e melhora da nutrição dos tecidos, possibilitando uma replicação celular bulbar, consequência disso crescimento de novos fios.

Isso é possível de ser observado na pesquisa de Doghaim, *et al.* (2018), em que demonstrou a carboxiterapia eficiente frente aos sinais da AAG. Nesse estudo os participantes submetidos a sessões de carboxiterapia apresentaram um aumento significativo na densidade capilar, sendo que, posteriormente, mesmo com uma regressão na densidade, os resultados foram satisfatórios se comparados com o quadro inicial.

Mesmo sabendo que tanto a intradermoterapia quanto a carboxiterapia possuem eficácia no tratamento dos sinais de alopecia, são escassas as pesquisas que associem as técnicas para o tratamento de AAG.

Apenas Paiva *et al. apud* Cavalcanti (2015, p.20), realizaram estudo associando a intradermoterapia à carboxiterapia. Isto por meio da realização de carboxiterapia com fluxo de 60 ml/min e blend contendo procaína, d-pantenol, minoxidil e biotina.

Foram descritos resultados como melhora na hidratação dos fios e aumento de sua resistência. Além disso, também reportou o surgimento de novos fios na área logo após a segunda semana de tratamento (PAIVA, *et al. apud* CAVALCANTI, 2015, p. 20).

Para se obter melhores resultados, além dos tratamentos já realizados em clínica, o uso de produtos home care é de extrema importância. Isto, pois além de complementar o tratamento é capaz de potencializar os resultados.

A loção utilizada pelos participantes durante a pesquisa continha em sua composição minoxidil, d-pantenol, EGF e VGF; ou seja, vasodilatador, pró-vitamina e

fatores de crescimento. Isto a fim de estimular o metabolismo dos folículos.

Sendo assim, considerando os resultados obtidos na pesquisa e por Paiva, *et al. apud* Cavalcanti (2015, p.20), é possível detectar a eficácia do tratamento associando intradermoterapia à carboxiterapia; porém na área da tricologia existem vários tratamentos para alopecia como, por exemplo, ledterapia e plasma rico em plaquetas.

Pode-se perceber que a ledterapia possui objetivos fisiológicos semelhantes aos obtidos na associação da intradermoterapia à carboxiterapia, conforme cita Leite Junior (2013):

Nos folículos pilosos, raízes dos cabelos, a proposta do laser é estimular a produção de ATP (adenosina trifosfato) e AMP cíclico (adenosina monofosfato) pela mitocôndria. Essas moléculas são importantes para reduzir o estresse oxidativo, eliminar radicais livres e facilitar a entrada de mais oxigênio nas células dos folículos. Com isso os folículos trabalham melhor e o crescimento dos cabelos passa a ser mais regular e fisiológico, tendo como consequência a redução da queda e a promoção da recuperação capilar. Cabe ao laser também estimular o fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, melhor aporte nutricional para os folículos.

Está técnica é capaz de apresentar resultados positivos, como surgimento de novos fios e redução da queda capilar (CATELAN, *et al.*, 2016).

Já aplicações de plasma rico em plaquetas em homens com AAG foram descritas por Gentile, *et al.* (2015), Singhal *et al.* (2015) e Gkini, *et al.* (2014). Nas três pesquisas relataram-se aumento na densidade capilar além da redução da queda de fios.

Isto ocorre pelo fato do plasma rico em plaquetas possuir em abundância fatores de crescimento, dos quais muitos estão relacionados ao crescimento do cabelo. Destes fatores os que possuem maior relação com o funcionamento do folículo são VEGF, IGF, fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF) (SINGHAL *et al.*, 2015).

Frente aos resultados obtidos pode-se considerar a intradermoterapia associada a carboxiterapia eficiente no tratamento dos sinais de alopecia androgenética masculina.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A alopecia androgenética é a forma mais comum de perda de cabelo entre os indivíduos, afetando principalmente os homens. Trata-se de uma forma pré-determinada geneticamente aliada à questão hormonal da perda de fios.

Muitos são casos de portadores de alopecia androgenética e junto a isso, também

é grande o número de pessoas procurando tratamento para tal. A intradermoterapia e a carboxiterapia são técnicas que se mostram efetivas na redução destes sinais.

Desta forma, este trabalho visou averiguar a eficácia entre a associação da intradermoterapia à carboxiterapia, podendo considerar que a combinação entre as técnicas possui êxito e segurança, sendo relatado apenas desconforto durante as aplicações.

Isto pode ser afirmado mesmo com apenas um dos três participantes tendo melhora na escala BASP; pois foi possível observar aumento da densidade capilar na região do vértice de todos os integrantes da pesquisa, bem como surgimento de pelos vellus na linha anterior em um dos participantes.

Porém ainda há necessidade de mais estudos, a fim de elucidar quais resultados seriam obtidos com tratamento mais prolongado, bem como se os mesmos se mantêm após seu término.

## REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, M.; EL-ZAWAHRY, K.; BESAR, H. **Mesotherapy using Dutasteride-Containing Solution in Male Pattern Hair Loss: a Controlled Pilot Study.** Journal of Pan-Arab League of Dermatologists, v. 20, p. 137-145, Feb 2009.
- AVRAM, M. R.; *et al.* **Atlas colorido de dermatologia estética.** Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, 2008.
- BATISTUZZO, J. A. O.; ITAYA, M.; ETO, Y. **Formulário Médico Farmacêutico.** 4. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011.
- CATELAN, A. F.; *et al.* **O uso do laser de baixa potência no estímulo do crescimento capilar em homens com alopecia androgenética entre 25 e 35 anos.** Revista Científica do Unisalesiano, Lins, v. 15, p. 473-486, Jul/Dez 2016.
- CAVALCANTI, C. P. **Protocolos de tratamento da alopecia: uma revisão.** Monografia (Bacharelado em Farmácia). Universidade Estadual da Paraíba. Campina Grande, p. 31. 2015.
- CORREA, M. J.; *et al.* N-acetilcisteína oral no tratamento do fenômeno de Raynaud secundário à esclerose sistêmica: ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e duplo-cego. Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 54, p. 452-458, 2014.
- DOGHAIM, N. N.; *et al.* Study of the efficacy of carboxytherapy in alopecia. Journal of Cosmetic Dermatology, p. 1-11, Feb 2018.
- FERRARA, N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic science and clinical progress. Endocrine Reviews, v. 25, n. 4, p. 581-611, Agosto 2004.

GENETIC HOME REFERENCE. Androgenetic alopecia, 2018. Disponível em: <<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/androgenetic-alopecia#statistics>>. Acesso em: 02 Abr 2018.

GENTILE, P.; *et al.*. The effect of platelet-rich plasma in hair regrowth: a randomized placebo-controlled trial. *Stem Cells Translation Medicine*, v. 4 (11), p. 1317-1323, Nov 2015.

GKINI, M. A.; *et al.*. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, v. 7, n. 4, p. 213-219, Feb 2014.

HAN, J. H.; *et al.*. Effect of minoxidil on proliferation and apoptosis in dermal papilla cells of human hair follicle. *Journal of Dermatological Science*, n. 34, p. 91-98, 2004.

KEDE, M. P. V.; SABATOVICH, O. *Dermatologia estética*. 2<sup>a</sup>. ed. São Paulo: Atheneu, 2009.

LEE, W. S.; *et al.*. A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 57, p. 37-46, Agosto 2007.

LEITE JUNIOR, A. C. *Queda capilar e a ciência dos cabelos: reunião de textos do blog tricologia médica*. 1. ed. São Paulo: CAECI, 2013.

ÖZDOĞAN, S.; ERDAL, M.; OKTAR, F. D. Hair mesotherapy in treatment of alopecia. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, v. 2, p. 5-8, 2011.

SEIDEL, R.; MOY, R. Effect of carbon dioxide facial therapy on skin oxygenation. *Journal of Drugs in Dermatology*, v. 14, p. 976-980, Setembro 2015.

SILVA, E. A.; PATRICIO, M. E.; PAULA, V. B. *Terapia Capilar para o tratamento da alopecia androgenética masculina e alopecia aerata*. Univali. Itajai, p. 30. 2012.

SINGHAL, P.; *et al.*. Efficacy of platelet-rich plasma in treatment of androgenetic alopecia. *Asian Journal of Transfusion Science*, v. 9, p. 159-162, Jul/Dec 2015.

SITTART, J. A. D. S.; PIRES, M. C. *Dermatologia na prática médica*. São Paulo: Roca, 2007.

SIVAGNANAM, G. Mesotherapy - The french connection. *Journal of Pharmacology and Pharmaceutics*, v. 1, p. 4-8, 2010.

SOBHY, N.; *et al.*. Evaluation of the effect of injection of dutasteride as mesotherapeutic tool in treatment of androgenetic alopecia in males. *Our Dermatology*, v. 4, p. 40-45, 2013.

TALWAR, N. P. A.; SUSHMA, T. A study on the efficacy of mesotherapy with finasteride versus oral finasteride for the treatment of androgenetic alopecia. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, v. 5, p. 1147-1150, 2017.

TOSTO, A.; MARTINEZ, F. C.; DAWBER, R. Management of androgenetic alopecia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 12, n. 3, p. 205-214, Maio 1999.

WEIDE, A. *A utilização da finasterida no tratamento de alopecia androgenética*. Porto Alegre: Edipucrs, 2009.



## A CARBOXITERAPIA NO TRATAMENTO DE ESTRIAS ALBAS E RUBRAS

Gislaine Aparecida Ferreira<sup>1</sup>  
gislainekobucoskiferreira@hotmail.com  
Janaína Ângela Túrmina<sup>2</sup>  
prof\_janaina@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** As estrias são atrofia dermatológicas causadas pelo rompimento das fibras elásticas da derme em trajeto linear, ou paralelas umas às outras. São observadas em grande parte da população, tanto em homens quanto em mulheres, mas predominantemente na população feminina. Podem ser localizadas em regiões diferentes e quantitativamente variam de pessoa para pessoa. Inicialmente elas surgem com coloração avermelhada e são denominadas estrias rubras e posteriormente clareiam com o passar do tempo e são denominadas albas. A carboxiterapia é uma técnica injetável onde se utiliza o gás carbônico no tecido subcutâneo, promovendo a vasodilatação e estimulando a velocidade microcirculatória e oxigenação tecidual, auxiliando no tratamento das estrias albas e rubras. Foi realizado um estudo de caso com uma voluntária do sexo feminino que apresentava estrias albas na região abdominal e suprapúbica e nas faces internas das coxas possuía estrias albas e rubras, sinais que foram identificados na avaliação corporal e com registros fotográficos. A paciente foi submetida a 10 (dez) sessões de carboxiterapia, sendo realizada uma sessão por semana e a cada sessão o volume de gás carbônico administrado não excedeu 600 ml. Os resultados desta pesquisa foram significativos, observando-se melhora expressiva do aspecto tanto das estrias albas, quanto das estrias rubras, sendo a carboxiterapia um tratamento eficaz no tratamento de estrias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Biomedicina Estética. Carboxiterapia. Estrias.

**ABSTRACT:** The stretch marks are dermatological atrophies caused by the rupture of the elastic fibers of the derms in a linear path, or parallel to each other. They are observed in a large part of the population, both men and women, but predominantly in the female population. They can be located in different regions and quantitatively diversify from person to person. Initially they appear with reddish coloration and are denominated ed streaks and later they are cleared with the passage of time being denominated albas. Carboxytherapy is an injectable technique where carbon dioxide is used in the subcutaneous tissue, promoting vasodilation and stimulating microcirculatory velocity and tissue oxygenation, support to the treatment of alba and rubra stretch marks. Methodology: A case study was carried out with a female volunteer with abdominal striations in the abdominal and suprapubic region and on the inner faces of the thighs, with striations albas and rubras, where they were identified in the body evaluation and photographic records. The patient was submitted to 10 (ten) carboxytherapy sessions, be realized a session for week and every session of administration carbonic gas volume not excess of 600ml. Results: The results of Research was significant, observing an expressive improvement of

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Biomedicina das Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu.

<sup>2</sup> Coordenadora do Curso de Biomedicina das Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu – Mestre em Ciências farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO – Guarapuava - Paraná.

both albas striae and red striae, with carboxitherapy being an effective treatment in the treatment of striae.

**KEYWORDS:** Aesthetic Biomedicine. Carboxitherapy. Stretch marks.

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a aparência se tornou prioridade entre muitas pessoas, e sendo assim, a procura por tratamentos estéticos corporais teve uma grande demanda. Entre os vilões da aparência estão as estrias, consideradas uma disfunção estética e tem sido algo muito desagradável entre ambos os gêneros podendo até causar problemas emocionais (GUIRRO; GUIRRO, 2002).

As estrias são definidas pela sua forma e possuem estrutura com aspecto atrófico e geralmente linear, podendo ser a região discretamente enrugada, sendo consideradas como alterações cutâneas indesejáveis em trajeto linear, visíveis e paralelas umas às outras. No início podem apresentar coloração avermelhada, em virtude ao edema gerado pelo processo inflamatório, podendo adquirir uma tonalidade branca após alguns meses, sendo raras e/ou numerosas (COSTA, 2013). As estrias surgem devido ao estiramento exagerado da pele, ocorrendo à ruptura das fibras de colágeno e elastina, responsáveis por dar elasticidade ao tecido (GUIRRO; GUIRRO, 2002).

De acordo com a coloração das estrias elas são classificadas em albas e rubras, seu surgimento acontece a partir do estiramento da pele, fatores mecânicos, genéticos e hormonais contribuem para seu aparecimento, podendo aparecer em diversas áreas do corpo tendo maior incidência em mulheres (PONTE, 2013).

A carboxiterapia foi utilizada pela primeira vez em 1932 na França em arteriopatas periféricas, e somente em 1953 pela via subcutânea, teve sua evolução na França e na Itália a partir de um equipamento capaz de controlar o fluxo injetado por minuto e a quantidade total de gás injetada (WORTHINGTON, 2006). O CO<sub>2</sub> é um gás inodoro, incolor e atóxico que após injetado sobre o tecido subcutâneo estimula efeitos fisiológicos com a melhora da oxigenação tecidual (ABRAMO *et al.*, 2011).

O objetivo deste trabalho é verificar a eficácia da carboxiterapia no tratamento de estrias albas e rubras em paciente do sexo feminino.

## ANATOMIA DA PELE

Segundo Azulay (2013), a pele é considerada como o maior e mais extenso órgão

do corpo humano, representando aproximadamente 15% do peso corporal. Possui diferentes espessuras entre regiões e com múltiplas funções corpóreas como o controle hemodinâmico, funções sensoriais, defensivas e termorreguladoras, além de produção e excreção de metabólitos.

A pele é composta por nervos, funções celulares, folículos pilosos e glândulas que funcionam juntos em harmonia com o trabalho de regular e proteger o corpo (AZULAY, 2013), além de diversos tecidos, tipos celulares e estruturas especializadas, recobre toda a estrutura anatômica, protegendo contra o atrito, perda excessiva de água e contra os raios ultra violetas do sol, tem capacidade de receber estímulos colaborando para a regulação da temperatura bem como participar da produção de vitamina D e excreção de eletrólitos e outras substâncias e manter a homeostase do corpo (STANDARD, 2011). A pele tem estrutura complexa e é dividida em três camadas; epiderme, derme e hipoderme, cada uma estabelece uma função específica essencial para manutenção do corpo (KEDE; SABATOVICH, 2009).

## EPIDERME

A epiderme é a camada mais superficial do tecido epitelial e é composta de tecido estratificado queratinizado, com variações estruturais e funcionais. Não apresenta vasos sanguíneos, sendo sua forma de nutrição, a difusão dos leitos capilares da derme. É constituída por três tipos de células: os queratinócitos, responsáveis pela estruturação da camada e seus anexos; os melanócitos; e as células de Langerhans com função imunológica (AZULAY, 2013).

Segundo Guirro e Guirro (2004), os queratinócitos são células que se originam na camada mais interna da epiderme, denominada camada germinativa ou basal, que sofrem queratinização ou corneificação (origem da camada da córnea), composta principalmente de queratina, proteína responsável pela impermeabilização da pele, quando tem sua progressão em direção a camada mais superficial. Os melanócitos que são responsáveis pela produção de melanina, pigmento que dá cor acastanhada a pele. As células de Langerhans e células indiferenciadas que tem origem na medula óssea estão envolvidas no sistema imunológico e atuam em conjunto com os linfócitos. Esse sistema também é composto pelas células de Merkel que estão intimamente ligadas com as fibras nervosas

e com o sistema sensorial (KEDE; SABATOVICH, 2009).

## DERME

A derme é uma camada espessa constituída de tecido conjuntivo que proporciona maior parte da resistência da pele e encontra-se entre a epiderme e hipoderme. É composta por tecido conjuntivo e fibroblastos, escassas células adiposas, vasos linfáticos e sanguíneos, nervos, fibras elásticas, reticulares, colágenas e glândulas (GUIRO; GUIRRO, 2002). Os fibroblastos são as células mais comuns no tecido da derme e são responsáveis pela composição das fibras (GUIRRO; GUIRRO, 2004).

A derme possui origem mesodérmica e é composta por duas porções, a porção papilar e a porção reticular (KEDE; SABATOVICH, 2009). A porção papilar tem característica mais externa e delgada, composta por tecido conjuntivo frouxo com fibras colágenas e elásticas, formando uma rede irregular, sendo intensamente vascularizadas por meio de difusão (SOUZA, 2014).

A derme reticular é formada por tecido conjuntivo denso não modelado, sendo mais profundas e espessas. São menos vascularizadas que a camada papilar e possui feixes de fibras colágenas entrelaçadas grosseiramente, responsáveis pela elasticidade e resistência à compressão (ROCHA, 2009).

## HIPODERME

A hipoderme não é considerada por diversos autores como parte da pele, mas citam que a mesma possui extrema importância, pois fixa a pele nas estruturas subjacentes (GUIRRO; GUIRRO 2004).

É o tecido formado pelo tecido conjuntivo que do tipo frouxo ou denso associada à grande quantidade de tecido adiposo nas diversas localizações e nos diferentes indivíduos é o tecido sobre qual a pele repousa. A hipoderme está localizada logo a baixo da derme, porém não faz parte da pele, possuem grande importância, pois ela fixa a epiderme e a derme às estruturas subjacentes, ela também conhecida como fáscia, superficial, tela subcutânea ou tecido subcutâneo (COSTA, 2016), além de servir como depósito nutritivo de reserva, isolante térmico, protetor mecânico do organismo às pressões e traumatismos externos, modelagem da superfície corporal e também na fixação dos órgãos (ROCHA, 2014).



## REPARO TECIDUAL

É um processo essencial que visa recuperar a integridade do tecido e restaurar a homeostasia após a lesão o reparo tecidual inicia se logo após a perda de comunicação entre células adjacentes (KITCHEN,2003), ou morte celular (LIMA; PRESSI, 2005). A reparação tecidual é dividida em três fases: inflamatória, a proliferativa e a de remodelamento. Logo após a lesão ocorrerá a liberação de mediadores químicos que resultará no recrutamento de neutrófilos, linfócitos e macrófagos no local da lesão, apresentando dor, calor, rubor e edema que dura entre 24 a 48 horas (BRAVIM; KIMURA, 2007).

Na fase proliferativa, o processo é dividido em três subfases. A primeira fase é a reepitelização onde vão migrar os queratinócitos das bordas da ferida e dos anexos epiteliais, em seguida ocorre a fibroplasia, onde tem a produção de colágeno e elastina e a terceira subfase temos a angiogênese que renovará os vasos sanguíneos e linfáticos formando um novo tecido (ANDRADE; LIMA; ALBUQUERQUE, 2010).

A terceira fase é a de remodelação ou reparatória que aumenta a ação dos fibroblastos, apresentando uma cicatriz firme e organização das fibras. (GUIRRO; GUIRRO, 2004). Existem fatores intrínsecos e extrínsecos, sendo locais e sistêmicos que podem causar a falha no processo de reparação (BORGES, 2006).

## ESTRIAS

As estrias têm sido motivo de estudo há anos segundo Caramaschi (1995). Em 1773, Roederer fez o primeiro estudo científico em gestantes, Troisier e Menetrier em 1989, descreveram as estrias como uma doença inócua e desfigurante (COSTA; MENDES, 2013).

A patologia ocorre em ambos os sexos, com maior incidência no sexo feminino. A faixa etária da incidência é entre os 14 aos 20 anos de idade. As regiões mais acometidas em mulheres são nas coxas, glúteos, abdômen, flancos e seios. Isto acontece por que a mulher entra na fase de puberdade e tem o desenvolvimento corpóreo muito rápido ou ganha peso em um curto prazo. Outro motivo que leva ao aparecimento de estrias é após implante de próteses mamárias, pois ocorre uma distensão dos tecidos de forma abrupta (AZEVEDO *et al.*, 2009). No período gestacional é comumente encontrar acometimentos

pelas estrias em abdômen, quadril, nádegas e nos seios (MAIA *et al.*, 2009).

As estrias apresentam-se como lesões atróficas adquiridas, de aspecto linear que dissipam o tecido elástico e colágeno. Estas ocorrências dermatológicas podem ser raras ou numerosas e são desagradáveis ao ponto de vista estético, considerada um problema estético que ocasiona problemas emocionais (COSTA; MENDES, 2013).

As alterações iniciais podem se estender até 3 cm além da borda da estria ocorrendo elastólise e degranulação de mastócitos, seguido de afluxo em torno das fibras elásticas fragmentadas (BORGES,2006). Na fase mais tardia a epiderme encontra-se atrófica, aplainada e na derme as fibras elásticas estão alteradas e as colágenas apresentam-se sob forma de feixes paralelos à superfície na direção da força de distensão, enquanto que as cicatrizes ficam bem desenvolvidas (KEDE; SOBATOVICH, 2009).

De acordo com Guirro e Guirro (2004), o motivo para o surgimento da estria é devido a uma atrofia da pele e um rompimento das fibras elásticas. Podendo ser raras ou numerosas, com distribuição irregular ou perpendicular as linhas de fissura da pele. Como consequência, há uma diminuição da espessura da derme, separando as fibras de colágeno, as fibras elásticas aparecendo apenas na periferia de forma enoveladas.

Existem três teorias para explicar a etiologia das estrias. Segundo a teoria mecânica, as estrias podem surgir a partir de um repentino estiramento da pele, como no crescimento na puberdade, obesidade e durante a gravidez (COSTA; MENDES, 2013). Na teoria metabólica as estriações da pele surgem em decorrência de alterações hormonais no organismo, como uso de esteroides, elevação dos níveis de cortisol e estrogênios. E a teoria infecciosa afirma que processos infecciosos causam danos nas fibras elásticas ocasionando o aparecimento das estrias (GUIRRO; GUIRRO,2004).

De acordo com Guirro e Guirro (2004) e Dalponte (2009), as estrias podem ser classificadas como albas ou rubras. Inicialmente, na estria ocorre um processo inflamatório que pode ser intenso e as estrias rubras (de fase inicial), possuem coloração arroxeada e ocorre devido o rompimento de vasos sanguíneos, onde apresentam sintomas variáveis, no entanto, os primeiros sinais clínicos são pruridos e pápulas levemente eritematosas. Na sequência o aspecto da estria se torna esbranquiçado, denominadas estrias albas.

## **CARBOXITERAPIA**

A técnica foi utilizada pela primeira vez na França em 1932 na estação térmica de Royat em arteriopatas periféricas seu uso era feito de forma transcutânea através de banhos secos ou submersão em água carbonada e somente em 1953 na região subcutânea. (SANCHES *et al.*, 2016). Na Itália e na França teve sua certificação, por meio da evolução em um equipamento eficaz no controle de fluxo injetado por minuto e volume total injetado (WORTHINGTON,2006).

A carboxiterapia é um procedimento estético de característica intervencionista não cirúrgico que consiste na aplicação de injeções de gás na pele com objetivo de eliminar problemas oriundos da mesma, como as celulites, estrias, gordura localizada, flacidez da pele (FELIZZOLA; MEJIA, 2013).

A aplicação do gás carbônico no tecido subcutâneo promove vasodilatação arteriolar e aumento da velocidade microcirculatória e ativação de barorreceptores cutâneos provocados pela aplicação do gás CO<sub>2</sub>, após a ação mecânica ocorrida provocada pelo “trauma” da incisão da agulha no tecido e introdução do gás, há um processo inflamatório resultando na migração de fibroblastos para a região da agressão estimulando a síntese de colágeno e de outras moléculas do tecido conjuntivo, como a fibronectina (PACHECO, 2011; SILVA, 2009).

O efeito de Bohr no tecido proporciona um aumento da temperatura local e como consequência aumento da microcirculação local e aumento da drenagem veno-linfática, devido a afinidade do gás carbônico pela hemoglobina e aumento da pressão parcial de oxigênio resultando em uma melhora da captação de oxigênio para os tecidos, ou seja, ocorre uma hiperoxigenação dos tecidos (PACHECO, 2011).

Os resultados são visíveis em estrias novas que possuem coloração avermelhadas ou arroxadadas, pois sua cor indica que o sangue continua circulando no local, o que facilita a intervenção estética de forma eficiente. Já as estrias brancas são mais antigas e as fibras elásticas estão totalmente rompidas sendo assim não se regenerarão e o resultado será menos eficaz. As as estrias avermelhadas e arroxadadas têm total eliminação enquanto as brancas têm apenas uma redução na sua incidência (SCORZA; BORGES, 2008).

## **METODOLOGIA**

Foi realizado um estudo de caso com uma voluntária convidada, do sexo feminino de 28 anos de idade, que apresentava estrias albas e rubras. Na região abdominal e suprapúbica a voluntária possuía estrias albas, e nas faces internas das coxas, possuía estrias albas e rubras, tendo predominância estrias rubras.

Foram definidos critérios de exclusão, não podendo participar da pesquisa: paciente gestantes/lactantes; paciente que apresentassem infecções na região a ser tratada; paciente com algum tipo de doença crônica, autoimune ou alérgica; paciente que estivesse realizando outro tratamento estético específico para estrias; paciente que tivesse contraindicação na realização de carboxiterapia e que não concordasse com o Termo Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O presente estudo foi realizado na Clínica de Fisioterapia do Centro Universitário Vale Iguaçu – Uniguaçu, em União da Vitória, sob a supervisão da Biomédica Ma. Janaína Ângela Túrmina.

Inicialmente, a voluntária foi submetida a uma avaliação por meio da Ficha de Avaliação Corporal, para identificar a participante do estudo e melhor caracterizar o quadro das estrias na região corporal e foram registradas por fotografias antes de iniciar o tratamento para comparação após as 10 (dez) sessões realizadas para avaliar a eficácia do tratamento com carboxiterapia.

De acordo com Borges (2006), já foi observado em alguns estudos, resultados para o tratamento de estrias com carboxiterapia com poucas sessões e em outros apenas depois de muitas sessões. Cada paciente pode apresentar um resultado diferente por mais que realizem o mesmo tipo de tratamento.

A paciente foi submetida a 10 (dez) sessões de carboxiterapia, sendo realizada uma sessão por semana em dias definidos e agendados, seguindo o protocolo descrito por Borges (2010). O volume de gás administrado em cada sessão foi determinado após a avaliação corporal, não excedendo 600 ml de gás carbônico por sessão e seguidos os seguintes procedimentos:

Foram utilizados lençóis descartáveis na maca onde a voluntária permanecerá em decúbito dorsal ou ventral; os EPI's (luvas, máscara, touca) estavam disponíveis para e em quantidade suficiente para uso por parte da aplicadora e supervisora da carboxiterapia



e definidos e demarcados os lugares das aplicações; o equipamento foi preparado para uso e definidos a velocidade de fluxo e volume de gás (50 ml/min) que foi aplicado nas estrias albas e rubras; foi realizado criteriosamente a antissepsia com álcool 70% e algodão; ao aplicar, a profundidade foi superficialmente, sendo colocado apenas o bisel da agulha com Inclinação de 10 a 15 graus em relação à pele e ao formar uma pseudopápula esbranquiçada na pele e trocado o ponto aplicado.

A paciente foi orientada sobre os seguintes cuidados domiciliares, segundo Borges (2010): não fazer compressa fria/gelada; não expor as áreas que fiquem arroxeadas ao sol; manter atividade física regular, podendo praticar a atividade física regularmente após as sessões; não realizar nenhum outro tipo de tratamento para estrias, sendo este um motivo para interrupção da pesquisa com a voluntária.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou resultados satisfatórios no tratamento de estrias albas e rubras, após as 10 sessões de carboxiterapia. Conforme pode-se observar nas Figuras 1, 2 e 3.

A cada sessão foi administrado gás CO<sub>2</sub>, tanto nas estrias albas, quanto nas rubras, seguindo o protocolo descrito por Borges (2010) e Abe Tokars (2017), onde não é excedido o volume de 600 mL por sessão e o fluxo corresponde a 50 ml/min.

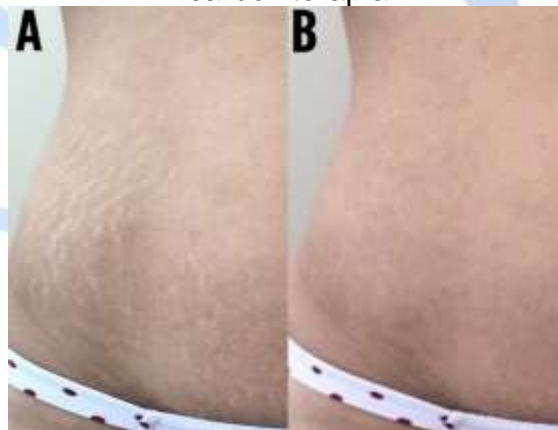
Segundo Rebonato *et al.*, (2012) os resultados obtidos com a carboxiterapia irão depender de alguns fatores como, a cor da pele, idade da paciente, tamanho das estrias, quantidade de sessões realizadas entre outros fatores.

Como relação as estrias albas, as quais se apresentavam bem evidentes, pode-se concluir que após o tratamento houve uma melhora significativa na coloração das estrias, no tamanho e na depressão do tecido epitelial, de acordo com a avaliação qualitativa houve melhora no aspecto visual da pele, como pode ser visualizado nas Figuras 1 e 2.

No presente trabalho percebe-se visualmente que as estrias da paciente diminuíram na largura e comprimento ficando com a coloração da pele normal mais uniforme, corroborando com estudos de Guirro e Guirro (2004), que descrevem as mudanças de aspecto nas estrias após os tratamentos estéticos, principalmente a sua coloração, ficando violáceas, avermelhadas ou cor de pele sadia.

Mendes (2009), em um estudo com 10 (dez) pacientes, foi observado que em 10 (dez) sessões de carboxiterapia foram o suficiente para reduzir em 80 % das estrias albas, sendo que a partir da 6ª sessão não houve diferença até a 10ª sessão. Estes resultados foram também observados em estudo realizado por Scorza e Borges (2008), demonstram que as estrias albas possuem fibras elásticas que estão totalmente rompidas e a carboxiterapia auxilia na reestruturação das fibras, porém o resultado é menos eficaz quando comparados as estrias rubras

**Figura 1** - Comparação das estrias albas antes e após as 10 (dez) sessões de carboxiterapia

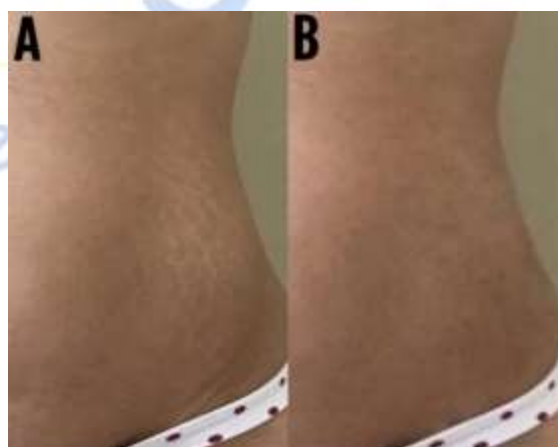


Fonte: A autora (2018).

(A) Fotografia obtida antes de iniciar as aplicações de carboxiterapia.

(B) Fotografia obtida após as 10 sessões de carboxiterapia.

**Figura 2** - Comparação das estrias albas antes e após as 10 (dez) sessões de carboxiterapia (II)



Fonte: A autora (2018).

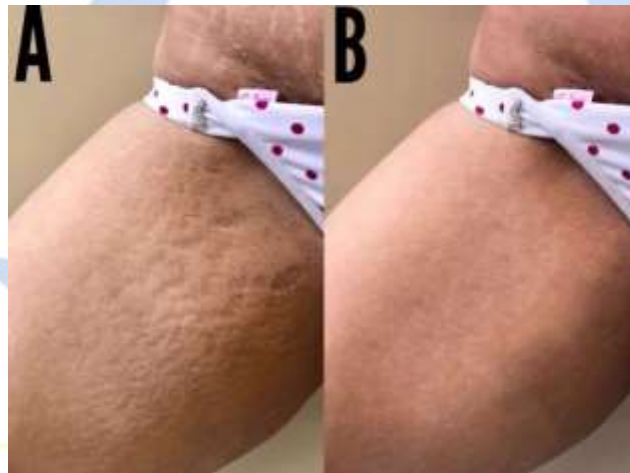
(A) Fotografia obtida antes de iniciar as aplicações de carboxiterapia.

(B) Fotografia obtida após as 10 sessões de carboxiterapia.

Segundo Ferreira *et al.* (2008), afirmam que a carboxiterapia melhora a organização de fibroblastos e as aplicações intradérmica favorecem ainda mais melhora das depressões cutâneas, sendo também descrito nos estudos de Borges (2010) e Carreiro *et al.* (2012), afirmando que ao aplicar o gás CO<sub>2</sub>, ocorre um processo inflamatório, provocando a proliferação de fibroblastos que estimula a síntese de colágeno e elastina, assim como o aumento da espessura da derme e rearranjo das fibras colágenas, promovendo melhora estrutural e estética da pele.

A paciente do presente estudo, apresentava estrias albas e rubras bem evidentes. Estas, principalmente na região interna de coxa, onde pode-se observar que após o tratamento com carboxiterapia houve uma melhora significativa na coloração das estrias rubras, de acordo com a avaliação da autora, o que confere um melhoramento no aspecto visual da pele e pode ser visualizado na Figura 3.

**Figura 3** - Comparação das estrias rubras antes e após as 10 (dez) sessões de carboxiterapia (III)



Fonte: A autora (2018).

- (A) Fotografia obtida antes de iniciar as aplicações de carboxiterapia.
- (B) Fotografia obtida após as 10 sessões de carboxiterapia.

Os resultados obtidos no estudo, demonstram concordância com os autores Scorza e Borges (2008), onde os resultados são visíveis em estrias novas que possuem coloração avermelhadas ou arroxadas, pois sua cor indica que o sangue continua circulando no local, o que facilita a intervenção estética de forma eficiente.

Em outro estudo Bezerra (2011) enfatiza que a aplicação do gás em planos superficiais e profundos favorece o estímulo de produção de colágeno, de vasodilatação,

o que resulta na melhora da matriz dérmica, além da revitalização dos tecidos.

Comparando os dois tipos de estrias, foi possível considerar que a carboxiterapia nas estrias rubras apresentou melhores resultados, por se tratar de uma estria recente, que ainda não está cicatrizada, e por isso responde bem aos tratamentos estéticos. Já as estrias albas são mais difíceis de tratar, pois o processo inflamatório já está encerrado e os capilares sanguíneos já não estão mais presentes na área estriada, o que dificulta a recuperação do tecido epitelial.

Os resultados obtidos foram semelhantes ao descrito por Mendes (2009), que descreve a eficácia da carboxiterapia no combate às estrias, principalmente das estrias rubras, por haver maior circulação sanguínea no tecido cutâneo. Também comenta os resultados obtidos com as estrias albas, onde a técnica consegue diminuir o tamanho, a largura e a espessura das estrias brancas deixando-as menos evidentes.

Portanto a carboxiterapia é uma prática segura e de fácil execução. Embora as estrias não desapareçam totalmente, é possível notar que a literatura relata a melhora do seu aspecto estético fisiológico, sendo um estimulador da síntese de colágeno.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os resultados desta pesquisa foram significativos, observando melhora do aspecto tanto das estrias albas, quanto das estrias rubras. Considerando uma melhora expressiva na textura da pele, onde representa estar mais uniforme e com aspecto de pele saudável.

O procedimento de carboxiterapia na aplicação estética é de fácil execução, rápida aplicação e apresenta ótimos resultados. Com relação as estrias, foi selecionada a paciente com os dois tipos de estrias, albas e rubras, para poder avaliar a eficácia do tratamento nos dois tipos.

Por fim, conclui-se com a pesquisa, que a carboxiterapia é eficaz no tratamento de estrias albas e rubras e pode ser considerada um tratamento viável e seguro para amenizar as estrias albas e rubras, além de outros eventos dermatológicos como auxílio a flacidez, fibro edema gelóide (FEG), gordura localizada e alopecia. O efeito da carboxiterapia na pele através do efeito Bohr promove o aumento da temperatura local, aumentando a microcirculação e hiperoxigenação local trazendo benefícios ao tecido cutâneo, estimulando a síntese de colágeno e deixando a pele de aspecto uniforme.



## REFERÊNCIAS

- ABRAMO, A.C., *et al.* Elevação da temperatura cutânea após a infusão controlada de dióxido de carbono. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*. 2011.
- ALVES, E. M. O, TUBINO P. V. A. Boletim do museu de embriologia e anatomia Bernard Duhamel e centro de memória e história da medicina Lycurgo de Castro Santos Filho. Disponível em: <http://www.faciplac.edu.br/museu/pdf/Setembro%201.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2018.
- AMARAL C. N. *et al.* Tratamento em Estrias: um levantamento teórico da Microdemoabrasão e do Peeling químico. Balneário Camboriú SC, 2008, Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI.
- ANDRADE, G. A.; LIMA, F. C.; ALBURQUERQUE, A. K. B. Efeitos do laser terapêutico no processo de cicatrização das queimaduras: uma revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de queimaduras*, Vol. 9, 2010.
- AZEVÊDO, F. S.; TEIXEIRA, G. M.; SANTOS, L. L. A. Análise do grau de satisfação de universitárias submetidas ao tratamento de estrias atróficas através da corrente microgalvânica. *Fisioterapia Ser*, v. 7, n. 2, p. 72-76, 2009.
- AZULAY, R. D. *Dermatologia*. 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- BORGES FS. Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas. São Paulo: Phorte, 2006; 1: 236-237.
- BRAVIM, A. R. M; KIMURA E. M. O uso da eletroacupuntura nas estrias atróficas: Uma Revisão bibliográfica. 2007.
- COSTA, A. M.; MENDES, D. R. G. Estrias e o tratamento com carboxiterapia (CO2) – Uma revisão de literatura. Disponível em: <http://www.senaaires.com.br/Biblioteca/facesa/ESTRIAS>. Acesso em: 01 de abril de 2018.
- DALPONTE, T. Z. Análise dos Efeitos da Aplicação Isolada e Combinada da Endermoterapia e da Microgalvanopuntura no Tratamento de Estrias, na Região Glútea do Sexo Feminino. Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma 2009.
- FELIZZOLA, L. S.; MEJIA, D. P. M. A Carboxiterapia como tratamento para estria. Faculdade Ávila. p. 13, 2013. Disponível em [http://portalbiocursos.com.br/ohs/A\\_Carboxiterapia\\_como\\_tratamento\\_para\\_estria.pdf](http://portalbiocursos.com.br/ohs/A_Carboxiterapia_como_tratamento_para_estria.pdf) acesso em 01-abr-2018.
- GUIRRO, E.; GUIRRO, R. **Fisioterapia Dermato-Funcional**. 1ª ed. Barueri - SP: Manole, 2002.
- \_\_\_\_\_. **Fisioterapia Dermato-Funcional**. 3ª ed. Barueri - SP: Manole, 2004.

KEDE, M. P. V.; SABATOVICH, O. **Dermatologia Estética**. 2. ed. São Paulo - SP: Atheneu, 2009.

KITCHEN, SCHEILA. Eletroterapia: prática baseada em evidências. 11ª Ed. Editora Manole. Barueri, 2003

LIMA, K. S; PRESSI, L. O uso da microgalvanopuntura no tratamento de estrias atroficas: análise comparativa do trauma mecânico e da microcorrente. Passo Fundo, 2005. Disponível em: <[http://www.upf.br/feff/download/mono\\_lisiane\\_total.pdf](http://www.upf.br/feff/download/mono_lisiane_total.pdf)>. Acesso em 01-abr-2018

MAIA, M.; MARCON, C. R.; RODRIGUES, S. B. Estrias de distensão na gravidez: fatores de risco em primíparas. Revista Brasileira de Dermatologia. v. 84, n. 6, p. 599-605, 2009.

CARAMASCHI, F.R. Estudo das fibras oxitalânicas em estrias: variações em relação à pele normal. Hosp. Clin. Fac. Méd. São Paulo. p.35-38, 1995.

PACHECO T.F. Efeitos da Carboxiterapia Sobre o Fibroedema-Geloide na Região Posterior de Coxa. Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Criciúma, 2011.

PONTE, M.G. Recursos fisioterapêuticos utilizado no tratamento de estrias: Uma revisão de literatura. Caderno de Ciências Biológicas e da Saúde. Faculdade Cathedral, Boa Vista, 2013.

ROCHA, K. C. S. Uso da Corrente Galvânica no Tratamento das Estrias Atróficas: Uma Revisão Bibliográfica Fisioterapia Dermato - Funcional – Faculdade Ávila GO. 2009. Disponível em: <<http://www.portalbiocursos.com.br/artigos/dermfuncional/25.pdf>>. Acesso em 01 de abril de 2018.

SANCHES, C.O.; ABREU, K; MATIAS, M. I. A.; SILVA, V; Prevenção de estrias. São Paulo. Revista eletrônica Belezain. Publicação 17/08/2016.

SCORZA, F.A.; BORGES, F. S. B. Carboxiterapia: Uma Revisão. Revista Fisioterapia Ser – Ano 3, n. 4 – out/nov/dez - 2008 Disponível em <http://www.proffabioborges.com.br/wp-content/uploads/2009/11/carboxiterapia-uma-revisao.pdf>. Acesso em 01 de abril de 2018.

SOUZA, M. A. Efeitos da fotobiomodulação por laserterapia de baixa potência no tratamento de estrias rubras. Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Fisioterapia da Universidade Estadual da Paraíba. Campo Grande, Paraíba, 2014.

STANDARD, M. Fundamentos de Estética: Ciências da Pele. São Paulo – SP. Cengage, 2011.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Alycia Suellen Piaia<sup>1</sup>  
alyciapiaia1234@hotmail.com  
Janaína Ângela Túrmina<sup>2</sup>  
prof\_janaina@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** A depressão é considerada atualmente, como um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes no mundo, atingindo cerca de 5,8% da população brasileira. A causa dessa patologia pode estar relacionada com eventos bioquímicos ligados a neurotransmissão monoaminérgica, devido a diminuição dos níveis de noradrenalina, serotonina e/ou dopamina em algumas regiões cerebrais, e essa correlação pode ser verificada na terapia medicamentosa utilizada para esse distúrbio. O presente estudo tem como objetivo identificar e analisar a produção científica disponível no período de 2014 a 2018, sobre a relação da dosagem de neurotransmissores em estados depressivos, como coadjuvante no tratamento dessa patologia. O método utilizado foi a revisão integrativa da literatura. A amostragem do estudo foi de sete artigos, encontrados no banco de dados e sítios nacionais e internacionais, como Pubmed, Scielo, Portal Periódicos e Biblioteca Virtual, e consequentemente selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão. Os resultados encontrados mostraram relação entre os neurotransmissores e a depressão, além de métodos de dosagem pouco invasivos que possibilitariam a associação do diagnóstico laboratorial com o tratamento. Porém há necessidade de novas pesquisas que busquem relacionar diretamente a relação do tratamento farmacológico e a dosagem de neurotransmissores.

**PALAVRAS-CHAVE:** Depressão. Neurotransmissores. Tratamento Farmacológico.

**ABSTRACT:** Depression is currently considered as one of the most prevalent psychiatric disorders in the world, reaching about 5.8% of the Brazilian population. The cause of this pathology may be related to biochemical events related to monoaminergic neurotransmission, due to the decrease of noradrenaline, serotonin and / or dopamine levels in some brain regions, this correlation can be verified in the drug therapy used for this disorder. The present study aims to identify and analyze the scientific production available in the period from 2014 to 2018, on the relation of the dosage of neurotransmitters in depressive states, as a coadjuvant in the treatment of this pathology. The method used was the Integrative Review of Literature. The study sample was seven articles found in the database and national and international sites, such as Pubmed, Scielo, Periodical Portal and Virtual Library, and consequently selected according to inclusion and exclusion criteria. The results showed a relationship between the neurotransmitters and depression, as well as non-invasive dosage methods that would allow the association of the laboratory diagnosis with the treatment. However, there is a need for new research that seeks to directly relate the relationship of pharmacological treatment and the dosage of neurotransmitters.

**KEYWORDS:** Depression. Neurotransmitters; Pharmacological Treatment.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu.

<sup>2</sup> Coordenadora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu – Mestre em Ciências farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO – Guarapuava - Paraná.

## INTRODUÇÃO

A depressão, segundo a Organização Mundial da Saúde (2017), é considerada atualmente como um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes no mundo. No relatório global, a depressão atinge cerca de 5,8% da população brasileira, e devido aos baixos níveis de reconhecimento e falta de acesso ao tratamento levam a uma perda econômica global de mais de um trilhão de dólares americanos a cada ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Os principais achados relacionados a depressão são o seu curso recorrente, impacto do estresse, o fator de risco genético e a prevalência em mulheres (PRATA *et al.*, 2011). É uma psicopatologia que pode ocorrer em diferentes quadros clínicos, mas pode ser caracterizada principalmente pelo humor deprimido, falta de motivação, fadiga, anedonia, ganho ou perda de peso significativo, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, baixa capacidade de concentração, indecisão e sentimento de inutilidade (CARDOSO, 2011).

A causa dessa patologia pode estar relacionada com eventos bioquímicos ligados a neurotransmissão monoaminérgica, devido a diminuição dos níveis de noradrenalina, serotonina e/ou dopamina em algumas regiões cerebrais. Outros neurotransmissores podem estar relacionados com a mudança de humor, como é o caso do ácido gama-aminobutírico (GABA), que apresenta diminuição da sua função em estados depressivos (ALMADA; BORGES; MACHADO, 2014).

A relação entre neurotransmissores e a depressão pode ser verificada na terapia medicamentosa utilizada para essa patologia. O tratamento consiste em inibidores seletivos da recaptura de serotonina, noradrenalina, inibidores da monoaminaoxidase, inibidores da recaptura de serotonina e noradrenalina, inibidores de recaptura de dopamina e inibidores da recaptura da serotonina e antagonista alfa-2 (SILVA, 2018). Segundo Duailibi e Silva (2014), cerca de 50% a 60% dos pacientes não se recuperam após a primeira tentativa de tratamento, devido os antidepressivos não terem o efeito desejado, sendo necessário uma mudança na classe ou potencialização da terapia, de forma experimental.

A baixa concentração dos neurotransmissores no organismo pode levar a sintomas depressivos, sendo assim a dosagem de neurotransmissores, pode ser uma forma de



auxiliar a terapia medicamentosa, juntamente com a clínica dos pacientes depressivos.

O presente estudo tem como objetivo identificar e analisar a produção científica disponível no período de 2014 a 2018, sobre a relação da dosagem de neurotransmissores em estados depressivos, como coadjuvante no tratamento dessa patologia.

## **METODOLOGIA**

A revisão integrativa tem uma ampla abordagem metodológica referente às revisões, onde contempla estudos experimentais e não experimentais, dados da literatura teórica e empírica, tendo como instrumento principal a prática baseada em evidências. Esse método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

Para este estudo, foi adotado a revisão integrativa de literatura segundo a metodologia proposta por Ganong (1987). Essa revisão propõe seis etapas: a identificação do problema, onde se encontrará o tema e a hipótese da pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão/exclusão, selecionando a amostragem; definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise das informações; interpretação dos resultados; apresentação e divulgação do conhecimento adquirido com a revisão (LAZZARI; MARTINI; BUSANA, 2015).

Esta pesquisa enfoca como tema principal a dosagem de neurotransmissores como coadjuvante no tratamento da depressão. A questão que norteou todo o estudo foi: como a dosagem de neurotransmissores pode auxiliar na terapia medicamentosa dos pacientes diagnosticados?

Os critérios utilizados para inclusão dos artigos que constituíram esta revisão foram, artigos de livre acesso na íntegra, elaborados entre o período de 2014 a 2018, localizados em banco de dados e sítios nacionais e internacionais, como Pubmed, Scielo, Portal periódicos e Biblioteca virtual, artigos com os descritores *depression*, *neurotransmitters*, *neurotransmitter dosage and treatment*, que estejam de acordo com o tema proposto. Artigos que não estavam de acordo com os parâmetros foram excluídos.

Os dados extraídos foram organizados em tabelas, para uma melhor apresentação

das informações de acordo com o ano de publicação, título, autores e periódico.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nessa etapa compara-se as informações evidenciadas nas análises dos artigos, a partir de interpretação e síntese dos dados, verificando lacunas do conhecimento que ainda não foram elucidadas, delimitando, portanto, prioridades para estudos futuros. Para garantir a validação da revisão integrativa, seguiu-se padrões rigorosos na análise dos conceitos, determinação dos resultados e interferências (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pesquisa nos bancos de dados, de acordo com os critérios estabelecidos resultou em dez artigos, porém três foram eliminados por não estarem de concordância com o tema proposto. Os sete artigos restantes, estavam de acordo com os critérios de inclusão e a tabela a seguir (Tabela 1) apresenta informações de acordo com o ano de publicação, título, autores e periódico, de cada estudo.

**Tabela 1: Amostragem da pesquisa de acordo com critérios de inclusão e exclusão**

nº	Título	Autores	Periódico
2014	Considerações Neurobiológicas sobre a Depressão Maior	Almada LF, Borges MF, Machado SEC	Revista de Psicologia
2015	As consequências da Diminuição de Dopamina Produzida na Substância Nigra: Uma Breve Reflexão	Barreto MAM, Marinho AA, Silva KKM, Fermoseli AFO, Jesus CLPF.	Interfaces Científicas
2015	Aspectos Biológicos e Psicossociais da Depressão Relacionado ao Gênero Feminino	Coutinho MEM, Giovanini M, Pavini LS, Ventura MT, Elias RM, Silva LM.	Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria
2018	Conducting polymer-based electrochemical biosensors for neurotransmitters: A review	Moon JM, Thapliyal N, Hussain KK, Goyal RN, Shim YB.	Biosensors and Bioelectronics
2016	The putative catalytic role of higher serotonin bioavailability in the clinical response to exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder	Sampaio T, Lima C, Corregiari F, Bernik M.	Revista Brasileira de Psiquiatria
2018	Therapeutic Drug Monitoring of Antidepressants	Fiaturi N, Greenblatt DJ.	Springer Nature Switzerland
2018	Development and validation of a liquid chromatography/ tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of serotonin and thromboxane B2 from activated platelets	Minet V, Evrard J, Vancaeynest C, Dogné JM, Mullier F, Pochet L.	Int J Lab Hem

Fonte: A Autora, 2018.

Para melhor compreensão de cada estudo é importante identificar a análise

metodológica aplicada. Dos estudos selecionados cinco são revisão de literatura, ou seja 71,6% da amostra, os outros dois são pesquisa experimental e representam 28,58% da amostragem. Três dos artigos foram publicados em 2018 e o restante foi publicado entre 2016 a 2014.

O artigo denominado “Conducting polymer-based electrochemical biosensors for neurotransmitters: A review”, dos autores Moon *et al.* (2018), traz que os neurotransmissores (NTs) são moléculas bioquímicas muito importantes, que tem como função controlar as ações comportamentais e fisiológicas do sistema nervoso central e periférico. A análise desses neurotransmissores pode ser muito viável para a área clínica e farmacêutica.

Segundo o artigo “Aspectos Biológicos e Psicossociais da Depressão Relacionado ao Gênero Feminino” dos autores Coutinho *et al.* (2015), os neurotransmissores são substâncias químicas envolvidas na transmissão de sinais entre neurônios por meio de sinapses químicas ou elétricas, fazendo com que ocorra a troca de sinais do cérebro para todo o corpo. Segundo Mon *et al.* (2018) existe, portanto, uma cascata da sinalização que se inicia com a liberação de neurotransmissores, onde atravessam a lacuna sináptica alcançando o receptor de outro neurônio onde serão absorvidos. O potencial é suprimido no axônio terminal seguido pela liberação similar de neurotransmissores, comunicando o neurônio seguinte.

São esses mecanismos de transmissão que contêm a adrenalina ou noradrenalina (NE), serotonina (5-HT) e dopamina (DA). São eles que controlam as atividades cerebrais, comportamentais e fisiológicas, podendo assim afetar o dia a dia das pessoas, interferindo no aprendizado, memória, sono, consciência, humor, regulação do tônus muscular, frequência cardíaca e pressão sanguínea (COUTINHO *et al.*, 2015)

A variação na produção, secreção, absorção ou metabolismo desses neurotransmissores pode levar a transtornos como Huntington, Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, epilepsia, deficiência de hormônios tireoidianos, glaucoma, insuficiência cardíaca congestiva, depressão e diversos tipos de câncer (MON *et al.*, 2018).

Segundo o artigo “The putative catalytic role of higher serotonin bioavailability in the clinical response to exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder” dos autores Sampaio *et al.* (2016), a serotonina tem um impacto importante nas estruturas

do sistema nervoso central em relação a resistência ao estresse.

Para Almada, Borges e Machado (2014), no artigo intitulado “Considerações Neurobiológicas da Depressão Maior”, existe possíveis envolvimentos de situações de estresse aguda a depressão. O estresse afeta os neurônios noradrenérgicos nos lócus ceruleus e sobre o papel do hormônio liberador de corticotropina, por meio de neurônios hipotalâmicos. As exposições prolongadas de estresse geram respostas biológicas associadas aos níveis de serotonina, dopamina e GABA no tronco e no córtex cerebral.

Existe, portanto, a hipótese da deficiência das aminas biogênicas onde a consequência direta é a menor concentração dessas aminas no cérebro. Entre elas estão a 5-HT, NE e DA, onde a um dos acometimentos é a depressão (COUTINHO *et al.*, 2015).

Essa hipótese constitui quase todo o conhecimento sobre antidepressivos, onde aumentam ou diminuem a concentração e disponibilidade dos neurotransmissores na fenda sináptica, mas ela é considerada muito complexa por muitas vezes a quantidade de neurotransmissores na fenda não ser responsável pela patologia, mas sim o número de receptores e seu potencial de ação (ALMADA; BORGES; MACHADO, 2014).

Para o diagnóstico efetivo, monitoramento da doença e intervenção terapêutica, se faz necessário a determinação precisa desses neurotransmissores em vários meios, como urina, plasma e fluidos cerebrais. Existem algumas formas de quantificar os NTs em matrizes biológicas, entre elas incluem espectroscopia de massa, fluorimetria, quimiluminescência, cromatografia e eletroforese de capilar (MON *et al.*, 2018).

Para Barreto *et al.* (2015) o diagnóstico da depressão depende inicialmente de uma análise clínica, juntamente com o paciente e familiares, exame psiquiátrico, avaliação neurológica, identificação de efeitos adversos a medicamentos, além de exames laboratoriais e de neuroimagem.

A maioria das formas de quantificar os NTs são complexas, cara, exige vários processos demorados e sofre pouca sensibilidade e seletividade. Porém existe os métodos eletroquímicos onde fornecem repostas rápidas, simples, sensível e seletiva. Os sensores são a técnica promissora para detecção de NTs (MON *et al.*, 2018).

Segundo Almada, Borges e Machado (2014), existe uma associação entre pacientes depressivos e uma redução considerável na resposta serotoninérgica, resultando em uma redução do metabólito 5-HIAA no líquido cefalorraquidiano e da diminuição de



receptação da serotonina plaquetária. Diminuindo, portanto, a concentração de serotonina e seus metabolitos na urina e no líquido cerebrospinal.

A serotonina regula as funções fisiológicas especialmente das emoções humanas, sua deficiência leva a transtornos mentais como Alzheimer, autismo infantil, retardo mental, distúrbios do sono e depressão. Para análise eletroquímica em amostras de soro e urina pode ser utilizado um sensor de grafite pirolítico de borda modificado por polimelanina, determinando a serotonina. Porém um eletrodo de pasta de carbono modificada com  $\beta$ -ciclodextrina/poli modificado quantifica simultaneamente a serotonina e a dopamina (MON *et al.*, 2018).

Segundo Sampaio *et al.* (2016), a utilização de plaquetas é o modelo característico do funcionamento da serotonina no sistema nervoso central (SNC). Cerca de 99% da 5-HT está contida nas plaquetas, por esse motivo a sua dosagem no plasma rico em plaquetas (PRP) seria um marcador muito eficiente, seguro e menos invasivo, detectando assim a sua biodisponibilidade no SNC.

O estudo "Development and validation of a liquid chromatography/ tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of serotonin and thromboxane B2 from activated platelets, realizado por Minet *et al.* (2018), descreve que a serotonina está armazenada nos grânulos densos das plaquetas. Ela pode ser liberada no plasma quando ativada, podendo causar constrições dos vasos sanguíneos acometidos por alguma lesão, influenciando na agregação plaquetária.

Já o experimento realizado por Sampaio *et al.* (2016) consistiu-se em detectar a correlação entre a função da 5-HT e a resposta clínica a tratamentos não farmacológicos para o transtorno obsessivo compulsivo. Podendo assim ser observado a concentração de 5-HT no início e decorrer do tratamento. Os achados da concentração de serotonina no PRP pode ser um promissor, barato, confiável e viável no desfecho de tratamentos relacionados a deficiência desse neurotransmissor.

A relação dos neurônios noradrenérgicos na depressão pode estar associado a capacidade de iniciar e a manter a ativação límbica e cortical, mas também na modulação de outros sistemas. Já a teoria dopaminérgica é caracterizada pela associação entre anedonia e disfunções do sistema de recompensa, junto com a eficácia dos antidepressivos que aumentam o tônus dopaminérgico (ALMADA; BORGES; MACHADO,

2014).

A diminuição de dopamina segundo Barreto *et al.* (2015), no artigo intitulado “As Consequências da Diminuição de Dopamina Produzida na Substância Nigra: Uma Breve Reflexão”, está relacionada ao controle de movimentos, regulação do humor e estresse, esquizofrenia e ansiedade. Ocasionalmente várias patologias como a Doença de Parkinson, Parkinsonismo e a Depressão.

Segundo MON *et al.* (2018), a dopamina é um neurotransmissor inibitório, que desempenha papel fundamental na saúde física e mental nos sistemas cardiovasculares, hormonal, renal e nervoso central. A depressão relacionada a diminuição do neurotransmissor de dopamina, na substância nigra é caracterizada pelo sistema nigroestriado, onde apresenta cerca de 80% e a produção do neurotransmissor é realizada em maior quantidade por meio da substância nigra e encaminhado para o estriado (BARRETO, *et al.*, 2015).

Não há relações comprovadas entre a depressão e genes, pois o transtorno depende de uma complexa interação entre vulnerabilidade genética, fatores de neurodesenvolvimento, eventos ambientais, modificações epigenéticas do DNA e possíveis mecanismos estocásticos. Esse é um dos motivos do diagnóstico depender de considerações clínicas (ALMADA; BORGES; MACHADO, 2014).

Segundo o artigo “Therapeutic Drug Monitoring of Antidepressants”, realizado por Fiaturi e Greenblatt (2018), o monitoramento dos antidepressivos pode ser um guia clínico muito eficiente, proporcionando a diminuição de probabilidade de ineficácia clínica ou efeitos colaterais. Esse método pode ser útil em pacientes em que, mesmo com doses altas o resultado do tratamento é inadequado.

Os artigos relacionados nesse estudo não abrangem diretamente o tema sobre a dosagem de neurotransmissores como coadjuvante no monitoramento do tratamento farmacológico da depressão. Porém, com a correlação entre eles, percebe-se a possibilidade de utilizar a dosagem de NTs juntamente com a clínica do paciente para aumentar a eficácia da terapêutica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes acometidos pela depressão, acabam muitas vezes, tendo um

tratamento farmacológico ineficaz, pois existem vários fatores relacionados com a causa inicial da patologia. Os neurotransmissores serotonina, dopamina e noradrenalina, são os principais responsáveis por essa doença, por atuarem nas atividades cerebrais.

A dosagem laboratorial desses NTs pela urina e no plasma rico em plaquetas, seria a forma menos invasiva, que possibilitaria um direcionamento juntamente com a clínica do paciente, para um possível tratamento. Facilitando assim a escolha da classe farmacológica e também a verificação da eficácia.

Os artigos selecionados para a revisão integrativa possibilitaram chegar a essa conclusão, porém, existem lacunas que ainda devem ser preenchidas por novas pesquisas, que busquem relacionar diretamente os detalhes sobre a relação do tratamento farmacológico e a dosagem de NTs. Esses novos estudos possibilitarão a elaboração de estratégias para conduzir ainda melhor o tratamento da Depressão.

#### REFERÊNCIAS

ALMADA, Leonardo Ferreira; BORGES, Marllon Fernandes; MACHADO, Sergio Eduardo Carvalho. **Considerações neurobiológicas sobre a depressão maior.** Revista de Psicologia, v.17, n.26, 2014.

BARRETO, Madson Alan Maximiano. *et al.* **As Consequências da Diminuição de Dopamina Produzida na Substância Nigra: Um Breve Reflexão.** Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente, Aracaju. v. 4, n.1, p. 83-90, 2015.

BERNIK, Marcio; SAMPAIO, Thiago P. A.; GANDARELA, Lucas. **Fibromyalgia Comorbid with Anxiety Disorders and Depression: Combined Medical and Psychological Treatment.** Curr Pain Headache Rep, v. 17, 2013.

CARDOSO, Luciana Roberta Donola. **Psicoterapias comportamentais no tratamento da depressão.** Psicol. Argum, v. 29, n. 67, p. 479-489. Curitiba, 2011.

COUTINHO, M.E.M; *et al.* **Aspectos Biológicos e Psicossociais da Depressão Relacionado ao Gênero Feminino.** Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria, v. 19, n. 1, p. 49-57, 2015.

DUALIBI, Kalil; SILVA, Anderson Souza Martins. **Depressão: critérios do DSM-5 e tratamento.** Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica, v. 40, n.1, 2014.

ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. **Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática.** Rev Min Enferm, v. 18, n.1, p. 1-260, 2014.

FIATURI, Najla; GREENBLATT, David J. **Therapeutic Drug Monitoring of Antidepressants.** Springer Nature Switzerland, 2018.

GANONG, L.H. **Integrative reviews of nursing.** Nursing and Health, v.10, n. 1, p. 111, 1987.

LAZZARI, Daniele Delacanal; MARTINI, Jussara Gue; BUSANA, Juliano de Amorim. **Docência no ensino superior em enfermagem: revisão integrativa de literatura.** Rev. Gaúcha Enferm. v.36, n.3, p. 93-101, 2015.

MINET, Valentine; *et al.* **Development and validation of a liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of serotonina and thromboxane B2 from activated platelets.** Int J Lab Hem, p. 1-9, 2018.

MOON, Jong-Min; *et al.* **Conducting polymer-based electrochemical biosensors for neurotransmitters: A review.** Biosensors and Bioelectronics, v. 102, p. 540-552, 2018.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Aumenta o número de pessoas com depressão no Mundo.** Organização Pan-Americana da Saúde, 2017. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5354:aumenta-o-numero-de-pessoas-com-depressao-no-mundo&Itemid=839](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5354:aumenta-o-numero-de-pessoas-com-depressao-no-mundo&Itemid=839)> Acesso em: 03 set, 2018.

PRATA, Hugo Leonardo; *et al.* **Envelhecimento, depressão e quedas: um estudo com os participantes do Projeto Prev-Quedas.** Fisioter Mov v.24, n. 3, p. 437-443, 2011.

SAMPAIO, Thiago; LIMA Cristiane; CORREGIARI, Fabio; BERNIK, Marcio. **The putative catalytic role of higher serotonina bioavailability in the clinical response to exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder.** Revista Brasileira de Psiquiatria, v.38, p.287-293, 2016.

SILVA, Kelwin Oliveira. **Associação de terapias Alternativas e Complementares ao tratamento da depressão.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)-Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2018.

SOUZA, Marcela Tavares; SILVA, Michelly Dias; CARVALHO, Rachel. **Revisão integrativa: o que é e como fazer?** Einstein, v. 8, p. 102-106, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders.** Global Health Estimates, 2017. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=B077BA0C3BB7B908E457E2AE38211173?sequence=1>> Acesso em: 03 set, 2018.



## ***Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase (KPC): BACTÉRIA MULTIRRESISTENTE E SEU DIAGNÓSTICO LABORATORIAL***

Ana Luiza dos Santos<sup>1</sup>  
analuizasantos98@hotmail.com  
Lidiane Aparecida Fernandes<sup>2</sup>

**RESUMO:** O artigo trata de uma revisão bibliográfica com o fim de buscar materiais científicos com descrições da bactéria *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* e tendo como objetivo a descrição das formas de diagnóstico dessa bactéria. A KPC, mais conhecida como superbactéria devido a sua resistência aos antimicrobianos, causando assim um grande índice de infecções e mortalidade, tendo como mais susceptíveis os pacientes hospitalizados. Seu diagnóstico pode ser realizado através de antibiograma ou testes mais específicos como o de Hodge modificado, e caso os testes se mostrem positivos, deve-se iniciar o tratamento, o qual é instruído por notas técnicas impostas pela ANVISA, nas quais são realizadas associações de medicamentos, e devem ser administradas logo em seguida ao diagnóstico, antes que a bactéria afete todos os órgãos do paciente infectado. A principal forma de prevenção é através da higiene e limpeza dos ambientes hospitalares, além de evitar o uso de materiais invasivos em pacientes. Mesmo com o avanço das técnicas de diagnóstico e tratamento, a KPC ainda é um problema de saúde pública importante no Brasil e em todo o mundo.

**Palavras-chave:** *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*. KPC. Diagnóstico da KPC. Resistência aos carbapenêmicos. Bactérias multirresistentes.

**ABSTRACT:** This is a literature review to find scientific materials with descriptions of the bacterium *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* and to describe the diagnostic methods for this bacterium. KPC, which is better known as superbug, due to its antimicrobial resistance, thus causing a high infection rate and mortality, with the greatest susceptibility being hospitalized patients. Diagnosis can be made by antibiogram or more specific tests such as modified Hodge, if the tests prove to be positive, the treatment should begin, which is instructed by technical notes imposed by ANVISA, where associations of medicines, and should be administered soon after diagnosis, before the bacteria affect all organs of the infected patient. The main form of prevention is through the hygiene and cleaning of hospital environments, in addition to avoiding the use of invasive materials in patients. Even with the advancement of diagnostic and treatment techniques, KPC is still a major public health problem in Brazil and around the world.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*. KPC. Diagnosis of KPC. Resistance to carbapenems. Multiresistant bacteria.

---

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina pelas Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu – UNIGUAÇU.

<sup>2</sup> Docente UNIGUAÇU- Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu. Graduada em Biomedicina pela Universidade Paranaense. Graduada em Processos Químicos pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste.

## INTRODUÇÃO

O *Klebsiella pneumoniae* é um bacilo Gram-negativo da família *Enterobacteriaceae*, podendo ser encontrado na água, solo, plantas e esgotos. Em seres humanos, o contato se dá principalmente por fontes no ambiente, e pode ser encontrada na orofaringe e fezes de pessoas saudáveis. Já em imunocomprometidos esse microrganismo encontra um ambiente adequado para seu crescimento, ocasionando casos de infecção (MOREIRA, 2011).

Durante os últimos anos, o *Klebsiella pneumoniae* apresentou uma grande resistência a antimicrobianos, tornando-se um grande problema de saúde pública, gerando grande preocupação em todas as áreas e campos da saúde. Segundo o Ministério da Saúde, no Distrito Federal ocorreram 187 notificações de infecção em 2010, sendo desses 18 óbitos (MOREIRA, 2011). Em Londrina, cidade localizada no estado do Paraná, o Hospital Universitário fechou uma UTI devido a contaminação de 6 pacientes por KPC. Londrina é a cidade do Paraná que apresentou maior índice de contaminação, com cerca de 340 pacientes contaminados, sendo que foram 357 casos no estado inteiro (FIGUEIRAL, 2014).

Atualmente, mostra-se em destaque as bactérias produtoras da enzima carbapenemase, de forma específica a KPC, sendo a sigla de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* nome dado devido a serem encontradas inicialmente nessa bactéria. A enzima KPC é produzida por bactérias gram-negativas, causando resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos e inativando agentes  $\beta$ -lactâmicos. Tem grande facilidade e alto potencial para disseminação, alta capacidade de transferência de material genético, como consequência os genes de resistência. Essa resistência acarreta uma grande dificuldade para o controle de epidemias, causando grande preocupação para os profissionais da área da saúde, devido ao tratamento ser de extrema dificuldade, tendo assim altos índices de mortalidade (COTRIM *et al.*, 2012).

Outro fato preocupante é a relação da KPC com a capacidade de hidrolisar todas as cefalosporinas de primeira, segunda e terceira geração além do aztreonam. É comum a presença de genes de resistência a outros antibióticos, tendo como grandes exemplos os das classes macrolídeos e aminoglicosídeos, apresentando um total de 95% de resistência a todos os antibióticos disponíveis no mercado (FERREIRA *et al.*, 2009).

A resistência antimicrobiana tem forte ligação com a produção de enzimas beta lactamases cromossomais ou plasmidiais, as quais têm poder de degradar os antibióticos beta lactâmicos, os quais são usados em larga escala no tratamento de infecções de alta gravidade. Essa resistência pode se apresentar de diversas formas, apresentando como resultado da alteração na permeabilidade da membrana citoplasmática, modificações do alvo do antibiótico, existência de proteínas de efluxo ou inativação enzimática do antimicrobiano (CUNHA, 2014).

A infecção por essa bactéria não apresenta sintomas característicos, mas têm manifestação com sintomas leves, semelhantes aos de uma infecção urinária, ou até mesmo o aparecimento de graves pneumonias, podendo levar ao óbito. Sua transmissão acontece pelo contato intra-hospitalar, não havendo outra forma de disseminação a não ser pela transmissão cruzada pelo manuseio de pacientes, equipamentos utilizados pelos profissionais e objetos contaminados. Os pacientes mais propícios para a infecção são os que estão em setores fechados como os de CTI, clínica cirúrgica, transplantados, imunossuprimidos e os submetidos a antibioticoterapia por longos períodos. A identificação da KPC é realizada por exames de urina, fezes e antibiogramas para observar se a bactéria é sensível ou resistente a determinados antibióticos. O paciente deve ser mantido em isolamento, independente se houver colonização ou infecção (FERREIRA *et al.*, 2009).

A KPC é uma das bactérias multirresistentes de maior dificuldade de controle e tratamento, exigindo um diagnóstico precoce e adequado da equipe médica para maiores chances de recuperação do paciente e diminuição de proliferação infecciosa em ambientes, principalmente, hospitalares. Dessa forma, essa revisão de literatura justifica-se pela necessidade de novas pesquisas e desenvolvimento de novas formas de diagnóstico, tendo como objetivo a caracterização das formas de diagnóstico da bactéria.

## **METODOLOGIA**

O desenvolvimento da presente pesquisa se dá por meio de revisão bibliográfica, a qual parte de um projeto que revela de forma explícita as contribuições científicas de autores sobre o tema abordado, sendo assim elaborada a partir de material já publicado, tendo como base livros, artigos e também material disponibilizado na Internet (SOUZA,

2017).

Para alcançar o objetivo proposto no presente estudo, optou-se pela elaboração de uma revisão bibliográfica buscando artigos e notas técnicas referentes ao tema abordado. A estratégia de busca dos artigos e notas técnicas usados foram bases de dados importantes na área da saúde, tendo como acessos a Scielo (Scientific Eletronic Library Online), PubMed e outros sites de pesquisa científica. Os descritores para busca foram as palavras-chave, e usados como método de inclusão artigos publicados a partir do ano de 2009, e método de exclusão artigos que não retratassem o tema abordado e publicados anteriormente a 2009.

## **RESULTADOS**

### **EPIDEMIOLOGIA**

No ano de 2003 foram isoladas quatro cepas de KPC nos Estados Unidos, que foram denominadas KPC-2, as quais se apresentaram sensíveis aos antibióticos imipenem e meropenem, ao contrário das cepas isoladas na Carolina do Norte, onde se mostraram resistentes a esses mesmos antibióticos. Em 2004 foi relatado o primeiro surto, no qual a bactéria foi denominada KPC-3, registrado em Nova York, onde foram infectados 24 pacientes da unidade de terapia intensiva de um mesmo hospital, havendo grande variação nas infecções, tendo secreções respiratórias, cultura positiva em urina e sangue, mostrando uma possível contaminação do cateter. No Brasil, no ano de 2010, houveram 18 mortes no Distrito Federal e 183 pacientes contaminados, sendo que também foram registrados casos na Paraíba, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Rio Grande do Sul e Paraná (FIGUEIRAL, 2014).

Entre os anos de 2003 a 2013 os índices de infecções hospitalares pela KPC ocorreram em pacientes de UTI, apresentando um maior número de mortalidade em hospitais públicos. A explicação desse índice se dá devido à maior demanda de pacientes e má utilização de EPIs. Durante esse mesmo período, os hospitais com maior número de notificações de infecção hospitalar por KPC foram: Distrito Federal, São Paulo, Paraná, Goiás, Espírito Santo e Minas Gerais (GUIMARÃES, 2013).



## SINAIS E SINTOMAS

Os pacientes acometidos pela *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* apresentam sintomas como febre ou hipotermia, taquicardia, agravamento do quadro respiratório, em quadros mais graves pode causar hipotensão, inchaço e até mesmo falência múltipla de órgãos (OLIVEIRA, 2017). Existem colonizações diferentes, e portanto ocorre uma variação de sintomas. Caso o paciente tenha apenas uma colonização na pele ou mucosas apresentará secreções e excreções, e o mesmo pode não apresentar nenhum sintoma da infecção. Porém, pacientes infectados correm o risco de desenvolver síndromes infecciosas tais como: pneumonia, infecções urinárias e infecções na corrente sanguínea (MACIEL, 2013).

Os pacientes com infecção podem apresentar diversas complicações, sendo algumas delas a pielonefrite, sepse, pneumonia, cistite, peritonite terciária, infecção de partes moles, empiema pleural e osteomielite crônica. Em alguns casos, pacientes já em tratamento com monoterapia antimicrobiana, podem ir a óbito devido à grande virulência da bactéria (ALVES, 2013).

## ENZIMA KPC

A enzima *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) pode inativar um grande número de agentes antimicrobianos, e até o momento é considerada como a principal causadora de determinadas infecções devido à sua resistência que apresenta para com os medicamentos. O grupo KPC apresenta alto potencial de disseminação, devido a sua localização em plasmídeo, sendo muito comum em bactéria *K. Pneumoniae* pois essa manifesta uma grande capacidade de acumular e transferir genes de resistência, dificultando seu controle em epidemias e causando grandes taxas de mortalidade (MOREIRA, 2012).

Essa enzima é uma  $\beta$ -lactamase, pertence à classe A de Alamber e ao subgrupo 2f de Bush. Concede resistência a todos os agentes  $\beta$ -lactâmicos como cefalosporinas, penicilinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. Caso comprovada a resistência aos carbapenêmicos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da nota técnica 01/2013, orienta a realização de testes de inibição enzimática, cominando inibidores específicos de  $\beta$ -lactamases, porém esses testes são apenas uma triagem, pois

apenas os testes moleculares são capazes de confirmar os casos (SEIBERT *et al.*, 2014).

## RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO

A KPC é identificada por exames de comparação bioquímica, os quais apresentam as atividades metabólicas do isolado, o meio CHROMagar KPC é utilizado como triagem para detecção, sendo considerado altamente sensível e específico. Também é utilizado a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), sendo este um modo de detecção definitiva das cepas de KPC. Esse teste tem como objetivo a busca pelo gene da bactéria, é sensível e específico, porém não é muito utilizado devido ao custo elevado (GUIMARÃES, 2013).

É utilizado para diagnóstico o teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, onde a resistência aos antibacterianos é caracterizada por métodos qualitativos e quantitativos, como os métodos de Kirby-Bauer, o qual tem como base a difusão através do ágar, de um antimicrobiano preso à placa em um disco de papel-filtro, e a Concentração Inibitória Mínima (LEANDRO, 2012).

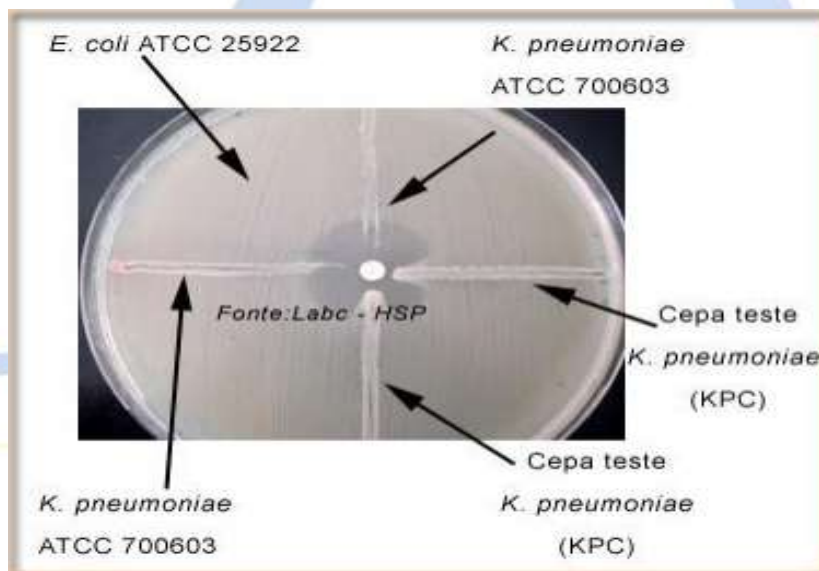
O método de Kirby e Bauer para a realização do antibiograma é o mais conhecido, difundido e utilizado na rotina de laboratórios, pois fornece praticidade, baixo custo e alta confiabilidade em seus resultados. Porém, requer que as instruções sejam seguidas de forma rigorosa para que os resultados sejam verdadeiros e possam ser comparados com as tabelas internacionais. O procedimento requer uma suspensão de bactérias em uma placa de Agar Mueller Hinton, e a fixação de discos com antimicrobianos, após incubação, deve ser analisado o padrão de crescimento ou inibição de cada antimicrobiano, e feito a medida de cada halo, determinando assim o medicamento mais adequado para o tratamento (LABORCLIN, 2011).

O teste de diluição em ágar para determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) conforme especificações do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), os antimicrobianos devem ser testados em uma concentração de 0,03 a 512 µg/mL. As diluições devem ser feitas em solução estéril em tubos com 19 ml de ágar Muller-Hinton, os quais devem estar esterilizados. Para cada diluição, utiliza-se 1 ml da solução contendo o antimicrobiano, com uma concentração 20 vezes maior para cada diluição, sendo assim acrescentada ao ágar Muller-Hinton, logo após, fazer homogeneização e despejar o conteúdo em placas de Petri. As amostras crescidas, devem ser passadas

para o caldo Muller-Hinton e novamente incubadas, assim atingem a turbidez equivalente a 0,5 na escala de MacFarland. Assim cultivadas em placas com e sem antibacteriano, a CIM é definida pela menor concentração de antimicrobiano que inibe o crescimento da bactéria semeada, as interpretações devem ser baseadas nos critérios de sensibilidade estabelecidos pelo CLSI (NHAMBE, 2014).

O teste de Hodge Modificado deve ser realizado em amostras que submetidas a teste de triagem se mostraram positivas. O teste é feito em meio de cultura ágar Müller Hinton, com preparo de inóculo da cepa *E.coli* ATCC 25922 em 0,5 da escala de McFarland, por meio do método da suspensão direta da colônia. Após, feito TSA por disco-difusão, e no centro da placa colocado um disco de ertapenem de 10 µg. Com uma alça, é feito estrias com a amostra do centro do disco até a periferia da placa. Após incubação, é feita observação da placa, o teste será considerado positivo quando houver distorção no halo de inibição (MELO, 2014).

**Figura 2** – Teste de Hodge Modificado – ANVISA.



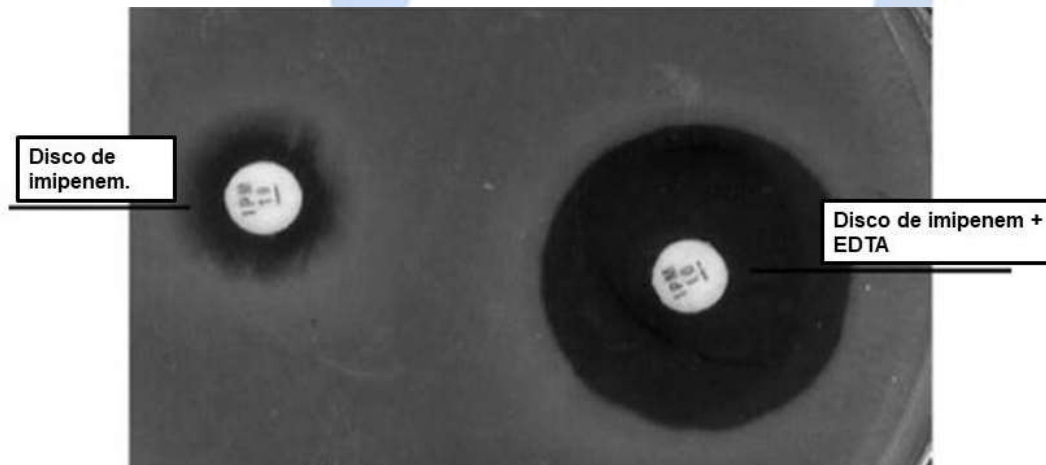
Fonte: MELO, 2014.

É utilizado para o auxílio da detecção de KPC um método com o uso de ácido borônico, onde é sugerido que o teste seja realizado com dois discos de carbapenêmicos, onde um deve conter ácido borônico e outro sem o reagente. A solução de ácido borônico deve ser preparada com 120mg do mesmo em 6ml de água destilada, dispensando 25 µl desta sobre os discos contendo diferentes beta lactâmicos, os discos devem ser secos por trinta minutos, e após colocados nas placas. Sendo considerados positivos para

produção de KPC os isolados que apresentarem halo referente ao disco de antimicrobiano com ácido borônico ou maior a 5mm em comparação ao disco somente com antimicrobiano. O uso de ácido borônico foi relatado primeiramente em 1983, atuando de forma reversível na inibição de enzimas pertencentes à classe C, após foram realizados diversos estudos comprovando sua inibição específica de beta-lactamases. Em seguida, em estudos de Pasternan houveram relatos comprovadores que o combinado do imipenem com o ácido são específicos para detecção de enzimas KPC (ZANOL,2016).

Para o teste de produção de Metallo- $\beta$ -lactamases pode ser realizado o método do disco combinado, onde as amostras devem ser suspensas em solução salina até a escala 0,5 de McFarland e inoculadas em ágar Müller-Hinton. Após, deve-se acrescentar dois discos de imipenem onde um deve conter 25  $\mu$ l de solução de solução de 750  $\mu$ g de EDTA. Então encuba-se as placas a 34°C por 24 horas, o teste é considerado positivo quando há um aumento na zona de inibição maior que 6mm em torno do disco com EDTA (ALMEIDA,2013).

**Figura 3** – Teste para produção de Metallo- $\beta$ -lactamases.



Fonte: ALMEIDA, 2013.

## MEDIDAS PREVENTIVAS

Para prevenção da infecção devem ser estabelecidas precauções de contato com pacientes suspeitos ou confirmados com a infecção ou colonização, uso de máscara e óculos, realizar cultura de swab anal nos pacientes e estabelecer normas de contato até o resultado dos exames e realizar coleta de secreção traqueal de pacientes entubados ou



traqueostomizados (ANVISA,2013).

Sempre que possível deve se minimizar o uso de dispositivos invasivos como cateteres venosos e tubos traqueais. Pode-se adotar uma série de medidas de prevenção associadas a cateter vesical, as quais seriam optar por alternativas não invasivas primeiramente, criação de checklists nas avaliações médicas e de enfermagem, incorporação de protocolos de decisão de retirada de dispositivos, mediante verificação de condições do paciente, boas práticas na colocação e manutenção de dispositivos invasivos, sempre respeitando as condições de assepsia (STOKLE, 2013).

## TRATAMENTO

A ANVISA publicou uma nota técnica em 2013 a qual estabelece condutas para o tratamento e após os resultados dos testes de susceptibilidade aos antibióticos, ficando assim preconizado o tratamento com base na utilização de Polimixina B ou Polimixina E com associação com um ou mais antimicrobianos aminoglicosídeos, carbapenêmicos e Tigeciclina. E também sempre utilizar associações de dois ou três antimicrobianos, sendo um deles a Polimixina B ou E, e evitando o uso de monoterapias devido ao grande risco do rápido desenvolvimento de resistência (ANVISA, 2013).

## DISCUSSÃO

Atualmente, a proliferação e disseminação da KPC mostra-se como um grave problema de saúde pública de forma global. Dessa forma é de extrema importância conhecer os padrões epidemiológicos, metodologias de diagnóstico aplicáveis, dessa forma contribuindo para a redução dos índices de mortalidade. As infecções hospitalares são frequentes, e causam importantes complicações aos pacientes hospitalizados, portanto é de enorme responsabilidade os cuidados com usos de EPIs, materiais e gerenciamento da demanda de pacientes, evitando assim, novos casos de KPC (FERREIRA *et al.*, 2009).

A resistência aos antimicrobianos que esta bactéria apresenta é de grande preocupação em todos os campos da saúde, sendo que as mortes causadas provocam grande alarde em várias partes do Brasil e do mundo e o tratamento é dificultoso, devido à essa resistência aos antimicrobianos (FIGUEIRAL, 2014).

Os sintomas não são muito específicos, podendo ser febre, hipotermia,

complicações no quadro respiratório, pneumonia, infecções urinárias, onde essa sintomatologia aparecerá em pacientes infectados, em casos de colonização os sintomas se apresentam de forma mais variada (MACIEL, 2013).

As formas de diagnóstico são variadas, podendo ser usados métodos mais simples como o teste de resistência aos antimicrobianos, podendo se estender a testes mais específicos como o teste de Hodge modificado e a reação de cadeia da polimerase, onde este não é muito utilizado em rotinas laboratoriais devido ao seu custo elevado (MELO, 2014).

O melhor caminho é a prevenção, a qual depende da boa higienização, referente aos instrumentos hospitalares e equipe médica que mantêm contato com o paciente, caso ocorra a infecção é necessário amplo conhecimento dos profissionais quanto as complicações e processo avassalador da bactéria, bem como o seu risco de contaminação, afim de combatê-la antes de afetar todos os órgãos do paciente, onde o tratamento se apresenta por antibióticos fortes (OLIVEIRA, 2013).

## CONCLUSÃO

A bactéria *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase* (KPC), também é conhecida como superbactéria devido a sua grande resistência à maioria dos antibióticos disponíveis no mercado farmacêutico, e quando em contato com o organismo pode causar graves infecções. Essa bactéria se mostra mais comum em pacientes internados, os quais necessitam de aparelhos para respirar, fazem uso de injetáveis diariamente ou uso contínuo de antibióticos.

Seus sintomas não são específicos, podendo se apresentar com sinais de febre, dificuldade para respirar, infecção urinária e até mesmo pneumonia, e quando somente colonizadas pode se mostrar com sintomas mais variados.

O diagnóstico pode ser realizado a partir de diversos testes, como o de antibiograma, teste de Hodge modificado, teste de produção de Metallo- $\beta$ -lactamases e uso de ácido borônico, onde o método de PCR juntamente com o sequenciamento de DNA têm maior destaque, pois permite a caracterização dos diversos clones desse microrganismo.

Por ser uma bactéria extremamente agressiva acarreta um grande índice de

mortalidade hospitalar, causando um grande problema de saúde pública. O perfil de susceptibilidade, quando há poucas opções terapêuticas, é preocupante e sugere uma maior responsabilidade e controle no uso de antimicrobianos, indicando que há necessidade de melhoramento nos programas e práticas de controle de infecção hospitalar.

Deve-se utilizar as notas técnicas, como as da ANVISA, para o melhoramento da orientação e prática nas unidades de saúde e laboratórios acerca da identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas a microrganismos multirresistentes. Deve-se medir os riscos associados a outros pacientes e todos que mantêm contato com o infectado, evitando assim novos surtos, mantendo sempre as medidas padrão para controle da infecção, tais como a higienização, limpeza e desinfecção de ambientes, uso de EPIs, e levar em consideração o não uso de materiais invasivos.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, V. V. P. **Infecções por *Klebsiella pneumoniae* Resistente aos Carbapenêmicos em Hospital de Nível Terciário: Epidemiologia e Caracterização.** Uberlândia, 2013.
- ALVES, A. P. **Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de KPC em um hospital terciário do sul do Brasil.** Porto Alegre, 2013.
- ANVISA. **Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microorganismo multirresistentes. Nota Técnica nº 01/10.** 2013.
- ANVISA. **Nota Técnica nº 01/2013. Medidas de Prevenção e Controle de Infecções por Enterobactérias Multirresistentes.** Brasília, 2013.
- COTRIM, E. R. *et al.* ***Klebsiella pneumoniae carbapenemase- KPC em Enterobacteriaceae: o desafio das bactérias multirresistentes.*** Belo Horizonte, 2012.
- CUNHA, V. O. **Bactérias Multirresistentes: *Klebsiella pneumoniae carbapenemase – ENZIMA KPC* nas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS).** Belo Horizonte, 2014.
- FERREIRA, A. L. S. *et al.* **KPC – O QUE É?** Rio de Janeiro, 2009.
- FIGUEIRAL, A. C. D. ; FARIA, M. G. L. ***Klebsiella pneumoniae Carbapenemase: UM PROBLEMA SEM SOLUÇÃO?*** Maringá, 2014.

GUIMARÃES, P.D.C; VIEIRA, F.O. **A *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC): Bactérias multirresistentes.** Belo Horizonte, 2013.

Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda. **Manual para Antibiograma – Difusão em Disco (Kirby e Bauer).** Pinhais, 2011.

LEANDRO, B. P. D. **A Resistência Bacteriana e a Importância do Antibiograma Nessa Problemática.** Ceará, 2012.

MACIEL, B. C.; MATTOS, L. P. V. **A Bactéria Multirresistente. *Klebsiella Pneumoniae Carbapenamase* (KPC).** São Paulo, 2013.

MELO, F. M. **O Teste de Hodge Modificado – Avaliação de Enterobactérias Sensíveis a Carbapenêmicos.** Ribeirão Preto, 2014.

MOREIRA, V. C. FREIRE, D. ***Klebsiella pneumoniae* e sua resistência a antibióticos.** Goiás, 2012.

NHAMBE, L. F. **Caracterização de carbapenemases do tipo KPC em enterobactérias de origem clínica.** São Paulo, 2014.

OLIVEIRA, D. T.; VILA, R. B. **A Bactéria KPC: Sua Contaminação e Alguns Fatores Preventivos.** Mato Grosso, 2013.

OLIVEIRA, R. **NOTA SOBRE A *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUTORA DE CARBAPENEMASE-KPC.** Mato Grosso, 2017.

SEIBERT, G. *et al.*. **Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* em um hospital escola.** Santa Maria, 2014.

STOKLE, L. **Acute trust toolkit for the early detection, management and controlo f carbapenemase-producing Enterobacyeriaceae.** Londres, 2013.

ZANOL, F.M; Cantarelli, V.V. ***Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC): um mecanismo de resistência emergente.** Caxias do Sul, 2016



## FEBRE AMARELA: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E OS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICOS

Jéssica Aparecida Herbst<sup>1</sup>  
Gabriela Knop Pereira de Lima<sup>2</sup>  
Lidiane Aparecida Fernandes<sup>3</sup>

**RESUMO:** A febre amarela é uma zoonose infecciosa febril aguda não contagiosa, tendo como o principal transmissor o mosquito *Aedes aegypti*. No ano de 2016 ocorreu um surto no Brasil, quando foram constatados mais de 779 casos confirmados, surto que reduziu a partir de maio de 2017, entretanto, em março de 2018 foram registrados mais de 920 casos humanos. A presente revisão teve ênfase nos dados epidemiológicos e no diagnóstico laboratorial, tendo como objetivo identificar e analisar os métodos de diagnóstico disponível no período de 2002 a 2018, conversar sobre as técnicas de isolamento viral, biologia molecular, sorologia e histopatologia/imuno-histoquímica, enfatizando sua relevância na prática clínica. A metodologia utilizada foi a revisão de literatura. O artigo relata quais os métodos mais satisfatórios para o diagnóstico da doença constatando, entretanto, que atualmente há diversos estudos sobre as técnicas de diagnóstico para melhorar especificidade dos métodos para detecção de febre amarela.

**Palavras-chave:** Febre amarela. Doença tropical. *Aedes aegypti*. Epidemia.

**ABSTRACT:** Yellow fever is a non-contagious acute febrile infectious zoonosis, with the main transmitter being the *Aedes aegypti* mosquito. In the year 2016, an outbreak occurred in Brazil, when more than 779 confirmed cases were reported, an outbreak that decreased from May 2017, however, in March 2018, more than 920 human cases were registered. The present review emphasized epidemiological data and laboratory diagnosis, aiming to identify and analyze the diagnostic methods available from 2002 to 2018, to discuss the techniques of viral isolation, molecular biology, serology and histopathology / immunohistochemistry, emphasizing its relevance in clinical practice. The methodology used was the literature review. The article reports on the most satisfactory methods for the diagnosis of the disease, noting, however, that there are currently several studies on diagnostic techniques to improve the specificity of yellow fever detection methods.

**Keywords:** Yellow fever. Tropical disease. *Aedes aegypti*. Epidemic.

---

<sup>1</sup> Acadêmica de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu – Uniguaçu.

<sup>2</sup> Idem.

<sup>3</sup> Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário Campo Real. Especialista em Gestão de Saúde Pública e Coletiva pelo Centro Universitário Campo Real. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UNICENTRO. Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu – Uniguaçu. Orientação deste artigo.

## INTRODUÇÃO

A febre amarela é uma doença infecciosa febril aguda não contagiosa, ocasionada por um vírus da família *Flaviviridae* (gênero *Flavivirus*), disseminada por mosquitos dos gêneros *Haemagogus*, *Aedes* e *Sabethes* (NORONHA; CAMACHO, 2017).

É transmitida ao humano através da picada de insetos hematófagos após um período de incubação extrínseco, com finalidade do vírus se reproduzir nos tecidos. Perante a manifestação clínica, a infecção é capaz de se apresentar como assintomática, oligossintomática, moderada e grave (VASCONCELOS, 2002).

Alguns fatores preocupam em relação ao perfil da febre amarela como o alto potencial de disseminação, o risco de reurbanização e devido sua gravidade clínica, podendo ser letal entre 50% dos casos (BRASIL, 2017). A demografia dos casos confirmados aparenta concentrar-se nos surtos de febre amarela silvestre, e há um aumento dos casos em pacientes do sexo masculino e idade economicamente ativa, sendo que esses indivíduos se expõem com maior frequência a situações de riscos e áreas de risco (BRASIL, 2017).

Variados exames necessitam ser realizados durante a evolução do quadro, como por exemplo: hemograma e urinálise que ajudam no acompanhamento do processo da doença. O diagnóstico pode ser obtido pelo isolamento do vírus (exame de cultura), detecção de antígenos virais e do RNA viral, e também pode ser realizado por métodos sorológicos como dosagem de anticorpos específicos pelo método de MAC ELISA (captura de IgM em ensaio enzimático) ou conversão sorológica em testes de inibição da hemaglutinação (IH) (VASCONCELOS, 2002). O diagnóstico especial dessa patologia pode ser feito também através de exames laboratoriais, realizada pela detecção do vírus no sangue ou em tecidos ou ainda pela detecção de anticorpos presentes (GROBE, 2018).

Não possuindo um tratamento específico, a febre amarela necessita de um tratamento de suporte, como antitérmicos e analgésicos, que são direcionados a sintomatologia da doença. A prevenção dessa patologia é caracterizada pela gestão dos vetores e principalmente pela vacinação, pois proporciona imunidade por pelo menos 10 anos (BRITO *et al.*, 2014).

A presente revisão teve como objetivo identificar e analisar os métodos de

diagnóstico disponível no período de 2002 a 2018, sobre as técnicas de isolamento viral, biologia molecular, sorologia e histopatologia/imuno-histoquímica, e sua relevância na prática clínica.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão bibliográfica, de método descritivo, que visa aprofundar o conhecimento sobre o tema de febre amarela, baseada na literatura especializada sobre o assunto abordado. Para realização deste estudo, utilizou-se artigos relacionados a Febre Amarela, presentes nas bases de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Bancos de Periódicos Google Acadêmico, publicações on-line do Ministério da Saúde e Portal de Periódicos da CAPES/MEC. Como parâmetro de inclusão escolheu-se artigos da língua portuguesa e inglesa, do período entre 2002 a 2018, com ênfase no diagnóstico clínico e laboratorial, realizados em seres humanos e macacos de diferentes espécies. Avaliou-se a metodologia se era conveniente e se apresentava clareza nas informações dispondo de características qualificadas, sucedendo-se também de relevância clínica. Os princípios estabelecidos de exclusão foram os artigos que apresentavam dispersão do assunto de Febre Amarela, os que não apresentavam importância clínica, os quais não relataram sobre o diagnóstico, os artigos antecedentes a 2002. As palavras-chaves utilizadas foram Febre amarela, *Aedes egypit* e Epidemia.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

### **EPIDEMIOLOGIA**

No início de janeiro de 2017, o Ministério da Saúde do Brasil notificou a Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre um número crescente de casos confirmados de febre amarela no Estado de Minas Gerais, Sudeste do Brasil (ROSSETTO, 2017).

A febre amarela na época atual tem sido descrita em grandes números nas áreas consideradas endêmicas, sendo a região amazônica a principal delas. Casos humanos e epizootias em primatas não humanos (PNH) foram apresentados em uma imensa região do território nacional (CAVALCANTE; TAIUL, 2017).

Declarou-se um surto de Febre Amarela no Brasil em dezembro de 2016, acima de 3240 casos humanos suspeitos (dos quais 779 foram casos confirmados). O número de

casos reduziu a partir de maio de 2017, mas de julho de 2017 a 13 de março de 2018, foram relatados 920 casos humanos (DOMINGO, 2018).

Apesar da disponibilidade de uma vacina eficaz, há mais de 200.000 casos de febre amarela e menos de 30.000 mortes ocorrem por ano decorrente dessa doença no mundo (BARBOSA, 2018).

As epidemias de febre amarela estão altamente ligadas às mudanças climáticas e sociais, com o aumento da temperatura e também da umidade, quando se eleva a avidéz da fêmea do mosquito por sangue dos macacos e possivelmente de humanos para garantir o êxito da oviposição (MEDEIROS, 2018).

## DIAGNÓSTICO

Pode ser considerado “caso suspeito” um indivíduo com exposição em áreas afetadas, em surtos recentes ou em ambientes rurais e silvestres, com até sete dias de quadro febril agudo acompanhado de dois ou mais dos sinais e sintomas da patologia. Levar em consideração se o indivíduo for residente ou visitou a área de risco nos 15 dias anteriores, se não possui comprovante de vacinação de febre amarela ou que tenha recebido a primeira dose há menos de 30 dias (BRASIL, 2018)

O diagnóstico clínico da febre amarela é complicado, pois as características dessa patologia se assemelham a diversos outros tipos de doenças, incluindo dengue, outras doenças virais hemorrágicas, leptospirose, hepatite viral e malária. Todas essas patologias precisam ser consideradas no diagnóstico diferencial, e a confirmação laboratorial é essencial (DOMINGO *et al.*, 2018).

O diagnóstico laboratorial desta infecção depende muito de testes moleculares, pois o diagnóstico preciso que é baseado na sorologia é complicado pela reatividade cruzada com outros flavivírus e pela incapacidade de discriminar imunidade adquirida naturalmente e imunidade adquirida por vacina (REUSKEN *et al.*, 2017).

O diagnóstico é designado com base nos achados de exame físico completos, tem ênfase na anamnese, ausência de vacinação e principalmente em uma história epidemiológica compatível. Todavia, o diagnóstico conclusivo e definitivo pode ser feito da demonstração de antígenos ou do genoma viral, a partir do isolamento viral e da resposta humoral desenvolvida contra este vírus pelos pacientes infectados. Também pode ser efetuado a partir de estudos anatomopatológicos de órgãos como o fígado, obtido em



casos fatais e, eventualmente, em biópsias (BRITO *et al.*, 2014).

A detecção de IgM específica, na ausência de vacinação recente contra febre amarela e diagnóstico negativo (incluindo anticorpos IgM) para outros flavivírus é considerada confirmatória. Uma confirmação mais forte da patologia, entretanto, é proporcionada pela detecção imuno-histoquímica dos antígenos, amplificação por PCR de sequências genômicas da febre amarela por sangue ou tecidos sólidos, ou por um teste de viremia envolvendo o cultivo de partículas infecciosas. Frequentemente, esses ensaios são realizados apenas em alguns laboratórios de referência nacionais ou internacionais (DOMINGO *et al.*, 2018).

O diagnóstico molecular foi obtido em parte pela PCR de transcrição reversa convencional (RT-PCR). Em seguida, amplificação isotérmica mediada por laço de transcrição reversa específica para febre amarela (RT-LAMP), amplificação por polimerase recombinase em tempo real (RT-RPA) e ensaios de RT-PCR em tempo real usando corantes intercalantes como SYBR como sondas verdes ou TaqMan (hidrólise) foram desenvolvidas (KLITTING *et al.*, 2018).

A secretaria de saúde de cada local instrui como conduzir o material biológico e como receber o resultado dos exames realizados. O diagnóstico específico pode ser executado de forma direta, onde se dá pela detecção do vírus em amostras clínicas como sangue ou tecidos ou pode ser feita de forma indireta, que é pela detecção de anticorpos (BRASIL, 2018).

Vale destacar que uma elevação de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos específicos de convalescência e a fase aguda é estimado como diagnóstico positivo realizado por ELISA que é o método de diagnóstico de captura de anticorpo para detecção de imunoglobulinas IgM (BRITO *et al.*, 2014).

O reconhecimento do RNA viral e de antígenos virais é a comprovação do diagnóstico, porém, pode ser realizado a sorologia com captura de IgM em ensaio enzimático, e também o MAC-ELISA em pessoas não vacinadas ou com a elevação de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos pela técnica de inibição da hemaglutinação (IH), em amostras iguais. O vírus é identificado por provas de imunofluorescência indireta de fixação do complemento, executa-se ainda a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). Em casos inevitáveis de óbito, não possuindo tempo suficientes de amostras in vivo, em

tecidos como fígado, rins, coração, baço ou cérebro realiza-se a detecção de antígenos específicos por imuno-histoquímica que e precisam ser coletados preferivelmente entre as primeiras 8 horas após o óbito (CIMERMAN, 2017)

Os diagnósticos sorológicos são recomendados a partir do sexto dia pós-infecção e se baseiam na detecção de anticorpos específicos para imunoglobulina M (IgM) ou imunoglobulina G (IgG). As IgMs são desenvolvidas alguns dias após a infecção e podem ser detectadas por até seis meses, enquanto as IgGs são desenvolvidas durante a recuperação, porém podem ser detectadas por décadas. Em ambos os casos, a soroconversão usando soros pareados pode confirmar infecções agudas (KLITTING *et al.*, 2018).

A maioria das manifestações clínicas estão ligadas aos casos leves, muitas vezes são irreconhecíveis da maioria das patologias febris agudas, por esse motivo é necessário fazer um diagnóstico para diferencial da influenza, doenças febris de origem infecciosa e cefaléia. Nas formas graves, deve-se fazer o diagnóstico diferencial entre hepatite viral fulminante e febre amarela, os casos graves de malária, a leptospirose, a febre recorrente e outras febres hemorrágicas virais (BRITO *et al.*, 2014).

Onze ensaios quantitativos em tempo real de RT-PCR para detecção molecular do genoma da febre amarela foram apresentados em março de 2018, e ainda, quatro ensaios alternativos orientados para o diagnóstico em campo e no ponto de atendimento foram descritos nos últimos anos com base na amplificação isotérmica do genoma viral. Na seleção de um ensaio para diagnóstico de infecções por febre amarela natural, é necessário evitar aqueles projetados especificamente para cepas de vacinas, pois a detecção de cepas selvagens seria menos confiável (DOMINGO *et al.*, 2018).

Há dados de estudos que comprovam a presença de RNA de febre amarela do tipo selvagem na urina de paciente naturalmente infectado, a detecção foi baseada em RT-PCR em tempo real até 24 dias após o início dos sintomas. Este estudo tem significado importante para a identificação de casos clínicos de febre Amarela, sendo que a coleta de urina não é invasiva, mas sim, barata e de fácil execução. É relevante fazer pela urina, pois pode haver condições nas quais a coleta de sangue pode ser problemática (como por exemplo, coleta de neonatos e pacientes com hemorragias) e outro benefício é que a amostragem de urina pode proporcionar uma longa janela de oportunidade para confirmar

o diagnóstico em casos suspeitos, diminuindo assim a dependência da sorologia de reação cruzada nas primeiras semanas de doença (REUSKEN *et al.*, 2017)

Muito recentemente, um Desbloqueio Enzimático Específico de Alta Sensibilidade, foi desenvolvido para detecção de vírus DENV e Zika usando a enzima associada ao RNA CRISPR Cas13. Este método inovador pode ser adaptado para detecção de febre amarela, mas sua importância no uso clínico continua a ser demonstrada. Porém, atualmente, os ensaios TaqMan são geralmente mais usados devido à sua especificidade e facilidade de uso, principalmente porque o formato da sonda está disponível em regiões ocidentais e com recursos limitados a preços acessíveis. (KLITTING *et al.*, 2018).

Observa-se no hemograma linfocitose, plaquetopenia acentuada e leucopenia nos casos mais leves. Nos casos mais graves a análise urinária observa-se proteinúria acentuada, hematúria, bilirrubinúria, com valores que vão acima de 500 mg/100 mL de urina, constata-se leucocitose acentuada, aminotransferases muito elevadas, especialmente protrombina, fator VIII e tromboplastina com alteração dos tempos de sangramento, alteração dos fatores de coagulação encontram-se alterados. Os achados da análise urinária são: bilirrubinúria, hematúria, proteinúria acentuada, com valores que vão acima de 500 mg/100 mL de urina (CIMERMAN, 2017).

Os tipos biológicos mais utilizados para sorologia são o soro e plasma, apesar de outras amostras serem usadas, incluindo o líquido cefalorraquidiano (LCR) utilizadas para a sorologia do vírus da encefalite transmitida por carrapatos (TBEV), a detecção do vírus da febre amarela IgM no LCR foi relatada apenas para eventos adversos associados à vacina (KLITTING *et al.*, 2018).

**Quadro 1:** Métodos de diagnóstico de febre amarela.

Exame	Amostra	Períodos de Coleta
Sorologia	Sangue Total: Obtenção da amostra por punção venosa ou intracardiaca (óbitos)	1° Amostra: Após o 5° dias de início dos sintomas: 2° Amostra: 14-21 dias após a coleta da 1° amostra. Ou Amostra única: Após o 5° dias de início dos sintomas
Biologia Molecular (RT-PCR)	Sangue Total: Obtenção da amostra por punção venosa ou intracardiaca (óbitos)	Até o 5° dia após início dos sintomas
	Tecido: Fígado, rins, coração, baço, linfonodos. Obtenção da amostra por necropsia ou viscerotomia ou agulha de biópsia	Logo após o óbito, no máximo até 24 horas
Isolamento Viral	Sangue Total: Obtenção da amostra por punção venosa ou intracardiaca (óbitos)	Até o 5° dia após início dos sintomas
Histopatologia /Imunohistoquímica	Tecido: Fígado, rins, coração, baço, linfonodos. Obtenção da amostra por necropsia ou viscerotomia ou agulha de biópsia	Logo após o óbito, no máximo até 24 horas
	Tecido: Fígado, rins, coração, baço, linfonodos. Obtenção da amostra por necropsia ou viscerotomia ou agulha de biópsia	Logo após o óbito, no máximo até 12 horas

Fonte: Brasil (2018)

## DISCUSSÃO

Segundo o Ministério da Saúde (Brasil, 2018), explica que há diferentes tipos de testes sendo a sorologia, biologia molecular (RT-PCR), Isolamento viral e histopatologia/imuno-histoquímica. Onde na sorologia pode ser coletado sangue total após 5 dias do início dos sintomas, na técnica de biologia molecular (RT-PCR) pode ser coletado sangue total (até 5° dia após início dos sintomas) e de tecidos (porém a coleta é realizada apenas depois do óbito, sendo no máximo até 24 horas), no isolamento viral a coleta é da mesma forma que RT-PCR, e finalmente na histopatologia/imuno-histoquímica onde a coleta é realizada de tecidos, porém, também logo após o óbito, no máximo até 24 horas.

Segundo Domingo *et al.* (2018), poucos exames são validados contra diferentes origens do vírus, o diagnóstico molecular tem um desempenho clínico laboratorial correlacionado ruim, sendo melhor identificado por sorologia, mesmo sendo incapazes de



discriminar entre anticorpos flavivirus de reação cruzada e entre imunidade adquirida por vacina e imunidade contra infecção natural. Já o diagnóstico por fluídos como urina o vírus pode ser identificado com um maior período de tempo de infecção, sendo também um tipo de diagnóstico útil.

Segundo Reusken *et al.* (2017), o diagnóstico fundamental baseado na sorologia é complicado por que pode ocorrer reatividade cruzada com outros flavivírus (como o vírus da dengue e o vírus Zika) e também por não ser capaz de diferenciar a imunidade adquirida pela vacina da imunidade adquirida naturalmente. Por esses motivos, complementam ainda que o diagnóstico depende muito de testes moleculares e presumiram dessa forma, que a urina poderia ser uma amostra significativa para o diagnóstico. Desenvolveram então, um estudo e comprovaram que encontra-se presente na urina RNA de febre amarela do tipo selvagem (naturalmente infectado) sendo baseada na técnica de RT-PCR em tempo real até 24 dias após o início dos sintomas, mas que precisa de mais estudos para confirmação total.

Segundo Brito *et al.* (2018), o diagnóstico pode ser feito pela detecção de antígenos ou genomas virais seguindo o mesmo princípio do autor Domingo *et al.* em comparação a parte sorológica de conclusão, podendo sofrer alguma intervenção por outros flavivírus dificultando este tipo de diagnóstico.

Segundo Klitting *et al.* (2018), presume que não há dados confiáveis sobre frequência de detecção de RNA de febre amarela na urina, sendo assim contraditório com o autor Reusken *et al.* (2017). Infere então que o teste de neutralização por redução de placa (PRNT) continua ainda sendo uma procedimento de diagnóstico extremamente significativa, porém a sorologia que é a confirmatória em casos suspeitos de febre amarela. Supõe também que as técnicas de biologia molecular ainda são desafiadoras por aplicações de um novo utópico “Live-atenuado”, mas conclui que novos conhecimentos sobre biologia molecular do tipo selvagem pode beneficiar muito na pesquisa de outros zoonóticos.

Segundo Cimerman (2017) o diagnóstico da Febre Amarela se diferencia dos outros autores, pois considera que as técnicas ocorrem pela identificação de antígenos pelo RNA viral, além da sorologia confirmatória com a aparição de IgM por MAC-Elisa, e também em casos mais avançados o uso da imunohistoquímica para a detecção de

lesões em tecidos

## CONCLUSÃO

Conclui-se que há métodos distintos para o diagnóstico da febre amarela, porém não existe nenhuma análise completamente específica para essa patologia, sendo assim, a mais comumente utilizada é o teste imunoenzimático ELISA (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática), além do método de diagnóstico de captura de anticorpo para detecção de imunoglobulinas IgM, também a RT-PCR (Reação em Cadeia da Polimerase via Transcriptase Reversa em Tempo Real) para detecção molecular do genoma da febre amarela por punção venosa, o isolamento viral realiza-se da mesma forma, porém a identificação em tecidos acontece apenas após o óbito, e nos casos mais graves imunohistoquímica para identificação de lesões quando a doença levou ao óbito. Porém não existe nenhuma análise de diagnóstico totalmente específico para essa patologia, mas há estudos que estão sendo desenvolvidos, especialmente moleculares para uma melhor diagnose em fase inicial, com alta especificidade.

## REFERÊNCIAS

- BARBOSA, C. M. *et al.*. Yellow Fever Virus DNA in Urine and Semen of Convalescent Patient, Brazil. **Emerg Infect Dis.**, v.24, n.1, p.176-178, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749440/>> Acesso em 18 de outubro de 2018
- BRASIL. Ministério da saúde. Alerta Febre Amarela. São Paulo, p.1-15, 2017. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/files/alertan001-ccd.pdf>> Acesso em 4 de novembro de 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde - Boletim epidemiológico. **Secretaria de vigilância em saúde**, v.48, n.28, p.1-22, 2017. Disponível em: <[http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/06/2017\\_027.pdf](http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/06/2017_027.pdf)> Acesso em 23 de outubro de 2018.
- BRASIL. Guia para profissionais da saúde - Febre amarela. Brasília-DF, p.1-67, 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/18/Guia-febre-amarela-2018.pdf>> Acesso em 2 de novembro de 2018.
- BRASIL. Informe especial febre amarela no Brasil - Ministério da Saúde. São Paulo, n.1, p.1-24, 2017. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/18/Informe-especial-COES-FA.pdf>> Acesso em 5 de novembro de 2018.

BRITO, L. B. M. *et al.*. Febre Amarela: Uma revisão de Literatura. **Rev. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research-BJSCR**. v. 8, n. 3, p. 61-65, 2014. Disponível em: <[https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141101\\_221620.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141101_221620.pdf)> Acesso em 20 de outubro de 2018.

CAVALCANTE, K. R. L. J.; TAIUL, P. L. Risco de reintrodução da febre amarela urbana no Brasil. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.26, n.3, p.617-620, 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v26n3/2237-9622-ress-26-03-00617.pdf>> Acesso em 16 de outubro de 2018.

CIMERMAN, S. Febre amarela: informativo para profissionais da saúde. **Sociedade brasileira de infectologia**. AMB. São Paulo. p.1-21, 2017. Disponível em: <<https://saude.es.gov.br/Media/sesa/Febre%20Amarela/%E2%80%8Esem%20ti%CC%81tulo.pdf>> Acesso em 10 de outubro de 2018.

DOMINGO, C. *et al.*. Yellow fever in the diagnostics laboratory. **Emerg Microbs Infect.**, v.7, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6043483/?tool=pmcentrez&report=abstract%202->>> Acesso em 18 de outubro de 2018.

GROBE, R. Orientações sobre a febre amarela. **Rev. CIM**. n.1, p.1-8, 2018. Disponível em: <<http://crfpr.org.br/uploads/revista/32168/o1lwAQiXBywIVzBOAAIduFubFtSUPJNm.pdf>> Acesso em 15 de outubro de 2018.

KLITTING, R. *et al.*. What Does the Future Hold for Yellow Fever Virus? (II). **Genes (Basel)**. v.9, n.9, p.425, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6162518/>> Acesso em 29 de outubro de 2018.

MEDEIROS, E. A. S. Desafios para o controle e tratamento da febre amarela no Brasil. **Acta paul. enferm**, v.31, n.2, p.1, 2018. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002018000200001](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002018000200001)> Acesso em 28 de outubro de 2018.

NORONHA, T. G.; CAMACHO, L. A. B. Controvérsias sobre a ampliação das áreas com vacinação de rotina contra a febre amarela no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.33, n.10, p.1-13, 2017. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/pdf/csp/2017.v33n10/e00060917/pt>> Acesso em 29 de outubro de 2018.

REUSKEN, C. B. E. M. *et al.*. Urine as Sample Type for Molecular Diagnosis of Natural Yellow Fever Virus Infections. **J. Clin Microbiol.** v.55, n.11, p.3294-3296, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654914/>> Acesso em 29 de outubro de 2018.

ROSSETTO, É.V.; ANGERAMI, R.N.; IUNA, E.J.A. What expect from the 2017 yellow fever outbreak in Brazil? **Rev. Inst. Med. trop.** v.59, p.1, 2017. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003646652017005000603&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003646652017005000603&script=sci_arttext&lng=pt)> Acesso em 18 de outubro de 2018.

VASCONCELOS, P. F. C.; Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. **Rev. Bras. Epidemiol**, v.5, n.3, p.244-258, 2002. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/pdf/rbepid/2002.v5n3/244-258/pt>> Acesso em 1 de novembro de 2018.





## ARTRITE PSORIÁTICA E SUAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO LABORATORIAIS

Francielly Mores - UNIGUAÇU<sup>1</sup>  
Isabelly Hort Teixeira - UNIGUAÇU<sup>2</sup>  
Janaína Ângela Turmina – UNIGUAÇU<sup>3</sup>  
prof\_janaina@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** A psoríase é uma doença autoimune, que provoca inflamação na pele, surgindo descamação e vermelhidão em várias regiões do corpo. A artrite psoriática (AP), está muitas vezes associada a outras ocorrências imunológicas. A AP afeta as articulações sinoviais, podendo envolver uma ou múltiplas articulações de forma erosiva, progressiva e incapacitante. Ainda não há um exame específico para o fechamento do diagnóstico, por isso, o mesmo é feito por exclusão. O fator reumatoide (FR) é usualmente negativo. A avaliação laboratorial e os exames complementares não são específicos, alterando as proteínas, a velocidade de hemossedimentação (VHS) e o PCR. O objetivo do presente artigo foi investigar, através de revisão de literatura, as características clínicas e quais exames laboratoriais podem-se utilizar para um bom diagnóstico.

**Palavras-chave:** Artrite psoriática. Fator reumatoide Exames laboratoriais.

**ABSTRACT:** Psoriasis is an autoimmune disease, which causes inflammation in the skin, appearing flaking and redness in various regions of the body. Psoriatic arthritis (PA) is often associated with other immunological events. The AP affects the synovial joints and may involve one or multiple joints in an erosive, progressive and disabling manner. There is still no specific examination to close the diagnosis, so the same is done by exclusion. Rheumatoid factor (RF) is usually negative. The laboratory evaluation and the complementary tests are not specific, altering the proteins, the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the CRP. The objective of this article was to investigate, through literature review, the clinical characteristics and which laboratory tests can be used for a good diagnosis.

**Keywords:** Psoriatic arthritis. Rheumatoid factor. Laboratory tests.

## INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença crônica autoimune caracterizada pelo quadro de eritoderma, ou seja, uma inflamação de pele que provoca o surgimento de descamação e vermelhidão em várias regiões (SCHETTINO *et al.*, 2006).

Essa doença pode afetar pessoas de todas as idades e, pode muitas vezes ser associada a outras doenças, incluindo, miopatia, enteropatia, síndrome da

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu - Uniguauçu

<sup>2</sup> Idem.

<sup>3</sup> Docente UNIGUAÇU - Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu. Graduada em Biomedicina pela Universidade Paranaense. Graduada em Processos Químicos pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste. Doutoranda em Farmacologia pela Universidade Federal do Paraná.

imunodeficiência adquirida (AIDS) e artrite leve a deformante (MITCHELL *et al.*, 2017).

A AP é uma doença inflamatória crônica das articulações sinoviais, usualmente negativa para o FR. Encontra-se atualmente classificada no grupo das espondiloartrites, ou seja, doenças que compartilham, além da negatividade para o fator reumatoide, manifestações clínicas como artrite de articulações periféricas e do esqueleto axial e entesite (RUIZ *et al.*, 2012).

A AP é uma inflamação autoimune, mediada por linfócitos CD-8, que afeta ligamentos, tendões, fâscias, articulações espinais e periféricas, em pacientes portadores de psoríase cutânea ou não (DUARTE, 2009).

Esta doença reumática pode revelar-se de várias formas, desde o envolvimento de apenas uma articulação, até ao atingimento de múltiplas articulações, no contexto de formas erosivas, progressivas e incapacitantes (NARCISO, 2013).

Considera-se que 2%–3% da população mundial tenham psoríase cutânea isolada, e a artrite pode incidir em 5%–42% desses pacientes, dependendo da região geográfica e da gravidade do quadro cutâneo. Estima-se que a prevalência da AP seja cerca de 0,02%–0,25%. A doença de pele precede a artrite em aproximadamente 75% dos casos. Em 15% ela é posterior, e em 10% o quadro cutâneo e articular são simultâneos (SCHAINBERG *et al.*, 2011).

O objetivo desta revisão foi investigar as características clínicas e laboratoriais da doença AP, e verificar os aspectos clínicos além de métodos de diagnóstico, revisando as experiências encontradas em forma de dados de artigos brasileiros e internacionais.

## **METODOLOGIA**

A revisão de literatura ou revisão bibliográfica tem dois propósitos: a construção de uma contextualização para o problema e a análise das possibilidades presentes na literatura consultada para a concepção do referencial teórico da pesquisa (ALVES e MAZZOTTI, 2002).

Segundo Nunes (2015) a revisão é composta de seis etapas, sendo elas: a escolha do tema e seleção da hipótese básica da pesquisa; termos e critérios para inclusão e exclusão de cada estudo e delimitação da amostragem através da busca na literatura; categorização das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; avaliação

dos estudos a serem incluídos; interpretação dos resultados; e divulgação ou apresentação do conhecimento adquirido.

O presente artigo de revisão tem como foco temático explorar informações sobre diferentes diagnósticos laboratoriais da doença AP, sendo elaborado como base em livros e artigos científicos, disponíveis na íntegra e atuais, nas bases de dados Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, nos últimos dezessete anos (1998-2015), com as palavras-chaves: fator reumatoide negativo, psoríase artropática, espondiloartrites, artrite psoriásica, classification criteria for psoriatic arthritis. O critério de inclusão dos artigos foram temas relacionado a artrite psoriática e diagnóstico clínico laboratorial. Os critérios de exclusão basearam-se em artigos que não continham o tema voltado para a AP.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A AP, se não diagnosticada precocemente, tem potencial para ser extremamente severa, podendo causar uma importante perda funcional. Pode gerar a piora da função articular, o que resulta numa má qualidade de vida ao paciente. Porém, devido apresentar uma variedade de sintomas, o diagnóstico acaba sendo, muitas vezes tardio. Embora vários critérios de diagnósticos tenham sido propostos, não há um consenso universal.

A definição da doença é baseada em anamnese, exame físico, ausência de nódulos reumatoides, fator reumatoide negativo e alterações radiológicas (presente em 40% dos pacientes) (MACHADO *et al.*, 2005), além de articulações alteradas e lesões cutâneas.

A história clínica e o exame físico devem andar juntos para definir a doença, pois o diagnóstico é concluído por exclusão.

Segundo Machado *et al.*, (2005) “os pontos-chaves que indicam AP são: acometimento assimétrico das articulações, entesite, dactilite, artrite (principalmente interfalangeanas distais e esquelotoaxial) na presença de psoríase cutânea.”

Nas articulações interfalangeanas distais, é associado com lesões psoriáticas das unhas adjacentes. É bastante comum acometer de modo assimétrico os pés. Segundo Martorana (2001) “observa-se reabsorção óssea, com hipotrofia das partes moles, e, às vezes, há destruição das falanges proximais”.

As manifestações articulares da AP foram classificadas em cinco formas clínicas ou subgrupos distintos: monoarticular ou oligoarticular assimétrica com dactilite, em cerca de 70% dos doentes; poliarticular simétrica semelhante à artrite reumatoide (AR), em 25%; forma clássica, que afeta predominantemente as interfalangeanas distais, em 5%–10%; forma mutilante, em 5%; e espondilítica, em 5%–40% dos pacientes. Estudos posteriores revelaram grande amplitude de variação nessas incidências: 16%–70% para a oligoartrite assimétrica, 15%–78% para a forma poliarticular, 1%–17% para a forma clássica, 2%–16% para a mutilante e 2%–27% para a espondilítica (SCHAINBERG *et al.*, 2012).

Ao longo dos anos, foram criados alguns critérios específicos para considerar que o paciente tenha AP, sendo descritos nas tabelas 1, 2, 3 e 4.

**TABELA 1**  
**CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO PARA ARTRITE PSORIÁSICA (AP)**  
**DE MOLL E WRIGHT<sup>(1)</sup>**

1. Psoríase da pele ou das unhas
2. Artrite periférica ou axial
3. Fator reumatóide (FR) negativo
É necessária a presença dos três critérios

**TABELA 2**  
**CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO PARA ARTRITE**  
**PSORIÁSICA (AP) DE BENNET<sup>(15)</sup>**

<b>Critério obrigatório:</b>
1. Psoríase associada à dor e edema e/ou uma limitação da mobilidade de pelo menos uma articulação, por mais de seis semanas
<b>Critérios secundários:</b>
2. Dor e edema de uma ou mais articulações, constatadas por médico, por mais de seis semanas
3. Presença de sinais inflamatórios de IFD, exclusão dos nódulos de Heberden
4. Presença de dedos em "salsicha"
5. Artrites assimétricas de mãos ou pés
6. Ausência de nódulos subcutâneos
7. Ausência de fator reumatóide (FR)
8. Líquido sinovial inflamatório, ausência de infecção e de cristais de urato de sódio ou de pirofosfato de cálcio
9. Biopsia sinovial com hipertrofia e infiltrado inflamatório; ausência de granuloma ou tumor
10. Raio X art. periféricas - erosão de pequenas articulações, sem osteoporose; excluí as artroses erosivas
11. Raio X axial: sacroileíte; sindesmófito; ossificação paravertebral
<b>Definido: critério obrigatório + seis secundários</b>
<b>Provável: critério obrigatório + quatro secundários</b>
<b>Possível: critério obrigatório + dois secundários</b>

Fonte: MARQUES *et al.*, 2006.



**TABELA 3**  
**CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO PARA ARTRITE PSORIÁSICA (AP)**  
**DE VASEY E ESPINOZA<sup>(16)</sup>**

<b>Critério obrigatório</b>
1. Psoríase cutânea ou ungueal
2. Dor e edema articulares das IFD durante mais de quatro semanas
3. Dor e edema assimétricos das articulações periféricas durante mais de quatro semanas
4. Artrite periférica simétrica por mais de quatro semanas, na ausência de fator reumatóide (FR) e de nódulos subcutâneos
5. Raio X periférico: osteólise em "ponta de lápis", erosão de falanges, periostite irregular, anquilose óssea
6. Dor na coluna e limitação dos movimentos durante mais de quatro semanas
7. Raio X axial: sacroileite bilateral de grau 2 ou unilateral de grau 3 ou 4
<b>Critério 1 obrigatório + um dos seis outros critérios (2-7)</b>

**TABELA 4**  
**CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO PARA ARTRITE PSORIÁSICA (AP)**  
**DE FOURNIÉ<sup>(17)</sup>**

<b>Sinais clínicos:</b>
1. Psoríase anterior ou concomitante ao início do reumatismo - 6 pontos
2. Psoríase familiar na ausência de psoríase pessoal ou psoríase posterior ao início do reumatismo - 3 pontos
3. Artrite de uma IFD - 3 pontos
4. Acometimento cérico - dorsal - 3 pontos
5. Mono ou oligoartrite assimétrica - 1 ponto
6. Dor inflamatória em calcanhares, nádegas, esternocostoclavicular ou entesalgias difusas sensíveis aos AINH (antiinflamatórios não-hormonais) - 1 ponto
<b>Sinais radiológicos:</b>
7. Um dos critérios radiológicos de Ávila - 5 pontos
<b>Laboratório:</b>
8. Presença do antígeno HLA B16 (38, 39) ou B17 - 4 pontos
9. Ausência de fator reumatóide (FR) - 4 pontos
Se a soma dos pontos é $\geq 11$ , o paciente será classificado como portador de AP

Fonte: MARQUES *et al.*, 2006.

Outro critério conhecido, foi elaborado pelo grupo de estudo CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis), desenvolvido em 2006 e bastante utilizado até os dias atuais. Foi criado com o intuito de melhorar a sensibilidade e a especificidade na classificação da AP.

Crítérios CASPAR do grupo internacional de investigadores CASPAR (The Classification of Psoriatic Arthritis), todos com recordes de pesquisa em APs: presença de

doença inflamatória articular confirmada (articulações, coluna, entese), com pelo menos, três desses elementos: psoríase atual, história de psoríase ou história familiar de psoríase, dactilite, formação óssea justa-articular (mãos ou pés), FR negativo e distrofia psoriásica ungueal. A sensibilidade e a especificidade dos critérios CASPAR são 99,7% e 99,1%, respectivamente (COSTA, 2015).

A avaliação laboratorial e os exames complementares são inespecíficos, podendo mostrar elevação de proteínas de fase aguda como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR) e alfa1-glicoproteína com hipergamaglobulinemia policlonal. Anemia, hipoalbuminemia, hiperuricemia leve e imunocomplexos circulantes podem estar presentes, com complemento sérico normal ou elevado. Anticorpos antinucleares estão presentes em até 10% dos casos, mas o fator reumatoide IgM é ausente. A análise do líquido sinovial revela padrão inflamatório (SCHAINBERG *et al.*, 2012).

O VHS e o PCR encontram-se aumentados, pois são exames que identificam presença de processos inflamatórios ou infecciosos no organismo, sendo o caso da AP. A hipergamaglobulinemia policlonal é o aumento de anticorpos no sangue, podendo ser detectada através da eletroforese, e indica uma resposta do organismo frente a um quadro de inflamação ou infecção, ou seja, é uma resposta inflamatória do sistema imunológico visando a proteção do organismo, o mesmo acontece com a presença de imunocomplexos circulantes positivos, indicando a interação antígeno-anticorpo, que também é um mecanismo de defesa do organismo.

Alguns pacientes tendem a desenvolver anemia devido a doença já ser crônica ou devido ao uso prolongado de anti-inflamatórios.

Os anticorpos antinucleares (ANA), presentes em até 10% dos casos, podem ser detectados através do exame de imunofluorescência indireta (IFI), em soro de pacientes com suspeita de doença auto-imune.

Um dos principais indicadores de AP é o fator reumatoide (FR) negativo, o qual é produzido em algumas doenças autoimunes. Ele representa um grupo de anticorpos com a habilidade de reagir com determinados epítomos de IgG. Sua classe pode variar de IgA, IgG ou IgM, sendo a IgM mais frequente no soro. A positividade do FR está intimamente relacionada com o desenvolvimento da artrite reumatoide (AR), porém, negativo para a

AP. Sendo este, um importante diferenciador das duas doenças.

Dentre os métodos existentes para a detecção do FR, o mais utilizado é o de aglutinação (PCR), sendo realizado através do sangue do paciente. O exame consiste em adicionar uma gota de sangue do indivíduo junto com uma gota do reagente específico, logo em seguida, homogeneizar e após 3 a 5 minutos observar se há a presença de aglutinação. Se houver a presença de grumos, indicará positividade para AR, assim excluindo a possibilidade de AP.

Além do diagnóstico laboratorial, os exames de imagem médicas (raios x) e ressonância magnética (RM) são indispensáveis, pois auxiliam na observação direta das articulações, possibilitando um melhor auxílio do diagnóstico. A RM pode servir como biomarcador da atividade da doença.

As alterações radiológicas que podem ser observadas são: aumento da osteólise, anquilose e calcificação nas áreas com entesite. Em pacientes com acometimento de interfalangeanas distais, as erosões podem determinar o aparecimento da lesão conhecida como pencil and cup. Os achados na coluna são os de sacroileíte e sindesmofitose. A sacroileíte pode ser unilateral, assim como a sindesmofitose (em geral de pequena monta); e em alguns casos há luxação atlantoaxial. Mesmo com a presença de todas essas alterações no raio X, até 60% dos pacientes com AP não apresentam alteração radiológica (MACHADO *et al.*, 2005).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A artrite psoriática é uma doença inflamatória crônica, de difícil diagnóstico, principalmente quando as manifestações na pele são sutis ou quando a artrite antecede o início das lesões epidérmicas. Possui uma larga variedade de manifestações clínicas, em diversas áreas do corpo, podendo afetar qualquer indivíduo. Se não diagnosticada precocemente, a pessoa afetada poderá apresentar perdas funcionais.

Ainda não existe um exame laboratorial específico para a AP, o que dificulta seu diagnóstico precoce. Os exames mais utilizados são o FR, que na maioria dos casos encontra-se negativo para AP, e o VHS, que estará aumentado, devido à presença de processo inflamatório.

Para chegar a um diagnóstico correto, o médico deve fazer uma ótima anamnese,

investigando a história clínica do paciente, juntamente com o exame físico, pois o diagnóstico é feito por exclusão.

## REFERÊNCIAS

- CARNEIRO, S. *ET AL.*. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica. **Revista Brasileira de Reumatologia**. V.53, n.3. maio/jun.2013.
- COSTA, C. Z. **TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL E VALIDAÇÃO DO INSTRUMENTO PSORIATIC ARTHRITIS SCREENING AND EVALUATION (PASE) PARA A LÍNGUA PORTUGUESA BRASILEIRA**. 2015. 67 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2015.
- DUARTE, A. A. PINTO, J. M. ARTRITE PSORIÁSICA E COMORBIDADES. CONSELHO BRASILEIRO DE PSORÍASE. 2009.
- MACHADO, A. P. B. *et al.*. Importância do raio X e exame físico no diagnóstico da artrite psoriática e sua prevalência no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC). **An Bras Dermatol**. 2005.
- MARQUES, C. D. L. *et al.*. Estudo comparativo de quatro critérios de classificação para artrite psoriásica. **Revista Brasileira de Reumatologia**. V.46, n.3. maio/jun.2006.
- MARTORANA, V. J. A saúde dos pés no idoso. In: GALLO, J. J. *et al.* (Org.). **Assistência ao idoso: aspectos clínicos do envelhecimento**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. p. 360- 367.
- MAZZOTI, A. J. A. GEWANDSZNAJDER, F. **O método nas Ciências Naturais e Sociais**: pesquisa quantitativa e qualitativa. São Paulo: Pioneira, 1998. p. 179-188.
- NARCISO, L. Manual Informativo para o doente com Artrite Psoriática. **Sociedade Portuguesa de Reumatologia**. 2013.
- RUIZ, D. G. AZEVEDO, M. N. L. SANTOS, O. L. R. Artrite psoriásica: entidade clínica distinta da psoríase?. **Revista Brasileira de Reumatologia**. V.52, n.4. jul/ago. 2012.
- SCHAINBERG, C. G. FAVARATO, M. H. S. RANZA, R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. **Revista Brasileira de Reumatologia**. V.52, n.1, jan/fev, 2012.



## INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: ASPECTOS LABORATORIAIS

Mariana Denk<sup>1</sup>  
Janaina. Angela Túrmina<sup>2</sup>

**RESUMO:** O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é a morte de um segmento do músculo cardíaco do coração por falta de irrigação sanguínea, que leva a um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio no miocárdio, é causado pela ruptura de uma placa de atheroma resultando assim na obstrução completa da artéria. As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil acometendo ambos os sexos, e o IAM é uma patologia muito comum de se ouvir falar no dia-a-dia, sendo que a maioria das mortes ocorrem nas primeiras horas de sintomatologia e 80% nas primeiras 24 horas. Este artigo tem como objetivo analisar qual o diagnóstico clínico laboratorial é mais específico e sensível para o diagnóstico do IAM, a partir de uma revisão da literatura

**Palavras-chave:** Diagnóstico laboratorial. IAM. Marcadores cardíacos.

**ABSTRACT:** Acute Myocardial Infarction (AMI) is the death of a segment of the heart muscle of the heart due to lack of blood supply, which leads to an imbalance between supply and demand of oxygen in the myocardium. It is caused by the rupture of an atheromatous plaque resulting in in complete obstruction of the artery. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in Brazil, affecting both sexes, and AMI is a very common pathology to hear everyday, with the majority of deaths occurring in the first hours of symptoms and 80%. within the first 24 hours. This article aims to analyze which clinical laboratory diagnosis is more specific and sensitive for the diagnosis of AMI, based on a literature review.

Keywords: Laboratory diagnosis. IAM Heart markers.

### INTRODUÇÃO

No Brasil, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte desde a década de 1960, representando uma porcentagem relevante de todas as hospitalizações no país. No ano de 2015 o infarto agudo do miocárdio (IAM) foi a principal causa de óbitos em todo o mundo, sendo responsável por 8,76 milhões de todas as mortes (PASSARINHO *et al.*, 2018).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que no ano de 2002 ocorreram 7,2 milhões de óbitos por doença arterial coronariana, estimativas apontam que no ano de 2020 esse número eleve-se para aproximadamente 40 milhões, permanecendo como a doença de maior mortalidade e incapacitação, trazendo consigo prejuízos e

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu.

<sup>2</sup> Coordenadora do Curso de Biomedicina das Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu- UNIGUAÇU. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste- UNICENTRO.

gastos públicos alarmantes (SIERVULI *et al.*, 2014).

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de mortalidade proporcional no Brasil, do grupo de doenças isquêmicas do coração, o componente principal da mortalidade cardiovascular nas cidades das Regiões Sul e Sudeste, destaca-se o IAM, um evento agudo que requer internação hospitalar, com diagnóstico clínico relativamente simples e preciso (SILVA; MACHADO, 2011).

O IAM é a morte de um segmento do músculo cardíaco por falta de irrigação sanguínea, no qual ocorre um desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio no miocárdio, causado pela ruptura de uma placa de ateroma ou trombo resultando na obstrução completa da artéria, outras causas são vaso espasmo de uma artéria coronária e demanda aumentada de oxigênio, levando a morte celular (SIERVULI *et al.*, 2014).

Nos pacientes vítimas de IAM, a maioria das mortes ocorre nas primeiras horas de manifestação, assim sendo 40% a 65% das mortes ocorrem nas primeiras horas e 80% nas primeiras 24 horas. Se inicia, através de uma conversão súbita e imprevisível da placa aterosclerótica estável em uma lesão ater trombótica potencialmente fatal com ruptura, erosão superficial, ulceração, fissuramento ou hemorragia profunda, em 90% dos casos o infarto ocorre na presença de doença aterosclerótica (SIERVULI *et al.*, 2014).

Os sintomas de IAM são extremamente variados de um caso para outro dificultando o diagnóstico, o principal sintoma apresentado pelo paciente é a dor precordial em aperto a esquerda, a dor também pode ser localizada na região subesternal e epigástrica. A dor geralmente é intensa, com queimação, sensação de aperto por mais de 30 minutos, e podendo apresentar outros sintomas como dispneia, pele fria e pegajosa e diaforética, náuseas, vômitos, presença de ruídos adventícios e fadiga (MARTINS *et al.*, 2016).

O IAM é a patologia que mais causa óbito e custos ao governo. Os maiores fatores de risco (FR) para o seu acometimento são dislipidemia, sedentarismo, tabagismo, estresse e histórico familiar, consumo de álcool, que podem ser divididos em dois grupos os FR modificáveis e não modificáveis (FILHO; VIANA, 2002).

Pesquisas apontam que na maioria dos casos o paciente possui três FR ao menos, mas dentre todos os FR o tabagismo aparece como o fator que mais desencadeia o IAM (PESARO; SERRANO; NICOLAU, 2004). Aproximadamente 50% dos IAM não fatais,

ocorrendo de forma silenciosa, particularmente nos pacientes diabéticos, obesos e hipertensos (FILHO; VIANA, 2002).

O diagnóstico do IAM baseado somente em critérios clínicos e alterações eletrocardiográficas pode ser difícil, sendo necessária também realização de exames laboratoriais, os quais se baseiam na determinação de macromoléculas intracelulares na circulação, especialmente proteínas e enzimas, que extravasam das células miocárdicas fatalmente lesadas através de uma membrana sarcolemal comprometida. As mais utilizadas e mais específicas são a mioglobina, as troponinas e a CK-MB (LOZOVY; PRIESNITZ; SILVA, 2008).

O objetivo do presente artigo é revisar os marcadores bioquímicos no diagnóstico do IAM.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um artigo de revisão sobre os aspectos laboratoriais do infarto agudo do miocárdio. Foram utilizados artigos do Scientific Electronic Library Online (SciELO) e artigos da Revista Brasileira de Cardiologia. Os fatores de inclusão foram artigos que tivessem relação direta com o IAM ou que abordassem algo sobre os biomarcadores principais abordados no artigo. Os princípios estabelecidos de exclusão foram os artigos que apresentavam dispersão do assunto do IAM e seus biomarcadores, artigos antecedentes ao ano 2000 e artigos que não se apresentassem de muita confiança.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

O IAM se inicia na maioria dos casos através de uma conversão súbita e imprevisível da placa aterosclerótica estável em uma lesão aterotrombótica, potencialmente fatal com ruptura, erosão superficial, ulceração e hemorragia profunda. Na maioria dos casos, a alteração da placa provoca a formação de trombos sobrepostos que ocluem completamente a artéria afetada. Em 90% dos casos ocorre na presença de doença aterosclerótica, e em 10% dos casos o infarto ocorre na ausência de doença coronariana típica (SIERVULI *et al.*, 2014).

A maior parte dos IAMs é causada por ruptura súbita e formação de trombo sobre placas vulneráveis ricas em lipídios e com capa fibrosa delgada. A dor é intensa, com queimação, sensação de aperto por mais de 30 minutos, e pode apresentar sintomas

como dispneia, pele fria e pegajosa, diaforese, náuseas, vômitos, presença de ruídos adventícios e fadiga (MARTINS *et al.*, 2016).

A alta incidência do IAM em nosso meio está muito relacionada ao fato de encontrarmos em nossa população um estilo de vida que propicia o desenvolvimento dos FR que comprovadamente contribuem para o aumento do número de indivíduos acometidos por esta patologia (FILHO; VIANA, 2002).

O diagnóstico de IAM se baseia na anamnese, no eletrocardiograma (ECG) que registra a atividade elétrica do coração e nos exames laboratoriais de mioglobina, troponinas, CK-MB e a enzima aspartato aminotransferase (não tão usada na atualidade) que dosam os biomarcadores cardíacos séricos de necrose (MARTINS *et al.*, 2016).

Tendo em vista que os sintomas são extremamente variados e que a elevação dos marcadores inicia-se cerca de seis horas após o início da dor. No exame físico o paciente apresenta-se ansioso e com agitação psicomotora em função do desconforto precordial, e a ausculta cardíaca pode revelar taquicardia (PESARO; SERRANO; NICOLAU, 2004).

O ECG é considerado padrão ouro para o diagnóstico não invasivo das arritmias e distúrbios de condução, além de ser muito importante nos quadros isquêmicos coronarianos. Sua sensibilidade e especificidade são maiores para o diagnóstico das arritmias e distúrbios de condução, do que para as alterações estruturais ou metabólicas (PINHO *et al.*, 2003).

Segundo a III Revisão das Diretrizes do Infarto Agudo do Miocárdio, o ECG deve ser realizado idealmente em menos de 10 minutos da apresentação à emergência, sendo o centro do processo decisório inicial em pacientes com suspeita de IAM (SIERVULI *et al.*, 2014).

O ECG em repouso pode se apresentar totalmente normal ou com alterações discretas nos períodos em que o paciente se mantém assintomático. No entanto, na vigência de dor precordial, as alterações eletrocardiográficas constituem elemento de diagnóstico fundamental para isquemia miocárdica (PINHO *et al.*, 2003).

As ondas características do traçado do ECG são a onda P que corresponde à despolarização atrial, o complexo QRS à despolarização ventricular e a onda T à repolarização dos ventrículos. A presença de onda Q (onda de necrose) alterada reflete a ocorrência de infarto do miocárdio pregresso ou expressa a evolução de um evento agudo



(SIERVULI *et al.*, 2014).

A inversão da polarização da onda T com características simétricas (isquemia subepicárdica) ou elevações da voltagem da mesma (isquemia subendocárdica) confirma o diagnóstico e localizam a região do ventrículo esquerdo onde o processo isquêmico está ocorrendo (PINHO *et al.*, 2003).

O infradesnivelamento do segmento ST (corrente de lesão subendocárdica) caracteriza sofrimento isquêmico do subendocárdio, enquanto o supra desnivelamento de ST (corrente de lesão subepicárdica) corresponde ao comprometimento de todas as camadas que constituem a parede ventricular (SIERVULI *et al.*, 2014).

A avaliação laboratorial baseia-se na determinação de macromoléculas intracelulares na circulação, que extravasam das células miocárdicas fatalmente lesadas através de uma membrana sarcolemal comprometida. Hoje já ocorre a avaliação de micro moléculas como as cadeias leves de miosina (proteína de contração muscular) (LOZOVOY; PRIESNITZ; SILVA, 2008).

A principal consequência bioquímica inicial do IAM consiste na cessação de glicólise aeróbica e conseqüentemente no estabelecimento da glicólise anaeróbica dentro de poucos segundos, acarretando uma produção inadequada de fosfatos de alta energia como ATP, e ao acúmulo de ácido láctico, resultando na diminuição do pH celular e alterações metabólicas importantes (LOZOVOY; PRIESNITZ; SILVA, 2008).

A mioglobina é uma proteína citoplasmática de baixo peso molecular presente nos músculos esqueléticos e cardíacos, e sua principal função é o fornecimento de oxigênio às mitocôndrias. Sua elevação ocorre 1-2 horas depois do início da isquemia, atingindo o seu máximo em torno de 6-9 horas e normalização entre 12 e 24 horas (MIRANDA; LIMA, 2011).

A mioglobina é um marcador precoce de necrose miocárdica, precedendo liberação de CK-MB, porém, não é específica para o músculo cardíaco e pode ser liberada em diversas condições, como dano muscular esquelético, distrofia muscular, insuficiência renal, uremia grave, choque, trauma e após cirurgias (SIERVULI *et al.*, 2014).

Devido à sua baixa especificidade a mioglobina é um marcador muito precoce em lesões dos miócitos, em concentrações normais apresenta-se em 0-72 ng/mL, podendo ser útil para excluir o diagnóstico de IAM nas primeiras horas após desconforto no peito

(antes de quatro horas do início da sintomatologia), principalmente em paciente com baixa probabilidade pré-teste de doença, com valor preditivo negativo entre 83 a 98% (MIRANDA; LIMA, 2011).

Por não ser um marcador cardioespecífico, sua principal vantagem parece ser a detecção do IAM nas primeiras horas de evolução. Entretanto, um valor alterado não determina o diagnóstico de IAM, necessitando de confirmação com outros marcadores. Por outro lado, pela elevada sensibilidade precoce, a mioglobina normal pode auxiliar a afastar o diagnóstico de IAM eleva-se em torno de 2 horas após o início dos sintomas do IAM, com pico entre 6 e 9 horas e normalização entre 12 e 24 horas (FILHO; VIANA, 2002).

Por seu elevado valor preditivo negativo (de 83% a 98%) é considerada excelente para excluir o diagnóstico de IAM. Esse valor preditivo negativo é importante somente em pacientes com alterações eletrocardiográficas que dificultem o diagnóstico de IAM (FILHO; VIANA, 2002).

As troponinas são proteínas do complexo de regulação miofibrilar que não estão presentes no músculo liso, se elevam entre 3 e 8 horas do início dos sintomas, com pico entre 36 e 72 horas e normalização entre 5 e 14 dias. Existem três subunidades: troponina T, troponina I e troponina C (SIERVULI *et al.*, 2014).

A troponina C é coexpressa nas fibras musculares esqueléticas de contração lenta e não é considerada um marcador específico cardíaco. Técnicas de imunoenaios com anticorpos monoclonais específicos para troponinas T cardíaca (TnTc) e troponina I cardíaca (TnIc) têm sido comparados com CK-MB massa, apesar das duas possuírem o mesmo poder de estratificação de risco, elas devem ser consideradas proteínas distintas (SIERVULI *et al.*, 2014).

Acredita-se que estes ensaios têm duas principais vantagens em relação à CK-MB: maior especificidade para lesão miocárdica e habilidade em detectar pequenas lesões miocárdicas, não detectáveis pela CK-MB. TnIc e TnTc são significativamente mais sensíveis que CK-MB massa (SIERVULI *et al.*, 2014).

A creatinoquinase MB (CK-MB é o marcador padrão utilizado para o diagnóstico de IAM, embora apresenta limitações, esta enzima se eleva em quatro a seis horas após o início dos sintomas, com pico em torno de 18 horas, e se normaliza dentro de 48 a 72

horas (FILHO; VIANA, 2002).

A CK-MB possui sensibilidade diagnóstica de 93 a 100% após 12 horas do início da sintomatologia, porém é pouco sensível para diagnóstico nas primeiras seis horas de evolução. Por isso se recomenda que seu uso seja feito de forma seriada, a cada 3-4 horas, e uma avaliação por pelo menos nove horas para confirmar ou afastar o diagnóstico de IAM em pacientes suspeitos (MIRANDA; LIMA, 2011).

A CK-MB deve ser mensurada por meio de imunoenensaio para dosagem da sua concentração no plasma sanguíneo (CK-MB massa) em vez da sua atividade. Diagnósticos retrospectivos de IAM demonstram que esse marcador apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 90%. Um dos seus pontos negativos é elevar-se após dano em tecidos não cardíacos, ocasionando resultados falso positivos, especialmente em músculos liso e esquelético (NICOLAU *et al.*, 2007).

A utilização de testes imunológicos que dosam a concentração proteica da CK-MB em nano gramas por mililitro (ng/ml) melhorou a sensibilidade e a especificidade desse exame, superando as outras técnicas de dosagem da CK-MB disponíveis, a CK-MB massa se eleva entre 3 e 6 horas após o início dos sintomas, com pico entre 16 e 24 horas e normalização entre 48 e 72 horas, apresenta sensibilidade diagnóstica de 50% três horas após o início dos sintomas e de 80% seis horas após sendo assim mais precisa que a CK-MB (SIERVULI *et al.*, 2014).

Enquanto na dosagem de CK-MB determina a atividade enzimática, o teste de CK-MB massa detecta sua concentração, independentemente de sua atividade, incluindo enzimas ativas e inativas, o que torna o teste de CK-MB massa mais sensível e confiável que os testes de CK-MB atividade (MIRANDA; LIMA, 2011).

Considerando-se as limitações em estabelecer um padrão ouro para o diagnóstico de IAM, estima-se que a CK-MB massa e as troponinas tenham desempenho diagnóstico semelhante nas primeiras 12 a 24 horas de evolução do infarto. É estimado que em torno de 30% a 40% dos pacientes com angina instável apresentem troponinas elevadas, mas são escassas as evidências histológicas para definir se estes pacientes tem necrose miocárdica (SANTOS *et al.*, 2011).

A CK-total é enzima reguladora da produção e uso do fosfato de alta energia nos tecidos contráteis, é composta de subunidades B (brain) e M (muscle) que se combinam

formando a CK-MM (muscular), CK-BB (cerebral) e CK-MB (miocárdica). A especificidade da CK-total é baixa para lesões do músculo cardíaco, diferente da CK-MB, que é encontrada predominantemente no músculo cardíaco (MIRANDA; LIMA, 2011).

Existe uma tendência em acreditar que indivíduos com troponinas elevadas e CK-MB normal sofram “microinfartos”. Há estudos prospectivos demonstrando que pacientes sem diagnóstico de infarto, mas com troponinas elevadas, têm risco maior de eventos cardiovasculares a curto e médio prazo. Embora as troponinas sejam um fator de prognóstico, elas não devem ser utilizadas isoladamente para definir um caso de IAM, sendo assim nenhum marcador bioquímico é perfeitamente acurado para determinar um dano miocárdico (SANTOS *et al.*, 2011).

Estudos demonstraram que a combinação de níveis elevados de triglicerídeos e reduzidos de HDL-colesterol é frequente em pacientes com IAM ou com predisposição genética. O perfil lipídico clássico do IAM se caracteriza por elevação dos triglicerídeos, elevação dos níveis de LDL-colesterol e redução do HDL-colesterol, condições que se somam aos demais componentes para determinar um risco de IAM elevado (POZZAN, 2004).

A elevação sérica da enzima aspartato aminotransferase (AST), antigamente denominada transaminase oxaloacética ou TGO, do soro torna-se elevada em algum momento após a ocorrência de um IAM em 90-95% dos casos. O nível sérico de AST eleva-se dentro de 12-48 horas após o infarto e depois retornam a níveis normais entre três a oito dias (LOZOVY; PRIESNITZ; SILVA, 2008).

Uma das principais desvantagens na determinação do nível de AST no diagnóstico do IMA é que ela não é específica e elevações falso-positivas desta enzima podem ocorrer especialmente na presença de problemas de origem hepática. Como o curso de elevação e queda desta enzima é intermediário seu auxílio no diagnóstico de IAM é pequeno, não sendo atualmente utilizada como exame de rotina (LOZOVY; PRIESNITZ; SILVA, 2008).

A proteína de ligação de ácidos graxos – cardíaca (H-FABP) é abundantemente encontrada no tecido do coração e faz parte da família de proteínas citosólicas cujo padrão de distribuição é relativamente específico nos tecidos, que se ligam e transportam ácidos graxos (FABPs) (MIRANDA; LIMA, 2011).



No IAM a H-FABP aparece no plasma duas horas depois da injúria e atinge o pico de concentração entre 4-6 horas, apresentando uma janela diagnóstica entre 20 minutos e 24 horas, o que viabiliza seu uso para diagnóstico precoce. Existem kits de testes rápido de H-FABP com parâmetros para diagnóstico de IAM definindo sua a concentração superior a 7 ng/mL (MIRANDA; LIMA, 2011).

Estudos demonstram que para a primeira e quarta horas após a lesão miocárdica a H-FABP possui sensibilidade igual à da CK-MB sendo de 97,6% e superior à da mioglobina. No entanto, existem algumas limitações na mensuração do H-FABP determinadas por: cirurgias, insuficiência renal e elevação das FABPs da musculatura esquelética, que possui estrutura similar à cardíaca, e podem superestimar os valores reais de H-FABP (MIRANDA; LIMA, 2011).

A associação entre os valores da H-FABP e troponina ajuda na estratificação de risco de IAM, os níveis de H-FABP acima de 5,8 mcg/L associam-se consideravelmente ao aumento do risco de morte proporcionalmente ao aumento da concentração de troponina (MIRANDA; LIMA, 2011).

## **CONCLUSÃO**

Conclui-se que há vários biomarcadores para o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio (IAM) desde os que abrangem um período mais precoce após a sintomatologia até o, porém nenhum dos marcadores bioquímicos é confirmatório do diagnóstico se dosado isoladamente. A CK-MB possui alta sensibilidade de 93 a 100% após 12 horas do início da sintomatologia, porém é muito pouco sensível nas primeiras seis horas. A mioglobina é um biomarcador muito precoce de lesão do miocárdio devido á apresentar baixa especificidade, não sendo um marcador muito confiável. A troponina é o marcador bioquímico mais específico se elevando entre 3 e 8 horas depois e pico entre 36 e 72 horas, normalizando entre 5 e 14 dias. A CK-MB massa em seus estudos demonstra sensibilidade de 97% e especificidade de 90%, apresentando desempenho diagnóstico semelhante à da troponina nas primeiras 12 a 24 horas. Porém seu ponto negativo é elevar-se após dano em tecidos não cardíacos, ocasionando resultados falso-positivos. Conclui-se então que há muitas limitações em estabelecer um padrão ouro para o diagnóstico de IAM, sendo o padrão mais correto a dosagem de todos os biomarcadores

mensurados, junto ao diagnóstico clínico.

## REFERÊNCIAS

FILHO, B. L.; VIANA, R. M. Infarto agudo do miocárdio. Rev. Brasileira de medicina, v.59, n.12, p. 129-132, 2002. Disponível em: <  
[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=2179](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2179)> Acesso em: 06 de novembro de 2018.

LOZOVYOY, M. A. B.; PRIESNITZ, J. C.; SILVA, S. A. Infarto Agudo do Miocárdio: aspectos clínicos e laboratoriais. Rev. Interbio, Dourados-MT, v.2 n.1, p.4-10, 2008. Disponível em:  
[http://www.unigran.br/interbio/paginas/ed\\_anteriores/vol2\\_num1/arquivos/artigo1.pdf](http://www.unigran.br/interbio/paginas/ed_anteriores/vol2_num1/arquivos/artigo1.pdf)> Acesso em: 05 de novembro de 2018.

MARTINS, S. M. et al.. Prevalência de fatores de risco em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Rev. Av Enferm, v. 34, n. 1, p. 30-38, 2016. Disponível em:  
<http://www.scielo.org.co/pdf/aven/v34n1/v34n1a04.pdf>> Acesso em: 08 de novembro de 2018.

MIRANDA, M. R.; LIMA, L. M. Marcadores bioquímicos do infarto agudo do miocárdio. Rev Med Minas Gerais, v.24, n.1, p.98-105, 2014. Disponível em: <  
<http://rmmg.org/artigo/detalhes/608>> Acesso em: 07 de novembro de 2018.

NICOLAU, J.C. et al. Guidelines for Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction of the Brazilian Society of Cardiology. Arq Bras Cardiol, v.89, n.4, p. 89-13, 2007. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/diretriz\\_SIMI.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/diretriz_SIMI.pdf) Acesso em: 01 de novembro de 2018.

PASSARINHO, R. S. et al. Sinais, sintomas e complicações do infarto agudo do miocárdio. Rev enferm UFPE on line, Recife, v.12, n.1, p.247-264, 2018. Disponível em: <  
<file:///C:/Users/Mariana%20Denk/Downloads/22664-78941-1-PB.pdf>> Acesso em: 03 de novembro de 2018.

PESARO, A. E. P.; SERRANO, C. V.; NICOLAU, J. C.; Infarto agudo do miocárdio miocárdio - síndrome síndrome coronariana coronariana aguda com supradesnível supradesnível do segmento st. Rev. Associação de Medicina Brasileira, v. 50, n.2, p.214-220, 2004. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/ramb/v50n2/20786.pdf>> Acesso em: 07 de novembro de 2018.

PINHO et al., Diretrizes de Interpretação de Eletrocardiograma de Repouso

POZZAN, R. Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular. Revista da SOCERJ. v.17,n.2, p.97-101, 2004. Disponível em: <  
[http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2004\\_02/a2004\\_v17\\_n02\\_art04.pdf](http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2004_02/a2004_v17_n02_art04.pdf)> Acesso em: 04 de novembro de 2018.

SANTOS, E. S. et al. Comparação entre troponina I cardíaca e CK-MB massa em síndrome coronariana aguda sem supra de ST. Arq. Bras. Cardiol. v.96 n.3 São

Paulo. 2011. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2011000300003](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000300003)>  
Acesso em: 27 de outubro de 2018.

SIERVULI, M. T. F. et al. Infarto do miocárdio: alterações morfológicas e breve abordagem da influência do exercício físico. Rev Bras Cardiol. v.27, n.5, p.349-355, 2014. Disponível em:

< <http://www.onlineijcs.org/english/sumario/27/pdf/v27n5a09.pdf>> Acesso em: 25 de outubro de 2018.

SILVA, L. K; ESCOSTEGUY, C. C; MACHADO, C.V. Metodologia para a estimativa de padrões de qualidade: o caso do infarto agudo do miocárdio. Disponível em: <  
[https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X1996000600008&script=sci\\_arttext&lng=en](https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0102-311X1996000600008&script=sci_arttext&lng=en)> Acesso em: 28 de outubro de 2018.

## DIAGNÓSTICO DE HEPATITE B: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Thayane Petkeiwircz<sup>1</sup>  
bio-thayanepetkeiwircz@uniguacu.edu.br  
Lidiane Aparecida Fernandes<sup>2</sup>  
prof\_lidianefernandes@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** As hepatites virais são patologias provocadas por diferentes agentes. Apresentam importância considerável para os órgãos de saúde. A hepatite B cursa de forma sintomática, assintomática e fulminante. As formas de infecção e contaminação incluem relações sexuais sem camisinha com uma pessoa infectada, da mãe infectada para o filho durante a gestação, o parto ou a amamentação, compartilhamento de material para uso de drogas, de higiene pessoal ou de confecção de tatuagem e colocação de piercings, e transfusão de sangue contaminado. O HBV é um vírus não envelopado, com estrutura e modo de replicação singular. Este contém DNA de filamento duplo e simples. Sua replicação ocorre por um intermediário de RNA. O presente artigo tem como objetivo revisar artigos científicos que caracterizem pontos cruciais em um diagnóstico de HBV, avaliar quais são os padrões de sorologias para diagnóstico, e discutir a metodologia mais eficaz se retratando de diagnóstico de HBV. Para a confecção do artigo, foram utilizadas bases de dados de artigos científicos como Google Acadêmico, SciELO, LILACS/Biblioteca Virtual em Saúde, livros para pesquisa, etc. O diagnóstico do HBV é abrangente uma vez que, temos duas formas de apresentação da patologia: aguda e crônica. Estes, são detectados tanto em técnicas sorológicas imunológicas como por técnicas moleculares. Também, são associados sintomas clínicos, exames de imagem e laudos bioquímicos para melhor precisão de um diagnóstico certo. Testes rápidos colorimétricos, disponíveis em redes de atenção básica, são empregados como forma de triagem para verificar presença do vírus na fase aguda da doença. Os testes mais adequados para diagnóstico de hepatite B são os marcadores sorológicos, uma vez que são marcadores de replicação viral, virulência, e transmissão.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hepatite B. Diagnóstico. Vírus. Marcadores. Sorologia.

**ABSTRACT:** Viral hepatitis are pathologies caused by different agents. They are of considerable importance to health agencies. Hepatitis B is symptomatic, asymptomatic, and fulminant. The forms of infection and contamination include unprotected sex with an infected person, from the infected mother to the child during pregnancy, childbirth or breastfeeding, sharing of material for drug use, personal hygiene or tattoo making and placement piercings, and contaminated blood transfusion. HBV is a non-enveloped virus with unique structure and replication mode. This contains double and single filament DNA. Its replication occurs by an RNA intermediate. This article aims to review scientific articles that characterize crucial points in a diagnosis of HBV, to evaluate the serology patterns for diagnosis, and to discuss the most effective methodology for portraying the diagnosis of HBV. For the preparation of the article, databases of scientific articles such as Google Scholar, SciELO, LILACS / Virtual Health Library, books for research, etc. were used. The

<sup>1</sup> Acadêmica de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu - Uniguauçu.

<sup>2</sup> Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário Campo Real. Especialista em Gestão de Saúde Pública e Coletiva pelo Centro Universitário Campo Real. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UNICENTRO. Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu – Uniguauçu.



diagnosis of HBV is comprehensive since we have two forms of presenting the pathology: acute and chronic. These are detected both in immunological serological techniques and in molecular techniques. Also, clinical symptoms, imaging exams and biochemical reports are associated to better accuracy of accurate diagnosis. Rapid colorimetric tests, available in basic care networks, are used as a screening method to verify the presence of the virus in the acute phase of the disease. The most suitable tests for diagnosis of hepatitis B are serological markers, since they are markers of viral replication, virulence, and transmission.

**KEYWORDS: Hepatitis B. Diagnosis; Virus; Markers; Serology.**

## INTRODUÇÃO

A hepatite B (HBV) é uma doença viral que cursa de forma assintomática ou sintomática (até formas fulminantes). Na forma aguda os sintomas vão desaparecendo paulatinamente. Algumas pessoas desenvolvem a forma crônica mantendo um processo inflamatório hepático por mais de seis meses. Isto acontece com 5-10% do portadores do HBV. Portadores de imunodeficiência congênita ou adquiridos adultos infectados e 90 a 95% dos recém-nascidos filhos de mãe portadora rida evoluem para a cronicidade com maior frequência (SESA PR, 2004).

Segundo o Ministério da Saúde, as formas de infecção e contaminação incluem relações sexuais sem camisinha com uma pessoa infectada, da mãe infectada para o filho durante a gestação, o parto ou a amamentação, compartilhamento de material para uso de drogas (seringas, agulhas, cachimbos), de higiene pessoal (lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, alicates de unha ou outros objetos que furam ou cortam) ou de confecção de tatuagem e colocação de piercings, e transfusão de sangue contaminado (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

O HBV é um vírus de DNA da família *Hepadnaviridae*, pertencendo ao gênero Hepadnavírus (vírus hepatotrópico de DNA). O vírion do HBV, denominada partícula Dane, revela uma estrutura interna ou “core” (AgHBc), e um invólucro externo (AgHBe), com um diâmetro de 42 nm (HENRIQUES; MARTINS, 2002). O HBV é um vírus não envelopado, com estrutura e modo de replicação singular. Este contém DNA de filamento duplo e simples. Sua replicação ocorre por um intermediário de RNA. O DNA genômico do vírion é sintetizado a partir do intermediário de RNA por uma DNA polimerase RNA-dependente que é codificado pelo vírion, relacionada com a transcriptase reversa dos retrovírus (PARSLOW *et al.*, 2004).

Segundo o Ministério da Saúde (2016), no período de 1999 a 2015, “foram

notificados 196.701 casos confirmados de HBV no Brasil; destes, a maioria está concentrada na região Sudeste (35,5%) e região Sul (31,4%). As taxas de detecção de HBV no Brasil e regiões vêm apresentando tendência de aumento desde o início da notificação compulsória, com destaque para a região Sul, que apresenta a maior taxa e maior velocidade de aumento dentre as regiões do país. Do total de casos notificados neste período, 54,1% são entre homens. A diferença entre o número de casos segundo sexo vem diminuindo ao longo dos anos. Em 1999, eram quase dois casos em homens para cada caso em mulheres; atualmente, são 1,2 casos em homens para cada caso em mulheres, sendo que a taxas de detecção entre homens e mulheres apresentam tendência de aumento no período de 1999 a 2015.

Segundo o Boletim Epidemiológico emitido em 2018, também pelo Ministério da Saúde, HBV é a segunda maior causa de óbito entre as hepatites virais. De 2000 a 2016, foram identificados 14.172 óbitos relacionados a esse agravo. Na comparação por sexos, o número de óbitos por HBV entre os homens foi superior ao de mulheres em todo o período. Entre os anos de 2000 e 2016, podem-se observar flutuações na razão de sexos, que variou de 21 a 32 óbitos entre homens para cada 10 óbitos entre mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A presente revisão tem como objetivo caracterizar pontos cruciais em um diagnóstico de HBV, avaliar quais são os padrões de sorologias para diagnóstico, e discutir a metodologia mais eficaz se retratando de diagnóstico de HBV.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo, se baseou em uma revisão literária, abordando as formas de diagnóstico em cada fase da infecção. Para Vianna (2001) *apud* UFRGS (2017), a revisão bibliográfica é a base que sustenta qualquer pesquisa científica. Para proporcionar o avanço em um campo do conhecimento é preciso primeiro conhecer o que já foi realizado por outros pesquisadores e quais são as fronteiras do conhecimento naquela.

Para a confecção do artigo, foram utilizadas bases de dados de artigos científicos como Google Acadêmico, SciELO, LILACS/Biblioteca Virtual em Saúde, livros para pesquisa, etc.

Como critério para dados de diagnóstico, foram utilizados artigos publicados entre 2006 e 2018 que relatassem sobre o diagnóstico do HBV. Excluiu-se artigos que fossem

abaixo do ano de 2006, e que não relatassem informações sobre HBV. Também, foram utilizados apenas artigos em português e inglês, outros idiomas foram excluídos.

Para a pesquisa foram usadas palavras base como: diagnóstico de hepatite B, HBV, Hepatite B, Sorologias HBV, Diagnosis Hepatitis B, Hepatitis B.

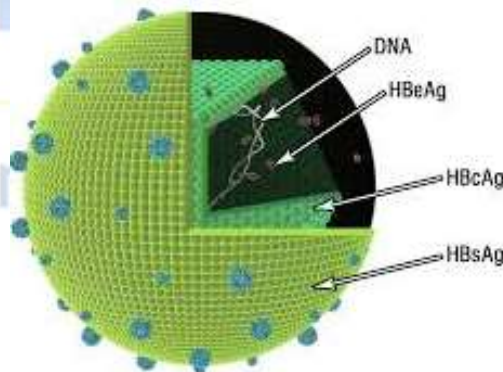
## REVISÃO DA LITERATURA

O diagnóstico do HBV é abrangente uma vez que, temos duas formas de apresentação da patologia: aguda e crônica. Estes, são detectados tanto em técnicas sorológicas imunológicas como por técnicas moleculares. Também, são associados sintomas clínicos, exames de imagem e laudos bioquímicos para melhor precisão de um diagnóstico certo. Testes rápidos colorimétricos, disponíveis em redes de atenção básica, são empregados como forma de triagem para verificar presença do vírus na fase aguda da doença.

## MARCADORES SOROLÓGICOS E MOLECULARES

Várias técnicas são empregadas no diagnóstico sorológico, contudo, as mais utilizadas atualmente são os ensaios imunoenzimáticos - ELISA e a quimiluminescência (SANTOS; ROCHA; FERREIRA. 2011). Estas determinam presença viral, replicação, cronicidade ou fase aguda da doença, vacinação eficaz, etc.

**Figura 3:** Vírus da Hepatite B



Fonte: Hepatites – Manual. Disponível em:  
<[https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22180/mod\\_resource/content/2/Hepatites%20-%20Manual%20Aula%201\\_SEM.pdf](https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22180/mod_resource/content/2/Hepatites%20-%20Manual%20Aula%201_SEM.pdf)>.

O primeiro marcador a aparecer é o DNA viral. A presença do DNA do HBV é o

indicador mais sensível de replicação viral. Este teste determina a quantidade de partículas virais (equivalente genômicos do HBV) em circulação. Níveis altos são encontrados em indivíduos com hepatite viral aguda, assim como nos portadores de hepatite crônica (GRANATO; ALBERTO, 2009). É detectável no estágio inicial da infecção (1 mês após a infecção pelo HBV) e aumenta até o nível de pico (mais de  $10^8$  cópias/mL) aproximadamente 3 meses após a exposição ao HBV e então diminui gradualmente na infecção crônica ou desaparece na recuperação da infecção pelo HBV (SONG; KIM, 2016).

O Antígeno de Superfície da Hepatite B ou Antígeno Austrália (HBsAg), pode ser detectado já entre a 1<sup>a</sup> e a 2<sup>a</sup> semana ou somente na 11<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> semana após a exposição ao vírus, a depender da sensibilidade do ensaio usado. A presença de HBsAg indica que o indivíduo pode transmitir o vírus e sua persistência é um marcador de hepatite crônica (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011 *apud* LEMOS, SCHINONI, 2011). Segundo LIANG (2009), “a maioria das pessoas permanece HBsAg-positiva por anos, se não por toda a vida, e tem algum grau de lesão hepática crônica (hepatite crônica) que pode levar a fibrose e cirrose significativas”.

Outro marcador que se associa ao HBsAg, é o Antígeno E do Vírus da Hepatite B (HBeAg) que, é utilizado para verificar a replicação e infectividade do HBV. Este é muito utilizado como marcador para resposta ao tratamento. Na fase aguda pode persistir por 10 semanas. O HBeAg geralmente é eliminado precocemente, no pico da doença clínica, enquanto o HBsAg e o HBV DNA geralmente persistem no soro durante a duração dos sintomas clínicos e são eliminados com a recuperação (LIANG, 2009). Em pacientes crônicos esse marcador é associado a um mau prognóstico, refletindo a persistência da infecção viral e maior taxa de transmissão (SANTOS; ROCHA; FERREIRA, 2011).

O Anticorpo para o Antígeno HBs (Anti-HBs) é o único meio de verificar a eficácia da vacinação contra o HBV. Este sendo reagente, tem significado clínico de imunidade contra o vírus (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011 *apud* SOUZA *et al.*, 2015).

O Anticorpo para o Antígeno HBe (Anti-HBe) é detectável em geral após o desaparecimento do HBeAg, sugerindo uma redução ou ausência da replicação do vírus HBV, ou estar perante uma infecção crônica por vírus mutante do pré-core (OLIVEIRA; *et al.*, 2012).



O Antígeno do core (HBcAg) é uma presença intracelular no hepatócito infectado e, portanto, não é identificado no soro (SONG; KIN. 2016). O Anticorpo Total - IgM+IgG para o Antígeno HBc (Anti-HBc) se desenvolve em todas as infecções pelo HBV. Na fase aguda os anticorpos IgM seguidos dos anticorpos IgG podem ser detectados. Os anticorpos IgM aparecem no início dos sintomas em até 30 dias após o HBsAg reagente, e em geral permanece detectável por seis meses, enquanto o IgG permanece detectável por anos ou por toda a vida; sua presença marca uma exposição ao HBV no presente ou no passado. O anti-HBc total é considerado um marcador de infecção pregressa do HBV (SANTOS; ROCHA; FERREIRA. 2011).

#### MARCADORES COMPLEMENTARES

É muito importante para o clínico, correlacionar os marcadores sorológicos e moleculares com os bioquímicos, uma vez que são usados em conjunto para definir tanto o grau de lesão hepática que o HBV causou, quanto a virulência, replicação e cronicidade.

Os marcadores bioquímicos mais utilizados na rotina laboratorial são as aminotransferases (AST e ALT) e gama-glutamilttransferase (GGT/ $\gamma$ -GT).

Segundo SANTOS, ROCHA e FERREIRA (2011):

As aminotransferases (AST e ALT) persistem como as enzimas que refletem a lesão celular ou necrose do hepatócito e estão elevadas durante alguma fase de todos os casos de hepatite viral. Na hepatite B permanecem elevadas por um período mais prolongado.

A  $\gamma$ -GT é a enzima mais relacionada aos fenômenos colestatícos, sejam eles intra e/ou extra-hepáticos. Em geral, há aumento nos níveis da  $\gamma$ -GT em icterícias obstrutivas, hepatopatias alcoólicas, hepatites tóxicomedicamentosas, tumores hepáticos. Ocorre elevação discreta nas hepatites virais, exceto nas formas colestatícas. Não deve ser solicitada de rotina no acompanhamento de casos agudos (FUNASA, 2009 *apud* SANTOS, ROCHA E FERREIRA 2011).

**Tabela 1:** Marcadores de Infecção Aguda e Crônica

MARCADOR	FASE AGUDA	FASE CRÔNICA
<b>DNA VIRAL</b>	Títulos altos, relacionado a alta infectividade e transmissão.	Diminui na fase crônica, ou desaparece conforme o recuperação.
<b>HBsAg</b>	Surge entre os 7 e os 20 dias antes da sintomatologia.	Persistência por mais de 6 meses define como cronicidade.
<b>HBeAg</b>	Na fase aguda, desaparece pouco depois do início da sintomatologia.	Persistência da infecção viral e maior taxa de transmissão.
<b>HBcAg (presente no tecido hepático)</b>	Está presente quer na fase aguda da doença quer na fase crônica.	
<b>Anti-HBs</b>	Surge no soro 1 a 3 meses após a vacinação ou na fase de resolução da infecção aguda.	
<b>Anti-HBe</b>	Surge pouco tempo após a perda do HBeAg e indica redução da infectiosidade.	Podemos estar frente uma infecção crônica por um vírus "mutante do pré-core"
<b>Anti-HBc IgM</b>	É o marcador que permite diagnosticar uma infecção aguda.	Na hepatite crônica pode estar presente em títulos mais baixos.
<b>Anti-HBc IgG</b>	Presente na infecção aguda.	Infecção crônica ou resolvida.
<b>Anti-HBc total</b>	Quando aparece em conjunto com o Ac Anti-HBs significa infecção passada, com imunidade. Isoladamente não indica imunidade	

Fonte: A autora. 2018.

## DISCUSSÃO

SANTOS, ROCHA e FERREIRA (2011) levantam aspectos gerais sobre o HBV com relevância para os aspectos clínicos e as formas de diagnóstico sorológicas, moleculares e bioquímicas. Os níveis das aminotransferases se elevam duas semanas antes do começo dos sintomas. Na hepatite B permanece elevada por longo período, com valores entre 20 a 50 vezes maiores. O ALT será o melhor marcador em relação ao AST. Gama glutamiltransferase e fosfatase alcalina não devem ser solicitadas em formas agudas. Já o hemograma apresenta leucopenia e linfocitose, sem alterações significativas na série vermelha.

No trabalho de SONG e KIN (2016), relatam que os marcadores sorológicos permitem identificar pacientes com infecção pelo HBV. O HBsAg é a marca sorológica da infecção pelo HBV por aparecer em poucas semanas com níveis mais altos e indicar uma infecção crônica na persistência. O anti-HBs é a imunidade adquirida por meio de vacina.

Ainda, relatam sobre o uso do HBeAg e anti-HBe, que vem sendo substituído pelo ensaio HBV DNA/DNA viral, já que revela com mais precisão a atividade de replicação do vírus, relacionando com a progressão da doença.

GRANATO e ALBERTO (2008) relatam que qualquer paciente apresentando marcadores de replicação viral é candidato a tratamento. É o indicador mais sensível. Níveis altos são encontrados em indivíduos com hepatite viral aguda e crônica. Para eles, o método de PCR em tempo real para detecção garante excelência em resultados, quantificando cargas virais.

LEMOS e SCHINONI (2011) relatam os achados junto as fases da hepatite B. Na fase intolerante é comum a positividade do HBsAg e HBeAg, níveis altos de carga viral, aminotransferases normais ou elevadas, atividade necroinflamatória leve. Na fase imunoativa ocorre inflamação de efeito citopático. Na fase não replicativa, há presença de HBsAg, anti-HBe, diminuição ou indetecção do DNA viral, aminotrasnferases normais, mínima lesão hepática.

LIANG (2009) diz que o HBsAg se correlaciona com o nível de replicação e infectividade do vírus. Após desaparecerem marcadores virais, ALT e AST começam subir e apresentar icterícia. Geralmente, o HBeAg aparece antes do início da doença clínica, sendo então o anticorpo inicial com o IgM que declina e surgindo então o IgG. Entre 10 a 15 % dos pacientes que se recuperam não desenvolvem anti-HBs detectáveis e tem anti-HBc sozinho como marcador de infecção prévia, sendo assim, para o autor, o anti-HBc é o meio mais eficiente de verificar uma infecção anterior pelo vírus.

SOUZA *et al.* (2015) relatou a efetividade da vacina contra a hepatite B e os níveis de anti-HBs entre os trabalhadores de saúde, para avaliar a prevalência da mesma. A imunização pelas três doses é a forma de prevenção da doença. Para trabalhadores da saúde, é recomendado além da vacinação, 30 dias após, realizar sorologia anti-HBs para verificar soroconversão e proteção segura. O trabalho também apresentou a adesão das três doses da vacina.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A hepatite B está associada a inflamação do fígado cuja etiologia é o contato com secreções contaminadas com partículas do vírus. Distingue-se em forma aguda e crônica, cada uma com apresentação da clínica e resultado de exames diferentes.

Levando em consideração as informações coletadas, pode-se concluir que as melhores formas de diagnóstico são o HBsAg, HBeAg e HBcAg. Após o estudo, verificou-se a eficiência da sorologia em conjunto com a biologia molecular para detecção da carga viral, e também dos marcadores de função hepática.

Deve-se levar em conta que o diagnóstico de um único marcador não pode ser levado em conta, já que isoladamente pode apresentar resultados diferenciados. Para o clínico, é importante avaliar o tecido hepático em biópsia, com o resultado da sorologia e bioquímica pois as alterações relatadas no laudo são peça-chave de diagnóstico de hepatite B.

Por fim, este estudo ajudou a compreender melhor a virologia, sintomas, contaminação e diagnóstico da hepatite B.

## REFERÊNCIAS

GRANATO, Celso; ALBERTO, Fernando Lopes. Aplicação clínica da PCR quantitativa para vírus da hepatite B. 2009. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/artigos/Pages/aplicacao-clinica-do-pcr-quantitativo-para-virus-da-hepatite-b.aspx>>. Acesso em 11 de nov de 2018.

HENRIQUES, Lara; MARTINS, Rute. Hepatite B. 2002. Curso de Biologia, Universidade de Évora. Disponível em: <[http://home.uevora.pt/~sinogas/TRABALHOS/2001/Imuno01\\_Hepatite%20B.htm](http://home.uevora.pt/~sinogas/TRABALHOS/2001/Imuno01_Hepatite%20B.htm)>. Acesso em 04 de nov de 2018.

LEMOS, Taís Gardenia Santos; SCHINONI, Maria Isabel. Aspectos gerais da hepatite B. 2011. Disponível em: <<https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/5899>>. Acesso em 12 de nov de 2018.

LIANG, TJ. Hepatitis B: the vírus and disease. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399811>>. Acesso em 13 de nov de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hepatites Virais, 2007. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. O que são hepatites virais. Departamento de Vigilância, Prevenção das IST, do HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2015. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-sao-hepatites-virais>>. Acesso em 21 de out de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico: hepatites virais. 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/05/Boletim-Hepatites-2018.pdf>>. Acesso em 04 de novembro de 2018.

PARSLOW, Tristan G. *et al.*. Imunologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.



PEAKMAN, Mark; VERGANI, Diego. *Imunologia: básica e clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

SANTOS, Luciana Vinhal dos; ROCHA, Roberta D. Rodrigues; FERREIRA, Mônica de F. Ribeiro. *Hepatite B: aspectos gerais*. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia na área de Análises Clínicas. 2011. Disponível em: <<http://blog.newtonpaiva.br/pos/wp-content/uploads/2013/04/PDF-E6-FARM29.pdf>>. Acesso em 11 de nov de 2018.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ. *Hepatite B: aspectos clínicos e epidemiológicos*. 2004. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=518>>. Acesso em 21 de out de 2018.

SONG, Jeong Eun; KIM, Do Young. *Diagnosis of hepatites B*. 2016. Disponível em: <<http://atm.amegroups.com/article/view/11691/html>>. Acesso em 12 de nov de 2018.

SOUZA, Fernanda de Oliveira; *et al.*. *Vacinação contra hepatite B e Anti-HBS entre trabalhadores da saúde*. 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cadsc/v23n2/1414-462X-cadsc-23-2-172.pdf>>. Acesso em 12 de nov de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. *Como fazer uma revisão bibliográfica*. 2017. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/blogdabc/como-fazer-uma-revisao-bibliografica-2/>>. Acesso em 13 de nov de 2018.

## ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E SINERGISMO ANTIMICROBIANO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cymbopogon Citratus* (DC) STAPP.

Gustavo Banaszkeski<sup>1</sup>  
gustavo.banaszkeski@gmail.com  
Ma. Janaína Ângela Túrmina<sup>2</sup>  
prof\_janaina@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** O uso de plantas medicinais é uma das práticas mais antigas da humanidade e continua sendo um recurso terapêutico muito utilizado atualmente, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil. A invenção do antibiótico revolucionou a medicina e o mundo, eliminando a ameaça que as infecções significavam, entretanto, o uso inadequado desta valiosa ferramenta causou a ascensão de bactérias multirresistentes, que põem em risco a eficácia dos antibióticos, criando uma necessidade por novas substâncias antimicrobianas ou que aumentem a eficácia das atuais. Plantas como *Cymbopogon citratus* vêm sendo utilizadas durante muito tempo para o tratamento de uma grande variedade de males, incluindo infecções. Testar cientificamente o conhecimento empírico da medicina popular não é apenas interessante por poder abrir caminho para novos tratamentos, mas também por que o uso de produtos naturais muitas vezes é feito simultaneamente ao do tratamento medicamentoso. O objetivo desta pesquisa foi avaliar se o óleo essencial da planta *C. citratus* e antibióticos possuem efeito sinérgico entre si. O óleo essencial foi extraído por hidrodestilação de folhas secas da planta adquiridas comercialmente. Para avaliar a atividade antimicrobiana e para a avaliação do sinergismo foi utilizado a metodologia por disco-difusão ou Kirby-Bauer. Para a determinação da CIM foi utilizado a metodologia de macrodiluição em tubo. Não foi encontrado nenhuma atividade antimicrobiana contra *Pseudomonas aeruginosa*. Houve formação de halos de inibição contra *Escherichia coli* de 6 e 8mm, para as concentrações de 250 e 500mg/mL do óleo. Contra *Staphylococcus aureus*, formaram-se halos de 5,7mm, 11,7mm e 20mm para as concentrações de 50, 250, e 500mg/mL, respectivamente. A CIM do óleo contra *S. aureus* foi determinada como sendo 1,68mg/mL. No teste de sinergismo a concentração de 500mg/mL apresentou sinergismo com o antibiótico cefepime, e as de 250mg/mL e 500mg/mL apresentaram antagonismo com o antibiótico gentamicina. Os resultados mostram a capacidade do óleo essencial do *Cymbopogon citratus* de interferir na ação dos antibióticos, seja positivamente ou negativamente, tornando importante o conhecimento desses efeitos para que tratamentos com esses antimicrobianos sejam os mais eficientes possíveis.

**PALAVRAS-CHAVE:** Atividade Antimicrobiana. *Cymbopogon citratus*. Plantas Medicinais. Sinergismo. Antibióticos

**ABSTRACT:** The use of medicinal plants one of the oldest practices in humankind's history and it continues being widely used as a therapeutic resource, especially in developing countries like Brazil. The invention of the antibiotic revolutionized medicine and the world, eliminating the threat that infections meant, however, the inappropriate use of this important tool provoked the rise of multiresistant bacteria, that puts in danger the

---

<sup>1</sup> Acadêmico do 8º Período do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu.

<sup>2</sup> Coordenadora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu. Mestre em Ciências Farmacêuticas.

antibiotics efficacy, making necessary new antimicrobial substances, or substances that enhances the antibiotics. Plants like *Cymbopogon citratus* were used for a long time to treat a great variety of illnesses, including infections. Testing scientifically popular medicine's empirical knowledge, is not only an interesting way of searching new treatments, but also because natural products use is often made simultaneously with the drug treatment. The objective of this study was to evaluate if the *C. citratus* essential oil and antibiotics have synergetic effects between themselves. The essential oil was extracted using hydrodistillation from dried leaves commercially bought. To evaluate the antimicrobial activity and to evaluate the synergism it was used the Kirby-Bauer or disc-diffusion methodology. To determinate the MIC it was used the broth macrodilution method. It wasn't found any antimicrobial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. 6mm and 8mm inhibition halos formed, using the 250 and 500mg/mL concentration of the oil in the test against *Escherichia coli*. 5,7mm, 11,7mm and 20mm halos formed in the test for the 50mg/mL, 250 mg/mL and 500mg/mL, respectively, in the test against *Staphylococcus aureus*. The oil's MIC against *S. aureus* was determined as being 1,68mg/mL. In the synergism test, the 500mg/mL concentration showed synergism with the antibiotic cefepime, and the 250mg/mL and 500mg/mL showed antagonism with the antibiotic gentamicin. The results show the capacity that *Cymbopogon citratus* essential oil has to interfere in antibiotics action, be it positively or negatively, making the knowledge of this effect important, so treatment with those antibiotics are the most efficient possible.

**KEYWORDS:** Antimicrobial Activity. *Cymbopogon citratus*. Medicinal Plants. Synergism. Antibiotics.

## INTRODUÇÃO

O uso de plantas para fins de tratamento e cura de doenças é uma das práticas mais antigas e comuns na história da humanidade (BRAGA, 2011) e continua sendo feita atualmente, principalmente pela população de países em desenvolvimento, como o Brasil, devido a aquisição fácil e uso tradicional das plantas medicinais (VEIGA JR; PINTO; MACIEL, 2005). Apesar de haver grande valor no conhecimento popular sobre plantas medicinais e seus derivados, esse tipo de conhecimento é muito limitado pelas experiências pessoais de indivíduos na sua vida cotidiana, não possuindo a sistematização coerente presente no conhecimento científico (BUNGE, 1978 *apud* MARCONI; LAKATOS, 2003).

Durante a revolução técnico-científica, avanços na área das ciências da saúde permitiram que novos recursos terapêuticos surgissem, o que fez com que diminuísse a popularidade das plantas medicinais (BADKE, 2008). Um desses avanços, a invenção dos antibióticos foi uma verdadeira revolução da medicina moderna, sua eficácia e praticidade na prevenção e tratamento de infecções bacterianas significou a libertação da humanidade da complicação que as infecções impunham no tratamento de outras

enfermidades, o que permitiu o desenvolvimento de métodos avançados de tratamento como cirurgias invasivas, que por si abriram caminho para os transplantes de órgãos, córneas, e substituições radicais por próteses (FAIR; TOR, 2014; VENTOLA, 2015; BROWN; WRIGHT, 2016). Se chegar a existir uma era em que a resistências a antibióticos é algo comum entre os microrganismos, então não apenas os benefícios diretos do uso desses medicamentos estão em perigo, mas todos os benefícios construídos sobre ele (BROWN; WRIGHT, 2016).

Em 2017 um relatório da organização mundial da saúde alertou para a falta de antibióticos em desenvolvimento, e que a maioria dos que se encontram nessa fase são apenas modificações de antibióticos já existentes (OMS, 2017).

Dessa maneira, a pesquisa por novos antibióticos e de novas formas de potencializar a eficiência destes continua sendo um dos procedimentos chave para combater essa crise (CDC, 2013). Uma área de pesquisa explorada já a algum tempo e que continua sendo explorada em busca por substâncias com capacidade antimicrobiana é a de plantas medicinais (DUARTE, 2006; SERAFIN *et al.*, 2007; SILVA *et al.*, 2009; ARAÚJO; VIEIRA, 2010).

Uma planta que é utilizada a muito tempo com uma variada gama de ações, dentre elas anti-hipertensiva, diurética, calmante, analgésica e antimicrobiana é a *Cymbopogon citratus* (PEREIRA; PAULA, 2018), ou como é conhecida popularmente, capim-limão. É uma planta herbácea aromática da família *Poaceae* (*Gramineae*), que cresce de maneira cespitosa, formando uma touceira compacta. Suas folhas são longas, com 60 a 100 cm de comprimento e 0,5 a 1,5 cm de largura, glabras, moles, com bainhas fechadas na base, apresentam cerdas na superfície e nas bordas que as tornam ásperas e cortantes ao tato. Possui rizoma curto semissubterrâneo. Raramente floresce, e quando o faz produz flores estéreis (SOARES, 2010; EPAGRI, 2004 *apud* BIASI; DESCHAMPS, 2009). O chá de capim-limão é muito utilizado em quase todos os continentes (DUBEY *et al.*, 1997 *apud* GOMES; NEGRELLE, 2003).

Uma das vantagens dos vegetais, que os fazem interessantes para esse tipo de pesquisa é a sua capacidade quase ilimitada de sintetizar metabólitos secundários, que muitas vezes possuem função de proteção contra predadores, insetos e microrganismos (SCHULTES, 1978 *apud* GONÇALVES; FILHO; MENEZES, 2011). Os óleos essenciais são metabólitos secundários encontrados principalmente em plantas aromáticas de



regiões quentes como a tropical e a mediterrânea, são compostos complexos e voláteis (MACHADO; FERNANDES JR, 2011), constituídos quimicamente por uma grande variedade de componentes (SIMÕES *et al.*, 2003 *apud* LUPE, 2007) Muitas vezes o efeito obtido por um óleo essencial não é causado por apenas um de seus componentes, mas pela sinergia entre vários deles (AZAMBUJA, 2011).

Quando associados com antibióticos, plantas medicinais ou seus subprodutos, como os óleos essenciais, podem ter efeito sinérgico, intensificando o efeito antimicrobiano, ou antagonizador, diminuindo-o, ou ainda neutro, não interferindo na ação do antibiótico (NASCIMENTO *et al.*, 2000). Como o uso popular dessas plantas é muitas vezes feito simultaneamente ao de medicamentos (AMORIM, 1999 *apud* OLIVEIRA *et al.*, 2006) é interessante a obtenção de informações sobre as interações que essas plantas e seus subprodutos possuem com medicamentos como antibióticos, que são tão críticos para a sociedade moderna.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o sinergismo dos antibióticos cefepime e gentamicina com o óleo essencial de *Cymbopogon citratus*.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

A pesquisa foi conduzida nos laboratórios das Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu (Uniguaçu).

O material vegetal seco da planta *C. citratus* foi obtido comercialmente. As cepas utilizadas foram *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) disponibilizadas pela Uniguaçu.

O óleo essencial foi extraído utilizando o método de hidrodestilação com o aparelho de Clevenger. O material vegetal foi deixado em contato com a água por 30 min antes do início da extração. Cada sessão de extração utilizou 120g de material vegetal e 1400mL de água, por 1 hora e meia. Após extraído o óleo foi armazenado em frascos de vidro âmbar a 5°C.

Para os testes de atividade antimicrobiana e de sinergismo foi utilizado o teste de difusão em disco, também conhecido como Kirby-Bauer. Nos casos em que foi identificada atividade antimicrobiana, foi feita a avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) utilizando o método de macrodiluição em caldo.

O óleo essencial foi dissolvido em Tween 80 3,8% para os testes em Kirby-Bauer e

em DMSO 10% para o teste de CIM. Os diferentes diluentes escolhidos devem-se a turvação do meio causado pelo Tween 80 3,8% nos ensaios de macrodiluição, tornando necessário o uso do DMSO.

Os testes de atividade antimicrobiana foram feitos em ágar Mueller Hinton, utilizando discos de papel estéreis embebidos com 10 $\mu$ L de óleo essencial nas concentrações de 50mg/mL, 250mg/mL e 500mg/mL. Discos dos antibióticos cefepime 30mg e gentamicina 10mg e um disco embebido com 10 $\mu$ L de Tween 80 3,8% foram usados como controles positivos e negativo, respectivamente. Os discos foram aplicados na superfície do meio de cultura inoculado com o microrganismo a ser testado. As placas preparadas foram então incubadas na estufa microbiológica (35<sup>o</sup>-37<sup>o</sup>C) até que ocorresse o desenvolvimento visível do microrganismo.

Para o teste de macrodiluição em tubos foram utilizados tubos com 4mL de caldo BHI (Brain Heart Infusion) onde foram adicionados 100 $\mu$ L das concentrações de 50 mg/mL, 67,5 mg/mL, 125 mg/mL, 250 mg/mL e 500mg/mL, de maneira que a concentração final dos tubos foram de 1,25mg/mL, 1,68 mg/mL, 3,125 mg/mL, 6,25mg/mL e 12,5mg/mL. Além de um tubo onde foi adicionado apenas DMSO 10% para controle negativo e um com antibiótico cefepime para controle positivo no teste. Os tubos eram então incubados a 35<sup>o</sup>-37<sup>o</sup>C. Após a incubação os tubos foram analisados em busca de turbidez no líquido que representa o crescimento bacteriano.

O teste de sinergismo também utilizou o método Kirby-Bauer, nesse caso as placas inoculadas receberam 4 discos de cefepime 30mg e 4 discos de gentamicina 10mg. Em cada grupo um dos discos serviu como controle e recebeu 10 $\mu$ L de Tween 80 3,8%, os outros 3 discos receberam uma concentração de óleo essencial diferente. Os resultados das diferentes combinações foram comparados com o do disco controle da placa de sinergismo e o disco controle da placa de atividade antimicrobiana, onde houve adição nenhuma.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método de extração teve um rendimento de 0,29%. O óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (OEC) apresentou-se límpido de cor amarela, com odor similar ao da planta, mas concentrado e misturado a um fraco odor de limão. A densidade medida do óleo foi de 740 mg/mL.

O rendimento obtido está de acordo com o relatado por Lima *et al.* (2016) que conduziram um experimento testando a eficiência da extração baseado no horário da colheita da planta, com os rendimentos variando entre 0,26 a 0,34%. A densidade obtida pelos autores, no entanto foi maior com uma variação entre 890mg/mL a 1118mg/mL.

Tadtong, Watthanachaiyingcharoen e Kamkaen (2014) e Santos *et al.*, (2014) relataram a obtenção de um óleo amarelo claro, com rendimento de 0,24% e 0,44%, respectivamente, enquanto Lucena *et al.* (2015) obtiveram um rendimento de 0,49%. Todos utilizaram o método de hidrodestilação com aparelho de Clevenger, mas Lucena *et al.* (2015) fizeram tratamento com sulfato de sódio anidro e filtração da mistura água/óleo. Segundo Biasi e Deschamps (2009) as folhas de *C. citratus* possuem entre 0,4 a 0,6% de óleo essencial

Os resultados dos testes de atividade antimicrobiana foram resumidos na Tabela 1.

**Tabela 1 – Resultados dos testes de Kirby-bauer**

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
OEC 50mg/mL	0	0	5,7mm
OEC 250mg/mL	0	6,3mm	11,7mm
OEC 500mg/mL	0	8,3mm	20mm

Fonte: O Autor, 2018.

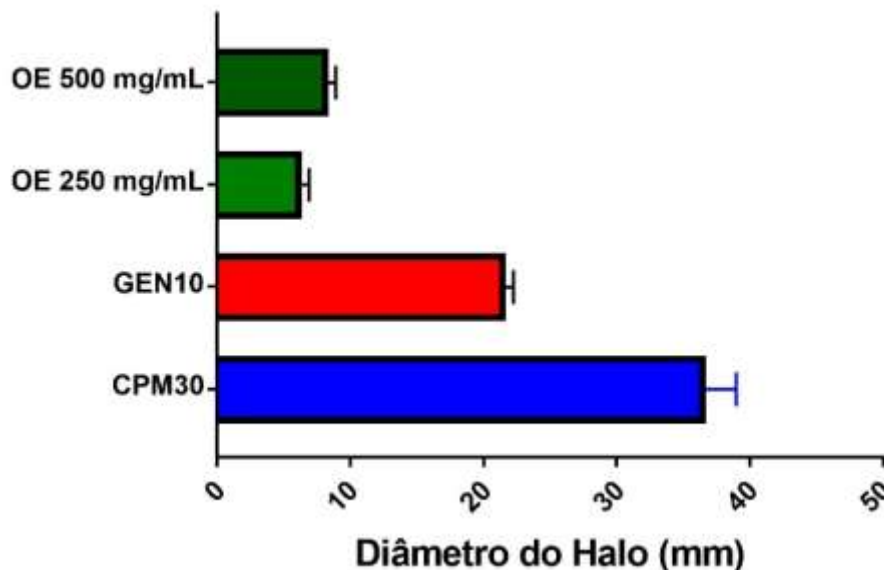
Nos testes com a cepa bacteriana *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, os discos com o óleo essencial não produziram nenhum halo visível em todas as concentrações utilizadas, demonstrando assim ausência de atividade antimicrobiana contra essa cepa. Esse resultado não está de acordo com o relatado pela pesquisa de Prabuseenivasan, Jayakumar e Ignacimuthu (2006) que relataram a presença de atividade antimicrobiana do óleo essencial pela formação de halos de 23,4mm, 19,6mm e 9,1mm, com as concentrações de 100%, 50% e 10%, respectivamente. Os autores não relataram a densidade do óleo obtida, dificultando uma comparação direta, mas a mera formação dos halos já confirma o desacordo entre os resultados. É importante notar que o óleo obtido pelos autores tem origem comercial e foi extraído por uma companhia especializada.

Nos testes com a cepa bacteriana *Escherichia coli* ATCC 25922, a concentração de 50 mg/mL não produziu halo, mas as concentrações de 250 e 500 mg/mL produziram pequenos halos de inibição em médias de 6 e 8 mm, respectivamente. Esse resultado não está de acordo com os trabalhos de Almeida (2016) e de Prabuseenivasan, Jayakumar e Ignacimuthu (2006) que relataram a ausência de halos de inibição contra essa cepa.

Bertini *et al.* (2005), no entanto relatou a formação de um halo de 12mm utilizando 10 $\mu$ L e 15mm com 20 $\mu$ L do óleo. Naik *et al.*, 2010 relatou halos de 8,33mm a 22,33mm, com concentrações de 5 a 30%. No entanto, nenhum desses autores relatou a densidade obtida do óleo tornando difícil a comparação direta de resultados. Lima *et al.* (2016) obtiveram halos de 7 a 8 mm com concentrações de 890mg/mL e 1118mg/mL.

O Gráfico 1, mostra uma comparação quantitativa dos halos produzidos pelo óleo essencial e os produzidos pelos antibióticos. Deixando claro a grande diferença na potência das substâncias.

**Gráfico 1 – Resultados do Kirby Bauer da *Escherichia coli***

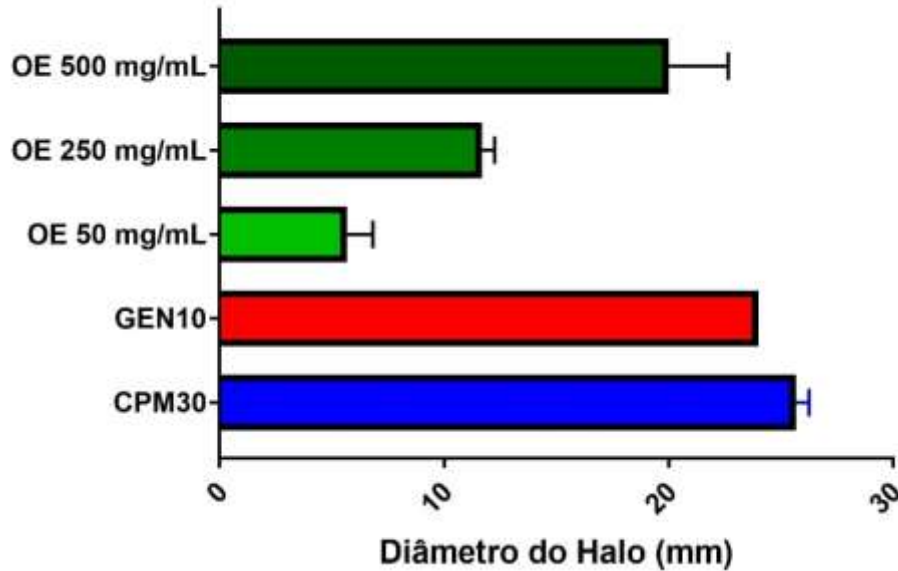


Média $\pm$ DSP. OE: Óleo Essencial. GEN10: Gentamicina 10mg. CPM30: Cefepime 30mg.  
Fonte: O Autor, 2018.

Nos testes com a cepa *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, todas as concentrações de óleo essencial apresentaram halos de inibição, apresentando resultados crescentes diretamente proporcionais a concentração do óleo essencial. O Gráfico 2 mostra a comparação quantitativa dos halos.



**Gráfico 2** – Halos produzidos no Kirby-Bauer com *Staphylococcus aureus*



Média±DSP. OE: Óleo Essencial. GEN10: Gentamicina 10mg. CPM30: Cefepime 30mg

Fonte: O Autor, 2018.

Os halos exibidos são maiores que os relatados por Almeida (2016) e Prabuseenivasan, Jayakumar e Ignacimuthu (2006), que também relataram a atividade antimicrobiana do óleo contra *S. aureus*, com a primeira pesquisa relatando halos maiores ou iguais a 15mm e o segundo relata halos de 11,4mm e 8,9mm para as concentrações de 100% e 50%, nenhum dos dois trabalhos relatou a densidade do óleo, tornando difícil a comparação direta entre resultados. Almeida (2016) relatou também que os halos de inibição obtidos tiveram o mesmo valor independente da concentração do óleo, diferente do que aconteceu no presente trabalho.

Lima *et al.* (2016) obtiveram halos de 7 a 9mm com concentrações de 890mg/mL a 1118mg/mL. Enquanto Bertini *et al.* 2005 obteve halos de 16,5mm e Naik *et al.* (2010) obtiveram resultados que variavam de 14,33mm a 29,66mm, para concentrações de 5 a 30%, com o tamanho dos halos sendo diretamente proporcionais a concentração do óleo essencial, o que corrobora o padrão relatado no presente trabalho.

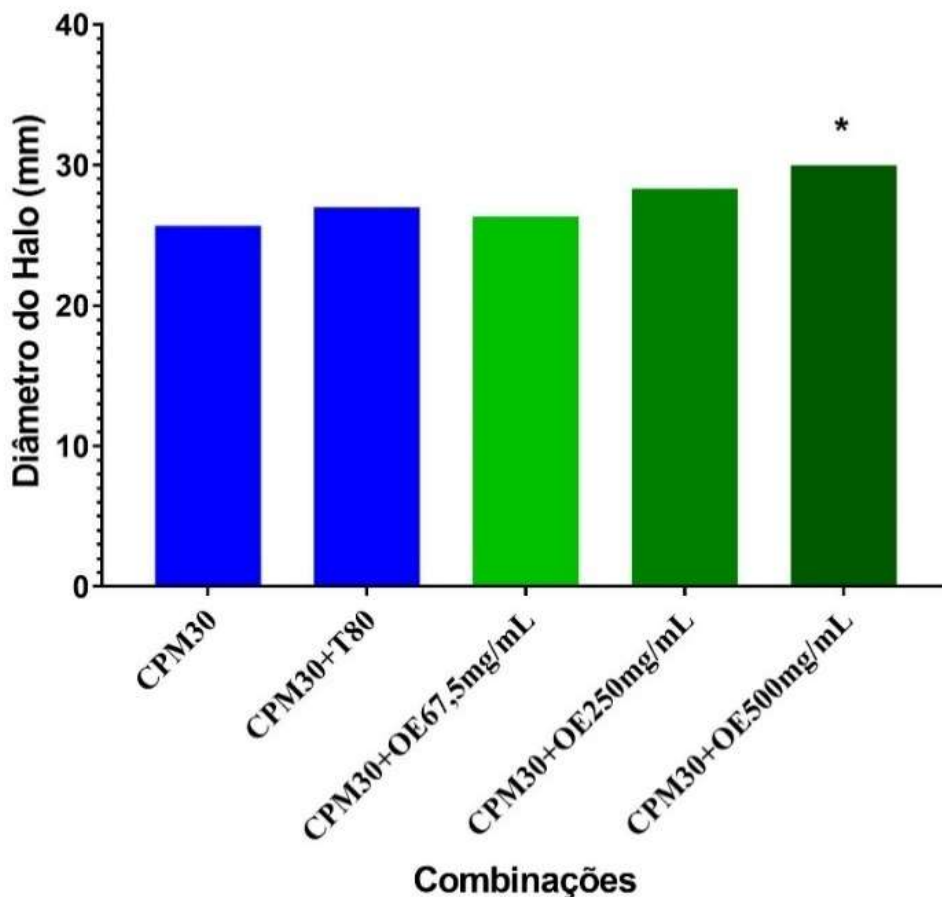
Como o óleo essencial demonstrou ter uma atividade antimicrobiana comparável, a dos antibióticos, quando utilizados contra *S. aureus*, foi feita também o teste de macrodiluição em tubos para ser identificada a concentração inibitória mínima (CIM) do óleo frente a *S. aureus*.

Nesse teste a única concentração em que houve crescimento bacteriano foi a de

1,25mg/mL, a partir do tubo com o óleo essencial a 1,68mg/mL ou 1680µg/mL, o crescimento da bactéria foi inibido, tornando esta concentração a CIM identificada.

Devido a atividade antimicrobiana significativa do óleo essencial contra *S. aureus*, foi escolhida esta bactéria para avaliação do sinergismo antimicrobiano. A fim de verificar se o óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (OEC) afeta positivamente ou negativamente o efeito inibitório de antibióticos. O Gráfico 3 apresenta quantitativamente o resultado obtido sobre o sinergismo de diferentes concentrações do OEC com o antibiótico cefepime.

**Gráfico 3 – Resultados do teste de interação com CPM30**



CPM30: Cefepime 30mg . Média  $\pm$ DSP. (\*) CPM30 vs CPM30 +OE500mg/ml.  $p < 0.05$ .  
Fonte: O Autor, 2018.

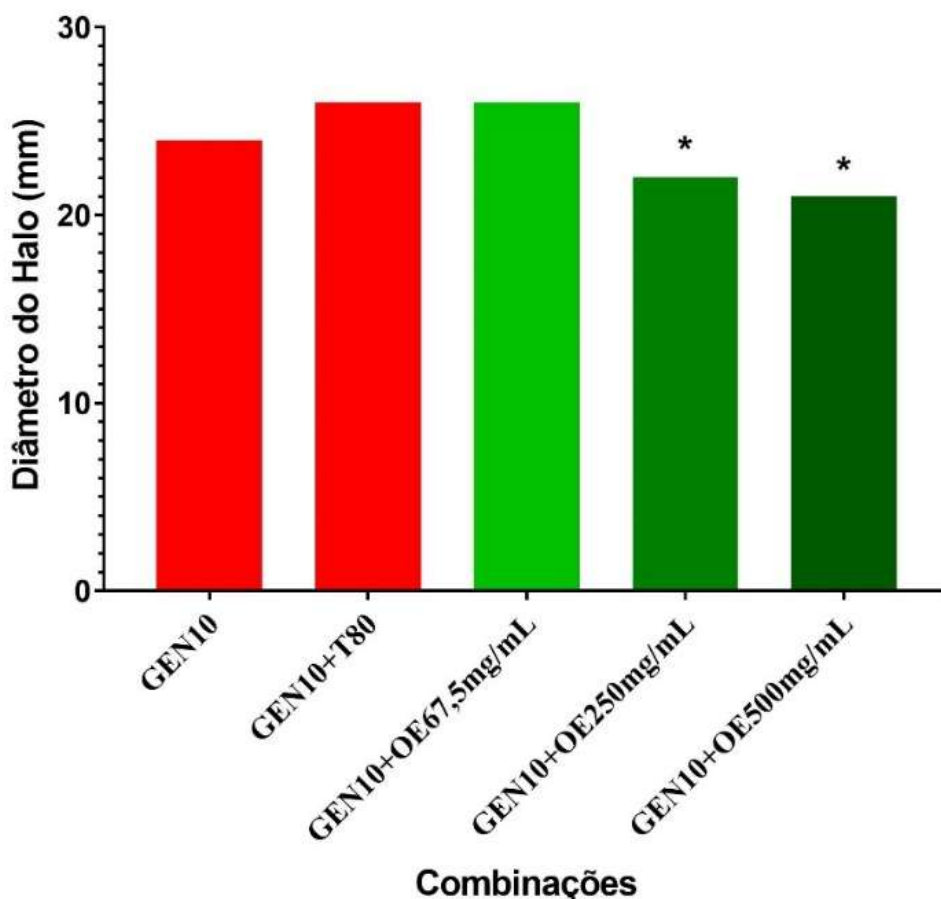
É possível observar que a combinação apenas com Tween 80 3,8% apresentou em média um ligeiro aumento do halo (27mm) comparado ao do disco de cefepime sozinho (25,6mm), no entanto não foi uma diferença significativa a combinação com o óleo essencial 67,5mg/mL também não pode ser considerada (26,3mm). Os halos criados

pelas concentrações 250 mg/mL e 500 mg/mL no entanto mostraram uma diferença mais significativa (28,3mm e 30mm), sendo a última que apresentou diferença estatisticamente significativa de acordo com o teste one-way Anova ( $p < 0,05$ .  $p = 0,0124$ ) comparado ao cefepime controle, com um aumento de 17,2% no tamanho do halo (4,4mm).

Utilizando cepas clínicas, Zago *et al.* (2009) também relataram sinergismo entre o cefepime e o óleo essencial de *C. citratus*, com uma diferença entre 5,5mm no diâmetro dos halos controle e teste.

O aumento do sinergismo observado com o cefepime é diretamente proporcional a concentração do óleo usada na combinação. Os testes com gentamicina, no entanto mostraram um padrão diferente como é demonstrado no gráfico da Figura 4.

**Gráfico 4 – Resultado do teste de interação com GEN10**



GEN10: Gentamicina 10mg. Média±DSP. (\*) GEN10 vs GEN10+OE250mg/mL. (\*\*) GEN10 vs GEN10+OE500mg/mL  
Fonte: O Autor, 2018.

De forma similar ao teste com cefepime, a combinação com apenas Tween 80 3,8% apresentou um pequeno aumento comparado com o disco de gentamicina sozinho

(26 e 24mm respectivamente) no entanto, não foi estatisticamente significativo. As concentrações maiores, no entanto, se mostraram antagonistas ao antibiótico, diminuindo o tamanho do halo produzido nas combinações com 250mg/mL (22mm) e 500mg/mL (21mm) com significado estatístico ( $p < 0,05$ .  $p = 0,0135$  e  $p = 0,003$ ), com diminuições de 8,3 (2mm) e 12,5% (3mm).

Estes resultados não estão de acordo com o que foi relatado por Zago *et al.* (2009), que verificou sinergismo do óleo essencial de *C. citratus* com a gentamicina, relatando um aumento médio de 8mm no halo de inibição.

Os resultados do teste de sinergismo mostram uma variação importante nos efeitos, dependendo do antibiótico utilizado, apesar desse resultado ser apenas *in vitro* ele demonstra a capacidade de produtos naturais de plantas medicinais, como o óleo essencial, de interferir na ação de antibióticos, seja aumentando ou diminuindo seus efeitos. Se tornando então importante, principalmente em áreas onde esses produtos são muito utilizados, conhecer os efeitos que podem causar no tratamento antimicrobiano, para utilizá-los de maneira que não prejudique a função dos medicamentos e contribua dessa maneira para a o aumento da resistência bacteriana a estes. Por outro lado, os efeitos sinérgicos demonstrados podem servir como ferramenta contra as infecções aumentando a potência do antibiótico, antes disso ser possível é necessário conhecer melhor essas interações através de mais estudos e pesquisas. Os resultados contraditórios com aqueles obtidos na literatura podem ser devido a uma variação da composição do óleo, que pode ser influenciada pelo solo e clima em que a planta cresceu, de acordo com Moraes (2009) fatores ambientais podem ativar estímulos que redirecionam as rotas metabólicas ocasionando na produção de diferentes compostos químicos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi observado que a extração de óleo essencial da planta *Cymbopogon citratus* (OEC) pela metodologia de hidrodestilação utilizando o aparelho de Clevenger foi possível e eficaz, além disso o óleo obtido apresentou atividade antimicrobiana de variada potência em relação a 2 cepas de bactérias, sendo também verificada a ausência de atividade contra a *Pseudomonas aeruginosa*

A hipótese com o qual iniciou-se este trabalho foi confirmada, o OEC possui a capacidade de interferir na ação de antimicrobianos. Podendo tanto agir sinérgicamente



com eles quanto antagonicamente, dependendo do antibiótico utilizado, sendo que com o cefepime foi avaliado um efeito sinérgico e com gentamicina um efeito antagônico, cumprindo o objetivo principal da pesquisa.

A capacidade antimicrobiana e de interferência na ação de antibióticos de óleos essenciais como o OEC tem o potencial de se tornarem ferramentas contra as infecções, apesar de que devesse ter cautela com os efeitos antagônicos demonstrados.

É importante deixar claro que os resultados aqui apresentados estão longe de serem definitivos, não apenas estão limitadas as cepas-padrão sensíveis como também são resultados apenas *in vitro*, as interações entre essas substâncias podem ter características bem diferentes *in vivo*. Muitos dos resultados também não são corroborados pela literatura, no entanto deve ser notado a falta de padronização nos ensaios que testam a concentração mínima inibitória e o sinergismo dos óleos essenciais, com uma miríade de técnicas e metodologias, e resultados conflitantes, tornando a comparação direta de trabalhos difícil e desse modo dificultando a construção de um consenso científico.

## REFERÊNCIAS

- FAIR, Richard J.; TOR, Yitzhak. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. **Perspectives In Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.25-64, 28 ago. 2014. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.4137/PMC.S14459>>. Acesso em: 02 mar. 2018.
- BROWN, Eric D.; WRIGHT, Gerard D.. Antibacterial drug discovery in the resistance era. **Nature**, [s.l.], v. 529, n. 7586, p.336-343, jan. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nature17042>.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Organização das Nações Unidas. **Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance**. Genebra: WHO Press, 2014. 232 p.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. Organização das Nações Unidas. **Antibacterial Agents in Clinical Development: An analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis**. Genebra: Who Press, 2017. 47 p. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258965/1/WHO-EMP-IAU-2017.11-eng.pdf?ua=1>>. Acesso em: 03 mar. 2018.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC (Estados Unidos). U.s Department Of Health And Human Resources. **Antibiotic Resistance Threats: in The United States**. [s.l.]: Cdc, 2013. 112 p. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf#page=31>>. Acesso em: 04 mar. 2018.

DUARTE, Marta Cristina Teixeira. Atividade Antimicrobiana de Plantas Medicinais e Aromáticas Utilizadas no Brasil. Multiciência: Construindo a História dos Produtos Naturais, Campinas, v. 7, out. 2006. Disponível em: <[https://www.multiciencia.unicamp.br/artigos\\_07/a\\_05\\_7.pdf](https://www.multiciencia.unicamp.br/artigos_07/a_05_7.pdf)>. Acesso em: 10 mar. 2018.

SERAFIN, Claudia et al.. Avaliação do potencial antimicrobiano de *Plinia glomerata* (Myrtaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 17, n. 4, p.578-582, dez. 2007.

SILVA, M.T.N et al.. Atividade antibacteriana de óleos essenciais de plantas frente a linhagens de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 11, n. 3, p.257-262, maio 2009.

ARAÚJO, Núbia Rafaela Ribeiro; VIEIRA, José Maria dos Santos. **Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de extratos vegetais sobre micro-organismos relacionados à lesão de Mucosite Oral**. 2010. 100 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2010.

GONÇALVES, Airton Luiz; ALVES FILHO, Antonio; MENEZES, Hercules. Antimicrobial Effects of Some Brazilian Medicinal Plants Against Intestinal Disorders. **Revista Saúde e Pesquisa**, [s.l.], v. 4, n. 2, p.153-160, ago. 2011.

MACHADO, Bruna Fernanda Murbach Teles; FERNANDES JUNIOR, Ary. Óleos Essenciais: Aspectos Gerais e Usos em Terapias Naturais. **Caderno Acadêmico**, Tubarão, v. 3, n. 2, p.105-127, dez. 2011. Disponível em: <<https://alsafi.ead.unesp.br/bitstream/handle/11449/137219/ISSN2175-2532-2011-03-02-105-127.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 25 mar. 2018.

LUPE, Fernanda Avila. **Estudo da Composição Química de Óleos Essenciais de Plantas Aromáticas da Amazônia**. 2007. 103 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007. Disponível em: <<http://biq.iqm.unicamp.br/arquivos/teses/vtIs000432869.pdf>>. Acesso em: 27 mar. 2018

AZAMBUJA, Wagner. **Química dos óleos Essenciais e Número CAS**. 2011. Disponível em: <<http://www.oleosessenciais.org/quimica-dos-oleos-essenciais-e-numero-cas/>>. Acesso em: 25 mar. 2018

NASCIMENTO, Gislene G. F. et al.. Antibacterial Activity of Plant Extracts and Phytochemicals on Antibiotic-Resistant Bacteria. *Brazilian Journal of Microbiology*, [S.l.], v. 31, n. 4, p.247-256, 2000.

OLIVEIRA, Rinalda A. Guerra de et al.. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.77-82, mar. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v16n1/a13v16n1>>. Acesso em: 14 abr. 2018.

BRAGA, Carla de Moraes. **Histórico de Utilização de Plantas Medicinais**. 2011. 24 f. Monografia (Especialização) - Curso de Biologia do Consórcio Setentrional de Educação à Distância, Universidade de Brasília/ Universidade Federal de Goiás, Brasília, 2011.

Disponível em:

<[http://bdm.unb.br/bitstream/10483/1856/1/2011\\_CarladeMoraesBraga.pdf](http://bdm.unb.br/bitstream/10483/1856/1/2011_CarladeMoraesBraga.pdf)>. Acesso em: 10 mar. 2018.

VEIGA JR, Valdir F.; PINTO, Angelo C.; MACIEL, Maria Aparecida M.. Plantas Medicinais: Cura Segura?. **Química Nova**, [s.l.], v. 28, n. 3, p.519-528, fev. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v28n3/24145>>. Acesso em: 11 mar. 2018.

MARCONI, Maria de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. **Fundamentos de Metodologia Científica**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2003. 311 p.

GOMES, Elaine Carneiro; NEGRELLE, Raquel Rejane Bonato. *Cymbopogon citratus* (D.C.) Stapf: Aspectos Botânicos e Ecológicos. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v. 4, n. 2, p.137-144, dez. 2003.

LORENZI, Harri; MATOS, F. J. Abreu. **Plantas Medicinais no Brasil: Nativas e Exóticas**. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2008. 582 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (Org.). **Monografia da Espécie Plantago Major L. Tanchagem**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 78 p.

BIASI, Luiz Antonio; DESCHAMPS, Cícero. *Plantas Aromáticas: do Cultivo à Produção de Óleo Essencial*. Curitiba: Layer Studio Gráfico e Editora Ltda, 2009. 160 p.

ZAGO, Juliana A.A. et al.. Sinergismo entre óleos essenciais e drogas antimicrobianas sobre linhagens de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Botucatu, v. 4, n. 19, p.828-833, dez. 2009. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/18280/S0102-695X2009000600005.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 25 mar. 2018.

LUCENA, Bruno F. F. et al.. Avaliação da atividade antimicrobiana e moduladora de aminoglicosídeos do óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. *Acta Biológica Colombiana*. [s.l.], v. 20, n. 1, 39-45, abr. 2015.

UZAIR, Bushra et al.. Essential oils showing in vitro anti MRSA and synergistic activity with penicilina group of antibiotics. *Journal of Pharmaceutic Science*. [s.l.] v. 30, n. 5, p. 1997-2002, set. 2017.

USHIMARU, P. I. et al.. In vitro antibacterial activity

SILVA, Carine R. da; LEÃO, Katyúscya V.; MACHADO, Luciana Lucas. Estudo preliminar da viabilidade de obtenção dos óleos essencial e fixo da espécie *Plantago major* L. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 39., 2016, Goiânia: SBQ, 2016. Disponível em: <<http://www.s bq.org.br/39ra/cdrom/resumos/T1066-1.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2018

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. (Org.). **Monografia da Espécie Vernonia polyanthes**: Assa-Peixe. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 65 p.

SILVA, N.C.C. et al.. Antimicrobial activity and phytochemical analysis of crude extracts and essential oils from medicinal plants. **Natural Product Research**, [s.l.], v. 26, n. 16, p.1510-1514, ago. 2012. Informa UK Limited.  
<http://dx.doi.org/10.1080/14786419.2011.564582>.

UZAIR, Bushra et al.. Essential oils showing in vitro anti MRSA and synergistic activity with penicillin group of antibiotics. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, [s.l.], v. 30, n. 5, p.1997-2002, set. 2017.

PEREIRA, Paloma de Souza; PAULA, Livia Loamí Ruyz Jorge de. Ações terapêuticas do capim-santo: uma revisão de literatura. *Revista Saúde em Foco*, [s.l.], e. 10, p.259-263, 2018. Disponível em:  
<[http://unifia.edu.br/revista\\_eletronica/revistas/saude\\_foco/artigos/ano2018/034\\_A%C3%87%C3%95ES\\_TERAP%C3%8AUTICAS\\_DO\\_CAPIM-SANTO.pdf](http://unifia.edu.br/revista_eletronica/revistas/saude_foco/artigos/ano2018/034_A%C3%87%C3%95ES_TERAP%C3%8AUTICAS_DO_CAPIM-SANTO.pdf)>. Acesso em: 16 nov. 2018.

BADKE, Marcio Rossato. **Conhecimento Popular Sobre o Uso de Plantas Medicinais e o Cuidado de Enfermagem**.2008. 96 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2008. Disponível em:  
<<http://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/7310/MARCIOROSSATOBADKE.pdf>>. Acesso em: 9 abr. 2018



## INTRADERMOTERAPIA NA DEFINIÇÃO ABDOMINAL EM PACIENTES DO SEXO MASCULINO

Maria Paula Schiel - UNIGUAÇU<sup>1</sup>  
bio-mariaschiel@uniguacu.edu.br  
Janaína Ângela Túrmina<sup>2</sup>  
prof\_janaina@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** A intradermoterapia, também conhecida como mesoterapia é um procedimento médico introduzido e desenvolvido por Michel Pistor, no ano de 1958, na França. Em poucas palavras ele definiu sua técnica com as seguintes palavras: “pouco, poucas vezes e no local adequado”. Este procedimento utiliza das chamadas mesclas, que é uma mistura de fármacos, que vão auxiliar na afecção a ser tratada, neste caso, a definição abdominal, os compostos irão auxiliar na queima da gordura local e na aceleração de ganho de massa muscular. No presente estudo foi utilizado uma mescla composta por: lisado de tireóide, L-carnitina, cafeína, L-arginina, desoxicolato e lidocaína. O objetivo deste estudo foi verificar se o procedimento de intradermoterapia auxilia na definição abdominal em pacientes do sexo masculino. Para isso, foram selecionados (03) homens com idade entre 20 a 30 anos, que praticassem exercício físico três vezes ou mais na semana, e seguissem alimentação com valor energético definido, em quilocaloria (Kcal). Os pacientes foram submetidos em um primeiro momento a uma avaliação com uma ficha de anamnese, antes de todas as sessões do procedimento os mesmos eram fotografados, pesados e passavam por uma avaliação das medidas antropométricas na região abdominal, sendo supra e infra umbilical. O procedimento foi realizado em um total de (06) semanas, com um intervalo de (07) dias entre uma sessão e outra, em cada sessão foi aplicado (05) ml da mescla citada acima. Dos pacientes que se submeteram ao estudos, todos apresentaram resultados significativos, apresentando diminuição das medidas antropométricas e peso. Deste modo, por meio deste estudo pioneiro foi possível concluir que a técnica de intradermoterapia auxilia na definição abdominal.

**PALAVRAS-CHAVES:** Intradermoterapia. Definição abdominal. Gordura localizada.

**ABSTRACT:** Intradermotherapy, also known as mesotherapy is a medical procedure introduced and developed by Michel Pistor in the year 1958 in France. In a few words he defined his technique with the following words: "little, few times and in the right place". This procedure uses the so-called blends, which is a mixture of drugs, which will aid in the condition to be treated, in this case, the abdominal definition, the compounds will assist in local fat burning and the acceleration of muscle mass gain. In the present study we used a mixture composed of: thyroid lysate, L-carnitine, caffeine, L-arginine, deoxycholate and lidocaine. The objective of this study was to verify if the intradermotherapy procedure helps in the abdominal definition in male patients. In order to do this, we selected (03) men

---

<sup>1</sup> Academia do 8º período do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu – UNIGUAÇU.

<sup>2</sup> Coordenadora de Biomedicina das Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu – UNIGUAÇU e Coordenadora da Pós em Bioestética UNIGUAÇU; Doutoranda – UFPR; Mestre em Ciências Farmacêuticas – UNICENTRO; Especialista em Biotecnologia – UNIOESTE e Especialista em Estética NEPUGA; Graduada em Biomedicina – UNIPAR e Processos Químicos – UTFPR.

aged 20 to 30 years, who practiced physical exercise three times or more in the week, and followed food with a defined energy value, in kilocalorie (Kcal). Patients were initially submitted to an evaluation with an anamnesis record, before all the sessions of the procedure they were photographed, weighed and underwent an evaluation of the anthropometric measurements in the abdominal region, being supra and infra umbilical. The procedure was performed in a total of (06) weeks, with an interval of (07) days between one session and another, in each session was applied (05) ml of the mixture mentioned above. Of the patients who underwent the studies, all presented significant results, presenting a decrease in anthropometric measures and weight. Thus, through this pioneering study, it was possible to conclude that the intradermal technique helps in the abdominal definition.

**KEYWORDS:** Intradermotherapy. Abdominal definition. Localized fat.

## INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, a beleza estética deixou de ser uma coisa fútil e se tornou uma prioridade básica na vida das pessoas, fazendo com que as mesmas fiquem em sintonia com o bem-estar físico, emocional, elevando a auto-estima e conseqüentemente melhorando a qualidade de vida através dos tratamentos (SCHMITZ; LAURENTINO; MACHADO, 2012).

A busca da beleza é tão antiga quanto a existência da humanidade, a mesma vem se transformando e aprimorando ao longo do tempo, se adaptando então, devido a evolução por essa busca da beleza e bem-estar. Devido a isso, a demanda de produtos cosméticos e tecnologias dentro da estética vem aumentando gradativamente (SCHUBERT, 2009; ITIKAWA *et al.*, 2010).

Um desses procedimentos minimamente invasivos é a intradermoterapia, no qual consiste na aplicação de substâncias farmacológicas na região a ser tratada. O procedimento é muito seguro e apresenta grandes benefícios devido a sua aplicação direta, o que por sua vez promove um efeito mais rápido, e apresenta pouco efeito colateral devido a ação do medicamento ser local (HERREROS; MORAES; VELHO, 2011; SILVA, 2016).

O procedimento de intradermoterapia, se adequa a um ótimo método para uma melhora corporal. A técnica consiste na aplicação de pequenas quantidades de substâncias no local a ser tratado, por isso doses mínimas da substância utilizada são suficientes para obter os resultados desejados, pois possuem ação local (HERREROS; MORAES; VELHO, 2011).

Em relação a hipertrofia, que é uma dos principais focos do público masculino em relação a melhora corporal, se define basicamente como um aumento no tamanho das células, que irão conter maior quantidade de proteínas estruturais, assim como, organelas, podendo acontecer devido aumento na demanda funcional (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Com base nisso, o presente trabalho tem como principal objetivo analisar se o procedimento de intradermoterapia na queima de gordura local, assim como prestará auxílio na demanda metabólica para hipertrofiar dos músculos abdominais.

## **METODOLOGIA**

A seguinte pesquisa caracteriza-se como aplicada, descritiva e quantitativa, devido aos procedimentos metodológicos empregados.

A população do presente estudo foi composta por pacientes submetidos ao tratamento de intradermoterapia na definição abdominal. A amostra foi composta por 03 (três) participantes, do sexo masculino, com idade entre 20 e 30 anos, praticantes de musculação e seguidores de dieta pré-definida para fins de modelamento corporal. Que não possuíam alergias as substâncias que foram utilizadas, ou infecções cutâneas, principalmente, na região abdominal. Não poderiam ser pacientes cardíacos ou hipertensos e não poderiam apresentar doenças crônicas ou autoimunes.

Os pacientes do estudo foram submetidos em um primeiro momento a uma avaliação corporal, com uma ficha de anamnese, nos quais estiveram descritos os dados do paciente e seu histórico. Antes de todas as sessões do procedimento os mesmos eram fotografados, pesados e passavam por uma avaliação das medidas antropométricas na região abdominal, sendo supra e infra umbilical, tendo como objetivo acompanhar a evolução de cada participante individualmente.

A técnica de intradermoterapia consiste na aplicação de medicamentos intradérmicos para promover uma alta concentração do fármaco diretamente no local a ser tratado, neste caso na definição abdominal.

Por meio disso, avaliou-se a eficácia da técnica de intradermoterapia na definição abdominal, todos os participantes foram submetidos ao mesmo tratamento, com a mesma quantidade de sessões e a mesma mescla. Foram então realizadas sessões semanais,

totalizando (06) semanas de tratamento.

Para o presente estudo foram selecionados os seguintes fármacos para compor a mescla: desoxicolato, L-arginina, cafeína, L-carnitina, lisado de tireóide e lidocaína. A mescla foi adquirida comercialmente da empresa Biometil, localizada na cidade de São Bento do Sul –SC. Essa mescla foi escolhida, pois, os fármacos presentes atuam na diminuição da gordura localizada e auxiliam no ganho de massa muscular, sendo estes os principais pontos da pesquisa.

Antes de cada aplicação foi realizado assepsia do local (abdômen), com álcool 70%, assim como, foi efetuado a marcação com lápis branco para a aplicação da mescla, essa mesma foi preparada antes de cada sessão, também foi aferido as medidas de circunferência (supra e infra umbilicais) e peso de cada indivíduo. Da mesma maneira, foram realizados registros fotográficos antes das sessões, para auxiliar na visualização da definição abdominal.

A demarcação dos pontos para realizar a aplicação de intradermoterapia, foi de acordo com o desenho abdominal de cada participante. Sendo realizado de 10 a 25 pontos na região, com distância de 2 centímetros cada, utilizando 0,2 mililitro (mL) por ponto e totalizando 5 mL de volume total por sessão. A agulha foi aplicada em um ângulo de 45°, por via subcutânea, devido a quantidade de gordura dos participantes.

Para a coleta de dados foram utilizados os seguintes instrumentos: apêndice criada com perguntas relacionadas a cada indivíduo para incluir os mesmos no estudo, formulário de anamnese, imagens fotográficas, fita métrica, balança, fórmula para calcular o Índice de Massa Magra (IMC) e ficha de satisfação após o tratamento. Após a coleta os dados obtidos foram transformados em gráficos e percentual para a comparação e análise.

O trabalho foi aprovado pelo Núcleo de Ética e Bioética das Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu – UNIGUAÇU, de acordo com o protocolo 2018/004.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

A técnica de intradermoterapia para definição muscular mostrou resultados satisfatórios. Pois todos os participantes apresentaram diminuição de medidas antropométricas e peso, fato que pode ser observado através das figuras (01, 02 e 03) abaixo.



**Figura 1 – Antes e após as seis sessões de intradermoterapia do participante (01)**



Fonte: O autor, 2018.

Legenda: (A) região abdominal antes da realização do procedimento de intradermoterapia; (B) região abdominal após as seis sessões do tratamento de intradermoterapia.

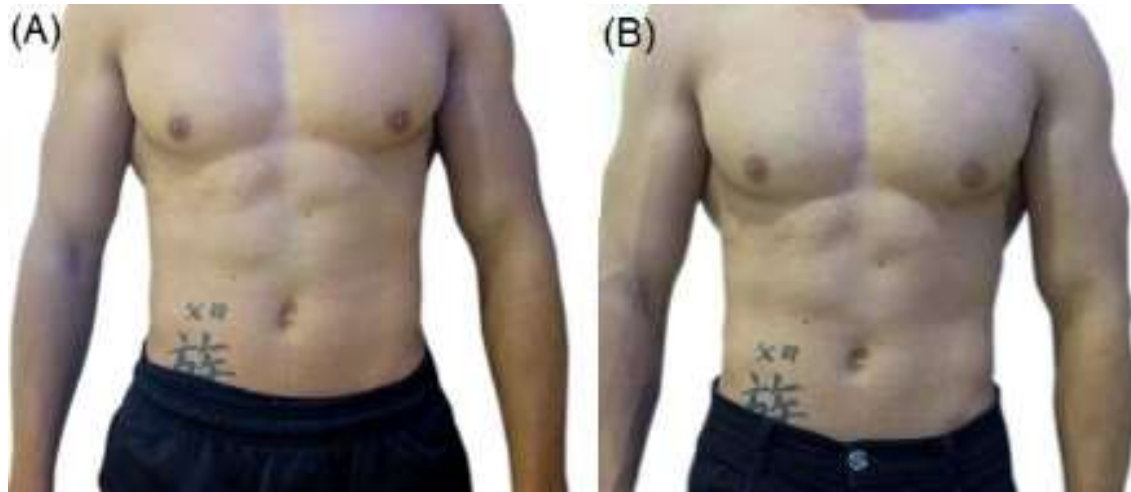
**Figura 2 – Antes e após as seis sessões de intradermoterapia do participante (02)**



Fonte: O autor, 2018.

Legenda: (A) região abdominal antes da realização do procedimento de intradermoterapia; (B) região abdominal após as seis sessões do tratamento de intradermoterapia.

**Figura 3** – Antes e após as seis sessões de intradermoterapia do participante (03)



Fonte: O autor, 2018.

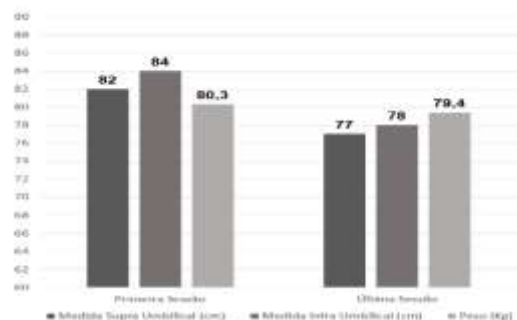
Legenda: (A) região abdominal antes da realização do procedimento de intradermoterapia; (B) região abdominal após as seis sessões do tratamento de intradermoterapia.

Através das fotografias pode-se observar que houve redução das medidas e do peso, sendo possível observar melhora na definição abdominal em todos os participantes da pesquisa.

O peso de cada participante não foi afetado significativamente, pois os mesmos praticam exercício físico em busca de hipertrofia, o que, na maioria das vezes pode não haver uma diminuição de peso na balança e sim um aumento, isso deve-se a substituição de tecido adiposo por massa magra.

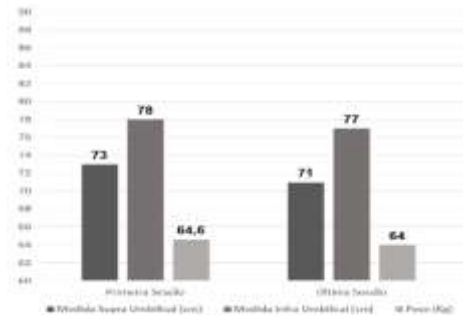
Podemos observar através dos gráficos, as medidas supra e infra umbilicais, assim como o peso de cada participante.

**Gráfico 1** – Medidas antropométricas e peso do participante (01) antes e após as seis sessões de intradermoterapia na definição abdominal



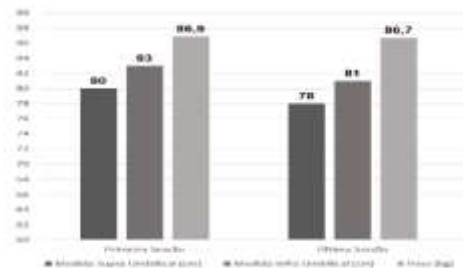
Fonte: O autor, 2018.

**Gráfico 2** – Medidas antropométricas e peso do participante (02) antes e após as seis sessões de intradermoterapia na definição abdominal



Fonte: O autor, 2018.

**Gráfico 3** – Medidas antropométricas e peso do participante (03) antes e após as seis sessões de intradermoterapia na definição abdominal



Fonte: O autor, 2018.

Para um melhor entendimento do gráfico, os resultados foram transformados em porcentagem (%), sendo que os participantes (01, 02 e 03) da pesquisa obtiveram uma redução de 6,09%, 4,05% e 2,50% na região supra umbilical, e redução de 7,14%, 3,75% e 2,40% em infra umbilical respectivamente.

O Índice de Massa Corporal (IMC) de cada participante foi calculado através da fórmula de Quételet, que consiste em dividir a massa (Kg) pelo quadrado da altura (m) do indivíduo. Segue abaixo a fórmula que foi utilizada neste estudo:

**Figura 4** – Fórmula de Quételet para calcular o índice de Massa Corporal (IMC)

$$IMC = \frac{\text{massa (kg)}}{\text{altura (m)}^2}$$

Por exemplo:

Para um indivíduo com massa = 82,450 Kg e altura = 1,77 metros.

$$IMC = \frac{82,450}{1,77 \times 1,77} = \frac{82,450}{3,1329} = 26,3174694372626$$

Fonte: Bertol; Dultra; Nohama, 2013.

Os resultados apresentados pelos participantes (01, 02 e 03) foram de 25,0 kg/m<sup>2</sup>, 21,9 kg/m<sup>2</sup> e 24,8 kg/m<sup>2</sup> respectivamente. Sendo assim, todos estão dentro dos padrões estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo Ministério da Saúde, que disponibiliza valores que servem de referência para calcular o IMC.

Para considerar uma pessoa com IMC relacionado ao baixo peso, ela precisa apresentar um valor menor que 18,5, já para estar no peso adequado, deve apresentar um valor maior ou igual a 18,5 e menor que 25, com relação ao sobrepeso, o IMC deve ser maior ou igual a 25 e menor que 30, e por último, para considerar uma pessoa obesa o valor precisa ser maior ou igual a 30 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

É de extrema importância ressaltar que apesar dos três participantes terem passado pelo mesmo procedimento, com a mesma quantidade de sessões (06), a mesma mescla (desoxicolato, L-arginina, cafeína, L-carnitina, lisado de tireóide e lidocaína) e quantidade de fármaco (05 mL), observou-se resultados diferentes, podendo estar associado a uma série de fatores, como por exemplo, cooperação de cada indivíduo, treinos diferenciados, assim como, alimentação e principalmente ao metabolismo.

Mazza e Túrmina (2018), em sua pesquisa de intradermoterapia para gordura localizada abdominal, questionam que as participantes de seu estudo, as quais alcançaram resultados mais satisfatórios, certamente, obtiveram tal resultado devido a cuidados individuais, como por exemplo, alimentação adequada e prática de exercício físico, pois estes, não eram itens obrigatórios de inclusão na pesquisa.

Nesse sentido, este estudo foi pioneiro, em relação ao tratamento de intradermoterapia voltada para a definição abdominal, onde todos os participantes deveriam praticar exercício físico e seguirem dieta. O que, por sua vez, pode ter sido um diferencial para que os mesmos conseguissem chegar ao resultado apresentado, que pode ser considerado excepcional.

Com intuito de utilizar uma mescla eficiente em relação a definição, foram selecionados fármacos os quais já existem estudos sobre sua eficácia, em relação a queima de gordura e aumento de massa magra.

Algumas pesquisas foram publicadas sobre a atuação da fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio, sendo estes, os dois principais componentes do produto lipolítico. Utilizaram um tecido gorduroso suíno, no qual, observaram que o fármaco desoxicolato



atua como um detergente de gordura, a partir da lise do tecido adiposo. O seu mecanismo de ação é agir sobre as membranas das células de gordura, ocasionando sua quebra (ROTUNDA *et al.*, 2004; HERREROS; MORAES; VELHO, 2011).

Outra pesquisa em que Rotunda participou sobre a atuação do desoxicolato, afirma-se que o mesmo é muito eficaz na queima de gordura localizada, mesmo que não esteja associado a fosfatidilcolina. Essa substância demonstra uma melhora significativa em vários pacientes, atuando como um detergente sobre os adipócitos (ROTUNDA; WEISS; RIVKIN, 2009).

Já Angeli *et al.* (2007) publicaram um estudo sobre a suplementação oral da L-arginina, no qual os participantes desta pesquisa alcançaram resultados consideráveis. Fizeram a administração oral de 3g/dia durante oito semanas, na qual apontou acelerar os efeitos do treinamento de cada indivíduo, proporcionando então, maior ganho de força e massa muscular, contribuindo então para a diminuição do percentual de gordura corporal.

Na pesquisa atual o suplemento L-arginina foi aplicado por via subcutânea, diretamente no local a ser tratado, visando efeitos locais semelhantes ao efeito da administração oral citada no parágrafo anterior.

A cafeína, outro componente da mescla, é uma substância que age no Sistema Nervoso Central (SNC), sabe-se que a mesma auxilia no metabolismo e na prática de exercícios físicos, devido a isso, muitos a classificam como substância ergogênica nutricional. De acordo com alguns autores, no SNC ela causa um estado de grande excitabilidade de motoneurônios e de forma indireta aumenta a liberação de neurotransmissores, principalmente, a adrenalina, que é indispensável na realização de exercícios físicos (ALTERMANN *et al.*, 2008; ALTIMARI *et al.*, 2005).

Em relação a utilização da cafeína para o tratamento de gordura localizada, sabe-se que a mesma, atua no aumento da enzima lipase, tal enzima estimula a utilização dos depósitos de gordura como fonte de energia. (GREENWAY, 2001). Além do mais, estudo de Herman e Herman (2012), demonstrou que a cafeína tem uma grande atuação na microcirculação intraepitelial, por conseguir promover melhora na drenagem linfática, removendo assim o excesso de gordura e toxinas que surgem durante o processo de lipólise.

Nesta pesquisa a cafeína foi utilizada devido apresentar efeitos termogênicos, ou

seja, serviu como um acelerador do metabolismo. Ao acelerar o metabolismo, conseqüentemente a queima de gordura é aumentada, ocasionando o emagrecimento de forma mais rápida, além de tornar o corpo mais resistente à fadigas musculares. Ou seja, essa substância foi de extrema importância para o desenvolvimento da pesquisa, pois promoveu a diminuição de gorduras e auxiliou no treinamento físico, que são pontos principais para a definição abdominal.

Outro componente essencial da mescla é a L-carnitina, que é uma amina quaternária e possui a função de gerar energia para a célula, pois a mesma age nas reações que transferem ácidos graxos livres do citosol para as mitocôndrias, facilitando sua oxidação e geração de adenosina trifosfato, que a unidade funcional diretamente ligada ao fornecimento de energia para as células (VIAFARMA, 2015).

Quando há ausência ou baixas quantidade de L-carnitina não há como o organismo metabolizar a maior parte da gordura disponível, para que aconteça a oxidação e geração de energia pelas mitocôndrias. Com isso favorece o acúmulo de gordura, neste caso, a L-carnitina é fundamental para auxiliar na queima de gordura. Ela também ajuda a diminuir a perda da reserva de carboidratos no músculo durante o exercício físico, melhorando então a performance dos praticantes de exercícios (HAWLEY; BROUNS; JEUKENDRUP, 1998).

Já o lisado de tireoide, está relacionado aos hormônios tiroidianos que são os principais reguladores do metabolismo e crescimento do corpo, atuam a nível molecular e funções celulares para equilibrar a taxa metabólica basal. A utilização desse hormônio em tratamentos estéticos pode ser justificada que há uma baixa de T3 total durante dietas convencionais. Níveis normais ou pouco aumentados de hormônios da tireóide, aumentam o gasto energético e diminuem a formação de depósitos de gordura, em indivíduos saudáveis (MARRIF, 2011; CARVALHO, 2007; LUVIZOTTO, 2007).

Não menos importante, o último item da mescla utilizada, foi a lidocaína, empregada como anestésico local, diminuindo a sensibilidade e dor da mescla aplicada por via subcutânea.

## **CONCLUSÃO**

Os resultados deste estudo, revelam que a intradermoterapia associada ao

exercício físico e dieta é um método capaz de auxiliar na definição abdominal. Mesmo com poucos dados amostrais, foi possível através das medidas antropométricas, peso, IMC e registros fotográficos de cada participante, observar que houve uma aceleração no processo de definição abdominal.

Algo extremamente importante a ser ressaltado em qualquer artigo que trate do tema, intradermoterapia, é que torna-se indispensável a cooperação dos pacientes para obter-se o melhor resultado no tratamento.

Através dos dados apresentados foi possível verificar que houveram resultados significativos nesta pesquisa. Neste sentido, torna-se necessário a realização de estudos futuros em relação a técnica de intradermoterapia para definição abdominal, com uma população amostral maior, participantes de várias idades, ambos os sexos e com fármacos diferenciados.

## REFERÊNCIAS

ALTERMANN, A. M. *et al.*. A INFLUÊNCIA DA CAFEÍNA COMO RECURSO ERGOGÊNICO NO EXERCÍCIO FÍSICO: SUA AÇÃO E EFEITOS COLATERAIS. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, [s.l.], v. 2, n. 10, p.225-239, jul. 2008. Disponível em: <<http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/view/68/67>>. Acesso em: 12 de outubro de 2018.

ALTIMARI, L. R. *et al.*. Cafeína e performance em exercícios anaeróbios. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s.l.], v. 42, n. 1, abr. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v42n1/29856.pdf>>. Acesso em: 12 de outubro de 2018.

ANGELI, G. *et al.*. Investigação dos efeitos da suplementação oral de arginina no aumento de força e massa muscular. *Rev Bras Med Esporte*. Niterói, v. 13 n. 2, p 100-101, apr. 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1517-86922007000200012](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922007000200012)>. Acesso em: 12 de outubro de 2018.

BROWN, S. The science of mesotherapy: Chemical anarchy. **Aesthetic Surgery Journal**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.95-98, jan. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.asj.2005.12.003>. Disponível em: <<https://academic.oup.com/asj/article/26/1/95/314309>>. Acesso em: 25 de março de 2018.

BERTOL, O. F.; DULTRA, G. N.; NOHAMA, P. SISTEMA PARA CALCULAR E CLASSIFICAR O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL DE INDIVÍDUOS ADULTOS. **Utfpr**, [s.l.], mar. 2013. Disponível em: <[http://www.iiis.org/CDs2013/CD2013SCI/CISCI\\_2013/PapersPdf/CA923BD.pdf](http://www.iiis.org/CDs2013/CD2013SCI/CISCI_2013/PapersPdf/CA923BD.pdf)>. Acesso em: 15 de outubro de 2018.

BIOMEDICINA ESTÉTICA. Biomedicina Estética. 2011. Disponível em: <<http://www.biomedicinabrasil.com/2011/01/biomedicina-estetica.html>>. Acesso em: 15 de janeiro de 2018.

BUCCI, M. *et al.*. Efeitos do treinamento concomitante hipertrofia e endurance no músculo esquelético. Revista. bras. Ci e Mov. 2005. Disponível em: <<https://portalrevistas.ucb.br/index.php/RBCM/article/viewFile/608/619>>. Acesso em 15 de março de 2018.

BULCÃO, R. P. *et al.*. Procaína: Efeitos farmacológicos e toxicológicos. Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2011. 303p.

CARVALHO, G. A. Emagrecimento e tireóide: um longo caminho. Arq Bras Endocrinol Metab vol.51 no.9 São Paulo Dec. 2007.

CRESWELL, John W.; CLARK, Vicki L. P. Pesquisa de Métodos Mistos. 2. ed. Porto Alegre: Penso Editora Ltda, 2013. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=HPyzCAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=pesquisa+de+metodos+mistos&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwiGwoPk5braAhUQmJAKHWMDAXAQ6AEIJzAA#v=onepage&q=qualiquantitativo&f=false>>. Acesso em: 13 março de 2018.

GREENWAY, FL. The safety and efficacy of pharmaceutical and herbal caffeine and ephedrine use as a weight loss agent. **Ncbi**, [s.l.], v. 3, n. 2, p.199-211, ago. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12120105>>. Acesso em: 16 de outubro de 2018.

GUERRA, R. O.; BERNARDO, G. C.; GUTIERREZ, C. V. Cafeína e Esporte. Rev Bras Med Esporte \_ Vol. 6, Nº 2 – Mar/Abr, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbme/v6n2/v6n2a06.pdf>>. Acesso em: 10 de março de 2018.

HAWLEY, J. A.; BROUNS, F.; JEUKENDRUP, A. Strategies to Enhance Fat Utilisation During Exercise. Sports Medicine, [s.l.], v. 25, n. 4, p.241-257,1998. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00007256-199825040-00003>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9587182>>. Acesso em: 22 out. 2018.

HERMAN, A.; HERMAN, AP. Caffeine's Mechanisms of Action and Its Cosmetic Use. **Skin Pharmacology And Physiology**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.8-14, out. 2012. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000343174>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23075568>>. Acesso em: 12 outubro de 2018.

HERREROS, F. O. C. MORAES, A. M. VELHO, P. E. N. F. Mesoterapia: uma revisão bibliográfica. An Bras Dermatol. Mai. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n1/v86n1a13.pdf>>. Acesso em: 15 de janeiro de 2018.

ITIKAWA, S. R. M. *et al.*. Avaliação quantitativa de tratamentos estéticos realizados na cidade de Maringá - Paraná. Anais Eletrônico. Out. 2010.



JACKMAN, M.; WENDLING, P.; FRIARS, D.; GRAHAM, T. E. Metabolic catecholamine, and endurance responses to caffeine during intense exercise. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8904583>>. Acesso em: 15 de novembro de 2018.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins Patologia Básica. 9.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 910p.

LUVZOTTO, R. A. M. Inter-relação da leptina e dos hormônios tireoidianos na perda de peso de ratos obesos. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2007.

MARRIF, H. I. Thyroid Hormones and Mesotherapy. *Frontiers In Endocrinology*. [s. l], v. 2, n 5. Fev. 2011. Frontiers Media SA. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3355938/>>. Acesso em: 20 de outubro de 2018.

MAZZA, A. S.; TURMINA, J. A. INTRADERMOTERAPIA NA GORDURA LOCALIZADA ABDOMINAL EM PACIENTES DO SEXO FEMININO. **Revista Renovare de Saúde e Meio Ambiente**, União da Vitória, v. 2, n. 5, p.517-524, maio 2008. Disponível em: <<https://drive.google.com/file/d/1ruY-CCOyg8AuJZfWrlj7VU-ps7gxshrx/view>>. Acesso em: 13 de outubro de 2018.

QUETELET AJ. Recherches sur le poids de l'homme aux différents ages. Bruxelles: M. Hayes, L'Academie Royale, 1833.

ROTUNDA, A. M. *et al.*. Detergent Effects of Sodium Deoxycholate Are a Major Feature of an Injectable Phosphatidylcholine Formulation Used for Localized Fat Dissolution. **Dermatologic Surgery**, [s.l.], v. 30, n. 7, p.1001-1008, jul. 2004. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2004.30305.x>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15209790>>. Acesso em: 12 de outubro de 2018.

ROTUNDA, A. M.; WEISS, S. R.; RIVKIN, L. S. Randomized Double-Blind Clinical Trial of Subcutaneously Injected Deoxycholate Versus a Phosphatidylcholine-Deoxycholate Combination for the Reduction of Submental Fat. **Dermatologic Surgery**, [s.l.], v. 35, n. 5, p.792-803, maio 2009. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01130.x>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19397673>>. Acesso em: 12 de outubro de 2018.

SILVA, L. C. Intradermoterapia. 2016. Disponível em: <<http://sbbme.org.br/intradermoterapia/>>. Acesso em: 23 de fevereiro de 2018.

SOUSA, MANUELA S. F. A busca pela cirurgia plástica estética: um sintoma da sociedade contemporânea. São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://siaibib01.univali.br/pdf/Delourdes%20Schafascheck%20Schmitz,%20Lucia%20Laurentino.pdf>>. Acesso em: 24 de janeiro de 2018.

SCHMITZ, D. S; LAURENTINO, L; MACHADO, M. ESTÉTICA FACIAL E CORPORAL: uma revisão bibliográfica. Curso de Cosmeotologia e Estética, Univali, Balneário Camburiu, 2012. 15p. Disponível em: <<http://siaibib01.univali.br/pdf/Delourdes%20Schafascheck%20Schmitz,%20Lucia%20Laurentino.pdf>>. Acesso em: 15 de janeiro de 2018.

SCHUBERT, C. A construção do conceito estético Ocidental e sua implicação na formação valorativa e no processo educacional. In: Divisão Temática Interfaces Comunicativas do X Congresso de Ciências da Comunicação na Região Sul. Blumenau, 2009. Disponível em: <<http://www.intercom.org.br/papers/regionais/sul2009/resumos/R16-1303-1.pdf>>. Acesso em: 22 de março de 2018.

## O DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA FEITO A PARTIR DO EXAME DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO: UMA REVISÃO

Eloise Silva Freitas<sup>1</sup>

freitas.eloise@gmail.com

Rafela Moreira Lescovitz Silva<sup>2</sup>

rafaelamoreiraesco@hotmail.com

Rafael Fiamoncini Ferreira, Rafael Fiamoncini<sup>3</sup>

prof\_rafaelferreira@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune. Caracteriza-se por uma patologia inflamatória, onde ocorre a desmielinização do Sistema Nervoso Central (SNC) e a degradação da bainha de mielina. Este estudo tem como objetivo indagar o diagnóstico da EM, através do Líquido Cefalorraquidiano (LCR). Como aprendizado, buscou-se artigos relacionados ao tema proposto, possibilitando o melhor entendimento sobre assunto. Para que a EM seja diagnosticada, baseia-se no histórico do paciente, juntamente com a avaliação dos sintomas, relatos do paciente e na presença de sinais neurológicos, detectados durante o exame neurológico. O LCR, em portadores da EM, tem a capacidade de identificação da natureza inflamatória e imunológica das lesões do SNC. Conclui-se que estudos recentes dão a esperança de um diagnóstico cada vez mais precoce, com monitorização para fins terapêuticos para cada fase da EM. Por tratar-se de uma metodologia recente, é imprescindível que haja mais estudos.

**PALAVRAS CHAVES:** Esclerose Múltipla. Líquido cefalorraquidiano. Diagnósticos. Sistema Nervoso Central.

**ABSTRACT:** Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune disease. It is characterized by an inflammatory pathology, where the Central Nervous System (CNS) demyelination and the degradation of the myelin sheath occur. This study aims to investigate the diagnosis of MS through the Cerebrospinal fluid (CSF). As a study, we searched for articles related to the proposed theme, enabling a better understanding of the subject. For a MS be diagnosed, it is based on the patient's health history, together with the evaluation of the symptoms, patient reports and the presence of neurological signs detected during the neurological examination. CSF, in MS patients, has the capacity to identify the inflammatory and immunological nature of the CNS lesions. In conclusion, recent studies give the community hope of an increasingly rate of early diagnosis, with monitoring for therapeutic purposes for each phase of MS. As it is a recent methodology, it is essential that more research is done in this area.

**KEYWORDS:** Multiple Sclerosis. Cerebrospinal fluid. Diagnostics. Central Nervous System.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do 6º período do curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu – UNIGUAÇU

<sup>2</sup> Acadêmica do 6º período do curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu – UNIGUAÇU

<sup>3</sup> Professor Especialista e Orientador da disciplina de Estágio em Patologia Clínica do curso de Biomedicina das Centro Universitário Vale do Iguaçu – UNIGUAÇU

## INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla é uma doença que se caracteriza pela desmielinizante do SNC, onde a desmielinização é a destruição de bainha de mielina e a degeneração axonal. A bainha de mielina por sua vez tem um importante papel na condução nervosa, além de proteger o axônio <sup>[15]</sup>. É normalmente relacionada com indivíduos de faixa etária entre os 20 a 40 anos, ocorrendo principalmente em mulheres, podendo ocorrer também em homens, porém, sendo raro <sup>[18]</sup>.

Os mecanismos que levam ao início da doença não são de grande conhecimento, a suposição mais aceita, considera-se que a esclerose múltipla seja descendente da conjunção de uma determinada predisposição genética e de um fator ambiental desconhecido, onde as células T auto reativas são estabelecidas ou mantidas, ocorrendo um período de latência em torno de 10 à 20 anos para a manifestação inicial da doença no indivíduo portador <sup>[12]</sup>. Considerada uma doença autoimune, acredita-se que as células T ativadas por uma determinada conjunção, atravessam a barreira hematoencefálica para que seja estabelecida uma resposta inflamatória que conduzirão a desmielinização <sup>[14]</sup>.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides. Os sintomas variam de uma neurite óptica até disfunções esfínterianas e cognitiva-comportamentais. Sendo que a desmielinização pode iniciar em qualquer região o sistema nervoso central, as manifestações clínicas normalmente estão relacionadas, a problemas de equilíbrio e coordenação, podendo levar a uma paralisia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Dividida em quatro maneiras de evolução, sendo elas: esclerose múltipla (EM), primeiramente progressiva (PP), se caracterizando no início por doença progressiva, na qual, o portador apresenta episódio de melhora, na evolução da mesma. Outra maneira é a EM progressiva recorrente (PR), que se caracteriza no início, assim como a PP, porém mesclada por surtos, com ou sem uma recuperação total, mas ocorrendo a progressão contínua entre os surtos. A EM recorrente-remitente (RR) se apresenta em quadros de surtos individuais do portador, deixando talvez algumas sequelas, onde, não ocorrem uma certa progressão das deficiências dentre estes períodos de surto. Já a EM secundariamente progressiva (SP) apresenta, na forma anterior, um tempo de



recorrências e remissões consecutivas de progressão das deficiências, podendo apresentar surtos subjacentes <sup>[18]</sup>.

Como critério de diagnóstico da EM, baseia-se em avaliações clínicas e laboratoriais, sendo destacado a necessidade de demonstrar lesões em variados locais do SNC, que ocorre disseminação temporal, excluindo assim diagnósticos alternativos <sup>[14]</sup>.

Na pesquisa proposta, o exame do líquido, em portadores de EM, tem a capacidade de identificar a natureza inflamatória e imunológica das lesões do SNC, de maneira qualitativamente e quantitativamente da resposta imunológica intratecal. Além disso, contribui para a diferenciação da EM de outras doenças, como a Lyme, neurosífilis, Infecção pelo Vírus T-linfotrófico humano (HTLV) <sup>[10]</sup>.

## **METODOLOGIA**

O artigo proposto trata-se de uma revisão de artigos e literária. A metodologia utilizada para o desenvolvimento buscou dados, de artigos e outros trabalhos científicos, elaborado por outros autores, empregando-os como fundamento teórico para a análise e síntese literária deste artigo. A partir destas pesquisas e estudos, aprimoraram-se os conhecimentos, favorecendo que novas pesquisas sejam realizadas sobre assuntos específicos.

Nesta pesquisa, o tema foi focado em métodos de diagnóstico, especificamente na análise do líquido cefalorraquidiano, verificando se houve avanço, auxiliando no diagnóstico precoce e a relevância para a prática clínica. A questão que norteou o estudo foi: Qual a importância do diagnóstico da esclerose múltipla, sendo ela uma doença autoimune, ou seja, crônica.

Como critérios de inclusão dos artigos que compuseram esta revisão, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Lilacs/SciELO, à procura de artigos nacionais e internacionais, com o termo “esclerose múltipla, diagnóstico”, segregando a seleção de dados, nas línguas inglesa e portuguesa. Utilizou-se artigos de livre acesso na íntegra, entretanto, com prevalência de estudos recentes, com ênfase na pesquisa da metodologia diagnóstica proposta.

Buscou-se artigos que se referem a metodologia no diagnóstico do LCR<sup>4</sup>. O exame

---

<sup>4</sup> LCR: Líquido Céfal Raquidiano

de líquido, tem como base distinguir a EM de outras doenças também neurológicas. No exame normalmente, é de praxe situar-se com um processo inflamatório linfomonocitário. Um dos aspectos a serem relevados, é a elevação na taxa de imunoglobulinas, com disposição oligoclonal, pois representam síntese de imunoglobulinas intratecal [15].

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

### IMUNOPATOLOGIA

Nas descrições originais de Charcot sobre a patologia associada à esclerose em placas, ele descreveu estas “placas esclerosas” afetando a área periventricular, a ponte e a medula espinal [13]. A característica patológica que caracteriza a EM é a lesão inflamatória perivenular, levando para placas desmielinizantes [8].

Atualmente, os estudos indicam que esta patologia se inicia com células T CD4+, TH1 e TH17, as quais reagem contra antígenos da própria mielina e também secretam citocinas [9]. As imunoglobulinas no LCR de pacientes com EM e anticorpos anti mielina podem também estarem envolvidos na desmielinização [3].

### DIAGNÓSTICO

Na atualidade, não se pode determinar se a pessoa é portadora de EM ou, poderá tê-la no futuro com base nos exames de sangue, de imagem (ressonância magnética de crânio), teste genéticos, exame LCR entre outros. Para que a EM seja diagnosticada, baseia-se no histórico do paciente, juntamente com a avaliação dos sintomas, relatos do paciente e na presença de sinais neurológicos, detectados durante o exame neurológico. A ressonância magnética, por exemplo, permite desconsiderar outras doenças e assim, permitindo excluir potenciais outras patologias, com características semelhantes [1]. Até o momento, não há definição do padrão-ouro, para que haja validação dos testes que compõe o diagnóstico da EM. (SHAFFLER *et al.*, 2011)

O exame do LCR fornece variadas informações significativas quando relacionada ao diagnóstico etiológico e ao acompanhamento de processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos dos órgãos envolvidos pelo líquido cefalorraquidiano. Este exame apresenta a análise dos aspectos físicos, bioquímicos e citológicos do LCR [2]. Em portadores da EM o exame do líquido tem a capacidade de identificação da natureza inflamatória e

imunológicas das lesões do SNC, a partir do estudo qualitativo e quantitativo da resposta imunológica intratecal. Os testes líquóricos dividem-se em essenciais (Bandas oligoclonais no LCR por focalização isoelétrica), complementares (índice de IgG elevado, Celularidade  $>4/\text{mm}^3$ , Quociente de albumina (Qalb)  $>7.10^{-3}$ , indicando função anormal da barreira hematoencefálica) e opcionais (Anticorpos poliespecíficos anti-rubeola e sarampo) <sup>[10]</sup>.

Quando se trata de quantificação da resposta imune humoral, uma das análises é realizada por meio da mensuração da concentração total de imunoglobulinas no LCR (fração gama da eletroforese), concentração absoluta do IgG, e de forma precisa pelo índice de IgG ( $\text{IgG líquor}/\text{IgG soro} \div \text{Albumina líquor}/\text{Albumina soro}$ ). A avaliação qualitativa da resposta imune intratecal é realizada a partir da detecção das bandas oligoclonais <sup>[18]</sup>.

Como grande importância no diagnóstico, observa-se a elevação das proteínas totais, pois cerca de 40% dos portadores de EM possuem esta característica. Esta elevação tem demasiada importância por demonstrar a disfunção da barreira hematoencefálica, sendo esta disfunção mais constante na forma progressiva primária <sup>[11]</sup>.

Novos estudos que utilizam biomarcadores, indicam que a análise do LCR como diagnóstico da EM, podem contribuir na avaliação da doença, na avaliação do prognóstico e para monitorizar terapêuticamente a doença. Alguns dos biomarcadores utilizados para a realização deste método são as Citocinas e quimiocinas, Fetuína A e neurofilamentos. Quando há uma progressão clínica no LCR, tratando-se de uma degeneração axonal, alguns marcadores biológicos são estudados, apesar de não serem tão eficazes, como o ligante de quimiocina 13 e proteína básica de mielina. Por tratar-se de uma metodologia recente, é imprescindível que haja mais estudos. Ainda não se sabe ao certo, com que frequência os marcadores devem ser medidos, pois ainda não há um padrão identificado. Ainda faltam biomarcadores confiáveis que indiquem doença subclínica <sup>[7]</sup>.

## TRATAMENTO

Para auxiliar no tratamento da EM, o Ministério da Saúde é responsável pela liberação do uso dos medicamentos indicados, sendo disponibilizados gratuitamente por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). Por apresentar crescente demanda na

prescrição destes medicamentos, houve a implantação de protocolos e recomendações para o uso, para definir como processo de inclusão ou exclusão de portadores ao tratamento [6]. Nos últimos anos, é associado o tratamento fisioterapêutico em conjunto com o tratamento invasivo, onde é estabelecido o melhor método em cada fase da EM [5].

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tratando se de uma doença imprevisível, com variações, ela se modifica de um portador para o outro, ou até no mesmo portador em distintos momentos. Nos últimos anos, surgiram diversos métodos de diagnóstico da EM. De acordo com Cal (2017), foram apresentados novos critérios de diagnóstico da EM os quais aperfeiçoam os critérios de McDonald, ressaltando uma maior valorização o exame do LCR, onde as bandas oligoclonais permitem confirmar o diagnóstico desde o primeiro sintoma, mesmo sem a evidência de disseminação no tempo. Contudo, Rose (1976), já caracterizava o diagnóstico definitivo de esclerose múltipla, que consiste em alguns critérios, como analisar as alterações características do LCR. A principal causa da disfunção neurológica permanente da EM se dá pela degeneração axonal acumulada ao longo desta doença, afetando a substância branca do SNC.

Com um melhor conhecimento dos níveis dos biomarcadores do LCR, pode-se melhorar a avaliação dos pacientes com esta patologia. A futura aplicação dos biomarcadores, quantificação da resposta imune humoral e qualificação da resposta imune intratecal na prática clínica, pode oportunizar avaliações aprimoradas e individualizadas da doença, aperfeiçoando a terapêutica. Para um diagnóstico mais preciso, é necessário mais estudo, pois apesar da carência de trabalhos que abordem o assunto, este artigo de revisão coopera na ampliação dos conhecimentos sobre o exame do LCR. Todavia, houve uma progressão com relação ao diagnóstico e ao tratamento, isto deve-se às inovações tecnológicas.

Segundo Domingues (2017), surgiram diversos opositores a biomarcadores no LCR para a EM. Estes marcadores biológicos são proteínas do líquido, que apresentam conexão com a atividade e a gradatividade da doença e a resposta ao tratamento. Futuramente, com as aplicações desses biomarcadores na prática clínica pode-se possibilitar uma avaliação mais primorosa e distinta desta patologia, contribuindo para



melhorar a decisão terapêutica.

Estudos futuros são necessários para um melhor conhecimento do exame do LCR no diagnóstico da esclerose múltipla, deste modo, possibilitaria melhor diagnóstico e acompanhamento desta patologia. Este estudo teve como objetivo revisar criticamente a literatura existente sobre o exame do LCR na EM.

## REFERÊNCIAS

- [1] BCTRIMS Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa da Esclerose Múltipla. Sobre Esclerose Múltipla: Diagnóstico. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2011.
- [2] BONAVIGO A.G., GELINSKI V., COSTA G.F.M., PLEWKA J., COSTA M.A. Comparação entre a contagem manual e automatizada de células no líquido cefalorraquidiano. RAC. 2009; 41(1):47-50.
- [3] CABREIRA, L.M.B.; CECCHINI, A.L. Imunopatologia da Esclerose Múltipla. Biosaúde, Londrina, Paraná. 2006. v. 8, n. 2, p. 125- 144.
- [4] CAL, H. Novos critérios de Esclerose Múltipla – saindo do forno. PBMED. Out, 2017.
- [5] CARDOSO, F.A.G. Atuação fisioterapêutica na Esclerose Múltipla forma recorrente-remitente. Revista Movimenta, v.3, n.2, 2010, p. 69-75.
- [6] DCNIABN Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia Diretrizes para o tratamento de esclerose múltipla com drogas imunomoduladoras. Arquivo de Neuropsiquiatria, 2005, 63 (3-B): 892-895.
- [7] DOMINGUES, R.B.; FERNANDES, G.B.P.; LEITE, F.B.V.M *et al.*. O líquido cefalorraquidiano na esclerose múltipla: muito além das bandas. Einstein. 2017;15(1):100-4.
- [8] KARUSSIS, D. *The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review.* Journal of Autoimmun. 2014.
- [9] KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N.; ASTER, J.C. Robbins e Cotran – Patologia: bases patológicas das doenças. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, p. 1320-1321.
- [10] MACIEL E.P. Esclerose Múltipla: correlação clínica, Líquido cefalorraquidiano e neuroimagem. Tese (doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Campinas, São Paulo: [s/n], 2002.
- [11] BRASIL, Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. PORTARIA Nº 391, de 5 de mai de 2015.

- [12] MOREIRA, M.A. FELIPE, E. MENDES, M.F. TILBERY, C.P. *et al.*. Esclerose múltipla estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. *Arq Neuropsiquiatr*, 2000.
- [13] PEARCE, J.M.S. *Historical descriptions of multiple sclerosis*. *European Neurology*. 2005; 54:49–53.
- [14] POLMAN, C.H. REINGOLD, S.C. BANWELL, B. CLANET, M. COHEN, J.A. FILIPPI, M. *et al.*. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
- [15] OLIVEIRA, E.M.L. SOUZA, N.A. *et al.* Esclerose Múltipla. *Rev. Neurociências* 6(3): 114-118, 1998.
- [16] ROSE, A. S., ELLISON, O. W., MYERS, L.W., *et al.*. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology (Minneap)* 1976;26 (6):2-20.
- [17] SCHAFFLER, N. KOPKE, S. WINKLER, L. SCHIPPLING, S. INGLESE, M. FISCHER, K. *et al.*. *Accuracy of diagnostic tests in multiple sclerosis-a systematic review*. *Acta neurologica Scandinavica* 2011;124:151-64.
- [18] SILVA, D. F. NASCIMENTO, V.M.S. Esclerose múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento- artigo de revisão. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente; Aracaju;V.2 N.3* , p. 81 - 90. 2014.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE SÍFILIS CONGÊNITA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dálita Jeane Belo – UNIGUAÇU<sup>1</sup>  
dalita\_jeane@outlook.com  
Lidiane Aparecida Fernandes<sup>2</sup>  
prof\_lidianefernandes@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** A sífilis é uma enfermidade sistêmica, exclusiva do ser humano, pode ser transmitida no período gestacional para o feto, quando seu agente causador *Treponema pallidum* atravessa a placenta. Tornou-se conhecida na Europa no século XV. São assintomáticas, sendo caracterizado principalmente por períodos de latência e atividade. O tratamento é realizado com penicilina. O recém-nascido, infectado expressa alguns prognósticos como lesões bolhosas, ricas em treponemas, na palma das mãos, planta dos pés, ao redor da boca e do ânus. O diagnóstico laboratorial é essencial, onde são divididas em duas etapas: Provas diretas e provas sorológicas. No Brasil, no ano de 2016, encontraram-se 37.436 casos de sífilis em gestantes e 20.474 casos de sífilis congênita, entre eles, 185 óbitos. Desta forma o presente estudo tem por objetivo caracterizar a melhor forma de diagnosticar Sífilis Congênita. Portanto, a respectiva pesquisa se sustentou a partir de uma revisão bibliográfica que se constituísse em livros e artigos sobre o referido tema. O diagnóstico definitivo de sífilis congênita pode ser pactuado por intermédio da pesquisa direta do *Treponema pallidum*, além de análises histopatológicas e radiografia. O governo disponibiliza também os Testes Rápidos pela rede de SUS, como um método de assegurar a mulher antes do início da gestação, bem com o nascimento, crescimento e desenvolvimento seguro da criança. Gestantes contagiadas com o HIV denotam o tratamento com sua insuficiência. A sífilis congênita é uma patologia, que ao realizar o tratamento precoce adequado causa vários benefícios tanto para a mãe quanto para o feto. As políticas públicas são essências para informação da população geral, principalmente as mais suscetíveis, com o uso do preservativo, e o acompanhamento do pré-natal para evitar complicações futuras.

**Palavras-chave:** Doenças Sexualmente Transmissíveis. Sífilis Congênita. *Treponema pallidum*. Diagnóstico Laboratorial.

**ABSTRACT:** Syphilis is a systemic disease, exclusive to the human being, which can be transmitted during the gestational period to the fetus when its causative agent *Treponema pallidum* crosses the placenta. It became known in Europe in the fifteenth century. They are asymptomatic, being characterized mainly by periods of latency and activity. Treatment is performed with penicillin. The infected newborn expresses some prognoses such as bullous lesions, rich in treponemes, on the palms of the hands, soles of the feet, around the mouth and the anus. The laboratory diagnosis is essential, where they are divided into two stages: Direct tests and serological tests. In Brazil, in 2016, there were 37,436 cases of syphilis in pregnant women and 20,474 cases of congenital syphilis,

<sup>1</sup> Graduando em Biomedicina pelo Centro Universitário Vale do Iguaçu.

<sup>2</sup> Docente UNIGUAÇU - Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu. Graduada em Biomedicina pela Faculdade Campo Real, Mestre em ciências farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro Oeste do Paraná.

including 185 deaths. The methodology proposed through the respective research was based on a bibliographical review that was constituted in books and articles on the said topic. Having as main objective, the best way to diagnose Congenital Syphilis. The definitive diagnosis of congenital syphilis can be agreed through the direct research of *Treponema pallidum*, besides histopathological analyzes and radiography. The government also makes the Quick Tests available through the SUS network as a method of assuring the woman before the beginning of pregnancy, as well as the child's birth, growth and safe development. Pregnant women infected with HIV denote treatment with their insufficiency. Congenital syphilis is a pathology that, when performing the appropriate early treatment, has several benefits for both the mother and the fetus. Public policies are essential for informing the general population, especially the most susceptible, with the use of condoms, and monitoring prenatal care to avoid future complications.

**Keywords:** Sexually Transmitted Diseases. Congenital syphilis. *Treponema pallidum*. Laboratory Diagnosis.

## 1 INTRODUÇÃO

A sífilis é uma enfermidade sistêmica, exclusiva do ser humano, classificada como uma doença sexualmente transmissível (DST). Entretanto, pode ser transmitida também no período gestacional para o feto, quando seu agente causador *Treponema pallidum* presente na corrente sanguínea da mãe, é capaz de transpor a barreira placentária, e por via hematogênica, fazer a penetração no feto (AVELLEIRA *et al.*, 2006).

A sífilis tem como agente causador a bactéria *Treponema pallidum* em forma de espiroqueta, transmitida pela via sexual, sendo sífilis adquirida, seguido pela transferência vertical para o feto durante o período de gestação de uma mãe com sífilis não tratada ou tratada incorretamente, chamada de sífilis congênita (BRASIL, 2010).

Na Europa a sífilis tornou-se conhecida no final do século XV, assim que se alastrou rapidamente por todo o continente, tornando em uma epidemia global. No século XIX, modificou-se em uma anomalia endêmica. Atualmente, mesmo com o tratamento eficaz e de baixo custo, a sífilis continua como um desafio à humanidade, sendo uma doença que pode atingir todos os órgãos e sistemas (FERREIRA *et al.*, 2012).

As manifestações na maior parte dos indivíduos com sífilis possuem pouca sintomatologia, sendo caracterizado principalmente por períodos de latência e atividade. Quando progride para proporções mais complexas, é capaz de afetar, sobretudo o sistema nervoso e o sistema cardiovascular. Na gestação, manifesta efeitos como morte do recém-nascido, aborto, manifestações congênitas prévias ou tardias (BRASIL, 2015).

Com a evolução da medicina bem como da farmacologia, a inserção do



tratamento com penicilina se tornou muito hábil nas fases iniciais da doença. Entretanto, com a elaboração dos métodos anticoncepcionais orais e a mudança da conduta sexual, ampliou o número de pessoas infectadas pelo *Treponema pallidum*, sendo necessária a junção de estratégias de precaução. Contrair sífilis expõe as pessoas a uma ameaça elevada para outras DST, inclusive a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, a AIDS (CONTRERAS *et al.*, 2008).

A sífilis congênita é resultante principalmente da comunicação do *Treponema pallidum*, pela placenta, infectando o feto. Quanto mais recente for a infecção materna, mais relevante ela se torna. O recém-nascido com esta patologia expressa alguns prognósticos como lesões bolhosas, ricas em treponemas, na palma das mãos, planta dos pés, ao redor da boca e do ânus. Quando persiste no modo forma latente, pode se manifestar durante a infância ou mesmo na fase adulta (BRASIL, 2010).

Para a afirmação da análise e o acompanhamento da resposta à terapia, o diagnóstico laboratorial é essencial (BRASIL, 2010). As técnicas empregadas são divididas em duas etapas: Provas diretas e provas sorológicas. Nas provas diretas, ocorre à pesquisa do patógeno em amostras coletadas exatamente da lesão, já nas provas sorológicas sucede à procura sorológica de anticorpos Anti-*Treponema pallidum*. As avaliações sorológicas são fracionadas em dois gêneros, os treponêmicos e os não treponêmicos (BRASIL, 2015). Na sífilis congênita é certificado por provas diretas, como também testes sorológicos do sangue do cordão umbilical e sangue periférico do recém-nato (AVELLEIRA *et al.*, 2006).

No Brasil, no ano de 2016, com maior proporção na região sudeste, foram notificados 87.593 casos de sífilis adquirida, 37.436 casos de sífilis em gestantes e 20.474 casos de sífilis congênita, entre eles, 185 óbitos (BRASIL, 2017).

A presente revisão bibliográfica teve como objetivo analisar o diagnóstico laboratorial da Sífilis Congênita causada pela bactéria *Treponema pallidum*.

## **METODOLOGIA**

A metodologia proposta através da respectiva pesquisa se sustentou a partir de uma revisão bibliográfica que se constituísse em livros e artigos sobre o referido tema. É a partir de alguns dados bibliográficos sobre o tema que foi possível poder se ter ideias

mais aprimoradas sobre a constituição dos problemas clínicos da sífilis.

Para Gil (2008, p. 50) “a pesquisa bibliográfica é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos”. Dessa forma a construção teórica do trabalho perpassou por revisar alguns textos sobre o tema, delineando assim, as contradições pertinentes ao problema da sífilis.

Esta pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica elaborada a partir de artigos disponíveis na Internet, buscados na base de dados do Scielo, PubMed, sendo critérios de inclusão: publicação entre 2006 e 2018; palavras-chave utilizadas na busca foi “sífilis congênita”; “sífilis”; “casos de sífilis no Brasil”, “DST”, “*Treponema pallidum*”, “Diagnostico Laboratorial De Sífilis Congênita” artigos relacionados com o tema apresentado. Qualquer artigo que se apresentou fora desses parâmetros, foi considerado como critério de exclusão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As doenças sexualmente transmissíveis (DST) são os opositores da saúde pública desde a antiguidade, em um elevado percentual de indivíduos sexualmente ativos. São também conhecidas como infecções sexualmente transmissíveis, ou doenças venéreas (BRASIL, 2006-2).

As áreas genitais são normalmente ambientes úmidos e quentes, ideais para o progresso de leveduras, vírus e bactérias, causadores destas patologias. Ocorre à transmissão, com seres já infectados, por relações sexuais sem o uso de preservativo, durante o período gestacional no parto ou amamentação e também através do sangue contagiado. São perceptíveis por meio de bolhas, feridas, corrimentos, verrugas (DIVE, 2006).

O tratamento aperfeiçoa a qualidade de vida do paciente e anula a cadeia de transmissão dessas doenças. Porém, entre as inúmeras doenças manifestam-se as de fácil tratamento e de conversão ágil, e as que permanecem ativas, sendo de intervenção mais difícil. Quando não diagnosticadas e tratadas a tempo, podem evoluir para complexidades mais agravantes, como infertilidades, câncer e até a morte (SUBPAV, 2013).

Nas doenças sexualmente transmissíveis quando transmitidas da mãe infectada

para o bebê, podem provocar lesões graves ao feto ou a suspensão espontânea da gestação (FIRMINIO, 2008).

Dentre as várias DST, a sífilis considera-se uma delas, onde pode ser transmitida de mãe para filho, denominada sífilis congênita, no entanto quando tratada precocemente apresenta cura. O *Treponema pallidum*, de subespécie *pallidum*, é a bactéria causadora da Sífilis. Possui formato espiralado, onde apresenta o endoflagelo, responsável pelos movimentos de rotação e flexão que auxiliam na sua penetração nos tecidos do organismo hospedeiro. Sua infiltração ocorre através da mucosa, atinge o sistema linfático regional, e outras partes do corpo por disseminação hematogênica (SANTOS *et al.*, 2017).

Segundo Contreras *et al.* (2008), ocorre um desgaste e exulceração no ponto de inserção, como consequência da resposta imunológica estabelecida, enquanto o alastramento sistêmico resulta no agravo imune circulante que pode depositar em qualquer órgão. Contudo, a imunidade humoral não dispõe a eficácia de proteção. A imunidade das células é lenta, oferecendo maior abertura ao *Treponema pallidum* de se ampliar e permanecer por amplos estágios.

Para a virulência deste patógeno conta-se com a eficácia de aglutinar às células e a quimiotaxia, que resultam na penetração nas junções endoteliais e nos tecidos, na habilidade de ocupação e na instantânea afeição em superfícies celulares. O *Treponema pallidum* resseca-se aceleradamente, pois possui declínio na resistência a atmosfera (BRASIL, 2017).

*Treponema pallidum* é um patógeno humano obrigatório e prestigiado por sua invasividade e evasividade imunológica, suas manifestações clínicas, provocada pelas espiroquetas replicando dentro do tecido, resultam na inflamação local. É amplamente considerada uma bactéria extracelular, pois as espiroquetas são eliminadas rapidamente, mas também replicam e circulam no meio de um anticorpo prolífico (PEELING *et al.*, 2017).

A mais de 500 anos a Sífilis ficou reconhecida mundialmente, e até a presente data permanece como um grande agravo para nossa saúde pública. Dados recentes realizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) avaliam que aproximadamente cerca de 17 milhões de pessoas entre 15 e 49 anos de idade são infectados pela doença

de Sífilis e a cada ano são mais de 5 milhões de casos novos. A Sífilis congênita é a causadora de mais de 40% do índice de mortalidade de um feto e mortes neonatal, representando mais de 200 mil mortes por ano em todo o mundo. Hoje o número de crianças que nascem com Sífilis congênita são cerca de 170 casos por a cada 100 mil nascidos vivos, mas a OMS têm uma meta para reduzir a transmissão entre mãe e feto para a cada 100 mil nascidos apenas 50 infectados (LOPES, 2017).

A sífilis divide-se em tres etapas: a primária que é descrita por uma lesão própria, o cancro duro, surge geralmente na região genital, decorrente de uma pápula rósea que progride para vermelho intenso, desenvolve em três semanas após a infecção. Este cancro regride entre quatro a cinco semanas sem ocasionar cicatrizes (SANTOS *et al.*, 2017). Na fase secundária a doença retorna após o período de latência que pode durar de seis a oito semanas. A agressão distribui o *Treponema pallidum* por todo o corpo, agravando a pele e os órgãos internos (GUINSBURG *et al.*, 2010). E por fim a fase terciária que se determina por anomalias situadas na pele e mucosas, sistema cardiovascular e nervoso. Estes danos estabelecem granulomas devastadores com inexistência de treponemas. Fígado, ossos, e músculos também podem ser acometidos. As lesões são isoladas, rígidas, irregulares, com margens bem estabelecidas com predisposição ao restabelecimento central (SILVA *et al.*, 2013).

A sífilis congênita (SC) é a infecção do feto pela bactéria *T. pallidum*, transmitida por via transplacentária, em qualquer momento do período gestacional ou estagio clinico da doença, de uma mãe infectada por sífilis e não tratada ou tratada incorretamente (SANTOS *et al.*, 2017). Consta como uma maior elucidação do bebe ao patógeno, no período inicial da gestação, pois dispõe frequência superior de espiroqueta em circulação. As repercussões ao concepto são altamente maléficas, pois estimula o aborto, ou sequelas como deficiência visual, auditiva, física e mental, óbito fetal e morte neonatal (ARAUJO *et al.*, 2012).

Os predominantes indícios da SC são: lesões cutâneas mucosas, sobretudo na face e extremidades, lesões bolhosas, fissuras periorais e anais. Na sífilis congênita tardia as lesões são irreversíveis e especificadas por: fronte olímpica, tibia em sabre, palato em ogiva, molares em amora edentes de Hutchinson (BRASIL, 2006-1).

Para que a resposta imune da mãe ampare relativamente o feto, tanto na



concentração quanto na gravidade das lesões, a infecção materna deve ocorrer antes da concepção. A realidade do abortamento por sífilis não retratam a sua eventualidade. A não efetuação das análises anatomopatológicas rotineiras para a assimilação das lesões típicas do *T. pallidum* em todas as causas de aborto inviabilizando os acometimentos causados pela sífilis no abortamento (BELDA, 2009).

Como forma de especificação, as manifestações nas crianças infectadas são determinadas antes dos dois primeiros anos, sera chamada precoce, mas se após, tardia. No entanto, aproximadamente 50% das crianças neonatais infectadas são assintomáticas, com o aparecimento das primeiras suspeitas, nos primeiros três meses de vida (BRASIL, 2006-1).

A SC precoce apontam desde o nascimento, degenerações cutâneas nas mucosas, lesões bolhosas, na face e extremidades, fissuras periorais e anais. A mucosa nasal apresenta rinite sanguinolenta. Já na fase tardia as lesões são irreversíveis, e causa ceratite, surdez e retardo mental (AVELLEIRA *et al.*, 2006).

Considerando que a maioria dos seres infectados por sífilis são assintomáticas, as provas diretas não são uma estratégia de rotina. Com isso utiliza-se a contribuição das provas sorológicas na pesquisa dos anticorpos do *T. pallidum* (BRASIL, 2006-1).

A constatação por provas diretas sucede no comparecimento de líquidos corporais, lesões, ou tecidos. Já a sorologia quantitativa periódica, na ausência das anomalias, negativam após o nascimento. A efetivação do método FTA-ABS-IgM, uma vez que a molécula de IgM não atravessa a barreira placentária, na detecção da patologia no neonato (AVELLEIRA *et al.*, 2006).

Após o recolhimento da amostra, a análise em campo escuro, aprova a idealização dos treponemas em deslocação retratando a vulnerabilidade de 74 a 86%, sendo que o aspecto pode atingir 97%. Outra maneira, conceituada como melhor que a de campo escuro, é a imunofluorescência direta. No entanto estas duas técnicas mudam conforme o estado da lesão, bem como a prática ou não do tratamento exclusivo anteriormente (BRASIL, 2006-1).

O diagnóstico definitivo de SC pode ser pactuado por intermédio da pesquisa direta do *T. pallidum*, além de análises histopatológicas. A radiografia dos ossos longos é capaz de amparar na investigação da SC, pois exhibe mutações no recém-nato como

osteocondrite, periostite e a osteomielite. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) é feito em pacientes com diagnóstico sorológico recente ou tardio, com traços neurais, e em indivíduos que depois do processo apropriado conservaram respostas sorológicas sanguíneas eminentes (GUINSBURG *et al.*, 2010).

Assim sendo, o teste laboratorial de VDRL, são cruciais para o diagnóstico confirmatório do estágio primário da doença, tanto na gestante quanto no feto, evitando a evolução da doença para fases mais graves. No entanto, o recém-nascido de uma mãe infectada, a realização do VDRL, como também dos exames de radiografia e histopatológicos, é obrigatória para uma análise confirmatória.

Técnicas como o PCR e o acréscimo dos ácidos nucleicos para a identificação da infecção pelo *T. pallidum* encontram-se sendo desenvolvidos e testados, pois aponta um grau elevado da sensibilidade do patógeno. No entanto, situa-se restrito a centros de pesquisas, devido seu valor ser alto e da exigência técnica elevada (BRASIL, 2006-1).

Segundo o Ministério da Saúde (2006-1) os testes sorológicos são divididos em duas classes, conforme quadro 01 a seguir:

**Quadro 01:** Testes Sorológicos.

<p><b>Testes Treponêmicos</b></p>	<p>PHA, FTAAbs e ELISA dispõe alta especificidade, mas com menor sensibilidade. A insistência dos anticorpos na vida de um indivíduo infectado, mesmo após o tratamento, com estes testes não é capaz de distinguir infecções recentes ou tardias. Devido à omissão de consumo ou efeitos inapropriados, estas estratégias não são primordiais em recém-nascidos. Diferentes procedimentos têm sido empregues como o ELISA IgM e o Western Blot IgM mas ainda situam-se indisponíveis comercialmente.</p>
<p><b>Testes Não Treponêmicos</b></p>	<p>O VDRL e o RPR retratam elevada sensibilidade, com a alternativa de titulação. Esses ensaios são de recurso acelerado, acessível e de pequeno valor. Auxilia tanto para sífilis adquirida como congênita. Mesmo após o tratamento os testes são capazes de evidenciar reagentes devido à memória imunológica. A execução dos testes sorológicos em crianças devem ser examinados meticulosamente, para não trocar com os anticorpos IgG maternos, que passaram de forma passiva via transplacentária. Para isso, sucede a conferência dos títulos de sorologia não-treponêmicos da criança com o da mãe, se forem superiores aponta sífilis congênita. Até os seis meses de vida os VDRL da criança vai se negativando, se continuar reagente, deve ser examinado. Em recém-nascidos negativos, após os três meses de vida necessitam recomeçar os testes, pela expectativa de positividade tardia. Para aqueles reagentes o diagnóstico categórico, é finalizado de acordo com o histórico clínico da mãe e de análises contingentes.</p>

Fonte: BRASIL (2006-1).

O governo disponibiliza também os Testes Rápidos pela rede de SUS, como um

método de assegurar a mulher antes do início da gestação, bem com o nascimento, crescimento e desenvolvimento seguro da criança. A realização deste método, não precisa ser em um ambiente laboratorial, e o diagnóstico final sendo liberados em média 30 minutos, no entanto sua execução e interpretação devem ser realizadas por profissionais qualificados, e registrados na ANVISA (BRASIL, 2010).

Portanto, a disponibilidade gratuita dos testes rápidos, como um primeiro diagnóstico da doença, é essencial para o tratamento precoce. No entanto a realização dos testes laboratoriais confirmatórios, como o VDRL é crucial.

O tratamento é executado com penicilina, sendo um antibiótico que atua sobre as bactérias emotivas, danificando na biogênese de um elemento significativo da parede celular da bactéria, levando-a a morte. As penicilinas atravessam a placenta depressa, e do mesmo modo é extinto no leite materno, no entanto, não expressam impactos divergentes (ANVISA, 2018).

O tratamento da SC poderá ser empregue na unidade básica de saúde. Em mães não tratadas ou irregularmente tratadas, se houver variações clínicas sorológicas ou radiológicas, o processo deverá ser com penicilina cristalina 50.000UI/kg/dose, EV, duas vezes ao dia se tiver menos de uma semana de vida e três vezes ao dia se tiver mais de uma semana de vida, por 10 dias, ou penicilina G procaína 50.000UI/kg, IM, por 10 dias (SILVA *et al.*, 2013).

Mostram-se de forma atípica, as anomalias primárias e secundárias, onde em ensaios não treponêmicos remete sua positividade, com repercussões falso-negativas. Nesses indivíduos pode suceder o progresso de neurosífilis, com o surgimento de vestígios neurológicos em pacientes com AIDS. Gestantes contagiadas com o HIV denotam tratamento com sua insuficiência, e as repercussões laboratoriais não transcorrem quedas dos títulos. Para maiores cuidados é primordial o auxílio das mulheres e seus recém-nascidos, exibidos ao HIV, devido à imperfeição no tratamento e a envoltura do sistema nervoso central (BRASIL, 2006-1).

Desta forma, gestantes infectadas pelo HIV, apresentam o teste VDRL falso-negativo, o que dificulta no tratamento precoce, pois ocorre a passagem do estágio primário das lesões causadas, para um estágio mais agravante, como problemas neurológicos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sífilis congênita é uma patologia, que ao realizar o tratamento precoce adequado causa vários benefícios tanto para a mãe quanto para o feto. Na intervenção e controle do patógeno é essencial para a interrupção a cadeia de transmissão e prevenção de novos casos. As políticas públicas são essências para informação da população geral, principalmente as mais suscetíveis, com o uso do preservativo, e o acompanhamento do pré-natal para evitar complicações futuras.

Os testes de VDRL são essenciais para a identificação inicial e controle da sífilis. Para gestantes são disponibilizados no acompanhamento do pré-natal, não admitindo a transmissão da doença para o bebe, e realizando o tratamento adequado. Já para os recém-nascidos contagiados pelo patógeno, a execução do teste VDRL para controle é fundamental, no entanto exames histopatológicos e radiológicos são necessários para maiores limitações da doença.

Os testes rápidos são os primeiros métodos que devem ser procurados pela população, onde são disponibilizados pela rede de SUS, para um primeiro diagnóstico da doença e já início do tratamento, para então a realização de testes laboratoriais como o VDRL.

## REFERÊNCIAS

ANVISA. Cristalicina: benzilpenicilina potássica. Goiás: Nova Farma Indústria Farmacêutica. Farm. Resp.: Walter F. da Silva Junior - CRF-GO 5497. Bula de Remédio, 2018. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7281862015&pIdAnexo=2803352](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7281862015&pIdAnexo=2803352)>. Acesso em: 01 nov. 2018.

ARAÚJO, C. L. *et al.*. Incidência da sífilis congênita no Brasil e sua relação com a Estratégia Saúde da Família. Revista Saúde Pública, p.479-486, 2012.

AVELLEIRA, J. C. R.; BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. Educação Médica Continuada, Rio de Janeiro, p.111-126, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v81n2/v81n02a02.pdf>> Acesso em: 16 out. 2018.

BELDA, WALTER JUNIOR. Doenças Sexualmente Transmissíveis. Atheneu: São Paulo, 2º Ed., 2009.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita. Brasília: Ministério da Saúde, 2ª ed. 2006-1. Disponível em: <[http://www.saude.campinas.sp.gov.br/doencas/sifilis/guiadebolsodasifilis\\_2edicao2016.pdf](http://www.saude.campinas.sp.gov.br/doencas/sifilis/guiadebolsodasifilis_2edicao2016.pdf)> Acesso em: 27 out. 2018.



\_\_\_\_\_. Manual de Bolso das Doenças Sexualmente Transmissíveis(DST). Brasília: Ministério da Saúde, 2ª ed. 2006-2 Disponível em:<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/controle\\_doencas\\_sexualmente\\_transmissiveis.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/controle_doencas_sexualmente_transmissiveis.pdf)> Acesso em: 27 out. 2018.

\_\_\_\_\_. Sífilis estratégias para diagnóstico no Brasil. Ministério Da Saúde, 1ª edição, p,100, 2010. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sifilis\\_estrategia\\_diagnostico\\_brasil.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sifilis_estrategia_diagnostico_brasil.pdf)> Acesso em 22 out. 2018.

\_\_\_\_\_. Sífilis 2017. Ministério da saúde Pública, Brasília, p.54, 2017. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/13/BE-2017-038-Boletim-Sifilis-11-2017-publicacao-.pdf>>Acesso em 22 out. 2018.

\_\_\_\_\_. Testes para diagnóstico da Sífilis. Brasília: Ministério da Saúde, p. 15, 2015. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio\\_Testes-IST\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Testes-IST_final.pdf)> Acesso em: 16 out. 2018.

CONTRERAS, E. ; ZULUAGA, S. X. *et al.*. Sífilis: a gran simuladora. Infectio, Bogotá, p.1-11, 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922008000200006](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922008000200006)> Acesso em: 16 out. 2018.

DIVE, Secretaria de Estado da Saúde. Doenças Sexualmente Transmissíveis - DST. Diretoria de Vigilância Epidemiológica do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, 2006. Disponível em: <[http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/manuais\\_cartilhas/Cartilha\\_de\\_DST.pdf](http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/manuais_cartilhas/Cartilha_de_DST.pdf)>. Acesso em: 02 nov. 2018.

FERREIRA, O. ; LISBOA, C.; RAMOS, F. M. *et al.*. Sífilis numa consulta de Infecções Sexualmente Transmissíveis – Análise de 880 doentes. Revista SPDV, 2012. Disponível em: <<http://bibliobase.sermais.pt:8008/BiblioNET/Upload/PDF5/003779.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2018.

FIRMINO, A. S. R. O caso da compra de medicamentos para Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST). 2008. 137 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Mestrado em Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2008. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/15247/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Alice%20da%20Silva%20Ribeiro%20Firmino.%202008.pdf>>. Acesso em: 27 out. 2018.

GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 6. Ed. - São Paulo: Atlas, 2008.

GUINSBURG, R.; SANTOS, A. M. N. Critérios Diagnósticos E Tratamento Da Sífilis Congênita. Sociedade Brasileira de Pediatria, São Paulo, 2010. Disponível em: <[http://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2015/02/tratamento\\_sifilis.pdf](http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/tratamento_sifilis.pdf)>. Acesso em: 31 out. 2018.

LOPES, A.C.W.; FARIA, D. K. Diagnóstico Laboratorial de Sífilis. Santa Luzia, 2017.

Disponível em:

<[http://www.sluzia.com.br/wpcontent/uploads/2018/08/LA\\_LSL\\_4714\\_LabinformeCient%C3%ADfico\\_A4.pdf](http://www.sluzia.com.br/wpcontent/uploads/2018/08/LA_LSL_4714_LabinformeCient%C3%ADfico_A4.pdf)>. Acesso em: 01 nov. 2018.

PEELING, R. W., *et al.*. Syphilis. *Nature Reviews*, v.3, n.17073, p.1-21, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29022569>>. Acesso em: 31 out. 2018.

SANTOS, G. Z.; TERRA, M. R. Sífilis e seus diferentes estágios infecciosos. INESUL, Londrina, 2017. Disponível em: <[https://www.inesul.edu.br/revista/arquivos/arq-idvol\\_47\\_1486421703.pdf](https://www.inesul.edu.br/revista/arquivos/arq-idvol_47_1486421703.pdf)>. Acesso em: 27 out. 2018.

SILVA, A. C. Z.; BONAFÉ, S. M. Sífilis: Uma Abordagem Geral. CESUMAR, Maringá, 2013. Disponível em:

<[http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2013/oit\\_mostra/ana\\_carolina\\_zschornak\\_da\\_silva.pdf](http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2013/oit_mostra/ana_carolina_zschornak_da_silva.pdf)>. Acesso em: 25 out. 2018.

SUBPAV, Superintendência de Atenção Primária. Doenças Sexualmente Transmissíveis. Rio de Janeiro, 1º ed, 2013. Disponível em:

<[http://subpav.org/download/prot/destaque/APS\\_DST\\_final\\_completo.pdf](http://subpav.org/download/prot/destaque/APS_DST_final_completo.pdf)>. Acesso em: 27 out. 2018.

## ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA DOENÇA CELÍACA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Luana Maria Cunha Bernardino - UNIGUAÇU<sup>1</sup>  
Thayse Doroti Toporosky – UNIGUAÇU<sup>2</sup>  
Janaina AngelaTurmina<sup>3</sup>  
prof\_janaina@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** Estudos relacionados a doença celíaca existem a quase oitenta anos, tendo um enfoque e uma preocupação maior nos últimos quinze anos quando foram diagnosticados numerosos casos da doença. A doença celíaca é uma sensibilidade ao glúten, suas causas podem ser genéticas, imunológicas e ambientais, podendo se apresentar tanto na infância quanto na vida adulta. Pacientes apresentam sintomas como diarreia, anorexia, desnutrição, distensão abdominal e perda de peso. O presente artigo tem por finalidade revisar o estudo sobre diagnóstico laboratorial dos marcadores da doença celíaca mostrando a especificidade e sensibilidade dos exames e sua importância no diagnóstico e acompanhamento da doença. Através dos resultados e discussões podemos analisar que o diagnóstico da doença celíaca é feito a partir de exames sorológicos dos anticorpos séricos antigliadina, antiendomísio e antitransglutaminase tecidual, que são importantes para determinação e seguimento da doença. Sendo os anticorpos do tipo anti-endomísio e anti-transglutaminase tecidual os mais sensíveis e específicos para a doença celíaca.

**Palavras-chave:** Doença celíaca. Glúten. Marcadores séricos da doença celíaca.

**ABSTRACT:** Studies related to celiac disease have been around for almost eighty years, with a focus and a greater concern in the last fifteen years when numerous cases of the disease were diagnosed. Celiac disease is a sensitivity to gluten, its causes can be genetic, immunological and environmental, and may occur both in childhood and in adult life. Patients present with symptoms such as diarrhea, anorexia, malnutrition, abdominal distension and weight loss. This article aims to review the study on laboratory diagnosis of celiac disease markers showing the specificity and sensitivity of the tests and its importance in the diagnosis and follow - up of the disease. Through the results and discussions we can analyze that the diagnosis of celiac disease is based on serological tests of serum antigliadin, antiendomysium and tissue antitransglutaminase antibodies, which are important for the determination and follow-up of the disease. Anti-endomysial and anti-transglutaminase antibodies are the most sensitive and specific for celiac disease.

Key words: Celiac disease. Gluten. Serum markers of celiac disease.

---

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário Vale do Iguaçu - UNIGUAÇU

<sup>2</sup> Idem.

<sup>3</sup> Docente UNIGUAÇU – Centro Universitário Vale do Iguaçu. Graduada em Biomedicina pela Universidade Paranaense. Graduada em Processos Químicos pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste. Doutoranda em Farmacologia pela Universidade Federal do Paraná.

## INTRODUÇÃO

Segundo SCHEIBEL (2012) “o glúten é constituído a partir da mistura de duas cadeias proteicas: gliadinas e as gluteninas, que estão presentes no endosperma de alguns tipos de grãos de cereais”. Essas proteínas podem estar presentes em cereais como trigo, cevada, centeio e aveia, nas formas, respectivamente, de hordeína, secalina e avenina (ARAÚJO, 2010).

A Doença Celíaca (DC) é uma patologia autoimune desencadeada pela ingestão de cereais que possuem glúten por pessoas geneticamente predispostas. Além do consumo do glúten e da suscetibilidade genética, é também preciso a presença de fatores imunológicos e ambientais para que a doença se desenvolva (ARAÚJO, 2010).

Segundo NOBRE (2007) na infância, a DC apresenta-se normalmente após a introdução dos cereais na dieta da criança, entre os 6 e os 24 meses de idade, causando um quadro gradual de diarreia, distensão abdominal, anorexia, atraso de crescimento, atrofia muscular, hipotonia e irritabilidade. Já a apresentação na fase adulta, revela-se com um amplo conjunto de manifestações clínicas, muitas vezes pouco sintomática, dificultando o diagnóstico.

Além da doença celíaca, existe a sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC), esta denominada uma nova síndrome na qual não estão envolvidos nem os mecanismos alérgicos nem autoimunes. Nesses casos manifestam resultados negativos tanto para sorologia DC específica quanto para histopatologia e para ensaios mediados por imunoglobulina E (IgE). A maioria dos pacientes relatam sintomas gastrointestinais e não gastrointestinais, e todos relatam melhora dos sintomas em uma dieta isenta de glúten (MANSUETO, 2014).

O diagnóstico da doença celíaca se baseia no exame clínico, na anamnese detalhada, na análise histopatológica do intestino delgado e na avaliação dos marcadores séricos. Os anticorpos dosados são anti-reticulina, anti-gliadina e anti-endomísio. O diagnóstico final deve ser fundamentado na biópsia que revela vilosidades atrofiadas, alongamentos de criptas e aumento dos linfócitos intraepiteliais (ARAÚJO, 2010).

O presente estudo foi realizado com o objetivo de descrever as características clínicas e os métodos utilizados no diagnóstico laboratorial da doença celíaca.



## **METODOLOGIA**

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos de estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, que, segundo Gil (2008) “é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros e artigos científicos”.

Essa revisão literária foi elaborada com artigos científicos. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais online disponíveis na íntegra e atuais nas bases de dados US National Library of Medicine (Pubmed), idem Scientific Electronic Library Online (Scielo), Google Scholar, BVS, publicados nos últimos dezessete anos (2001 a 2018), utilizando as palavras-chaves: glúten, doença celíaca, sensibilidade ao glúten, diagnóstico laboratorial de doença celíaca, marcadores sorológicos da doença celíaca, biópsia duodenal. Os critérios de exclusão basearam-se em artigos que não trataram do tema específico.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

A fisiopatologia da doença celíaca abrange uma complicada relação entre o glúten, a suscetibilidade genética do hospedeiro e o seu sistema imunitário. Em indivíduos predispostos, o glúten e derivados da sua degradação provocam uma reação imunitária que pode ser do tipo inata e/ou do tipo adaptativa, acarretando em uma lesão da mucosa do intestino delgado (SILVA; FURLANETTO, 2010).

O ser humano possui um intestino com um comprimento de aproximadamente 7 m, sendo revestido internamente por vilosidades, que aumentam a região da superfície intestinal e, assim, favorecem a absorção. As vilosidades possuem como base a lâmina própria, que no seu interior contem vasos sanguíneos e linfáticos que recebem os produtos obtidos por meio do processo de digestão (RODRIGUES, 2013).

Desse modo, em pessoas com predisposição para a DC, o glúten estimula mecanismos imunológicos/inflamatórios, que resultam em atrofia das vilosidades, gerando uma mucosa lesionada, com aspecto liso, diminuindo a área da superfície de absorção dos nutrientes. Diante disso, é considerada uma patologia de propriedade imunológica, ocasionada pela existência de um agente do meio ambiente num indivíduo com predisposição genética para tal.

O resultado final é a inflamação intestinal sendo caracterizada pela infiltração

intraepitelial e da lâmina própria por diversas células inflamatórias, hipertrofia das criptas e atrofia das vilosidades, e como consequência a redução da superfície de absorção intestinal (SILVA; FURLANETTO, 2010).

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A apresentação clínica da doença é altamente variável dependendo da idade do paciente, duração e extensão da doença bem como da presença ou ausência de manifestações extra intestinais (TEIXEIRA, 2012).

Para categorizar as variadas características clínicas, a doença celíaca foi classificada em quatro padrões de apresentação clínica: clássica, não clássica, assintomática e latente.

Segundo SILVA *et al.* (2006), a DC clássica é o padrão mais frequente e manifesta-se nos primeiros anos de vida, após a introdução dos cereais na alimentação. Ocorre um predomínio de sinais gastrointestinais, havendo os sintomas característicos desta patologia, como a diarreia crônica, o déficit do crescimento e a distensão abdominal. A nível intestinal ocorre atrofia das vilosidades (RODRIGUES, 2013).

A doença celíaca atípica apresenta poucos sintomas gastrointestinais e frequente associação com sintomas extra intestinais (TEIXEIRA, 2012). As pessoas acometidas pelo subtipo atípico podem apresentar manifestações isoladas como: baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à ferroterapia oral, artrite, constipação intestinal, hipoplasia do esmalte dentário, osteoporose e esterilidade (SILVA *et al.*, 2006).

No subtipo assintomático os indivíduos são diagnosticados principalmente por meio do rastreio sorológico em populações de alto risco de desenvolver doença celíaca (como familiares primeiro grau de doentes celíacos, por exemplo) ou em estudos de prevalência desta patologia na população geral (TEIXEIRA, 2012). É caracterizada histologicamente por haver uma hiperplasia da cripta ou atrofia das vilosidades, contudo sem sintomas clínicos acompanhantes (RODRIGUES, 2013, p. 13).

A DC na forma latente diz respeito aos doentes que são portadores dos Haplótipos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, em geral com sorologia positiva, que ainda não desenvolveram alterações da morfologia da mucosa intestinal, mas nos quais é possível encontrar inflamação moderada ou infiltração linfocitária intraepitelial. Mesmo com o diagnóstico

deste estado pré-celíaco, atualmente não há evidência de que estes pacientes melhorem com uma dieta sem glúten, contudo autores defendem que tal dieta seria recomendada para reduzir os sintomas e prevenir complicações tardias (SILVA *et al.*, 2006).

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DC deve ser baseado em três pilares principais: exame clínico, por meio de exame físico e anamnese detalhada; análise histopatológica do intestino delgado e investigação dos marcadores séricos (SILVA *et al.*, 2006).

Os critérios de diagnóstico incluem sorologia positiva e uma biópsia de intestino delgado, a qual constitui o padrão ouro no diagnóstico e mostra dano à mucosa característico, seguidos de melhora clínica e normalização dos testes sorológicos após retirada do glúten da dieta (CRISTOVAM, 2011).

Os testes sorológicos mais sensíveis e específicos para a doença celíaca são os anticorpos do tipo Imunoglobulina A anti-endomísio (IgAanti-EMA) e anti-transglutaminase tecidual (IgAanti-tTG) (RODRIGUES, 2013).

### **Antitransglutaminase tecidual (AAT)**

A transglutaminase tecidual (tTG) é uma enzima cálcio dependente que apresenta funções múltiplas, incluindo a catálise proteica ou a incorporação de aminas nas proteínas, que está largamente distribuída nos órgãos do corpo humano, podendo ser secretada por várias células tanto de compartimento intracelular como extracelular (ROMALDINI; BARBIERI, 1999).

O antígeno pelo qual os anticorpos anti-endomísio são direcionados é a enzima transglutaminase. O anti-tTG é o anticorpo contra a transglutaminase tecidual, que se trata da enzima responsável pela disseminação da gliadina na lâmina própria (SILVA, 2010).

O tTG avalia a presença da classe IgA e IgG contra os anticorpos anti-transglutaminase, apresenta sensibilidade e especificidade próximas a 100%, além de ser um teste rápido, simples e efetivo na triagem da doença celíaca (MARTINS, 2010).

O teste anti-tTG IgA foi proposto, como teste inicial para DC, sendo junto à detecção de AAE (anticorpo antiendomísio) os melhores exames laboratoriais para prever DC. O que pode ocorrer são casos de falsos negativos em pacientes com

deficiência de IgA, o que ocorre em cerca de 1,7- 2,6% dos pacientes com DC. Por isso, sempre deve ser realizada a dosagem de IgA sérica total e, quando necessário, devem ser dosados os anticorpos do tipo IgG, que possuem menos sensibilidade e especificidade (LIU, 2014).

Esse teste é realizado pelo método de ELISA e inicialmente era utilizado como substrato a proteína de porco guinea, o que diminuía sua acurácia, devido a presença de proteínas contaminantes no extrato enzimático desses animais – primeira geração apresentando sensibilidade 90% e especificidade 95,3%, passando a se utilizar células derivadas de eritrócitos humanos com sensibilidade 95,1% e especificidade 98,3% a enzima de origem animal foi posteriormente substituída pela transglutaminase humana purificada obtida de hemácias ou produzida por engenharia genética, denominada transglutaminase humana recombinante – segunda geração (KOEHNE, 2007; MARTINS, 2010).

Contudo, a sensibilidade dos AAE encontra-se reduzida quando há presença de atrofia vilositária subtotal e também nas formas extra intestinais e silenciosas de DC. Após instituição de dieta sem glúten, estes anticorpos de classe IgA desaparecem entre 3 e 12 meses (CIANTELLI, 2012).

### **Anticorpos Antigliadina (AGA)**

Anticorpos Antigliadina (AGA) é o marcador mais antigo e é determinado pelo método ELISA. Os valores de referência podem variar conforme o laboratório e sua região. Sua eficácia é difícil de definir, pois os dados disponíveis na literatura são heterogêneos e não permitem a comparação. Sua especificidade é de aproximadamente 90%, a sensibilidade em torno de 85%-90% e baixo valor preditivo positivo (MARTINS, 2010).

A gliadina constitui a fração tóxica do glúten, sendo encontrada no trigo. AGA IgA é mais específico para a doença celíaca e o AGA da classe IgG, mostra uma maior sensibilidade (GUIMARÃES, 2006).

Cerca de 2% dos pacientes celíacos tem deficiência isolada de IgA. Portanto, a determinação de rotina de AGA da classe IgG reduz a possibilidade de não detectar esses pacientes durante o rastreamento sorológico (CRISTOVAM, 2011).



Os AAG, principalmente da classe IgA, foram apontados com baixa sensibilidade e especificidade, mais utilizando em conjunto com AAG de classe IgG pode ser justificada na avaliação do cumprimento da dieta sem glúten, tendo em vista que estes anticorpos IgA tornam-se indetectáveis após três a seis meses de dieta apropriada e os IgGs persistem por mais tempo (CIANTELLI, 2012).

A maior utilidade dos AGA, atualmente, relaciona-se ao diagnóstico da DC em pacientes pediátricos, onde foram observados maior acurácia para os AGA IgA, em relação aos EmAs, em crianças abaixo de dois anos de idade onde obtiveram resultados semelhantes em relação a pacientes com idades inferiores a cinco anos (KOEHN, 2007).

### **Antiendomíio (AAE)**

Os AAE reconhecem a transglutaminase tecidual e são identificados por imunofluorescência indireta. A dosagem dos AAE de classe IgA é atualmente considerada como teste de maior sensibilidade no diagnóstico de DC, variando entre 85% - 100% (ROMALDINI; BARBIERI, 1999).

O método para detecção de anticorpos antiendomíio classe IgA através da técnica de imunofluorescência indireta e utilizando como substrato esôfago de macaco mostrando-se bastante superior aos testes então existentes para o diagnóstico da DC (GUIMARAES, 2006).

Recentemente, utiliza-se como substrato tecido de cordão umbilical humano, diminuindo-se o custo da técnica, mantendo-se sua precisão e evitando-se a ameaça a espécies em extinção.

O cordão umbilical humano, além de facilmente disponível, é rico em endomíio, tecido que circunda as fibras musculares lisas e que está presente, em abundância, nas paredes da veia e das artérias umbilicais. Além disso, diferentemente de outros tecidos humanos, o cordão umbilical não contém IgA, evitando-se, assim, o problema da reatividade imunológica cruzada (MARTINS, 2010).

### **Biopsia duodenal**

O quadro histopatológico típico da DC é uma enteropatia do intestino delgado que é caracterizada pela hiperplasia da cripta, causando aumento das células inter epiteliais

intestinais e atrofia das vilosidades como consequência da destruição da superfície da mucosa intestinal (ABADIE, 2014).

A biópsia é considerada padrão ouro para diagnóstico da DC, não tirando a importância dos exames sorológicos, pacientes que apresentam sorologia persistente positiva e biópsia negativa, provavelmente tem DC latente (SILVA, 2010).

As biópsias realizadas hoje em dia pelos patologistas são por meio do exame endoscópico, o que permite visualização de outras partes do trato gastrointestinal, além da obtenção de material de locais suspeitos (LIU, 2014), além da retirada de pelo menos cinco fragmentos da segunda porção do duodeno.

Esses fragmentos retirados, vão ser posteriormente posicionados em filtros de acetato de celulose e corados com hematoxilina e eosina, baseado nas lesões encontradas, pode-se dividir a DC em diferentes categorias, de acordo com a classificação nomeada de Marsh (SILVA, 2010). Dentro dessa classificação temos três tipos de lesões classificadas Marsh tipo I: Lesão infiltrativa, com vilos normais e aumento dos linfócitos T intraepiteliais; Marsh tipo II: Lesão hiperplástica, hiperplasia dos elementos glandulares; Marsh tipo III: Lesão destrutiva, número aumentado de LIE, com vilos em graus variáveis de atrofia, podendo apresentar algumas vezes vacúolos citoplasmáticos (LIU, 2014).

Entre os anos de 2001 a 2009, foi realizado um estudo na Holanda onde foram observadas 129 crianças com biópsia e sorologia compatível com DC. Estas crianças foram avaliadas durante a adesão de dieta sem glúten, sendo feitas dosagens sorológicas de antitransglutaminase tecidual e anti endomísio regularmente. Observou-se nesse estudo que após 3 meses de dieta sem glúten a concentração de anti-tTG caiu em média 74%, e que após 2 anos de dieta, 80% das crianças tornaram-se negativas para anti-tTG e anti endomísio. Revelando assim, que o acompanhamento sorológico é essencial, pois sua redução aponta boa aceitação a dieta (SIQUEIRA *et al.*, 2014).

UTIYAMA *et al.* (2007), realizaram um estudo com objetivo de avaliar o grau de concordância entre os testes sorológicos de anti-tTG e anti-endomísio em familiares de pacientes com DC, as inconformidades encontradas nesta análise permitem salientar que o uso isolado de um único método pode incidir em reações falso-negativas. Tal pesquisa analisou 177 indivíduos, destes 148 (83,6%) apresentaram resultados concordantes: 140

eram negativos para os dois métodos empregados, enquanto 8 eram positivos também para ambos. Contudo, os demais 29 familiares, que constituem 16,4% do total, foram discordantes nos resultados. Podendo prejudicar a orientação desses indivíduos para confirmação do diagnóstico pela biópsia intestinal em casos de falsos-negativos.

Em pesquisa realizada por GUEIROS e SILVA (2009), foi analisado a soropositividade para doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura. Nesta análise 71 pacientes foram avaliados através da dosagem dos anticorpos antitransglutaminase tecidual (AAT) e, nos pacientes positivos, dosaram-se os anticorpos antiendomísio (AAE). O AAT foi positivo em 3,8% dos casos (3/78). Nesses pacientes, foi realizado o AAE e apenas um foi positivo. Esse paciente apresentou concentração mais elevada de AAT. Através desse estudo pode-se ressaltar que a realização dos dois exames sorológicos em série contribui para o refinamento da probabilidade diagnóstica.

GONÇALVES *et al.* (2013), investigaram a prevalência de DC em crianças e adolescentes com diabetes mellitus 1. Em função do custo maior do exame de antitransglutaminase tecidual e da associação da DC com a imunodeficiência de IgA, o anticorpo antigliadina apresentou-se como uma boa opção para a triagem da DC no estudo desses autores. Foram avaliados 384 indivíduos, onde 29 deles apresentaram positividade com valores duas vezes maiores que o valor de referência, estes foram submetidos a biópsia intestinal, onde a DC foi confirmada em 12 casos. Nesta pesquisa o custo-benefício que determinou a utilização do método de diagnóstico sendo a antigliadina o mais viável.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base nos resultados obtidos, fica evidente que os testes sorológicos mais sensíveis e específicos para a doença celíaca são os anticorpos do tipo anti-endomísio e anti-transglutaminase tecidual, obtendo-se com o teste de tTG uma sensibilidade e especificidade de cem por cento.

Os anticorpos antigliadina (AGA) são determinados pelo método ELISA, e sua especificidade e sensibilidade são mais baixas que os anticorpos anti-endomísio e anti-transglutaminase, tendo maior uso e eficácia no diagnóstico da DC em pacientes pediátricos, apresentando como vantagem seu custo benefício baixo, o que se torna

viável para início de diagnóstico.

Um diagnóstico absoluto da doença celíaca inclui sorologia positiva e uma biópsia de intestino delgado, a qual constitui o padrão ouro no diagnóstico da DC e mostra dano à mucosa característico, como atrofia de vilosidades e hiperplasia de criptas.

## REFERÊNCIAS

- ABADIE, V.; JABRI, B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. **Immunological Reviews**, v. 260, n. 1, p.221-234, 19 jun. 2014.
- ARAÚJO, H.M.C *et al.*. Doença celíaca, hábitos e práticas alimentares e qualidade de vida. **Revista de Nutrição**, Campinas-SP, v. 23, n. 3, p.467-474, jun. 2010.
- BAI, J.C..Doença Celíaca. World GastroenterologyOrganisation Global Guidelines, 2012.
- CIANTELLI, G.L.; *et al.*. Novos aspectos diagnósticos da doença celíaca. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 14, n. 2, p. 47-50, jun. 2012.
- CRISTOVAM, M.A.S. Presença de anticorpos antigliadina em pacientes atendidos em ambulatório de pediatria geral. Revista do Médico Residente. v. 13, 2011.
- GIL. A.C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 6º ed. São Paulo, 2008.
- GONÇALVES, C.B.C.D *et al.*. Estudo da prevalência da doença celíaca em crianças e adolescentes com diabetes melito tipo 1: resultado de 10 anos de acompanhamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, n. 5, p.375-380, jul. 2013.
- GUEIROS, A.; SILVA, G.A.P. Soropositividade para doença celíaca em crianças e adolescentes com baixa estatura". Revista Paulista de Pediatria, v. 27, n. 1, p. 28-32, 2009.
- GUIMARÃES, F.A.T.M. Prevalência de anticorpos antigliadina em crianças celíacas e não celíacas. 2006. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Faculdade Ciências da Saúde, Brasília, 2006.
- KOEHNE, V.B. Pesquisa de anticorpos antigliadina (classes iga e igg) e anticorpos antiendomísio classe iga, em pacientes com doenças reumatológicas auto-imunes do ambulatório de reumatologia do hospital das clínicas. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Gastroenterologia,, Unversadade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
- LIU, S.M.; *et al.*. Celiac disease. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, p.1-8, 2014.



MANSUETO, P. Non-Celiac Gluten Sensitivity: Literature Review. **Journal Of The American College Of Nutrition**, v. 33, n. 1, p.39-54, fev. 2014.

MARTINS, R.C.A. Tipagem genética em pacientes com doença celíaca e em seus parentes de primeiro grau e rastreamento sorológico nestes familiares, em Brasília. 2010. 109 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - Faculdade Ciências da Saúde, Brasília, 2010.

NASCIMENTO, K.O.; BARBOSA, M.I.M.J.; TAKEITI, C.Y.. Doença Celíaca: Sintomas, Diagnóstico e Tratamento Nutricional. **Saúde em Revista**, v. 12, n. 30, p.53-63, 30 abr. 2012.

NOBRE, S.R.; SILVA, T.; CABRAL, J.P. Doença celíaca revisitada. *J Port Gastrenterol.*, Lisboa , v. 14, n. 4, p. 184-193, set. 2007.

PAULA, F.A.; CRUCINSKY, J.; BENATI, R. Fragilidades da atenção à saúde de pessoas celíacas no sus: a perspectiva do usuário. **Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 9, p.311-328, 17 jul. 2014.

RODRIGUES, A.S.M. A Doença Celíaca: etiopatogenia, diagnóstico, aspectos clínicos e tratamento. 2013. 75 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2013.

ROMALDINI, C.C.; BARBIERI, D. Anticorpos séricos na doença celíaca. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo , v. 36, n. 4, p. 258-264, Dez. 1999.

SCHEIBEL, J.M. Estudo da gliadina e aplicação em adesivo. Repositório Digital, 2012.

SDEPANIAN, V.L.; MORAIS, M.B.; FAGUNDES-NETO, U. Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil. **Jornal de Pediatria**, v. 77, n. 2, p.131-138, abr. 2001.

SILVA, P.C.; *et al.* Doença celíaca: revisão. *Archives of Oral Research*, v. 2, n. 5/6, 2006.

SILVA, T.S.G.; FURLANETTO, T.W. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 1, p.122-126, 2010.

SIQUEIRA, A.R; FONSECA, C.S.B.M; PAULA, I.M.B, NOVAIS, M.M. Doença celíaca: um diagnóstico diferencial a ser lembrado. *Revista oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ASBAI*, , v.2, n.6, p.241-247, dez. 2014.

TEIXEIRA, N.F.G. Doença celiaca atualizada. 56 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade da Beira Alta Interior Ciências da Saude, Corvilhã, 2012.

UTIYAMA, S.R.R *et al.* Triagem sorológica de familiares de pacientes com doença celíaca: anticorpos anti-endomísio, antitransglutaminase ou ambos?. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 44, n. 2, p.156-161, jun. 2007.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE URETRITE NÃO GONOCÓCICA CAUSADA PELA BACTÉRIA *Mycoplasma genitalium*: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Israelle Bueno – UNIGUAÇU<sup>1</sup>

israellebueno@gmail.com

Maria Eduarda Gutter – UNIGUAÇU<sup>2</sup>

dudagutter@gmail.com

Janaína Ângela Turmina<sup>3</sup>

prof\_janaina@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** Uretrite é uma inflamação que ocorre na uretra acompanhada de corrimento uretral, sendo seus principais sintomas dor uretral, disúria e micção lenta. As uretrites podem ser divididas em dois tipos: Uretrite Gonocócica (UG) e Uretrite Não Gonocócica (UNG), são diferenciadas através de seus agentes causadores, onde a UG geralmente é causada pela *N. gonorrhoeae* e a UNG por micoplasmas, ureaplasmas e *C. trachomatis*. A presente revisão bibliográfica teve como objetivo analisar o diagnóstico laboratorial da UNG causada pela bactéria *Mycoplasma genitalium*. A pesquisa bibliográfica procura explicar um problema a partir de referências publicadas em documentos. Nas duas últimas décadas, houve o isolamento de uma nova espécie, *M. genitalium*, do trato urogenital de homens com UNG. Estudos que foram conduzidos recentemente, incluíram a bactéria *M. genitalium* como agente causador em múltiplos casos negativos para *C. trachomatis* em UNG. O *M. genitalium* é suscetível a vários antibióticos de amplo espectro, porém recentemente estudos estão evidenciando uma resistência a alguns deles. A Azitromicina vem sendo utilizada como tratamento de primeira linha para UNG, porém, parece ter contribuído para o aumento da resistência do *M. genitalium*. Esse insucesso com a azitromicina em dose única é cada vez mais notório. O *M. genitalium* teve a sequência de seu genoma completo em 1995, sendo a espécie com menor genoma comparado aos demais micoplasmas estudados. A morfologia do *M. genitalium* se caracteriza pela presença de uma organela terminal curvada composta por um complexo de proteínas, sendo esta auxiliar na adesão, motilidade e envolvimento na divisão celular, não possui parede celular. A cultura do *M. genitalium* é extremamente complexa devido seu crescimento demorado, que pode durar até 8 semanas, sendo esta a razão pela qual é realizada somente em pesquisas. O diagnóstico do *M. genitalium* é limitado, já que a cultura da bactéria *M. genitaliu* é difícil de ser realizada. Felizmente, os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) ajudaram no avanço dos estudos do diagnóstico e prevalência. o NAAT consiste em um teste molecular altamente sensível capaz de detectar material genético, podendo ser realizado por PCR. Por ser um método de diagnóstico molecular de excelente sensibilidade e especificidade, o NAAT exige profissionais especializados para realizá-lo, estrutura laboratorial apropriada, sendo um teste de custo elevado.

**Palavras-chaves:** Diagnóstico, Uretrite, *Mycoplasma genitalium*.

---

<sup>1</sup> Graduando em Biomedicina pelo Centro Universitário Vale do Iguaçu – UNIGUAÇU.

<sup>2</sup> Idem.

<sup>3</sup> Docente UNIGUAÇU - Faculdades Integradas do Vale do Iguaçu. Graduada em Biomedicina pela Universidade Paranaense. Graduada em Processos Químicos pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro-Oeste. Doutoranda em Farmacologia pela Universidade Federal do Paraná.

**ABSTRACT:** Urethritis is an inflammation that occurs in the urethra accompanied by urethral discharge, its main symptoms being urethral pain, dysuria and slow urination. Urethritis can be divided into two types: Gonococcal Urethritis (UG) and Non-Gonococcal Urethritis (UNG), differentiated through their causative agents, where UG is usually caused by *N. gonorrhoeae* and UNG by mycoplasmas, ureaplasmas and *C. trachomatis*. The present bibliographic review aimed to analyze the laboratory diagnosis of UNG caused by *Mycoplasma bacteria genitalium*. The bibliographical research tries to explain a problem from references published in documents. In the last two decades, there was the isolation of a new species, *M. genitalium*, from the urogenital tract of men with UNG. Recent studies have included *M. genitalium* as a causative agent in multiple negative cases for *C. trachomatis* in UNG. *M. genitalium* is susceptible to several broad-spectrum antibiotics, but recently studies have shown resistance to some of them. Azithromycin has been used as a first line treatment for UNG, but it seems to have contributed to the increase in the prevalence of *M. genitalium*. This single-dose failure with azithromycin is increasingly apparent. *M. genitalium* had the sequence of its complete genome in 1995, being the species with smaller genome compared to the other mycoplasmas studied. The morphology of *M. genitalium* is characterized by the presence of a curved terminal organelle composed of a complex of proteins, which helps in adhesion, motility and involvement in cell division, and does not have a cell wall. The culture of *M. genitalium* is extremely complex due to its time-consuming growth, which can last up to 8 weeks, which is why it is carried out only in research. The diagnosis of *M. genitalium* is limited, since the culture of the genitalium bacterium is difficult to perform. Fortunately, nucleic acid amplification tests (NAATs) have helped advance diagnostic and prevalence studies. the NAAT consists of a highly sensitive molecular test capable of detecting genetic material and can be performed by PCR. Because it is a molecular diagnostic method with excellent sensitivity and specificity, the NAAT requires specialized professionals to perform it, an appropriate laboratory structure and a high cost test.

**Keywords:** Diagnostic. Urethritis. *Mycoplasma genitalium*.

## INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde (2015-1), uretrites são caracterizadas por inflamação da uretra acompanhada de corrimento uretral. Os agentes microbianos causadores das uretrites podem ser transmitidos por relação sexual vaginal, oral e anal. O aspecto do corrimento uretral varia de acordo com o agente causador, tem volume variável e está associado a dor uretral, disúria (sensação de dor, ardor ou desconforto ao urinar), micção lenta e eritema de meato uretral. A uretrite é dividida em dois grandes grupos, gonocócicas e não gonocócicas, sendo as duas doenças sexualmente transmitidas.

Uretrites gonocócicas (UG) são especificamente causadas pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae*. Já as uretrites não gonocócicas (UNG), podem ser causadas por outros



microrganismos, sendo que suas bacterioscopias pela coloração de Gram e/ou cultura são negativas para o gonococo (BRASIL, 2005).

A UNG é uma doença sexualmente transmissível (DST) que mais aparece nos homens, embora as mulheres também possam ficar infectadas, podendo causar cervicite, endometrite e infertilidade por fator tubário. Os agentes infecciosos mais associados às UNG são, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e o *Mycoplasma genitalium* (SILVA, 2012; TAYLOR-ROBINSON, 2002).

Nas duas últimas décadas, houve o isolamento de uma nova espécie, *M. genitalium*, do trato urogenital de homens com UNG. Foi detectado mais frequentemente nas amostras pela reação em cadeia da polimerase (PCR), sendo os anticorpos anti-*M. genitalium* mais encontrados nos soros de homens com PCR positiva para este micoplasma, do que nos soros de homens com PCR negativa (CORDOVA; CUNHA, 2002).

De acordo com Castro *et al.*, (2000), as UNG constituem uma patologia muito comum entre as DST, sendo cada vez mais preocupante para a medicina e a sociedade. Deve se tornar essencial seu diagnóstico para diferenciar UNG da UG.

A presente revisão bibliográfica teve como objetivo analisar o diagnóstico laboratorial da uretrite não gonocócica causada pela bactéria *M. genitalium*.

## **METODOLOGIA**

De acordo com Souza e Ilkiu (2017), as pesquisas científicas podem ser classificadas de diferentes formas, sendo a revisão bibliográfica um método de pesquisa elaborado através de materiais já publicados, podendo utilizar-se de livros, artigos de periódicos nacionais e internacionais.

Segundo Cervo e Bervian (2002), "a pesquisa bibliográfica procura explicar um problema a partir de referências publicadas em documentos. [...] Busca conhecer e analisar as contribuições culturais ou científicas do passado existentes sobre um determinado assunto, tema ou problema".

Nesta pesquisa, a questão que conduziu a revisão foi: como diagnosticar de modo laboratorial uma UNG causada por *M. genitalium*, sendo uma bactéria com resistência a antibióticos e que está prevalente como DST.



Esse estudo constitui-se de uma revisão bibliográfica de artigos disponíveis na Internet. Os critérios para inclusão dos artigos que integraram essa revisão foram: Artigos de livre acesso na Internet; publicados entre 2001 e 2018; localizados no banco de dados *Scielo*, *Pubmed* e Google acadêmico; sendo palavras-chave para pesquisa: *M. genitalium* e uretrite não-gonocócica e seu correspondente em inglês “*non-gonococcal urethritis*”; artigos e materiais que estão de acordo com o tema proposto. Foram considerados como critérios de exclusão qualquer artigo fora desses padrões.

## REVISÃO DA LITERATURA

As uretrites podem ser causadas por agentes etiológicos não infecciosos, onde a inflamação da uretra acontece por fatores externos, como trauma e irritação da uretra causada por inserção de corpos estranhos. Já as uretrites consideradas infecciosas são causadas por microrganismos, podendo ser bacterianas, virais ou parasitárias. As uretrites infecciosas são classificadas de acordo com o agente patológico envolvido no processo inflamatório da uretra, onde a UG geralmente é causada pela *N. gonorrhoeae* e a UNG por *M. genitalium* e *C. trachomatis* (BARTOLETTI *et al.*, 2018)

De acordo com Moi, Blee e Horner (2015), nas uretrites os sintomas típicos são secreção, disúria, irritação na uretra e na ponta do pênis, mas frequentemente são assintomáticas quando associadas a pacientes homens. A bactéria *M. genitalium* emergiu como o segundo agente etiológico mais comum, causando 10-30% dos casos de UNG. Muitos estudos que foram conduzidos recentemente, incluíram consistentemente a bactéria *M. genitalium* como agente causador em múltiplos casos negativos para *C. trachomatis* (KASPER; FAUCI, 2015).

Segundo Baumann (2018), o *M. genitalium* é um causador de UNG em homens e cervicite (inflamação que ocorre no colo do útero) em mulheres, é dito como um associado a doença inflamatória pélvica (DIP), infertilidade e parto prematuro. Alguns estudos mostram que essa bactéria foi detectada em pacientes mulheres com cervicite não causadas pela bactéria *C. trachomatis*, sendo considerado um microrganismo de transmissão sexual. (DOMINGUES *et al.*, 2005).

A diferenciação da UG de UNG mostrou ser efetiva na bacterioscopia através da coloração de Gram, que é frequentemente utilizada por se tratar de um método de

diagnóstico rápido. Segundo o Ministério da Saúde (2001) este método pode ser usado como diagnóstico presuntivo, de triagem, ou até mesmo confirmatório em alguns casos, sendo importante e fundamental no controle das DST. Na visualização em imersão, quando se observa diplococos Gram negativos intracelulares, juntamente com a presença de  $\geq 5$  leucócitos polimorfonucleares, sugere-se *N. gonorrhoeae*, causa frequente da UG (BRASIL, 2015-1).

A morfologia do *M. genitalium* se caracteriza pela presença de uma organela terminal curvada composta por um complexo de proteínas, sendo esta auxiliar na adesão, motilidade e envolvimento na divisão celular. Seu tamanho é de aproximadamente  $0,6 \times 0,3 \mu\text{m}$  e não possui parede celular (McGOWIN; TOTTEN, 2017). Devido à ausência de parede celular dos micoplasmas, a coloração de Gram não é efetiva para visualização do *M. genitalium* (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2017).

Sendo assim, é possível fazer a diferenciação entre as duas uretrites, visto que na imersão quando é a UG, há presença de diplococos corados através do Gram. Já na imersão de UNG esses diplococos não estão presentes e os micoplasmas não são devidamente corados, necessitando então fazer outros exames para confirmar o diagnóstico.

De acordo com McGowin e Totten (2017), as primeiras culturas de *M. genitalium* foram realizadas no início dos anos 80, em amostras de secreção uretral de homens. Realizou-se cultura em caldo SP-4, sendo esse meio desenvolvido para outras espécies de micoplasmas. Observou-se crescimento após 50 dias de incubação, havendo uma mudança da coloração do meio decorrente da fermentação da glicose. Devido à dificuldade em detectar o microrganismo pela cultura, a maioria das pesquisas sobre *M. genitalium* foram realizadas no início dos anos 90, através de testes que fazem amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) (BAUMANN, 2018).

O *M. genitalium* teve a sequência de seu genoma completo em 1995, sendo a espécie com menor genoma comparado aos demais micoplasmas estudados. Por ter um DNA pequeno, o *M. genitalium* não possui quase todas as enzimas essenciais para biossíntese de aminoácidos, síntese de um novo ácido nucléico e biossíntese de ácidos graxos. Como consequência, o *M. genitalium* se torna dependente do seu hospedeiro, pois é através das interações célula-hospedeiro que ocorre a persistência do

microrganismo no trato urogenital (McGOWIN; TOTTEN, 2017).

De acordo com Sethi *et al.*, (2012), quando ocorre uma infecção por *M. genitalium*, o microrganismo se adere às células epiteliais do hospedeiro com auxílio de organelas chamadas de adesinas, se instalando no interior da célula. No ambiente intracelular, sua patogênese se dá por produzir variáveis lipoproteínas de superfície, mascarando-o do sistema imunológico e passando a ser um motivo para uma infecção persistente. Ainda dentro da célula, ocorre a liberação de toxinas do micoplasma e metabólitos prejudiciais como o peróxido de hidrogênio.

Plecko *et al.*, (2013) relatam que o *M. genitalium* é capaz de associar-se com constituintes do sistema imune, podendo causar manifestações autoimunes e induzir a ativação de macrófagos e a produção de citocinas, sendo causas dos danos teciduais.

A cultura do *M. genitalium* é extremamente complexa devido seu crescimento demorado, que pode durar até 8 semanas, sendo esta a razão pela qual é realizada somente em pesquisas (PLECKO *et al.*, 2013). O diagnóstico do *M. genitalium* é limitado, já que a cultura dessa bactéria é difícil de ser realizada. Felizmente, os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT) ajudaram no avanço dos estudos do diagnóstico e prevalência (READ *et al.*, 2018; BRASIL, 2015-2; SETHI; ZAMAN; JAIN, 2017).

A biologia molecular é uma ciência que envolve o estudo e a manipulação de moléculas que compõem o material genético dos seres vivos. Desde o século XX, avanços foram obtidos, tais como a identificação da estrutura e da função dos ácidos nucleicos e o desenvolvimento de técnicas moleculares que permitiram, a manipulação, o isolamento, o sequenciamento e a multiplicação dos mesmos (HEPP; NONOHAY, 2016).

De acordo com Barban (2015), o NAAT consiste em um teste molecular altamente sensível capaz de detectar material genético, podendo ser realizado por PCR. A PCR resume-se em clonar e amplificar fragmentos curtos de DNA ou RNA, onde sua identificação se dá por coloração fluorescente ou eletroforese em gel. Tratando-se de NAAT, utiliza-se uma forma de PCR quantitativa, chamada *real time* (PCR-RT), sendo uma forma mais rápida, sensível e precisa, possuindo grande relevância para o diagnóstico de doenças infecciosas.

Os primeiros ensaios de amplificação do DNA para *M. genitalium* foram baseados no principal gene que codifica a proteína de superfície, chamado de gene MgPa e na

sequência dos genes codificadores 16S rRNA. Após testes com MgPa, esse mostrou variabilidade genética, onde poderiam surgir resultados falso-negativos. Foi através do ensaio do gene MgPa-1 / MgPa-3, que se validou como um ensaio confirmatório para desenvolver a amplificação da sequência 16S rRNA, sendo este ensaio utilizado para confirmar a positividade do teste (PLECKO *et al.*, 2013).

Em um estudo, o DNA de *M. genitalium* foi detectado por PCR em amostras uretrais de homens com doença persistente ou recorrente seguida por um ataque agudo da doença. Sendo isolado em 17% dos casos de UNG em homens. Estes dados mostram o papel de *M. genitalium* como um dos agentes etiológicos da UNG (DOMINGUES *et al.*, 2005; CORDOVA; CUNHA, 2002).

Apesar de mais de três décadas se passarem desde o isolamento do *M. genitalium*, sua manipulação ainda permanece um quebra-cabeça para os profissionais da saúde de todo o mundo. O *M. genitalium* é suscetível a vários antibióticos de amplo espectro, porém recentemente estudos estão evidenciando uma resistência a alguns deles. Ele não possui parede celular, delimitando a escolha de seu tratamento a macrolídeos ou fluoroquinolonas de última geração, grupos que tem ação bactericida. Para o tratamento contra o *M. genitalium*, a doxiciclina tem baixo êxito, expresso por altas taxas de falha nas análises clínicas com tetraciclina (SETHI; ZAMAN; JAIN, 2017; POND *et al.*, 2014).

O *M. genitalium* foi eliminado em menos de um terço dos pacientes infectados após receber o tratamento com tetraciclina. Também foi encontrado em até 41% dos homens com uretrite persistente ou recorrente após tratamento com doxiciclina (BRASIL, 2015-2).

Segundo o Ministério da Saúde (2015-1), para as UNG é recomendado o uso de Azitromicina 500 mg, 2 comprimidos, dose única, sendo amplamente utilizada como tratamento de primeira linha, porém, parece ter contribuído para o aumento da resistência do *M. genitalium*. Esse insucesso com a azitromicina em dose única é cada vez mais notório e está associado mundialmente com cepas que possuem polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em seu gene de RNA ribossômico. A moxifloxacina, uma fluoroquinolona que demonstra eficácia contra *M. genitalium*, é recomendada após falha do tratamento com macrolídeos e tetraciclina (POND *et al.*, 2014; MOI; BLEE; HORNER, 2015).



Até o presente momento, nenhum ensaio sorológico, ensaio de detecção de antígeno ou testes remotos demonstraram ser úteis para o diagnóstico de UNG por *M. genitalium*, sendo o NAAT o único método eficaz para o diagnosticá-lo (BRASIL, 2015-2).

O NAAT permite a identificação mais rápida do agente infeccioso, antes de ocorrer uma resposta imunológica. O objetivo primordial é reduzir a janela imunológica, definida como o tempo que é exigido para a produção de anticorpos pelo corpo humano, que são, no que lhe diz respeito, os alvos dos testes sorológicos (KAMEDA; CORRÊA; CASSIER, 2018).

Por ser um método de diagnóstico molecular de excelente sensibilidade e especificidade, o NAAT exige profissionais especializados para realizá-lo, estrutura laboratorial apropriada, sendo um teste de custo elevado (BRASIL, 2015-1).

Desta forma, os testes que fazem a amplificação dos ácidos nucleicos estão até o momento, sendo considerados padrão ouro para o diagnóstico laboratorial de UNG causada pela bactéria *M. genitalium*.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Analisada a literatura selecionada, o diagnóstico laboratorial do *M. genitalium* através de cultura se mostra pouco efetivo, pois apresenta baixa sensibilidade e crescimento com um longo prazo, não sendo suficiente para identificar a bactéria e posteriormente tratar corretamente uma UNG causada pela mesma.

Por não existir testes sorológicos disponíveis para identificação do *M. genitalium*, existem lacunas para o diagnóstico, onde a triagem se torna dificultosa, pois de acordo com a revisão, o único método padrão ouro para identificar o *M. genitalium* é através do NAAT, sendo um teste de alto custo que exige qualificação e estrutura adequadas para sua realização.

## REFERÊNCIAS

BARBAN, Giselle Bissaro. Importância do teste de ácidonucléico – NAT – nos bancos de sangue do Brasil. Academia de Ciência e Tecnologia de Ribeirão Preto, 2015. Disponível em: <[http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Noticias\\_ACET/noticia\\_2\\_importancia\\_do\\_teste\\_do\\_acido.pdf](http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Noticias_ACET/noticia_2_importancia_do_teste_do_acido.pdf)>. Acesso em: 02 nov. 2018.

BARTOLETTI, R.; *et al.*. Management of Urethritis: Is It Still the Time for Empirical Antibiotic Treatments?. EurUrol Focus, v. 619, p. 1-7, 2018. Disponível em:

<[https://www.eu-focus.europeanurology.com/article/S2405-4569\(18\)30299-2/pdf](https://www.eu-focus.europeanurology.com/article/S2405-4569(18)30299-2/pdf)>. Acesso em: 31 out 2018.

BAUMANN, L; *et al.*. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*, v. 94, p. 254–261, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969327/pdf/sextrans-2017-053384.pdf>>. Acesso em: 26 out. 2018.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana. Brasília: Ministério da Saúde, 2015-2. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840\\_por.pdf;jsessionid=4F229ECE3FEC46861A34A45231096F5D?sequence=7](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85343/9789241505840_por.pdf;jsessionid=4F229ECE3FEC46861A34A45231096F5D?sequence=7)>. Acesso em 29 set. 2018.

\_\_\_\_\_. Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 4ª ed. 2005. Disponível em: <<https://www.passeidireto.com/arquivo/2319245/manual-dst-tratamento>>. Acesso em: 29 set. 2018.

\_\_\_\_\_. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2015-1. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_diretrizes\\_terapeutica\\_atenc\\_ao\\_integral\\_pessoas\\_infecoes\\_sexualmente\\_transmissiveis.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atenc_ao_integral_pessoas_infecoes_sexualmente_transmissiveis.pdf)>. Acesso em: 27 out. 2018.

\_\_\_\_\_. Técnica de Coloração de GRAM. Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/115\\_03gram.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/115_03gram.pdf)>. Acesso em: 06 nov. 2018.

CASTRO, Cláudio; *et al.*. Detecção de *Chlamydia trachomatis* em homens militares com queixas clínicas de uretrite. *J bras Doenças Sex. Transm*, v. 12, p. 4-11, 2000. Disponível em: <<https://run.unl.pt/bitstream/10362/21869/1/377-384.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2018.

CERVO, Amado Luiz; BERVIAN, Pedro Alcino. Metodologia científica. 5.ed. São Paulo, Makron Books, 2002.

CORDOVA, Caio Mauricio Mendes de; CUNHA, Regina Ayr Flório da. Detecção de *Mycoplasma genitalium*, *M. fermentans* e *M. penetrans* em pacientes com sintomas de uretrite e em indivíduos infectados pelo HIV-1 no Brasil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, p. 111-118, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v38n2/a07v38n2.pdf>>. Acesso em: 29 set. 2018.

DOMINGUES, Dulce; *et al.*. Micoplasmas: “Qual o papel nas infecções humanas?”. *Rev. Acta Med Port*, v. 18, p. 377-384, 2005. Disponível em: <<https://run.unl.pt/bitstream/10362/21869/1/377-384.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2018.

HEPP, Diego; NONOHAY, Juliana Schmitt de. A importância das técnicas e análises de DNA. Rev. Scientia Tec, Porto Alegre, v. 3, n. 2, p. 114-124, jun-dez, 2016. Disponível em: <<https://periodicos.ifrs.edu.br/index.php/ScientiaTec/article/download/1592/1351>>. Acesso em: 06 nov. 2018.

KAMEDA, Koichi; CORRÊA, Marilena; CASSIER, Maurice. A incorporação do teste diagnóstico baseado na amplificação de ácidos nucleicos (NAT) para triagem de sangue no SUS: arranjos tecnológicos para a nacionalização do “NAT brasileiro”. Rev. Physis, v. 28, n. 1, Rio de Janeiro, jan.-mar, 2018. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/physis/v28n1/0103-7331-physis-28-01-e280108.pdf>>. Acesso em: 27 out. 2018.

KASPER, D. L.; FAUCI, A. S.; Doenças Infecciosas de Harrison. 2.ed. São Paulo: ArtMed, 2015.

McGOWIN, Chris L.; TOTTEN, Patricia A. The Unique Microbiology and Molecular Pathogenesis of Mycoplasma genitalium. The Journal of Infectious Diseases, v. 216, n. 2, p. 382–8, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5853509/pdf/jix172.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2018.

MURRAY, Patrick.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. Microbiologia Médica. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

MOI Harald; BLEE Karla; HORNER Patrick. Management of non-gonococcal urethritis. Rev. BMC, v. 15, p. 294, 2015. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4518518/pdf/12879\\_2015\\_Article\\_1043.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4518518/pdf/12879_2015_Article_1043.pdf)>. Acesso em: 27 out. 2018

PAIVA, Rafael. DST pouco conhecida pode se tornar problema de saúde pública. Jornal da USP, São Paulo, 29 ago. 2018. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/atualidades/dst-pouco-conhecida-pode-se-tornar-problema-de-saude-publica/>>. Acesso em: 08 out. 2018.

PLECKO, Vanda; STARCEVIC, Lidija Zele; TRIPKOVIC, Vesna; *et al.* Mycoplasma genitalium: Clinical Significance and Diagnosis. Acta Dermatovenerol Croat, v.21, n.4, p.236-240, 2013. Disponível em: <<https://hrcak.srce.hr/file/171490>>. Acesso em: 20 out. 2018.

POND, Marcus J; *et al.* High Prevalence of Antibiotic-Resistant Mycoplasma genitalium in Nongonococcal Urethritis: The Need for Routine Testing and the Inadequacy of Current Treatment Options. Clinical Infectious Diseases, v. 58, n. 5, p. 631–7, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3922211/pdf/cit752.pdf>>. Acesso em: 27 out. 2018.

READ, T. R. H; *et al.* Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: a prospective evaluation. Rev. Oxford Academic, 2018. Disponível: <<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy477/5033153#118997481>>. Acesso em: 26 out. 2018.

SETHI, Sunil; ZAMAN, Kamran; JAIN, Neha. Mycoplasma genitalium infections: current treatment options and resistance issues. Rev. Dovepress, v. 10, p. 283–292, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5589104/pdf/idr-10-283.pdf>>. Acesso em: 26 out. 2018.

SETHI, Sunil.; SINGH, Gagandeep.; SAMANTA, Palash.; *et al.*. Mycoplasma genitalium: An emerging sexually transmitted pathogen. Indian J Med Res 136, p. 942-955, 2012. Disponível em: <<http://medind.nic.in/iby/t12/i12/ibyt12i12p942.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2018.

SILVA, Ana Filipa Abreu. Infecções Sexualmente Transmissíveis em utentes que recorrem à consulta de DST no Centro de Saúde da Lapa: Relação entre Conhecimentos, Atitudes e Práticas de prevenção e a prevalência de Infecções Sexualmente Transmissíveis 2012. 168 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Mestrado em Saúde Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2012. Disponível em: <<https://run.unl.pt/bitstream/10362/14027/1/TESE%20-%20ANA%20ABREU.pdf>>. Acesso em: 29 set. 2018.

SOUZA, Adilson Veiga e; ISPAE; ILKIU, Giovana Simas de Melo. Manual de Normas Técnicas para Trabalhos Acadêmicos. União da Vitória, Kaygange, 2017.



## DIAGNÓSTICO DA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Paloma Sabei – Uniguaçu<sup>1</sup>  
bio- palomasabei@uniguacu.edu.br  
Janaina Ângela Túrmina- Uniguaçu<sup>2</sup>  
prof\_janaina@uniguacu.edu.br

**RESUMO:** A anemia megaloblástica tem grande impacto na saúde pública por sua grande incidência e também pelas consequências decorrentes quando não tratada corretamente. Causada principalmente pela deficiência na absorção ou ingestão de nutrientes essenciais como a vitamina B12 e o ácido fólico, é caracterizada pelos achados como: diminuição da hemoglobina, baixa dosagem de vitamina B12 e folatos e também pela presença de neutrófilos segmentados, um dos primeiros indícios encontrados nesta doença. O Objetivo do presente trabalho foi reunir informações relevantes sobre a importância do diagnóstico da anemia megaloblástica, identificando a causa da patologia associado a um tratamento adequado para a prevenção de complicações severas. A metodologia utilizada foi a revisão de diferentes artigos que abordam a importância desta patologia reunindo informações relevantes sobre seu acometimento, fisiopatologia e os melhores métodos para diagnóstico. Os resultados encontrados revelam que ainda busca se um método padrão ouro para o diagnóstico da anemia megaloblástica, porém, métodos como dosagem de metabólitos oriundos da deficiência destes nutrientes, auxiliam rotineiramente no diagnóstico da anemia apresentada. Nota se assim a importância de um diagnóstico precoce e conseqüentemente um tratamento adequado para que não haja problemas maiores na saúde deste paciente.

**Palavras-chave:** Anemia megaloblástica. Diagnóstico. Alterações hematológicas. Deficiência de nutrientes.

**ABSTRACT:** Megaloblastic anemia has a great impact on public health because of its high incidence and also the consequences that result when not treated correctly. Caused mainly by the deficiency in the absorption or ingestion of essential nutrients such as vitamin B12 and folic acid, it is characterized by the following findings: reduced hemoglobin, low vitamin B12 and folate levels and also the presence of segmented neutrophils, one of the first indications in this disease. The objective of the present study was to gather relevant information about the importance of the diagnosis of megaloblastic anemia, identifying the cause of the pathology associated with an appropriate treatment for the prevention of severe complications. The methodology used was the review of different articles that address the importance of this pathology by gathering relevant information about its involvement, pathophysiology and the best methods for diagnosis. The results show that it is still a gold standard method for the diagnosis of megaloblastic anemia; however, methods such as the metabolism of these nutrients, routinely aid in the diagnosis of anemia. Note therefore the importance of an early diagnosis and consequently an adequate treatment so that there are no major problems in the health of this patient.

**Key words:** Megaloblastic anemia. Diagnosis. Hematological changes. Nutrient deficiency.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Biomedicina do Centro Universitário Vale do Iguaçu (Uniguaçu).

<sup>2</sup> Docente no Centro Universitário Vale do Iguaçu (Uniguaçu). Graduada em Biomedicina pela Universidade Paranaense. Graduada em Processos Químicos pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Centro – Oeste. Doutoranda em Farmacologia pela Universidade Federal do Paraná.

## INTRODUÇÃO

É definida como anemia a redução dos níveis de hemoglobina considerados normais para o sexo e idade do indivíduo, são utilizados critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) para avaliar a anemia, assim níveis de hemoglobina <13g/dL para homens adultos e <12g/dL para mulheres adultas, são indicativos de anemia. Os baixos níveis de hemoglobina são acompanhados de perda da massa eritróide com redução da capacidade de transporte de oxigênio, conseqüentemente menor oxigenação dos tecidos. Que refletem em sintomas como dores de cabeça, tontura e fraquezas (NEKEL, 2013).

As anemias podem ser classificadas do ponto de vista morfológico baseando se nos índices hematimétricos como: volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), em: Anemias Hipocrômicas e Microcíticas, Anemias Macroscíticas e Anemias Normocrômicas e Normocíticas (NEKEL, 2013).

As anemias com macrocitose associam se a anemias de caráter carêncial, a qual tem maior destaque a anemia megaloblástica, caracterizada pela deficiência de fatores como vitamina B12 e de folatos. Resultado de uma defasagem na eritropoiese causada por alterações na maturação dos basófilos, resultando em eritrócitos megaloblásticos na medula óssea (ALVES, 2014).

A anemia é o último estágio ocasionado pelas deficiências nutricionais, surgindo quando as reservas de nutrientes do nosso organismo esgotam se devido a um desequilíbrio, que são fatores dependentes da baixa reposição ou problemas relacionados a interrupção da absorção (ZAGO, 2013).

Em relação à deficiência de ácido fólico (folatos), ocorrem alterações na síntese dos ácidos tetraidrofólicos, essenciais na síntese de bases pirimídicas e purinas que formam a estrutura de DNA, acarretando danos no ciclo celular, retardo da duplicação e defeitos no reparo de DNA. Após cessada a absorção de folatos, o organismo possui reservas para três a quatro meses (ZAGO,2013; SANTANA, 2016).

A vitamina B12 faz parte de um grupo de compostos denominados de cobalaminas, que são encontradas em praticamente todos os tecidos, sintetizadas exclusivamente por microrganismos e estocadas no fígado na forma de adenosilcobalamina. Sua deficiência é rara, porém pode ocorrer em pacientes de idade mais avançada e em vegetarianos, devido à deficiente ingestão da mesma, presente principalmente em ovos, carne e leite.

Também pode aparecer em pacientes com problemas gastrointestinais, e em gestantes, há grande risco de má formação fetal. Os depósitos de vitamina B12 são capazes de manter a homeostasia do organismo por dois a cinco anos, após interrupção da absorção (SANTANA, 2016).

Outro fator importante na deficiência desses nutrientes está relacionado com a situação gástrica do paciente. A absorção de vitamina B12 ocorre predominantemente no íleo terminal e depende de uma glicoproteína produzida pelas células parietais da mucosa gástrica, denominada “Fator Intrínseco” (FI). O tipo mais comum de carência de B12 é representada pela anemia perniciosa, onde ocorrem uma inflamação crônica da mucosa gástrica, levando a uma ausência de fator intrínseco com consequente má absorção de vitamina B12 (SÁ, 2017; FERREIRA, 2012)

Além das complicações na produção de DNA, a anemia pode acarrear em complicações mais severas como danos no sistema nervoso, alterações neuropsiquiátricas como demência, neuropatia sensitiva, autonômica e óptica, também alterações no sistema gastrointestinal, a qual pode levar ao desenvolvimento de tumores malignos. Essas situações podem ser revertidas ou amenizadas com a reposição da vitamina B12 em um tratamento melhor indicado. Na deficiência de folatos, ao contrário da vitamina B12, não ocorrem complicações neurológicas, pelo fato do sistema nervoso adulto não ser dependente deste nutriente. Durante a gravidez é de extrema importância manter os níveis de vitamina B12 e ácido fólico, pelo seu papel fundamental na mielinização neural, na fase de crescimento e desenvolvimento do cérebro. Em crianças que nascem com a carência de nutrientes, podem ter um risco aumentado de defeitos de fechamento do tubo neural, e além de apresentar sérios danos irreversíveis ao desenvolvimento (MARTHINS, 2017; NETO, 2015).

O objetivo do presente artigo é elucidar a importância do diagnóstico laboratorial da anemia megaloblástica, destacando os principais exames úteis na identificação diferencial desta patologia, apontando também as principais complicações ocasionadas por esta doença e o porquê devemos dar uma atenção especial a esta patologia, até então não muito discutida entre as anemias existentes (SÁ, 2017).

## **2 METODOLOGIA**

“É definido como metodologia, o conjunto de regras seguidas pelo pesquisador



afim de produzir novos conceitos e conhecimentos. Caracterizado por um conjunto de etapas ou passos a serem seguidos pelo pesquisador” (SOUZA, 2017, p.60).

”A Revisão Bibliográfica também é denominada de Revisão de literatura ou Referencial teórico. A Revisão Bibliográfica é parte de um projeto de pesquisa, que revela explicitamente o universo de contribuições científicas de autores sobre o tema específico” (SANTOS; CANDELORO, 2006).

Foram utilizados bases de dados como artigos científicos e revistas eletrônicas disponíveis em sites como Sielo, PubMed, MedicinaNet, Revista de Medicina da UFC, Revista Conexão Eletrônica, Blog Newton Paiva, Revista Inova Saúde, Review Paper, para a revisão bibliográfica sobre os exames laboratoriais presentes na rotina do diagnóstico da anemia megaloblástica, utilizando as palavras chave: “anemia megaloblástica”, “diagnóstico da anemia megaloblástica”, “deficiência de fatores na anemia megaloblástica”, “complicações ocasionadas pela anemia megaloblástica”. Limitou-se a busca por publicações do ano 2013 até o ano 2018.

## REVISÃO DE LITERATURA

A anemia megaloblástica comumente apresenta achados laboratoriais como diminuição da hemoglobina, interferência na maturação normal de todas as linhagens medulares, principalmente observadas nos eritrócitos gigantes que originarão hemácias macrocíticas com o aumento do VCM, aumento do HCM e CHCM normal. (SANTANA, 2016)

Esta desordem na maturação celular, produz um aumento na morte celular intramedular, onde apenas 10% a 20% dos eritrócitos sobrevivem e tornam-se viáveis para a circulação sanguínea periférica. A série branca apresenta-se com gigantismo celular, com dificuldade no amadurecimento, com presença de núcleos grandes e frouxos. Além da diminuição da dosagem sérica de vitamina B12 e de folatos, que são os achados mais característicos desta patologia (NEKEL, 2013; SANTANA, 2016).

No hemograma observa-se macrocitose e anisocitose com instalação da anemia, e a hemoglobina encontra-se diminuída, normalmente devido à contagem de eritrócitos reduzida. Na avaliação microscópica do esfregaço sanguíneo são observados macrócitos e podem ser observados eritrócitos fragmentados. No leucograma observa-se neutropenia e presença de neutrófilos hipersegmentados. A contagem de plaquetas apresenta-se



normal ou diminuída (NEKEL, 2003).

Para avaliar a deficiência de vitamina B12 e de folatos a dosagem sérica é indispensável. São considerados baixos os níveis de vitamina B12 resultados que apresentarem valores menores que 200pg/mL e do ácido fólico, valores menores de 3ng /mL já são considerados abaixo do recomendado. A análise de folatos nas hemácias também é rotineiramente utilizado como marcador na sua concentração nos últimos quatro meses, pois o conteúdo de folatos nas hemácias é fixado durante a eritropoiese. Uma segunda opção utilizada como método em caso de dúvidas de diagnóstico devido ao alto custo desses exames, é a dosagem de substâncias oriundas da vitamina B12 como o ácido metilmalônico e a homocisteína, onde ambos estarão elevados com a diminuição da disponibilidade de vitamina B12 (NEKEL, 2013; ZAGO, 2013; SOBCZYŃSKA, 2018).

Os níveis elevados de homocisteína, tornam-se um importante fator de risco para o desenvolvimento de embolia venosa, uma vez que interfere nos fatores de coagulação, em especial o Fator V, ativado pela proteína C e também a supressão do sulfato de heparina considerado um anticoagulante endógeno, além de induzir o aumento de expressão do fator tissular. Também é um fator de risco para o infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (RAYMUNDO, 2018).

Outro fator importante observado na doença foram os Corpos de Howell- Jolly. Conhecidos como micronúcleos eritrocitários, estão normalmente presentes nas hemácias normais de indivíduos saudáveis, porém uma quantidade significativamente maior encontrada de corpos Howell- Jolly em eritrócitos, estão frequentemente associados à anemia megaloblástica e a deficiência de ácido fólico e geralmente também, é um importante sinalizador de alteração da função esplênica ou transtorno na maturação eritrocitária (PADMANABHAN, 2018).

A sintomatologia é descrita pelos acometidos como severa, apresentando muitas vezes sangramentos quando associadas à plaquetopenia. A presença de megaloblastos altera as mucosas gastrointestinais acarretando a processos como diarreia e anorexia. Outras complicações gástricas incluem metaplasia intestinal aumentando o risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico e de tumores, necessitando um acompanhamento com exames de imagens, como a endoscopia para a prevenção dessas complicações. Fica evidente a necessidade de um equilíbrio desses nutrientes uma vez que tanto a deficiência quanto o excesso de folatos no organismo também estão

associados ao desenvolvimento de câncer (NETO, 2015; SOBCZYŃSKA, 2018).

A deficiência da vitamina B12 pode ser assintomática no início, apresentando somente mais tarde manifestações hematológicas e neuropsiquiátricas, porém uma dieta rica em ácido fólico pode mascarar os efeitos hematológicos da deficiência da vitamina B12. As complicações ocasionadas pela deficiência desta à longo prazo, podem levar o paciente a óbito (MARTINS, 2017).

Um das deficiências mais frequentes depois de uma cirurgia bariátrica é a deficiência de B12, podendo ser ocasionada por diversos fatores como a hipocloridria gástrica, má absorção ileal com produção inadequada de fator intrínseco, ressecção ileal e intolerância a alimentos ricos em vitamina B12. Essas complicações variam de acordo com a técnica aplicada no procedimento cirúrgico, como em técnicas restritivas, onde ocorre restrição gástrica, promovendo uma maior saciedade mesmo com pequenas quantidades de alimentos ingeridos e também a ingestão limitada de proteínas de origem animal, prejudicando assim a clivagem da vitamina. Devido a ocorrências destas complicações, é importante que o paciente tenha um acompanhamento nutricional, por um longo período durante o pós-operatório, para garantir uma alimentação adequada e a ingestão suficiente de nutrientes essenciais (DOURADO, 2018).

Um estudo realizado pela Universidade de Lorraine, na França, constatou que a deficiência de vitamina B12 é comum em vegetarianos podendo ocorrer também em casos como: doenças autoimunes, doenças parasitárias, uso de drogas, cirurgia gastrointestinal, má absorção e genética. Se não tratada pode resultar em degeneração combinada da medula espinal e encefalopatia (MARTINS, 2017).

Infelizmente um dos métodos mais confiáveis utilizados para constatar a deficiência da vitamina B12, é o método denominado teste de Schilling, porém seu alto custo e suas dificuldades de execução, limitam a utilização deste procedimento. O teste inicia-se após o paciente passar uma noite em jejum, com a administração da vitamina B12 radiomarcada, injeção intramuscular de B12 para saturar os receptores hepáticos e impedir a absorção da B12 radioativa, uma colheita de urina de 24 horas para avaliar a excreção de vitamina B12 radioativa e a repetição de todo este mesmo processo com a ingestão de fator intrínseco, se detectado resultados anormais para o mesmo. Uma limitação destacada para este procedimento, é que ele só avalia a absorção da vitamina B12 em sua forma livre, para avaliar a absorção da vitamina B12 ligada à proteína, pode

ser ingerido juntamente com a vitamina B12 radiomarcada uma mistura com gema de ovo (DELGADO, 2016).

Estudos realizados em países industrializados, sobre a vitamina B12, demonstraram uma prevalência de sua deficiência na população geral de aproximadamente 20%. Em países em desenvolvimento, verificou-se alta incidência de déficit de vitamina B12 em gestantes, lactante e crianças ainda em período de amamentação. Em crianças mais velhas revelaram-se uma porcentagem de 33%- 52% dos indivíduos estudados com baixos níveis plasmáticos de vitamina B12 (SÁ, 2017).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ao longo dos últimos anos, com a grande incidência desta doença, foi se modificando o conceito que se tinha até então sobre a deficiência destes fatores, colocando também em questão as complicações ocasionadas por ela. Sabe-se que há escassez nos estudos direcionados à caracterização do perfil dos portadores desta patologia, e nos últimos anos há um grande aumento na incidência de casos de pacientes acometidos com esta anemia. Porém esta prevalência pode ser desconsiderada, uma vez que há grande variação na especificidade de padrões e métodos laboratoriais.

O diagnóstico preciso para determinar a deficiência da vitamina B12 ainda permanece controverso, pois os exames laboratoriais possuem suas interferências, e os exames mais confiáveis, possuem alto custo e certas limitações que dificultam seu acesso. Portanto, com a dosagem de alguns compostos como os metabólitos oriundos da vitamina B12, está sendo utilizado para o início de um tratamento de reposição para evitar complicações severas e não prejudicar a qualidade de vida do paciente.

Há uma necessidade notória de mais estudos direcionados sobre as alterações hematológicas e de substâncias no sangue periférico que contribuam para um diagnóstico mais fidedigno que determine a causa da anemia e conseqüentemente um tratamento que apresente resultados mais rápidos.

### **REFERÊNCIAS**

ALVES, M; GORDAN, P. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2014. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v36n1s1/0101-2800-jbn-36-01-s1-0009.pdf> >. Acesso em 29 de out. 2018.



- CASSIMIRO, J. *et al.*. Deficiência da vitamina B12 em pacientes de uma enfermagem da clínica médica e Fortaleza/CE. Rev Med UFC, Fortaleza, pg.18-23, 2016. Disponível em:< <http://periodicos.ufc.br/revistademedicinadaufc/article/view/19844/30475> > .Acesso em 07 de nov. 2018.
- DELGADO, J. Síndrome Demencial Secundário a Mal absorção de Vitamina B12. Clínica Universitária de Medicina I, 2016.Disponível em:< <http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/27527/1/JoaoPBDelgado.pdf>> . Acesso em 10 de nov. 2018.
- DOURADO, S; PAULA, L. Deficiência de vitamina B12 no pós-operatório de cirurgia bariátrica: uma revisão de literatura. Rev. Saúde, p. 1112- 1120, 2018. Disponível em:< <https://www.google.com.br/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/download/3312/2981/&ved=2ahUKEwiMsNbehNLeAhUMhJAKHTIJD08QFjAAegQIABAB&usg=AOvVaw3C-Y8C8lw49UxYEbrXIUqL> > . Acesso em 10 de nov. 2018.
- MARTINS, J; SILVA, M; STRECK, E. Efeitos da deficiência de vitamina b12 no cérebro. Revista Inova Saúde, Criciúma, vol. 6, n. 1, jul. 2017. Disponível em:< [file:///C:/Users/Adriana/Downloads/3058-10155-1-PB%20\(1\)%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Adriana/Downloads/3058-10155-1-PB%20(1)%20(1).pdf) > . Acesso em 02 de nov. 2018.
- MORAIS, A; SCRIDELI, C. Diagnóstico diferencial das anemias. Disponível em:< <file:///C:/Diagnostico%20diferencial%20das%20anemias.pdf>> . Acesso em 03 de nov. 2018.
- NEKEL, J. Anemia carencial em idosos por deficiência de ferro ácido fólico e vitamina b12. Universidade Regional do Noroeste – UNIJU, Rio Grande do Sul, 2013. Disponível em:< <http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1658/ANEMIA%20CARENCIAL%20EM%20IDOSOS%20POR%20DEFICI%20ANCIA%20DE%20FERRO%20C3%81CIDO%20F%20LICO%20E%20VITAMINA%20B12.pdf?sequence=1> > .Acesso em 20 de out. 2018.
- NETO, R. Anemia Megaloblástica. Medicina net, 2015. Disponível em:< [http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/6299/anemia\\_megaloblastica.htm](http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/6299/anemia_megaloblastica.htm)> .Acesso em 09 de Nov. 2018.
- PADMANABHAN, N, *et al.*. Metabolismo anormal do folato causa defeitos hematológicos específicos de idade, sexo e origem de origem em camundongos. J Physiol , p. 4341-4360 , 2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6138292/>> . Acesso em 10 de nov. 2018.
- RAYMUNDO, M. Embolia pulmonar e anemia megaloblástica : existe um link? Um caso relata uma revisão de literatura. Relatórios de casos de radiologia, 2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30233762> > .Acesso em 09 de nov. 2018.
- SÁ, L. A anemia megaloblástica e seus efeitos fisiopatológicos. Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde , Salvador, v. 5, n. 5, p. 55-61, jan./jun. 2017. Disponível em:< <http://atualizarevista.com.br/wp-content/uploads/2017/01/a-anemia->



megalobl%C3%A1stica-e-seus-efeitos-fisiopatol%C3%B3gicos-v-5-n-5.pdf> Acesso em 2 de nov. 2018.

SANTANA, J. *et al.*. Diagnóstico e exames laboratoriais da anemia megaloblástica por deficiência de vitamina b12 e ácido fólico. Rev. Conexão eletrônica, Três Lagoas, v13, n.1, 2016. Disponível em:< file:///C:/007\_Biomedicina-Diagnóstico-e-Exames-Laboratoriais...%20(1).pdf> . Acesso em 29 de out. 2018.

SANTOS, V; CANDELORO, R. **Trabalhos Acadêmicos:** Uma orientação para a pesquisa e normas técnicas. Porto Alegre/RS: AGE Ltda, 2006. 149 p. Disponível em:< [http://maratavarespsictics.pbworks.com/w/file/74304320/2-SANTOS-trabalhos\\_academicos.pdf](http://maratavarespsictics.pbworks.com/w/file/74304320/2-SANTOS-trabalhos_academicos.pdf)> . Acesso em 10 de nov. 2018.

SOUZA, A; ILKIU, G. Manual de Normas Técnicas para trabalhos acadêmicos. União da Vitória: Kaygangue, 2017, p.104.

SOBCZYŃSKA, M, HARRINGTON, D. Avaliação laboratorial do estado de folato (Vitamina 9). J Physiol, p. 949- 956, 2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30228213#> > . Acesso em 09 de nov. 2018.

ZAGO, M; FALCÃO, R; PASQUINI, R. Carências de Folatos ou Vitamina B12. Anemias Megaloblásticas. Hematologia: fundamentos e Prática. ed. 1, Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2013. Disponível em:<<http://blog.newtonpaiva.br/pos/wp-content/uploads/2013/04/PDF-E6-FARM22.pdf>> . Acesso em 21 de out. 2018.