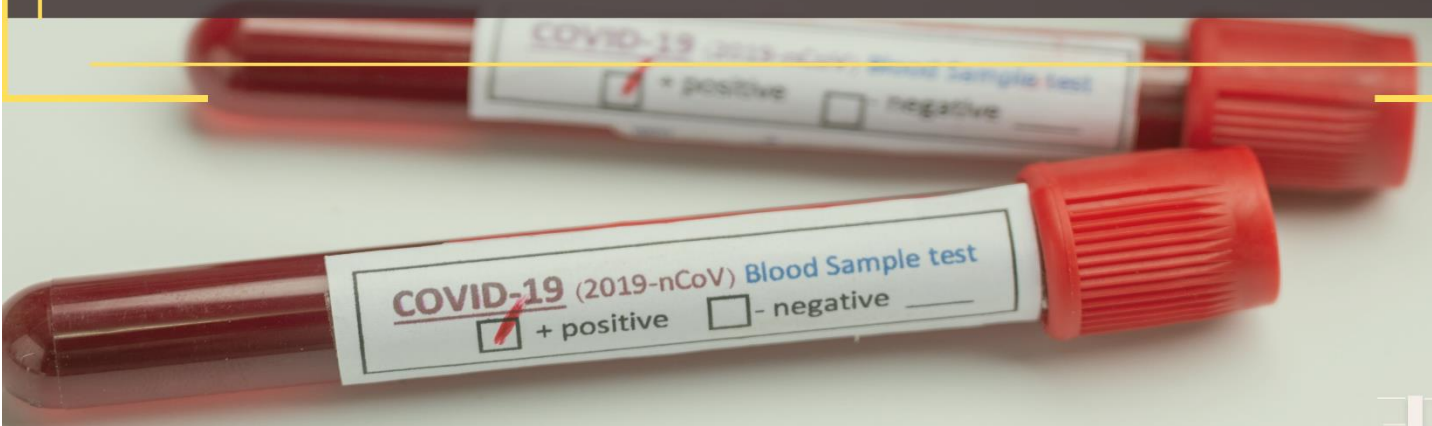


ESTUDOS EM

ANÁLISES CLÍNICAS & TOXICOLÓGICAS

Organizadores:
Guilherme Barroso L De Freitas
Guilherme Augusto G. Martins



EDITORA PASTEUR

EDITORA PASTEUR

Estados em Análises Clínicas e Toxicológicas

1ª EDIÇÃO

Organizadores

Guilherme Barroso L. De Freitas
Guilherme Augusto G. Martins

2021

2021 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaércio Aparecido de Oliveira
Dra. Aldenora Maria X Rodrigues
Bruna Milla Kaminski
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
Dr. Durinézio José de Almeida
Dr. Everton Dias D'Andréa
Dr. Fábio Solon Tajra
Francisco Tiago dos S Silva Júnior
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
Dr Guilherme Barroso L de Freitas
Dra. Hanan Khaled Sleiman
MSc. Juliane Cristina de A Paganini
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Estudos em Análises Clínicas e Toxicológicas/ Guilherme Barroso Langoni de Freitas- Irati: Pasteur, 2021.
1 livro digital; 246 p.; il.

Modo de acesso: Internet
https://doi.org/10.29327/543454
ISBN: 978-65-86700-54-1
1. Medicina 2. Análise Clínica 3. Ciências da Saúde
I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

PREFÁCIO

As Análises Clínicas e Toxicológicas são áreas amplas e, em constantes mudanças tecnológicas. Elas passaram nos últimos anos de um campo restrito aos estudantes e profissionais da área para tema mais popular, onde a população teve contato com notícias de casos de overdose, dopping esportivo, testes para identificação de doenças infecciosas e no próprio cuidado à saúde do trabalhador que avançou com pedidos de exames trabalhistas e toxicológicos. Os resultados obtidos por essas análises pode alterar completamento o protocolo clínico de um tratamento, indeferir uma cirurgia e auxiliar no desenvolvimento de novos medicamentos específico para determinado indivíduo devido ao polimorfismo apresentado na população geral. Este livro traz um conjunto de estudos selecionados para que o leitor, estudante, profissional ou apenas curioso da área possa encontrar um conjunto acadêmico de informações.

Editorial

SUMÁRIO

Capítulo 01
AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DAS CONDIÇÕES DE LIMPEZA DOS CIRCUITOS DE VENTILAÇÃO MECÂNICA 01

Capítulo 02
ANÁLISE QUÍMICA CAPILAR: PROCESSO, VANTAGENS E DESVANTAGENS 10

Capítulo 03
A INTOXICAÇÃO POR ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA 22

Capítulo 04
INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL MULTIFACETADA PARA O DIAGNÓSTICO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: UMA REVISÃO 31

Capítulo 05
TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR Clostridioides difficile: UMA REVISÃO 45

Capítulo 06
ASSOCIAÇÃO ENTRE A ANEMIA FERROPRIVA E A INFECÇÃO POR Helicobacter pylori: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA 59

Capítulo 07
UTILIZAÇÃO DE SISTEMAS COMERCIAIS PARA DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO NO BRASIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA 72

Capítulo 08
ANFETAMINAS: LICITUDE À ILICITUDE 88

Capítulo 09
AVALIAÇÃO CLÍNICA DA NEUROTOXICIDADE 106

Capítulo 10
MANEJO DA INTOXICAÇÃO POR ÁLCOOIS TÓXICOS 117

Capítulo 11
MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES COM INTOXICAÇÃO POR METILFENIDATO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA . 131

Capítulo 12
OTOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTIBIÓTICOS AMINOGLICO-SÍDEOS 138

SUMÁRIO

Capítulo 13
EXAMES LABORATORIAIS NA ODONTOLOGIA: INTERPRETAÇÕES E APLICAÇÕES 151

Capítulo 14
A DEPENDÊNCIA QUÍMICA NO BRASIL: REVISÃO DE LITERATURA 167

Capítulo 15
PARACETAMOL: O FÁRMACO SUBESTIMADO 172

Capítulo 16
EFEITOS AGUDOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE NA ESTEATOSE HEPÁTICA E REATIVIDADE VASCULAR DE RATOS SUBMETIDOS A DIETA HIPERLIPÍDICA 182

Capítulo 17
SUPLEMENTAÇÃO PROTEICA E DANOS RENAIS: UM ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS WISTAR 192

Capítulo 18
AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA ATRAVÉS DO BIOENSAIO COM Artemia salina LEACH E DETERMINAÇÃO DA GRAGILIDADE OSMÓTICA ERTITROCITÁRIA DE ESPECIMÉS VEGETAIS PERTECENTES À CAATINGA 203

Capítulo 19
EFEITOS DE AMÊNDOAS DE CASTANHA-DE-CAJU E DE TUCUM NA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA E METABOLISMO EM RATOS 217

Capítulo 20
ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS COMO EFEITO ADVERSO DE MEDICAMENTOS 228

CAPÍTULO 01

AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA DAS CONDIÇÕES DE LIMPEZA DOS CIRCUITOS DE VENTILAÇÃO MECÂNICA

WANESSA MARIA DOS SANTOS1
MÔNICA HITOMI OKURA2
GILBERTO PEREIRA DE ARAÚJO2

1DISCENTE – DOUTORADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO, BRASIL
2DOCENTE – PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM INOVAÇÃO TECNOLÓGICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO, BRASIL

PALAVRAS-CHAVE: RESPIRAÇÃO ARTIFICIAL; VENTILADOR MECÂNICO; INFECÇÃO HOSPITAL.

INTRODUÇÃO

A Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV) trata-se da complicação infecciosa mais prevalente em pacientes que necessitam de suporte ventilatório. Os principais componentes para o diagnóstico da PAV à beira do leito levam em consideração uma combinação de achados como radiografia de tórax, sinais e sintomas clínicos, e exames laboratoriais. Estudo recente aponta que, além dos aparentes sinais clínicos, os pacientes com suspeita de infecção devem ser imediatamente submetidos a estudos microbiológicos (MOTA *et al.*, 2017).

Deste modo, a identificação precoce do patógeno pela análise microbiológica no sangue e em outros fluídos corporais tem valor preditivo frente ao diagnóstico, monitoramento e triagem dos agentes patogênicos, uma vez que o desenvolvimento da resistência dos micro-organismos aos agentes antibacterianos revela ser um problema constante. Dentre os critérios laboratoriais, a confirmação microbiológica é de suma importância para a realização do tratamento adequado sendo realizada a partir do resultado de uma hemocultura positiva sem outro foco de infecção aparente, cultura positiva do líquido pleural, cultura do lavado bronco alveolar ou traqueal, exame histopatológico com evidência de infecção pulmonar, antígeno urinário e outros testes laboratoriais positivos para patógenos respiratórios (DALMORA *et al.*, 2013).

Diante da magnitude das IRAS, conhecer a microbiota e as principais fontes de infecção faz-se necessário para a prevenção e o controle de infecções relacionadas a assistência à saúde. Além disso, a investigação do processamento de dispositivos de terapia ventilatória, entre outros equipamentos médico-hospitalares, é um passo de extrema relevância, uma vez que as infecções associadas à Ventilação Mecânica (VM) têm alcançado números expressivos nas instituições hospitalares (SANTOS & COSTA, 2014).

Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a incidência de micro-organismos potencialmente patogênicos isolados antes e após os métodos de processamento dos circuitos respiratórios dos ventiladores mecânicos, além de analisar os resultados das hemoculturas dos pacientes que utilizaram ventilação mecânica durante o período do estudo

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo com amostra não probabilística, transversal, com abordagem quali-quantitativa, em que a ocorrência do desfecho foi observada em um único intervalo de tempo, no período de setembro a novembro de 2017, em um hospital público de ensino do Sudeste do Brasil.

Processamento dos circuitos e coleta das amostras

O processamento dos circuitos respiratórios foi realizado de forma centralizada, no setor conhecido como Central de Equipamentos, na seguinte sequência: imersão em solução enzimática (segundo orientação do fabricante), limpeza manual e enxágue. Depois de limpas, as traqueias foram colocadas para escorrer e secar em caixas plásticas, submetidas ao ar comprimido e posteriormente encaminhadas para uma empresa terceirizada para serem esterilizadas em óxido de etileno. Durante as

etapas operacionais dos métodos de processamento não houve interferência dos pesquisadores.

A coleta das amostras, considerando os circuitos prontos para uso, foi realizada dentro da área restrita dos equipamentos e dispositivos esterilizados, por meio de técnica asséptica com prévio preparo das superfícies, o que afasta a possibilidade de contaminação no momento da coleta.

Para as análises quantitativas e qualitativas, as coletas das amostras foram divididas em três etapas, de acordo com os métodos de processamento utilizados pela instituição pesquisada. Foram sujeitos da amostra, por conveniência, um total de 276 amostras (30 amostras da análise quantitativa e 246 da análise qualitativa), de acordo com a demanda de reuso desses equipamentos e dispositivos. A etapa 1 representa o grupo de amostras obtidas dos circuitos dos ventiladores mecânicos provenientes das unidades assistenciais, que foram utilizados nos pacientes extubados devido ao procedimento de desmame ou óbito. As coletas dos circuitos foram realizadas no ramo expiratório e a análise procedeu-se de forma asséptica, assegurando a esterilidade das amostras. Após os circuitos serem submersos em solução enzimática e secos por ar comprimido, inicia-se a etapa 2, quando se coletaram 82 amostras.

Nessas etapas, um total de 82 equipamentos foram recebidos no local conhecido como expurgo ou área suja, e o controle dos ventiladores mecânicos incluídos na pesquisa foi realizado a partir do número de patrimônio atribuído pela instituição a fim de evitar possíveis trocas, uma vez que o mesmo equipamento pode entrar no ciclo de reuso por diversas vezes.

Para esse procedimento, 50 mL de solução salina tamponada a 0,1% esterilizada foram adicionados no ramo do circuito. Executou-se homogeneização três vezes na tubulação e, em seguida, coletou-se num tubo Falcon esterilizado e transportou-se ao laboratório.

Posteriormente, os circuitos foram encaminhados para uma empresa terceirizada responsável pela esterilização em óxido de etileno. Após o retorno dos equipamentos e dispositivos, iniciou-se a etapa 3. Nessa etapa, realizou-se coleta em dois momentos distintos: (1) após abertura do pacote estéril (41 coletas); (2) após a montagem do circuito nos ventiladores mecânicos (41 coletas) para futura liberação às unidades assistenciais, totalizando 82 amostras. Durante essa etapa os circuitos utilizados no estudo foram encaminhados para um novo ciclo de processamento.

Análise microbiológica qualitativa

No laboratório, as amostras em solução salina foram plaqueadas, utilizando a técnica de semeadura qualitativa em meio de cultura ágar Mueller-Hinton e incubadas a 37 °C por 48 horas. Em seguida, foram isoladas cinco colônias diferentes de cada placa e inoculadas em tubos eppendorfs contendo 1 ml de ágar Brain Heart Infusion (BHI), os quais foram incubados a 37ºC por 24 horas. As amostras com detecção de crescimento microbiano foram isoladas em ágar sangue e aquelas que apresentaram crescimento foram caracterizadas macro e microscopicamente (coloração de Gram). Para a identificação de bactérias Gram positivas foram realizados os testes de catalase e de coagulase. No caso de Gram negativa, foram empregados procedimentos bioquímicos

diretos como motilidade, Indol e sulfato, Meio Tríplice Açúcar Ferro (TSI), Ureia e Citrato.

Análise dos dados

A fim de analisar a eficiência dos métodos de processamento dos circuitos da ventilação mecânica foi realizado um estudo quantitativo, baseado na técnica de inoculação em profundidade (técnica Pour plate), em 10 amostras coletadas em cada etapa, totalizando 30 amostras. Para o cálculo da eficiência foi utilizada a seguinte Equação (**Equação 1**) ((BUTURI *et al.*, 2014), em que X inicial é a somatória da contagem de Unidade Formadora de Colônias (UFC) presente nos circuitos antes da aplicação do detergente enzimático e X final é a somatória da contagem de UFC que ainda estava presente nos circuitos após a aplicação do detergente enzimático. O detergente utilizado na instituição pesquisada (Indazyme 6 plus - Indalabor®) é composto por enzimas lipolíticas (lipase), enzimas proteolíticas (protease, peptidase) e enzimas amilolíticas (carboidrase, alfa amilase e celulase).

$$\text{Eficiência (\%)} = 100. \frac{(\text{Xinicial} - \text{Xfinal})}{\text{Xinicial}}$$

Análise dos prontuários

O método de assistência ventilatória realizado em diferentes unidades de tratamento do hospital forneceu informações importantes sobre o perfil epidemiológico dos pacientes durante o período de tratamento. Para isso, foram utilizados dados contidos nos prontuários dos pacientes, extraídos do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico e do Banco de Dados do Laboratório de Análises Clínicas e Anatomia, sem envolvimento direto do paciente. Para a composição das amostras deste estudo foram selecionados os indivíduos que realizaram hemocultura no período estudado e realizada a análise retrospectiva dos prontuários, sendo o número amostral determinado por amostragem não probabilística (conveniência). Os pacientes não foram monitorados quanto à presença de PAV, sendo que o resultado de hemocultura deste estudo não reflete no seu possível diagnóstico. A análise realizada envolveu os seguintes dados: sexo do paciente, realização de traqueostomia (TQT), micro-organismos isolados e o perfil de resistência bacteriana ao antimicrobiano testado.

Análise estatística.

A análise estatística foi realizada por meio da distribuição de frequências absolutas e percentuais para variáveis nominais e para as variáveis numéricas discretas. A análise descritiva foi realizada por meio do programa software GraphPad Prism. O teste de Kolmogorov-Sminorv com Dallal-Wikinson-Liliefor foi aplicado para verificar se os dados seguiam distribuição normal ou não normal. Para os dados não normais, aplicou-se o teste não paramétrico de Friedman-Pareado. O nível de significância estabelecido foi de 5%, ou seja, $p < 0,05\%$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

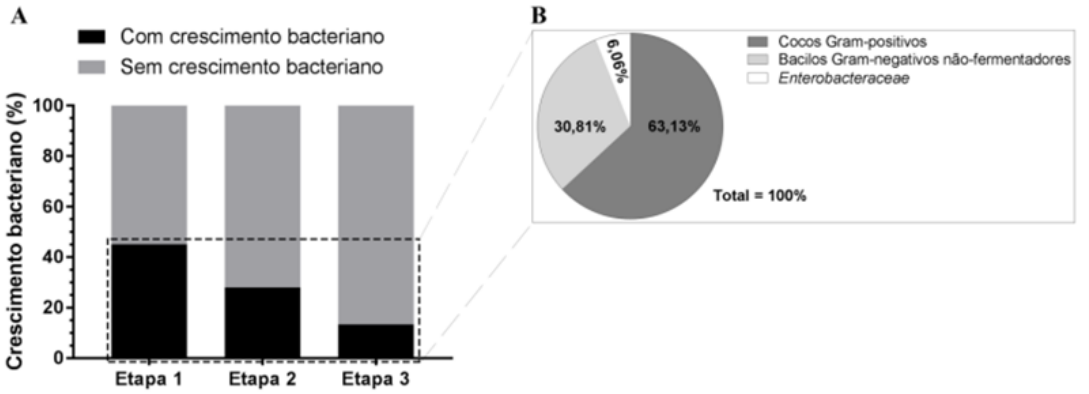
O estudo evidenciou a presença de contaminação bacteriana em todas as etapas de análise dos circuitos respiratórios, além de confirmar a presença desses agentes nos exames de hemocultura realizados nos

pacientes que foram submetidos ao procedimento de traqueostomia.

Durante o estudo, algumas traqueias apresentaram a presença de matéria orgânica (secreção e/ou sangue) após etapa da limpeza manual (etapa 2). Esse achado corrobora aos da literatura que ressaltam a importância da etapa de limpeza de maneira vigorosa para que a ação do desinfetante não seja prejudicada (SANTOS & COSTA, 2014; CARRARA *et al.*, 2013).

Das amostras referentes à abordagem qualitativa, 45,12% (37/82) apresentaram um crescimento positivo antes de se iniciar o método de processamento (etapa 1). Após processamento em solução enzimática (etapa 2), 28,04% apresentaram crescimento bacteriano (23/82). E após serem esterilizados por óxido de etileno (etapa 3), 13,41% apresentaram crescimento positivo (11/82) (**Figura 1.1A**).

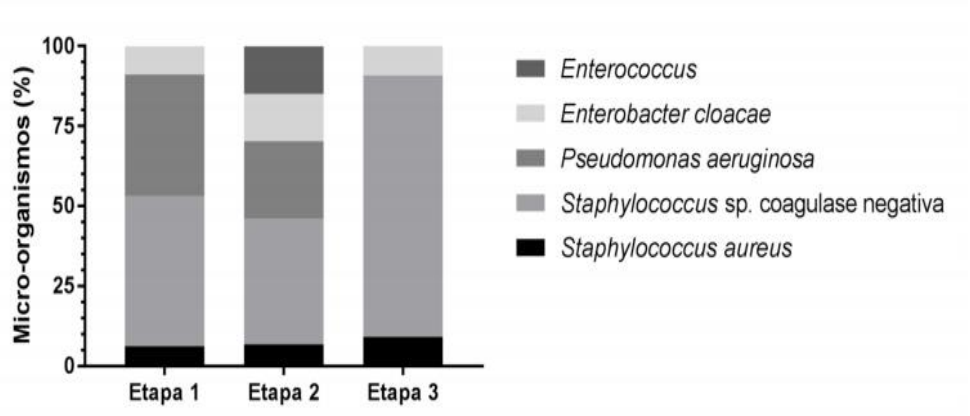
Figura 1.1. Distribuição da frequência de amostras positivas e negativas (A), e percentual de micro-organismos isolados de culturas positivas do ramo expiratório dos circuitos (B), encontrados nas diferentes etapas analisadas



Dos 198 micro-organismos isolados, obteve-se 125 das amostras (63,13%) identificadas como cocos Gram positivos, 61 amostras (30,81%) como bacilos Gram-negativos não fermentadores e 12 amostras (6,06%) como pertencentes à família *Enterobacteraceae* (**Figura 1.1B**), sendo observado a seguinte frequência das amostras positivas do ramo expiratório dos circuitos, para cada agente etiológico isolados durante as etapas (**Figura 1.2**).

Sendo na etapa 1, das 113 amostras positivas coletadas, 6,19% apresentaram positividade para *Staphylococcus aureus* (coagulase positiva), 46,9% para *Staphylococcus* sp. coagulase negativa, 38,05% para *Pseudomonas aeruginosa* e 8,85% para *Enterobacter cloacae*. Na etapa 2, das 74 amostras positivas, podemos observar uma maior variação da população bacterina em relação às demais etapas, com 6,76% de positividade para *Staphylococcus aureus* (coagulase positiva), 39,19% para *Staphylococcus* sp. coagulase negativa, 24,32% para *Pseudomonas aeruginosa*, 14,86% para *Enterobacter cloacae* e 14,86% para *Enterococcus*. Por fim, na etapa 3, das 11

Figura 1.2. Frequência (%) das amostras positivas do ramo expiratório dos circuitos, para cada agente etiológico isolados durante a etapa 1, 2 e 3



amostras positivas encontradas, é possível observar positividade de 9,09% para *Staphylococcus aureus* (coagulase positiva) e para *Enterobacter cloacae* e 81,82% para *Staphylococcus* sp. coagulase negativa. É notória a alta prevalência de *Staphylococcus* sp. coagulase negativa (45,96%), assim como o padrão de positividade para *Staphylococcus aureus* (coagulase positiva) nas três etapas analisadas.

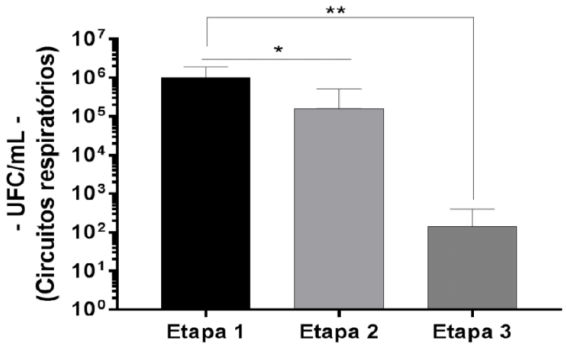
Na **Figura 1.3** nota-se que na análise quantitativa a carga microbiana nas três etapas possível teve uma redução significativa no número de colônias isoladas (UFC/mL) entre a etapa 1 e os isolados da etapa 2 dos circuitos de VM reduzindo 70,9%. Essa redução se mostra mais expressiva quando realizada a comparação entre a etapa 1 e a etapa 3, reduzindo 99,9% da carga microbiana inicial. Com base nos resultados dos valores máximos de micro-organismos encontrados em cada etapa, nota-se a influência do processamento dos equipamentos frente à carga microbiana presente nos circuitos analisados, sendo: etapa 1 de $3,3 \times 10^6$ UFC, etapa 2 de $9,6 \times 10^5$ UFC e durante a etapa 3 foi de $8,0 \times 10^2$ UFC.

Em relação aos resultados obtidos na etapa 3, o método quantitativo verificou a presença de carga microbiana de até $8,0 \times 10^2$ UFC. Esses resultados assemelham com o estudo de Silva e Pinto (2005) em que, mesmo após o processo de limpeza e esterilização dos equipamentos e dispositivos, os autores verificaram a presença de carga microbiana de até 10^3 UFC/mL. Esse mesmo resultado foi também confirmado de modo macroscópico, pelo crescimento microbiano característico nos testes de esterilidade. Os autores concluíram que apesar de redução logarítmica da carga microbiana os tubos não apresentaram ausência de carga microbiana e endotoxinas.

Os micro-organismos isolados dos exames de hemocultura obtidos de 17 prontuários de pacientes que realizaram o procedimento de TQT, sendo 9 (52,94%) do sexo feminino e 8 (47,06%) do sexo masculino, observa-se uma maior frequência de amostras positivas de hemoculturas por *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*, seguida de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* coagulase negativa conforme distruidos na **Figura 1.4.**

O estudo evidenciou a presença de

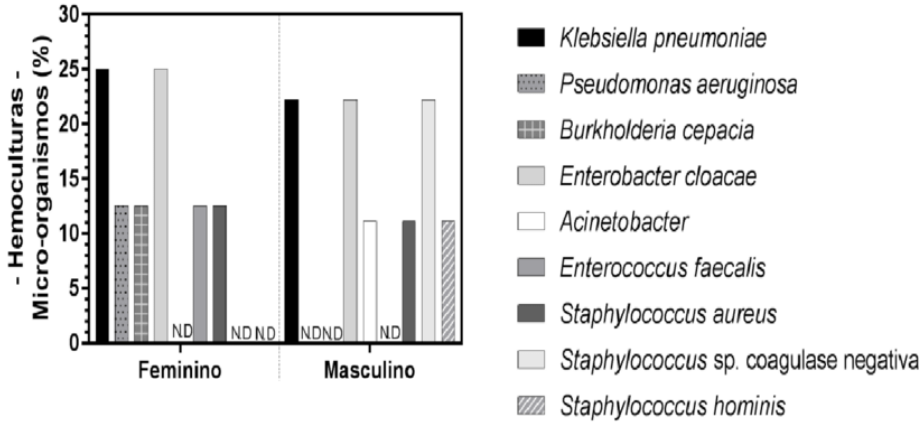
Figura 1.3. Análise quantitativa do número de Unidades Formadoras de Colônia por mililitro (UFC/mL) entre as etapas antes e após o tratamento dos circuitos respiratórios com solução enzimática. Comparação estatística realizada pelo teste pareado de Fredman



contaminação bacteriana em todas as etapas de análise dos circuitos respiratórios, além de confirmar a presença desses agentes nos exames de hemocultura realizados nos pacientes que foram submetidos ao procedimento de traqueostomia. Durante o estudo, algumas traqueias apresentaram a presença de matéria orgânica (secreção e/ou sangue) após etapa da limpeza manual (etapa 2). Esse achado corrobora os da literatura que ressaltam a importância da etapa de limpeza de maneira vigorosa para que a ação do desinfetante não seja prejudicada (SANTOS & COSTA, 2014; CARRARA *et al.*, 2013).

Para uma melhor eficácia na qualidade do processo, após a limpeza, o enxágue exaustivo e rigoroso em água corrente deve ocorrer utilizando torneiras com bico de pressão para remoção das sujidades e matérias orgânicas, antes que ocorra o ressecamento do material na superfície interna do circuito. Essa ação reduz o número de contaminações microbianas e, consequentemente, a formação de biofilme (CARRARA *et al.*, 2013).

Figura 1.4. Distribuição dos micro-organismos isolados em hemocultura de pacientes. Uberaba-MG, setembro a novembro de 2017

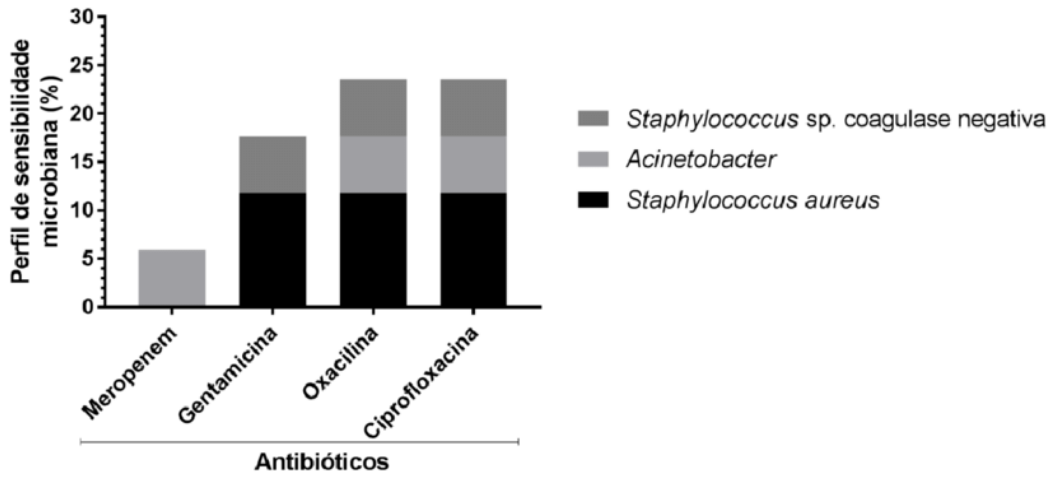


Legenda: N.D: Não detectado.

Em relação à sensibilidade microbiana, a **Figura 1.5** representa o perfil apresentado pelos micro-organismos *Staphylococcus* coagulase negativa e *Staphylococcus aureus*, ambos do grupo das bactérias gram-positivas, e o perfil de *Acinetobacter*, pertencente ao grupo de bactérias gram-

negativas, sobre os quais os agentes antimicrobianos oxacilina, meropenem e o ciprofloxacina foram capazes de atuar. É possível observar que o *Acinetobacter* ssp. apresentou sensibilidade aos agentes antibacterianos do grupo dos beta-lactâmicos, quinolônico sintético e ao carbapenêmico meropenem, propiciando uma grande probabilidade de resposta ao tratamento devido ao bom perfil farmacocinético/dinâmico dessas classes.

Figura 1.5. Percentual de sensibilidade dos micro-organismos ao exame de antibiograma de pacientes traqueostomizados. Uberaba-MG, setembro a novembro de 2017



CONCLUSÃO

A avaliação da eficácia do método de processamento mostrou uma redução na quantidade de matéria orgânica total presente nos circuitos, no entanto, evidenciou que os circuitos dos ventiladores mecânicos podem abrigar bactérias, conduzindo eventualmente, à contaminação cruzada. Foram identificados micro-organismos comuns nas amostras de hemocultura e nas amostras dos circuitos, reforçando a importância da aquisição de uma política intra-hospitalar incisiva no combate à infecção, de forma ampla, a todos os prestadores de serviço hospitalar.

Medidas preventivas são essenciais, uma vez que a implantação de estratégias de controle e padronização e o treinamento de condutas para a assistência aos pacientes de risco minimizam a transmissão de micro-organismos pela da redução de colonização desses e dos seus reservatórios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUTURI, EP *et al.* Avaliação da eficiência de detergente enzimática na remoção de lipídios presentes em embalagens de produtos cárneos. Revista Brasileira de Pesquisa em Alimentos.. v. 5, n. 3, p. 8-15, 2014.

CARRARA, D *et al.* A desinfecção de endoscópios com ácido peracético por dez minutos é efetiva? Associação Brasileira de Enfermeiros de Centro Cirúrgico, Recuperação Anestésica e Centro de Material e Esterilização., São Paulo, v. 18, n. 4, p. 38-46, 2013.

DALMORA, CH *et al.* Definindo pneumonia associada à ventilação mecânica: um conceito em (des) construção. Revista Brasileira de Terapia Intensiva., Porto Alegre, v. 25, n. 2, p. 81-86, 2013.

MOTA, E *et al.* Incidência da pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. Medicina (Ribeirão Preto), v. 50, p. 39-46, 2017.

SANTOS, MVL; COSTA, JA. Processamento de artigos para terapia ventilatória: revisão da literatura nacional. Associação Brasileira de Enfermeiros de Centro Cirúrgico, Recuperação Anestésica e Centro de Material e Esterilização, São Paulo, p. 87-91, 2014.

SILVA, MV; PINTO, TJA. Reutilização simulada de produtos médico-hospitalares de uso único, submetidos à esterilização com óxido de etileno. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas., São Paulo, v. 41, n. 2, abr./jun. 2005

CAPÍTULO 02

ANÁLISE QUÍMICA CAPILAR: PROCESSO, VANTAGENS E DESVANTAGENS

ANA CAROLINA BASSO1
LUANA CARLINI POLICENI1
BEATRIZ ESSENFELDER BORGES2

1DISCENTE – GRADUAÇÃO EM MEDICINA DAS FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE.
2DOCENTE – DEPARTAMENTO DE MEDICINA DAS FACULDADES PEQUENO PRÍNCIPE DE CURITIBA.

PALAVRAS-CHAVE: ANÁLISE CAPILAR; DOENÇA; DROGAS.

INTRODUÇÃO

Desde 1980, várias técnicas vem sendo incorporadas para facilitar e otimizar a análise capilar (POZEBON *et al.*, 1999). Para isso, é importante ter conhecimento das estruturas do cabelo, que consistem em cutícula, córtex e medula, da sua proliferação e também do meio em que o cabelo está inserido (células da matriz e glândula sebácea), visto que essas estruturas são vias primárias de incorporação e eliminação das drogas, dos fármacos lipofílicos e dos xenobióticos (DOMINGUES, 2015; LIMA & SILVA, 2007; RAMOT & ZLOTOGORSKI, 2015).

Quanto a composição química do cabelo, é em sua maior parte de proteínas, mas também contém lipídios e outros elementos em menor quantidade, o que explica a incorporação de substâncias lipofílicas a ele (DOMINGUES, 2015).

A incorporação das drogas no cabelo ocorre de 3 formas: por transporte endógeno sanguíneo, por incorporação de substâncias advindas de tecidos circundantes e por contaminação ambiental de fatores externos. Estes mecanismos podem ser influenciados por características específicas tanto da substância quanto do indivíduo (LIMA & SILVA, 2007).

O exame capilar possui diversas finalidades, como a detecção de drogas (estimulantes, narcóticos, anabolizantes, diuréticos, hormônios peptídicos, anfetaminas, benzodiazepínicos, canabióides, cocaína, opioides e beta-bloqueadores), mensuração de estresse crônico, avaliação do estado nutricional, investigação da contaminação por metais pesados e, auxilia na verificação da presença de doenças, como infecções, infarto do miocárdio, hipertensão, diabetes, Alzheimer, Parkinson, epilepsia, doença renal, câncer, osteomalácia e osteoporose (PAZA *et al.*, 2017; PRAGST & BALIKOVA, 2006; POZEBON *et al.*, 1999; SILVA & ENUMO, 2014; WOLOWIEC *et al.*, 2013).

Para uma análise efetiva, a coleta deve ser realizada de uma maneira adequada, em relação a quantidade de cabelo coletado, local do corte e armazenamento do material. Após esse procedimento, deve ser feita uma descontaminação da amostra para eliminar substâncias interferentes. Para a análise pode ser realizados testes ELISA, espectrometria de massa e cromatografia gasosa ou líquida (BACIU *et al.*, 2015; DOMINGUES, 2015; PRAGST & BALIKOVA, 2006; SKOPP, 2004).

As vantagens da análise capilar frente a outros métodos consistem em: ser a mais apropriada para uma análise a longo prazo, ser mais difícil de ser fraudada, possuir uma coleta mais simples, poder ser refeito o teste visando um mesmo período de tempo, ter maior janela de detecção, avaliar o perfil e frequência do consumo e, é ideal para comprovar abstinência há pelo menos 3 meses (PRAGST & BALIKOVA, 2006; TSANACLIS *et al.*, 2011). Quanto as desvantagens, a análise pode fornecer falsos positivos se houver contaminação passiva e pode ocorrer interferência por cosméticos (DOMINGUES, 2015).

O objetivo desse estudo foi explicar melhor como ocorre todo o processo e as finalidades da análise capilar para que isso se torne mais palpável na prática clínica diária, visto que as informações acerca da análise capilar não são muito difundidas no meio da saúde, e existem vários benefícios em diferentes situações.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de março de 2019 até maio de 2021, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: hair analysis AND drugs in hair. Desta busca foram encontrados 1858 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês e estudos disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 18 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: histórico e morfologia capilar, composição química e ciclo de vida do cabelo, estruturas que possibilitam a prevalência das substâncias químicas no cabelo, finalidades da análise capilar, doenças e drogas que podem ser detectadas pela análise, como é realizada a coleta para a análise capilar, vantagens e desvantagens da técnica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Histórico

A primeira análise de cabelo realizada foi em 1858 por Hoppe, que detectou níveis de arsénio (As) em cadáveres. A análise capilar começou a ser mais estudada na década de 60, ganhando importância e sendo publicados diversos livros e artigos a respeito. Esse procedimento auxiliou inclusive na investigação da morte de Napoleão Bonaparte, no qual se verificou diversas exposições ao As, substância que estava segmentada em um mesmo fio, uma vez que o folículo capilar cresce em média 0,35 milímetros por dia. Esse achado pode ser realizado algum tempo depois devido às ligações irreversíveis com as proteínas do cabelo, e, inspirou novas pesquisas, como a exposição ao mercúrio de algumas populações (LIMA & SILVA, 2007; POZEBON *et al.*, 1999).

Foi em 1980 que diversas técnicas foram incorporadas, facilitando e otimizando a utilização do cabelo como diagnóstico. Uma das maiores dificuldades encontradas nesse procedimento deve-se a divergência de resultados e padronização deles, pois é difícil a diferenciação da contaminação endógena e exógena, além das diversas variantes que influenciam no resultado, como sexo, raça, hábitos alimentares, localização geográfica do indivíduo e características morfológicas do cabelo (POZEBON *et al.*, 1999).

Morfologia capilar

As estruturas do cabelo são a cutícula, o córtex e a medula, formando uma fibra queratinizada e heterogênea, com 15 a 120 μm de diâmetro (DOMINGUES, 2015; PRAGST & BALIKOVA, 2006).

A parte mais externa do cabelo é a cutícula, que é composta por células pequenas e incolores – Proteínas Associadas à Queratina, KAPs - organizadas em camadas e ligadas por compostos lipídicos. Essa estrutura garante uma proteção às agressões externas, podendo estas serem químicas ou mecânicas (DOMINGUES, 2015; FERREIRA, 2016).

Há divergência entre os autores acerca da cutícula, enquanto alguns a classificam como uma sobreposição de células, inclusive citando a presença de uma membrana celular ainda mais exteriorizada, outros se referem como uma única camada de células alongadas e justapostas (LIMA & SILVA, 2007).

A fibra capilar é composta essencialmente pelo córtex, que representa de 65 a 95% do peso do cabelo, por ter grandes quantidades de fibras de proteínas do tipo I e II de queratina, e este é proporcional à resistência e a elasticidade do cabelo (FERREIRA, 2016). É nessa estrutura que se encontra a queratina, dentro de células cilíndricas, e a melanina (DOMINGUES, 2015).

A parte central do cabelo é composta pela medula, que pode estar ausente, ou presente apenas em algumas partes da fibra capilar (DOMINGUES, 2015).

A origem do fio se encontra de 3 a 5 mm abaixo da epiderme, nos folículos pilosos. Podemos separar a fibra em duas partes: a raiz e a haste. A raiz sai da expansão do folículo – bulbo piloso – onde é envolta por capilares sanguíneos, os quais nutrem a fibra capilar, possibilitando seu crescimento. Além disso, células germinativas estão presentes na parte mais profunda do folículo e originam a queratina, melanina e outros alicerces (DOMINGUES, 2015).

Com a proliferação das células germinativas, um dos ciclos celulares mais rápidos do corpo humano, há a formação das 3 camadas citadas acima que serão propelidas em direção à pele, a partir do bulbo piloso. Logo acima deste, genes compilados à formação de queratina, sintetizam longos filamentos proteicos, em uma zona queratogênica, onde também ocorre a incorporação de pigmentos de melanina (DOMINGUES, 2015; RAMOT & ZLOTOGORSKI, 2015).

Na zona mais externa da papila, encontram-se as células da matriz, que originam as células da cutícula, constituídas de proteínas e formando um complexo proteína-lipídeo. Concomitantemente, cada fibra capilar possui uma glândula sebácea, que através da produção de sebo, lubrifica os fios e o couro cabeludo. Ambas as substâncias são vias primárias de incorporação e eliminação de drogas e fármacos lipofílicos (DOMINGUES, 2015).

Ademais, glândulas sudoríparas presentes na superfície do couro cabeludo, podem contribuir com a incorporação de xenobióticos, por gerarem um fluido secretor que molha a haste do cabelo (DOMINGUES, 2015).

Composição química capilar

O cabelo é composto por proteínas (65 a 90%), lipídios (9%), água (15%), oligoelementos e, pigmentos (melanina - 1%) (DOMINGUES, 2015).

Os lipídios podem ser produzidos pelo bulbo capilar ou pelas glândulas sebáceas. Os primeiros, estão presentes no córtex e na cutícula e, conferem adesão e permeabilidade, enquanto os segundos, lubrificam o fio, preservando sua flexibilidade e brilho (DOMINGUES, 2015).

A queratina é o componente primário do cabelo, constituída por 20 aminoácidos, e sua estrutura tridimensional garante resistência, elasticidade e impermeabilidade à água. Essas propriedades são conferidas devido a formação de uma rede de filamentos intermediários no citoplasma epitelial das células. Recentemente, foi constatado que a queratina possui muitas outras funções, como modulação da apoptose

das células, o crescimento celular, o ciclo capilar, polaridade do tecido, restauração de feridas e remodelamento do tecido (DOMINGUES, 2015; RAMOT & ZLOTOGORSKI, 2015).

Ciclo de vida do cabelo

O ciclo de vida do cabelo possui 3 fases: anágena, catágena e telógena (LIMA & SILVA, 2007).

A fase anágena refere-se ao desenvolvimento e crescimento do cabelo, durando de 2 a 3 anos, nos quais o crescimento é em média de 0,3 a 0,4 mm por dia, ou, 0,9 a 1,2 cm por mês. Nesta fase, os capilares envolvem os folículos e as substâncias - endógenas [nutrientes] ou exógenas [metais pesados e drogas de abuso] - presentes nos fluidos circulantes são absorvidas pelo cabelo. Cerca de 85% dos cabelos se apresentam nessa fase de crescimento (LIMA & SILVA, 2007; POZEBON *et al.*, 1999).

A fase catágena é uma transição entre o crescimento ativo e a fase de repouso, durando apenas algumas semanas, e o cabelo para de crescer e perde sua irrigação sanguínea. A raiz capilar torna-se queratinizada e começa a se separar do bulbo (papila) (LIMA & SILVA, 2007). Cerca de 1% dos cabelos se apresentam nessa fase, porém a alta contaminação com metais pesados é capaz de antecipar a morte capilar (POZEBON *et al.*, 1999).

A fase telógena pode durar de 2 a 3 meses e os pelos são facilmente removíveis quando puxados, sendo que no mesmo local inicia-se o crescimento de um novo fio, o qual acaba expulsando o fio em repouso (LIMA & SILVA, 2007).

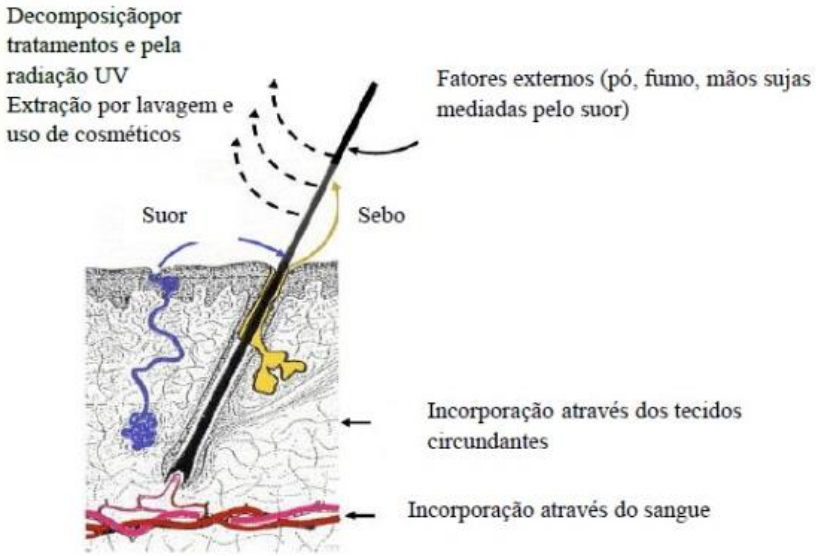
Estruturas que possibilitam a prevalência das substâncias químicas no cabelo

Existem 3 principais mecanismos envolvidos na incorporação de drogas no cabelo. O primeiro é o transporte endógeno sanguíneo, no qual ocorre a difusão passiva intracelular da droga à base do folículo durante a queratinização, e esta fica aprisionada no núcleo do cabelo à medida que ele cresce (NEVES, 2016). O segundo transporte refere-se a substâncias advindas de tecidos circundantes, que são incorporadas ao cabelo durante a sua formação através das secreções das glândulas sebáceas e sudoríparas. Por fim, a contaminação pode ser ambiental por fatores externos, como pó, fumaça, tratamentos, radiação UV, lavagem, e cosméticos (DOMINGUES, 2015; LIMA & SILVA, 2007). Esses mecanismos de incorporação de substâncias químicas no cabelo são apresentados na **Figura 2.1**.

O mecanismo utilizado para a deposição da droga na matriz e a estabilidade das ligações são fatores que influenciam na interpretação dos resultados da análise capilar, sendo que a natureza da substância e as características físicas do indivíduo determinam qual mecanismo predominará (DOMINGUES, 2015). Alguns fatores que influenciarão na incorporação da droga são: a quantidade de melanina, a lipofilicidade e a basicidade das substâncias, já que os principais tipos de ligação são proteínas, lipídios e melanina (LIMA & SILVA, 2007).

A melanina é a substância responsável pela cor do cabelo, sendo que esta é determinada pela combinação de diferentes concentrações

Figura 2.1. Incorporação de xenobióticos no cabelo



Fonte: DOMINGUES, 2015.

de fiomelanina e eumelanina presentes na matriz.

Cabelos mais escuros, como castanhos e pretos, possuem uma maior predominância de eumelanina, enquanto cabelos mais claros, como loiros e vermelhos, há a predominância de fiomelanina. Esse fato explica por que detecta-se melhor substâncias em cabelos escuros, ocasionando em mais resultados positivos (DOMINGUES, 2015; KEMPSON & LOMBI, 2011; LIMA & SILVA, 2007).

Associado à ligação com a melanina, outro fator importante a ser considerado é a estrutura molecular da droga, levando em consideração suas propriedades físico-químicas. A interação droga-melanina se dá por forças eletrostáticas e forças de Van der Waals (LIMA & SILVA, 2007). Além disso, a maioria dos elementos químicos estabelece uma ligação irreversível aos grupos –SH dos aminoácidos enxofrados, caracterizando uma absorção endógena dos mesmos (POZEBON *et al.*, 1999).

Quanto a permanência da droga no fio capilar, esta é feita pelas interações entre a droga e as proteínas presentes na fibra queratinizada, evitando seu desacoplamento em reações de biotransformação. Alguns procedimentos cosméticos também podem colaborar para que haja alterações nos sítios de ligação da droga ou em sua deposição, tendo uma forte influência na análise capilar (LIMA & SILVA, 2007).

Finalidades da análise capilar

O exame capilar apresenta diversas finalidades, e com o aprimoramento das técnicas ele abrange cada vez mais diferentes diagnósticos. O principal uso desse exame está na detecção de drogas, que é muito útil no campo forense, exame antidoping do contexto esportivo, na avaliação do consumo de drogas em centros de reabilitação, na análise da possibilidade de reaver carteiras de habilitação apreendidas na Alemanha, além de ser um dos critérios solicitados a candidatos que almejam empregos importantes (POZEBON *et al.*, 1999).

O Comitê Olímpico Internacional (COI) preconiza o controle de dopagem baseando-se em 3 princípios: a proteção da saúde do atleta, a defesa da ética médica esportiva e a igualdade de chances para todos os esportistas. Para o controle ser mais efetivo, esse Comitê possui uma lista com 128 substâncias de uso proibido, e enfatiza o bloqueio de substâncias similares estruturalmente ou em relação aos efeitos farmacológicos. O COI se baseia nos estudos do Kintz, realizados em 1998, os quais comprovaram que a análise capilar é mais vantajosa em relação a análise de urina e outras técnicas convencionais, pois a primeira não apresenta falsos-negativos, diferentemente da segunda (NETO *et al.,* 2002; TSANACLIS *et al.,* 2011).

Atualmente o estresse é frequente na rotina dos indivíduos, e uma das maneiras de verificá-lo é pela avaliação quantitativa do cortisol no fio de cabelo. O estresse pode ser classificado em três níveis: o positivo, sendo de curta duração e causando aumentos pequenos dos batimentos cardíacos e do cortisol, o tolerável, são mais severos e podem causar danos cerebrais, porém ocorrem apenas em um curto período de tempo, e o tóxico, que é caracterizado por reações severas e prolongadas, que danificam o cérebro levando a problemas cognitivos, de comportamento e saúde física e mental (SILVA & ENUMO, 2014).

A avaliação capilar é um excelente exame a ser feito quando necessário quantificar cronicamente o estresse, verificando o aumento do cortisol (SILVA & ENUMO, 2014).

O estado nutricional do paciente pode ser visualizado através de um exame capilar, pois é possível verificar a concentração de elementos vitais. Além disso, há a possibilidade de diagnosticar a contaminação do indivíduo por metais pesados (POZEBON *et al.*, 1999).

De acordo com a literatura, é possível correlacionar o estado mineral do corpo com doenças físicas ou mentais, como autismo, cancro, hipertensão, enfarte do miocárdio, doença renal e diabetes mellitus. Para isso a análise capilar traz um panorama mineral do organismo, indicando ou não a presença de doenças (WOLOWIEC *et al*, 2013).

Vale lembrar que a idade influência nas concentrações de zinco e ferro, que diminuem na urina com o passar do tempo (DOMINGUES, 2015).

Doenças e drogas que podem ser detectadas pela análise capilar

Através da análise capilar podem ser detectadas diversas doenças que estão relacionadas com a alteração na concentração de cortisol, como o infarto do miocárdio, infecções, hipertensão, diabetes, estresse crônico e o Alzheimer (PAZA *et al.*, 2017; TSANACLIS *et al.,* 2011; WOLOWIEC *et al.*, 2013).

O cortisol capilar (CORT) é um biomarcador da avaliação de estresse crônico, através da mensuração dos níveis sistêmicos anteriores de cortisol. Ele é regulado pelo eixo hipófise-hipotálamo-adrenal e pode ser influenciado pelos níveis de estresse e glicemia. Desse modo, o CORT está relacionado as medidas antropométricas que são influenciadas pelo estresse (índice de massa corporal, relação entre a cintura e quadril) e as medidas hemodinâmicas, como PA sistólica aumentada (BARDAQUIM, 2019).

Como já citado anteriormente, a análise capilar pode identificar minerais (elementos

traço). Esses minerais podem indicar a presença de algumas doenças que afetam a disponibilidade deles no organismo, como a hipertensão arterial, Parkinson, epilepsia, doença renal, câncer, osteomalácia e osteoporose. Na osteoporose há alterações de alguns eletrólitos como o magnésio, que participa da constituição óssea, o zinco, que regula a secreção de calcitonina da tireoide e o cobre, que induz a diminuição do osso por suprimir as funções osteoclásticas e osteoblásticas. Porém, deve-se ter cuidado ao analisar os elementos traço pois diferenças geoquímicas, locais e hábitos nutricionais podem alterar os níveis dos minerais. Com isso conclui-se que alguns minerais presentes no cabelo funcionam como registro de anormalidades no organismo e diminuição do *turnover* ósseo (LIMA, 2006).

Referente as drogas, são detectadas por análise capilar: estimulantes, narcóticos, anabolizantes, diuréticos, hormônios peptídicos, agentes mascaradores, anfetaminas, benzodiazepínicos, canabióides, cocaína, opióides e beta-bloqueadores (DOMINGUES, 2015; PRAGST & BALIKOVA, 2006).

Como é realizada a coleta para a análise capilar

Para se realizar uma análise capilar, precisa-se de um material de estudo adequado. A retirada da amostra é realizada no vértice posterior da cabeça que é a zona mais estável, pois recebe menor influência do crescimento, idade ou sexo. Normalmente, a quantidade de cabelo se equivale a espessura de um lápis, mas isso varia de acordo com o objetivo, e para que seja cortada o mais próximo possível do couro cabeludo, o cabelo deve ser amarrado antes. Após o corte, as amostras devem ser enroladas em folha de alumínio, com a extremidade da raiz a vista, para evitar o desalinhamento e facilitar a identificação (BACIU *et al.*, 2015; DOMINGUES, 2015).

O armazenamento da amostra deve ser feito à temperatura ambiente, em um local seco e escuro, o que garante sua durabilidade por anos. Mesmo que esse processo não careça de grandes cuidados, não se deve guardar o cabelo em congeladores, sacos plásticos ou eles estando úmidos (DOMINGUES, 2015).

A descontaminação da amostra é realizada para eliminar substâncias interferentes, como agentes externos, suor, sebos e poeiras, e para que a extração do fio de xenobióticos e seus metabólitos não ocorram. Existem diversas estratégias relatadas para realizar a descontaminação da amostra capilar, entretanto todas incluem solventes orgânicos, tampões aquosos, água, sabões, ou uma combinação de todos esses produtos. Além disso, existe a possibilidade de uma ou duas lavagens com diclorometano, uma sequência de solventes orgânicos, ou com metanol (BACIU *et al.*, 2005; DOMINGUES, 2015; PRAGST & BALIKOVA, 2006; SKOPP, 2004).

Apesar de uma primeira remoção de agentes externos, existem compostos endógenos agregados aos xenobióticos alvo (extratos). Para separarmos os extratos das outras substâncias, usamos a extração líquido-liquido ou em fase sólida, que consiste pela passagem de ambos por um cartucho com um solvente orgânico seletivo, que remove os interferentes. Além disso existem variantes dessa técnica para serem utilizadas (DOMINGUES, 2015).

O radioimunoensaio (RIA) foi o primeiro método de análise capilar para a detecção de fármacos, entretanto ele é limitado a um

número de xenobióticos. Atualmente existem testes ELISA sensíveis para opiáceos, canabinóides, cocaína, benzodiazepinas e metadonas. A confirmação desse teste pode ser feita pelas técnicas de cromatografia líquida de elevada eficiência acoplada à espectrometria de massa (HPLC-MS) e a cromatográfica gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS) possuindo elevada especificidade e sendo metodologias de eleição (LIMA & SILVA, 2007; PRAGST & BALIKOVA, 2006).

Os métodos analíticos possuem valores de "cut-off" ("valor de corte") para a interpretação dos resultados finais. Para ser considerado "não detectado" ou "negativo" os valores devem estar abaixo de cut-off e o contrário se dá para resultados positivos. A princípio não há um valor pré-estabelecido para todos os xenobióticos, porém a Society of Hair Testing recomenda valores para as drogas mais comuns (COOPER, 2011).

Vantagens da análise capilar

Atualmente tanto a análise de urina, saliva ou a capilar são aceitas, mas cada uma se adequa a uma situação, sendo que para um uso crônico a capilar é a mais apropriada. Por exemplo uma clínica de habilitação, para a proteção de crianças ou custódia, para seguradoras e pré-dimensional são os mais adequados, enquanto para análise forense os três testes são igualmente usados e para triagem de trabalho o exame de urina e de saliva são utilizados, e o capilar pode ser complementar ao da urina (PRAGST & BALIKOVA, 2006; TSANACLIS *et al.*, 2011).

Apesar do alto custo da análise capilar, uma amostra de cabelo é equivalente a 18 amostras de urina, para avaliar um período aproximado de 3 meses. Além disso, a coleta da urina precisa de supervisão para não ser fraudada (TSANACLIS *et al.*, 2011).

A análise capilar possui uma coleta mais simples, há a possibilidade de refazer o teste visando um mesmo período de tempo, tem uma maior janela de detecção (meses ou anos), o uso precisa ter sido parado há mais de 3 meses para dar negativo, o envio da amostra pelo correio é simples, avalia o perfil de consumo de drogas e a frequência do uso, e é o ideal para comprovar abstinência (TSANACLIS *et al.*, 2011).

Desvantagens da análise capilar

Há possibilidade de a análise fornecer falsos positivos quando o indivíduo não consume a substância, mas é de alguma forma exposto a ela. Drogas que podem ser fumadas ou manipuladas – de forma de que a contaminação das mãos possa ser transmitida para o cabelo – são fontes de contaminação passiva. Para minimizar esse risco, é feita a descontaminação e a detecção dos metabólitos das drogas (PRAGST & BALIKOVA, 2006).

Os cosméticos podem interferir na análise capilar, danificando a porosidade do cabelo o que facilita uma contaminação externa e garante uma maior possibilidade de reter drogas (DOMINGUES, 2015).

CONCLUSÃO

Esse trabalho foi realizado no intuito de abranger os conhecimentos acerca de como é realizada a análise capilar e suas utilidades químicas. Esse é um exame que pode fornecer diversas informações, porém não é muito difundido entre acadêmicos e profissionais, sendo mais popular pela sua finalidade com o

uso de drogas. Quando pesquisado sobre o assunto não foram encontrados muitos estudos recentes, carecendo de informações atuais. Por fim, foi possível compreender todas as partes do processo da análise capilar, desde a estrutura do fio, como ocorre a deposição de substâncias, até como a coleta efetiva é realizada, quais os exames disponíveis e as indicações para realização do teste. Com isso, esperamos que essa revisão agregue mais informações acerca do tema, como seu uso na identificação de doenças e carência nutricionais, além da identificação de substâncias, porém, novos estudos devem ser realizados..

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

BACIU, T. *et al.* Recent trends in analytical methods and separation techniques for drugs of abuse in hair. Analytica Chimica Acta, v. 856, p. 1-26, 2015.

BARDAQUIM VA. Ansiedade, depressão, estresse e níveis de cortisol capilar em trabalhadores de enfermgem do serviço hospitalar [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2019.

COOPER, G.A.A. Hair testing is taking root. Annals Of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine, v. 48, p. 516-530, 2011.

DOMINGUES MIS. Análise de cabelo – procedimentos e aplicações [tese]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2015.

FERREIRA NFR. Hair Metabolomics applied to sex differentiation [tese]. Porto: Universidade do porto, 2016.
KEMPSON, I.M. & LOMBI, E. Hair analysis as biomotor for toxicology, disease and health status. Chemical Society Reviews, v. 40, p. 3915-3940, 2011.

LIMA, E.C. & SILVA, C.L. Cabelo como matriz analítica alternativa para a determinação de drogas de abuso. NewsLab, v. 82, p. 156–169, 2007.

LIMA, LMC. Correlação de elementos traço, densidade mineral óssea, massa livre de gordura e massa gorda em idosas [tese]. Brasilia: Universidade Católica de Brasilia, 2006.

NETO, F.R.A. *et al.* Controle de dopagem no esporte: aspectos químicos e farmacológicos que afetam a detecção de drogas no cabelo. Revista Brasileira de Ciência do Solo, v. 38, n. 3, p. 259-271, 2002.

NEVES, JRS. Análise toxicológica de opióides em contexto forense [tese]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2016.

PAZA, D.L.S. *et al.* Cortisol capilar como medida de análise do estresse crônico. Revista Psicologia, saúde & doenças, v. 18, n. 3, p. 773–788, 2017.

PRAGST, F. & BALIKOVA, M.A. State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. Clinica Chimica Acta, v. 370, p. 17-49, 2006.

POZEBON, D. *et al.* Análise de cabelo: Uma revisão dos procedimentos para a determinação de elementos traço e aplicações. Quimica Nova, v. 22, n. 6, p. 838–846, 1999.

RAMOT, Y. & ZLOTOGORSKI, A. Keratins: the hair shaft's backbone revealed. Experimental Dermatology, v. 24, n. 6, p. 416–417, 2015.

SILVA, A.M.B. & ENUMO, S.R.F. Estresse em um fio de cabelo: revisão sistemática sobre cortisol capilar. Avaliação Psicológica, v. 13, p. 203–211, 2014.

SKOPP, G. Preanalytic aspects in postmortem toxicology. Forensic Science International, v. 142, p. 75–100, 2004.

TSANACLIS, L.M.; *et al.* Análises de drogas em cabelos ou pêlos. RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, v. 4, p. 6–46, 2011.

WOLOWIEC, P. *et al.* Hair analysis in health assessment. Clinica Chimica Acta, v. 419, p. 139–171, 2013.



CAPÍTULO 03

A INTOXICAÇÃO POR ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

MARCELA GORESKE LEITE1
ANA CAROLINA OLIVEIRA VERAS1
IGOR CANDIÁ ARANTES1
BIANCA ALVES MIRA ORDOÑO1
GUILHERME CHIMELLI LUZ1
PEDRO DE CASTRO COUTO SANTOS1
ALINE BATISTA BRIGHENTI DOS SANTOS1
TÁCIO RAFAEL SANTOS BATISTA1
JOSÉ EDUARDO MIRANDA PEREIRA1
CAMILA DOS REIS NEVES1
MARIA OLIMPIA RESENDE CASTRO1
MARIA EDUARDA RODRIGUES BARBOZA1
CARINA CRISTINA LIMA1

1DISCENTE – FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA SAÚDE DE JUIZ DE FORA - SUPREMA

PALAVRAS-CHAVE: INTOXICAÇÃO; ANTIDEPRESSIVOS; ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

INTRODUÇÃO

Em 2016, o Relatório Anual da Associação Americana dos Centros de Controle de Envenenamento - National Poison Data System (NPDS) concluiu que os antidepressivos estão entre as cinco principais classes de medicamentos envolvidas em exposições tóxicas (GUMMIN *et al.*, 2017). Dentre eles, os tricíclicos estão nas 25 principais classes com o maior número de fatalidades (GUMMIN *et al.*, 2017).

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) foram introduzidos no final da década de 1950 para o tratamento de depressão, sendo também usados atualmente para insônia, ansiedade, dores crônica e nevrálgica, enxaqueca e transtorno obsessivo-compulsivo; em crianças, tratam a enurese noturna (KHALID & WASEEM, 2021; RISSARDO & CAPRARA, 2020). Tais medicamentos sofrem metabolismo hepático, cujo resultado é uma molécula ativa e, assim como o pró-fármaco, tóxica; esta possui grande afinidade pelas proteínas plasmáticas, o que resulta em um elevado volume de distribuição e, logo, em uma longa meia-vida (RISSARDO & CAPRARA, 2020; KARACI *et al.*, 2013; KHALID & WASEEM, 2021).

Os ADTs também são caracterizados por suas altas taxas de hospitalização e fatalidade, algo decorrente de suas janelas terapêuticas estreitas - que os tornam medicamentos de elevada toxicidade - e de seus efeitos adversos expressivos (GUMMIN *et al.*, 2017; KARACI *et al.*, 2013; BODY *et al.*, 2011). A overdose dessas substâncias pode levar a: a) efeitos anticolinérgicos, como xerostomia, midríase e redução do peristaltismo gastrointestinal; b) problemas neurológicos, como letargia, convulsões e coma; c) complicações cardíacas, como distúrbios condutores, arritmias e depressão miocárdica (BODY *et al.*, 2011; CHAN, 2019; GUMMIN *et al.*, 2017).

O objetivo deste artigo foi construir uma revisão sistemática atualizada acerca da intoxicação por ADTs, assim como sobre possíveis tratamentos, formas de prevenção de overdoses e os mecanismos de atuação dessas drogas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de maio a julho de 2021 por meio de pesquisas nas bases de dados Pubmed e National Library of Medicine (NLM). A busca pelos descritores e termos utilizados foi efetuada mediante consulta ao Medical Subject Headings (MeSH), através do portal da U.S. National Library of Medicine e os descritores utilizados foram: “Tricyclic Antidepressive Agents”, “Drug overdose”, intoxication e suas variações.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados originalmente em inglês, no período de 1995 a 2021, em humanos; estudos do tipo Clinical trial, randomized controled trial, meta-analysis, systematic reviews e case report, disponibilizados na íntegra. Foram considerados apenas artigos relacionados com a intoxicação por fármacos antidepressivos, especificamente da classe dos tricíclicos. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 26 artigos que foram submetidos a leitura minuciosa para a coleta de dados, dos quais apenas 9 fizeram parte do escopo e análise final.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva e por meio de tabelas, divididos em categorias temáticas, como: História dos antidepressivos tricíclicos; seus mecanismos de ação e toxicidade; epidemiologia da intoxicação; medidas de suporte e tratamento da mesma; além da dose usual diária, efeitos do neurotransmissor, das características clínicas e complicações da overdose de ADTs. A escala PRISMA foi utilizada no intuito de melhorar o relato desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora a popularidade dos antidepressivos tricíclicos (ADTs) no tratamento da depressão tenha diminuído, eles ainda são constantemente utilizados na prática clínica para o manejo dessa doença quando não há resposta à terapia com agentes menos tóxicos (EYER *et al., 2009*; KHALID & WASEEM, 2021). Os ADTs mais comumente disponíveis e prescritos estão na **Tabela 3.1.** O mecanismo de ação dos ADT's envolve o bloqueio da recaptura, principalmente, de norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT) pelo neurônio pré-sináptico, elevando suas concentrações na fenda sináptica. Ademais, apresenta também antagonismo colinérgico muscarínico e antagonismo histamínico H1. Os principais efeitos adversos são: glaucoma de ângulo agudo, visão turva, confusão, tontura, boca seca, delírio, aumento do apetite, hipotensão ortostática, sedação, taquicardia, retenção urinária e ganho de peso. Alguns dos efeitos menos comuns incluem: falta de coordenação, ataxia, tremores, inquietação e sintomas extrapiramidais como discinesias tardias (DKN) (RISSARDO & CAPRARA, 2020).

A maioria desses fármacos é extensamente ligada aos tecidos corporais e às proteínas do plasma, resultando em volumes de distribuição muito amplos e em longas meias-vidas de eliminação. Dessa forma, a maior parte dos ADTs apresenta um estreito índice terapêutico, de modo que até doses inferiores a 10 vezes a dose diária terapêutica, presentes na **Tabela 3.1**, poderão produzir intoxicação grave. Em geral, a ingestão de 10 a 20 mg/kg é potencialmente fatal. A toxicidade pode ocorrer devido ao composto primário ou ao seu metabólito ativo (p. ex., amitriptilina gera nortriptilina, imipramina gera desipramina) (OLSON *et al.*, 2014). No entanto, estudos mostram que doses menores que 20 mg/kg são, provavelmente, incapazes de serem fatais ou de gerarem complicações graves, uma vez que a variação individual na absorção, a ligação de proteínas e o metabolismo limitam qualquer previsão significativa (KERR; MCGUFFIE; WILKIE, 2001).

Apesar do uso atual de ADTs ser limitado, as hospitalizações e fatalidades associadas a esses fármacos estão aumentando. A overdose por eles é definida como suspeita de ingestão intencional ou acidental de doses acima das recomendadas para o uso terapêutico, estando entre as causas mais comuns de intoxicação por drogas observadas em departamentos de acidentes e emergências. A ingestão de grandes quantidades de tricíclicos na autointoxicação causa alteração na farmacocinética. Os efeitos tóxicos são causados por quatro propriedades farmacológicas: Inibição da recaptação da norepinefrina nos terminais nervosos, bloqueio α adrenérgico direto, efeito estabilizador da

Tabela 3.1. Tabela dos principais antidepressivos tricíclicos do mercado

Antidepressivos tricíclicos	Dose usual diária para adultos (mg)	Efeitos do neurotransmissor	Toxicidade
Amitriptilina	75-200	NE, 5-HT	A, H, QRS, Ch
Amoxapina	150-300	NE, DA	A, H, Ch
Clomipramina	100-250	NE, 5-HT	A, H, QRS, Ch
Desipramina	75-200	NE	A, H, Ch
Doxepina	75-300	NE, 5-HT	A, H, QRS, Ch
Imipramina	75-200	NE, 5-HT	A, H, QRS, Ch
Maprotilina	75-300	NE	A, H, QRS, Ch
Nortriptilina	75-150	NE	A, H, QRS, Ch
Protriptilina	20-40	NE	A, H, QRS, Ch
Trimipramina	75-200	NE, 5-HT	A, H, QRS, Ch

Legenda: *DA: inibidor da recaptação de dopamina; 5-HT: inibidor da recaptação de serotonérgica; NE: inibidor da recaptação de norepinefrina. A: efeitos anticolinérgicos; H: hipotensão; QRS: prolongamento QRS; Ch: choque.*
Fonte: OLSON *et al.*, 2014.

membrana ou semelhante à quinidina no miocárdio e ação anticolinérgica (BODY *et al.*,2011; KERR; MCGUFFIE; WILKIE, 2001).

A overdose por ADTs promove o bloqueio de receptores alfa-adrenérgicos e efeitos anticolinérgicos, os quais podem culminar em complicações cardiovasculares, como taquicardia sinusal, anormalidades na condução cardíaca, vasodilatação, arritmias, hipotensão e assistolia. Os efeitos anticolinérgicos também podem provocar boca seca, visão borrada, pupilas dilatadas, hipertermia e atraso no esvaziamento gástrico; obstrução e perfuração intestinais já foram relatadas, assim como casos de pancreatite. No SNC, os efeitos incluem sonolência, coma, depressão respiratória, convulsão, delírio e oftalmoplegia. A combinação desses efeitos faz com que muitos pacientes demandem desde muitos mecanismos de suporte até internações hospitalares (BODY *et al.*, 2011). As convulsões e arritmias ventriculares são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade associadas à overdose grave de ADTs em pacientes nas primeiras horas após a ingestão (EYER *et al.*, 2009).

As características clínicas da sobredosagem tricíclica podem ser agrupadas de acordo com seus efeitos no sistema autonômico periférico (efeitos anticolinérgicos), no sistema cardiovascular e no sistema nervoso central, que está demonstrado na **Tabela 3.2** (KERR; MCGUFFIE; WILKIE, 2001).

Os efeitos anticolinérgicos são comuns e podem ajudar no diagnóstico primário. Geralmente tais efeitos não causam graves problemas clínicos, mas casos de mega cólon tóxico e a perfuração intestinal já foram relatados. O bloqueio colinérgico central pode também alterar a termorregulação, sendo a dissipação de calor pela transpiração reduzida, podendo resultar em febre, especialmente se ocorrerem convulsões (KERR; MCGUFFIE; WILKIE, 2001).

Tabela 3.2. Características clínicas e complicações da overdose de antidepressivo tricíclico

Sistema cardiovascular	Sistema nervoso central	Efeitos anticolinérgicos
Taquicardia sinusal	Sonolência	Boca seca
PR/QRS/QT prolongado	Coma	Visão embaçada
ST / T wave changes	Convulsões	Pupilas dilatadas
Bloqueio cardíaco	Sinais piramidais	Retenção urinária
Vasodilatação	Rigidez	Ruídos intestinais ausentes
Hipotensão	Delírio	Pirexia
Choque cardiogênico	Depressão respiratória	Contração mioclônica
Fibrilação ventricular	Oftalmoplegia	
Taquicardia		
Assistolia		

Fonte*:* KERR; MCGUFFIE; WILKIE, 2001

O efeito cardiovascular mais comum é a taquicardia sinusal, que é atribuível a inibição da recaptação da norepinefrina e a ação anticolinérgica. No entanto, o mais importante efeito tóxico dos tricíclicos é a desaceleração da despolarização da ação cardíaca potencial por inibição da corrente de sódio e isso retarda a propagação da despolarização através do miocárdio. Como resultado, há um prolongamento do complexo QRS e os intervalos PR/QT desenvolvem uma predisposição a arritmias cardíacas. Esta inibição do fluxo de sódio nas células do miocárdio pode vir a ocasionar depressão da contratilidade, a qual acoplada a redução da resistência periférica, contribui para a hipotensão. A incidência geral de graves arritmias cardiovasculares é baixa. Em uma pesquisa realizada em hospitais da Grã-Bretanha durante o ano de 2000, em 153 pacientes admitidos em uma unidade de terapia intensiva devido a intoxicação por ADTs, 4 tinham uma arritmia nodal ou ventricular e apenas 3 de 225 pacientes internados em outra unidade de terapia intensiva desenvolveram arritmias. A hipotensão é o sintoma mais comum, com incidência relatada de 14% a 51% (KERR; MCGUFFIE; WILKIE, 2001).

Em relação aos efeitos do sistema nervoso central, um estudo mostrou que o coma esteve presente em 53 pacientes (17%) de uma série de 316 e a incidência é ainda maior (52%) na apresentação inicial de overdoses com um resultado fatal. Em outro estudo, 24 pacientes (6,2%) de uma série de 388 internados em terapia intensiva tiveram convulsões (KERR; MCGUFFIE; WILKIE, 2001).

No Brasil, no período de 2001 a 2003, cerca de 233.200 notificações de intoxicações foram feitas. A tentativa de suicídio foi responsável por cerca de 20,2% dos casos. A região Sudeste contribuiu com 49,9% de todas as tentativas e, 59,7% por medicamentos. Baseado nisso foi realizado um estudo transversal retrospectivo para avaliar os atendimentos realizados pelo Centro de Assistência Toxicológica (CEATOX) de São José do Rio Preto, entre o período de 01 de janeiro de 2001 até 31 de dezembro de 2003, através da Ficha de Notificação do CEATOX e do Prontuário Eletrônico do Sistema Hospitalar do Hospital de Base (HB). Foram selecionados todos os

pacientes que ingeriram antidepressivos tricíclicos associados ou não a outras drogas e a outros medicamentos depressores do sistema nervoso central. As intoxicações por ADTs acometeram indivíduos com média de idade de 29,8 anos (2 a 71). A causa de intoxicação mais frequente foi a tentativa de suicídio, com 83,9% das ingestões de ADT, demonstrando maior uso de Amitriptilina, seguida pela Imipramina. As manifestações clínicas mais frequentes foram apresentadas na **Tabela 3.3** (FERNANDES *et al.*, 2006).

Tabela 3.3. Principais manifestações clínicas das intoxicações por ADTs e DSNC

Manifestações Clínicas	ADTs (%)
Rebaixamento do nível de consciência	81,3
Arritmias	30
Excitação	16,3
Coma	15,4
Gastrointestinais	11,4
Desconforto respiratório	10,6
Gerais +	8,1
Insuficiência respiratória	3,3

(+) = mal-estar, tonturas, cefaleia, etc.
Fonte: FERNANDES *et al.*, 2006.

Em geral, o tratamento deve ser baseado no conhecimento das propriedades das substâncias ingeridas, nas apresentações clínicas e nas falhas de órgãos (DÜRING *et al.*, 2019). O gerenciamento adequado das vias aéreas, da respiração e da circulação é fundamental em casos de envenenamento por ADTs (KHALID & WASEEM, 2021). O tratamento das intoxicações agudas inclui: medidas de suporte; descontaminação; uso de antídotos e eliminação acelerada (BODY *et al.*, 2011). O bicarbonato de sódio é o medicamento de primeira linha no tratamento da intoxicação por ADTs, sua utilização na intoxicação tricíclica demonstrou possuir efeitos benéficos. ((EMAMHADI *et al.*, 2012; KARACI *et al.*, 2013).

As medidas de suporte empregadas são: estabilização de vias aéreas, da respiração e da circulação; monitoramento de sinais vitais, da toxicidade esperada e de suas progressões; uso de oxigênio, dextrose, fluido IV e outros tratamentos para sintomas conforme indicação clínica (CHAN, 2019). Alguns pacientes com ECG > 8 podem precisar de intubação, em especial aqueles com comprometimento das vias áreas, com hipoventilação ou com convulsões refratárias (BODY *et al.*, 2011). Convulsões geralmente são autolimitadas, os benzodiazepínicos podem ser considerados para controle subsequente à overdose (KARACI *et al.*, 2013; BODY *et al.*, 2011). Mas, em casos de convulsões refratárias, deve-se considerar a administração imediata de anticonvulsivantes, como fenobarbital ou propofol, ou mesmo anestesia geral (KHALID & WASEEM, 2021). A maioria dos casos de intoxicação são responsivas e podem ser solucionadas somente com medidas de suporte (CHAN, 2019).

Na descontaminação, deve-se avaliar se a droga pode ser removida do organismo antes que sua absorção ocorra, com a expectativa de redução de danos e de mortalidade (CHAN, 2019). No caso de ingestão de agentes intoxicantes, há como possibilidade a lavagem gástrica, o uso de uma única dose de carvão ativado, o uso de repetidas doses de carvão ativado, a irrigação completa do intestino e a intervenção cirúrgica, sendo esta mais rara, como gastrostomia e remoção via endoscopia (CHAN, 2019). A descontaminação gastrointestinal por carvão ativado deve ser

feita somente se as condições forem adequadas e as vias aéreas estiverem protegidas, sendo que, o uso do carvão ativado pode ser considerado eficaz dentro do período de 1h após a ingestão dos ADTs, especialmente se os ruídos intestinais estiverem diminuídos. Evidências de alta qualidade que comprovem a eficácia da descontaminação gastrointestinal são limitadas (KHALID & WASEEM, 2021; CHAN, 2019).

Antídotos agem por meio da interação farmacodinâmica e/ou farmacocinética com a droga. Cabe ressaltar que nem todos os fármacos possuem antídotos e que, ainda os que possuem podem estar indisponíveis. Os antídotos comumente mais utilizados são N-acetilcisteína, benzodiazepina, naloxona, anti-venenos, cloreto/gluconato de sódio e bicarbonato de sódio. Bicarbonato de sódio é indicado para tratar arritmias e hipotensão associados à overdose de ADTs (BODY *et al.*, 2011). Além dos cuidados de suporte e da descontaminação gástrica, a infusão de bicarbonato de sódio é a base da terapia no tratamento de overdoses de ADTs que são acompanhadas por prolongamento de QRS e/ou arritmias (GUMMIN *et al.*, 2017). O uso de bicarbonato de sódio nessas situações é recomendado, pois oferece uma grande carga de sódio e facilita a alcalinização do soro, mostrando-se eficaz na superação do bloqueio de sódio causado por essa classe de antidepressivos (ELSAMADISI *et al.*, 2019).

O sulfato de magnésio é evidenciado em vários relatos de caso como sendo potencialmente benéficos no tratamento de intoxicação por ADT (EMAMHADI *et al.*, 2012). Portanto, podendo ser considerado em combinação com o bicarbonato de sódio para o tratamento de arritmias induzidas pela overdose (BODY *et al.*, 2011). A administração de fluidos IV deve ser considerada como primeiro recurso para tratar hipotensão, considerando a utilização dos inotrópicos (BODY *et al.*, 2011; KARACI *et al.*, 2013).

Métodos de eliminação acelerada incluem administração oral de múltiplas doses de carvão ativado, algo que não deve ser considerado em alcalinização urinária e tratamentos extracorpóreos como por exemplo: hemodiálise, hemoperfusão ou hemofiltração (CHAN, 2019). Sendo assim, deve ser considerada em casos de toxicidade clínica que ameace a vida do paciente, de dose/concentração sanguínea que indique prováveis danos severos ou risco de vida, de via de eliminação normal prejudicada ou de falha em responder medidas de suporte mais extremas (CHAN, 2019).

CONCLUSÃO

Os ADT's foram introduzidos na década de 50 do século passado e têm apresentados efeitos terapêuticos consideravelmente positivos para o tratamento de depressão, de ansiedade, de dores crônicas e de outros quadros. Contudo, hodiernamente, é sabido que os mesmos são conhecidos por causarem efeitos tóxicos ao organismo devido, principalmente, à sua estreita faixa terapêutica, além de sua atividade como anticolinérgico, anti-histamínico e bloqueador α-adrenérgico. É válido citar também que sua degradação gera metabólitos ativos que, quando associados ao seu grande volume de distribuição tecidual, elevam a probabilidade do aparecimento de seus efeitos tóxicos.

Dessa forma, novos medicamentos foram introduzidos para o tratamento dessas

comorbidades, demonstrando uma maior eficácia terapêutica associada ao menor aparecimento de efeitos colaterais. Outrora, mais estudos acerca do tema precisam ser realizados para se compreender melhor o seu efeito tóxico e estabelecer ações preventivas mais eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BODY, R. *et al.* Guidelines in Emergency Medicine Network (GEMNet): guideline for the management of tricyclic antidepressant overdose. Emergency Medicine Journal: EMJ, v.28, p.347, 2011.

CHAN Y.C. Clinical Toxicology and Overdose of Psychiatric Medications. East Asian Archives of Psychiatry: official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists, v.29, p.52, 2019.

DÜRING V. *et al.* Endoscopic removal of a gastric pharmacobezoar induced by clomipramine, lorazepam, and domperidone overdose: a case report. Journal of Medical Case Reports, v.13, p.45, 2019.

ELSAMADISI P. *et al.* Delayed Cardiotoxicity From a Massive Nortriptyline Overdose Requiring Prolonged Treatment. Journal of Pharmacy Practice, v.33, p.543, 2019.

EMAMHADI M. *et al.* Tricyclic antidepressant poisoning treated by magnesium sulfate: a randomized, clinical trial. Drug and Chemical Toxicology, v.35, p.300, 2012

EYER F. *et al.* Risk assessment of severe tricyclic antidepressant overdose. Human & experimental toxicology, v.28, p.236, 2009.

FERNADES G. *et al.* Poisoning impact by tryciclic antidepressants compared to Central Nervous System depressants. Arquivos de Ciência da Saúde, v.13, p.61, 2006.

GUMMIN D.D. *et al.* Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report. Clinical Toxicology, v.55, p.1072, 2017.

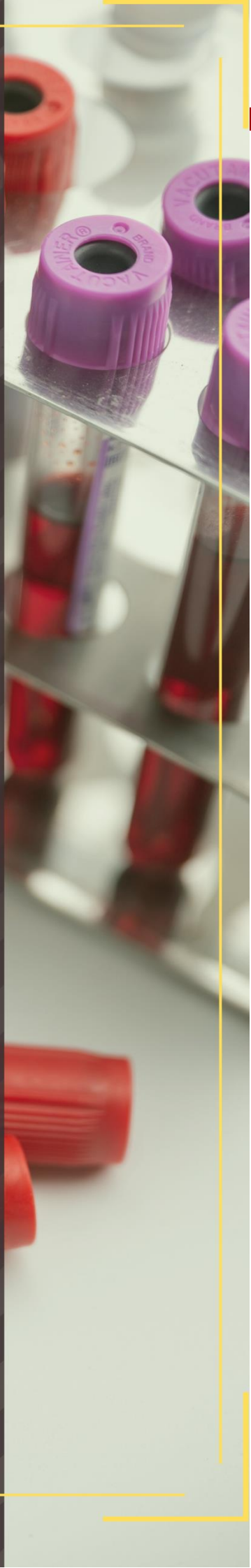
KARACI M. *et al.* Severe Childhood amitriptyline intoxication and plasmapheresis: a case report. Turkish Journal of Pediatrics. 55(6):645-7, 2013.

KERR G.W. *et al.* Tricyclic antidepressant overdose: a review. Emergency Medicine Journal: EMJ, v.18, p.236, 2001.

KHALID M.M & WASEEM, M. Tricyclic Antidepressant Toxicity. Treasure Island, 2021. Disponivel em: https://www.statpearls.com. Acesso em: 28 Junho. 2021.

OLSON K.R. *et al.* Manual de Toxicologia Clínica, 2014. Disponivel em: < http://www.saude.ufpr.br/portal/medtrab/wp-content/uploads/sites/25/2016/08/Manual-de-Toxicologia-Cl%C3%ADnica_pdf.pdf>. Acesso em: 20 jun.2021.

RISSARDO J.P. & CAPRARA A.L. The link between Amitriptyline and movement disorders: clinical profile and outcome. Annals of the Academy of Medicine, Singapore, v.49, p.236, 2020.



CAPÍTULO 04

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL MULTIFACETADA PARA O DIAGNÓSTICO DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: UMA REVISÃO

HANNA MAÍSA CERQUEIRA FONTINELE[1]
PRISCILA COSTA SILVA[2]
SÍLVIA COSTA SILVA[3]
ESLEY DA SILVA SANTOS[4]
LÍDIA DA SILVA ROCHA[5]
RAIANE ASSUNÇÃO VERAS[5]
MYLLENA RAYANNE MENDES PEREIRA[6]
JHOANA D'ARC LOPES DE SOUSA[6]
ALYNE MONTEIRO MELO[7]
RENATA PEREIRA NOLÊTO[8]
VANESSA GALENO DE SOUSA[8]
GISELE SANTOS DE ARAÚJO[4]
JÉSSICA MARIA TELES SOUZA[4]
AYSLAN BATISTA BARROS[4]
THIAGO NOBRE GOMES[9]

1DISCENTE – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
2MESTRA EM BIOTECNOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
3DISCENTE – GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA, CENTRO UNIVERSITÁRIO MAURÍCIO DE NASSAU, PARNAÍBA-PI.
4DISCENTE – DOUTORADO EM BIOTECNOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
5GRADUADA EM BIOMEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ, PARNAÍBA-PI.
6GRADUADA EM BIOMEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
7DISCENTE – MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
8DISCENTE – MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
9DISCENTE – DOUTORADO EM PATOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, FORTALEZA-CE.

PALAVRAS-CHAVE: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL; LEUCEMIALINFOIDE; TÉCNICAS DE LABORATÓRIO CLÍNICO

INTRODUÇÃO

A leucemia linfoide (ou linfoblástica) aguda (LLA) é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação clonal de uma célula mutada da série linfoide (neste caso, o linfoblasto), cujo aparecimento ocorre predominantemente na medula óssea (MO), no sangue periférico (SP) e em sítios extramedulares – como pele, baço, amigdalas, linfonodos, rins, sistema nervoso central (SNC) e outros (DANTAS *et al.*, 2015; TERWILLIGER & ABDUL-HAY, 2017). A produção anormal de glóbulos brancos imaturos na MO dificulta a formação de leucócitos normais e outras células fundamentais para a hematopoese, como glóbulos vermelhos e plaquetas (BRATZ *et al.*, 2018).

Considerando-se os diferentes subtipos de linfócitos existentes, compreende-se que há diversos tipos de leucemias, as quais são classificadas com base em critérios como: o formato do núcleo, a quantidade de nucléolos, o diâmetro e a relação núcleo-citoplasma dos linfoblastos (MOREIRA *et al.*, 2018). De acordo com os dados do Ministério da Saúde e do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (2020), estima-se que sejam diagnosticados no Brasil 5.920 novos casos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres em 2020. Segundo as estimativas da *American Society Cancer* (2020), para a LLA nos EUA em 2020, incluindo crianças e adultos, serão diagnosticados cerca de 6.150 novos casos (3.470 em homens e 2.680 em mulheres) e aproximadamente 1.520 óbitos (860 em homens e 660 em mulheres).

Embora possa ser observada em qualquer faixa etária, a LLA possui uma incidência com distribuição bimodal, onde ocorre o primeiro pico na infância e o segundo pico após os 50 anos de idade (TERWILLIGER & ABDUL-HAY, 2017). Cerca de 80% dos casos da doença ocorrem entre crianças de 2 a 5 anos, com destaque para as de cor branca e do sexo masculino (FARIAS & CASTRO, 2004). Nos adultos a incidência observada é de apenas 20%, ainda que esse índice volte a crescer após os 60 anos de idade (DANTAS *et al.*, 2015; FARIAS & CASTRO, 2004; ZANICHELLI *et al.*, 2010).

De modo geral, a etiologia das leucemias ainda é algo não totalmente compreendido. Diversos estudos apontam que as alterações citogenéticas desencadeantes destas doenças podem resultar da interação entre fatores ambientais (como exposição às radiações ionizantes, ação prévia de drogas antiblásticas e agentes químicos, e interferências a partir de infecções por retrovírus) e fatores inerentes ao próprio hospedeiro humano (como predisposição genética, imunodeficiências e disfunção crônica da medula óssea) (AZEVEDO, 2019; FAILACE & FERNAN-DES, 2015).

Como consequência do acúmulo de blastos mutados na MO, pode-se observar o surgimento das principais manifestações clínicas relacionadas às leucemias agudas (LA). Quando a proliferação desordenada destes blastos atinge diversos tecidos do organismo, as manifestações clínicas secundárias da LLA podem ocorrer (NEHMY *et al.*, 2011). Os principais sinais e sintomas observados inicialmente nos indivíduos acometidos são: febre, dores ósseas (sobretudo nos ossos longos), infecções, hepatomegalia, esplenomegalia e aumento nos linfonodos (TER-WILLIGER & ABDUL-HAY, 2017).

Porém, não é possível detectar a doença apenas com base no exame físico, pois cada paciente manifesta uma sintomatologia diferenciada e inespecífica que pode figurar o quadro clínico de outras patologias benignas (como

artrite reumatoide juvenil, febre reumática, mononucleose infecciosa, lúpus eritematoso sistêmico, aplasia medular, púrpura trombocitopênica idiopática, variados graus de anemias, dentre outras). Isto torna o diagnóstico da LLA um processo complexo (ALMEIDA, 2009; DANTAS *et al.*, 2015; MOREIRA *et al.*, 2018).

Uma investigação laboratorial diversificada é necessária para finalizar corretamente o diagnóstico clínico da LLA. Inicialmente, a citoquímica pode auxiliar de forma rápida a análise morfológica, gerando um diagnóstico presuntivo que vai orientar na escolha dos marcadores imunológicos da imunofenotipagem (IFT) por citometria de fluxo (CMF) e, posteriormente, são realizados exames citogenéticos e de biologia molecular (FAILACE & FERNANDES, 2015). As características clínicas e os resultados laboratoriais possuem grande relevância para estabelecer o prognóstico e a correta estratificação dos pacientes em grupos de risco, para que seja estabelecido o devido tratamento da doença (BRATZ *et al.*, 2018).

Deste modo, uma abordagem laboratorial variada torna-se primordial para um diagnóstico preciso e, consequentemente, um prognóstico adequado visando aumentar a sobrevida do paciente. Dito isso, o presente trabalho teve como objetivo ressaltar a relevância de uma investigação laboratorial multifacetada para favorecer a orientação terapêutica congruente, a fim de atenuar as taxas de morbidade e mortalidade pela LLA, e com isso, elevar a chances de cura do paciente.

MÉTODO

Na edificação deste trabalho, realizou-se um estudo retrospectivo, com revisão de literatura norteada frente à carência de trabalhos que abordassem de forma mais abrangente informações sobre a importância da investigação laboratorial multifacetada visando o diagnóstico diferencial da LLA.

A busca por publicações para a composição deste estudo foi realizada através das seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE (pertencentes ao NCBI – *National Center for Biotechnology Information*), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Portal de Periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Ademais, a pesquisa também foi realizada no Google Acadêmico. Para a busca, foram utilizados como descritores a combinação dos termos “leucemia linfoblástica aguda”, “LLA”, “diagnóstico diferencial” e “câncer pediátrico”, tanto em português quanto nas suas respectivas versões em inglês.

Como critérios de inclusão, foram consideradas publicações originais, disponíveis na íntegra para *download*, redigidas nos idiomas inglês, português, espanhol e francês, que abordavam de forma direta ou indireta o tema proposto, além de terem sido publicadas no recorte temporal de 2004 a 2019. Como critérios de exclusão, foram desconsideradas publicações duplicadas, não disponíveis totalmente na íntegra, bem como aquelas que não contemplassem as carências que nortearam a realização deste trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos critérios propostos para a pesquisa bibliográfica, 134 publicações foram inicialmente selecionadas. Após uma leitura criteriosa e sua organização, foi observado que 25 atendiam aos critérios estabelecidos da pesquisa e assim, estas publicações constituí-

ram a amostra final. Os dados foram extraídos com base no *design* e configuração do estudo.

Diagnóstico Diferencial da LLA

O diagnóstico diferencial da LLA é principiado com a realização do hemograma (a partir do sangue periférico), do mielograma (a partir da medula óssea) e de técnicas de citomorfologia para a classificação das células leucêmicas (DANTAS *et al.*, 2015). Mas outras análises incluindo a citoquímica, a imunofenotipagem (IFT), a citogenética e a biologia molecular também são relevantes para que haja tanto a confirmação desse diagnóstico, quanto a devida estratificação de risco do paciente acometido (TERWILLIGER & ABDUL-HAY, 2017).

Hefazi & Litzow (2018) relataram que os conhecimentos atualmente adquiridos sobre a biologia e tratamento da LLA estão proporcionando resultados mais eficientes. Eles destacam que as quimioterapias citotóxicas convencionais obtiveram taxas de cura de até 90% na doença pediátrica nos últimos anos, entretanto, para pacientes adultos essas taxas ainda são consideradas bem abaixo do ideal, sendo a sobrevida em 5 anos de apenas 30% a 40%. Tendo em vista a complexidade da LLA, entendeu-se que esta patologia deveria ser analisada de forma mais ampla e detalhada. Para os autores, os grandes avanços na sua compreensão obtidos nos últimos anos através de um diagnóstico diferencial trouxeram melhorias para a estratificação e tratamento dos riscos e, consequentemente, possibilitaram o desenvolvimento de terapias mais eficazes.

Hemograma

O hemograma é considerado o exame complementar mais solicitado e avalia a quantidade e a qualidade das células do sangue, sendo que através dele pode-se realizar a contagem de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Por essa razão, após avaliar a sintomatologia do paciente, o hemograma é o primeiro exame requerido pelo médico em casos de suspeita de LLA (DANTAS *et al.*, 2015).

Quando realizado, o hemograma pode apresentar anemia normocítica e normocrômica, além de uma trombocitopenia. Geralmente a contagem de leucócitos pode estar elevada (leucocitose), porém pode aparecer também dentro dos valores de normalidade ou então pode estar diminuída (leucopenia). Na leucocitose os blastos podem aparecer em grande número, mas na leucopenia eles são raros ou ausentes, o que sugere uma "aleucemia", ou seja, o paciente não possui blastos leucêmicos circulantes (FARIAS & CASTRO, 2004; DANTAS *et al.*, 2015; SOUZA, 2013).

De acordo com os acontecimentos para o surgimento de um clone leucêmico – como a diversidade de progênie e a maturação das células leucêmicas, a classificação morfológica proposta pelo comitê Franco-Americano-Britânico (FAB) – muito usada no início do século passado – é agora utilizada apenas para descrever os "blastos" que são encontrados no hemograma e no mielograma (FAILACE & FERNANDES, 2015).

Em suas pesquisas sobre a visão geral da atenção básica ao paciente portador de leucemias, Davis *et al.* (2014) e Khalid *et al.* (2010) destacam que diante de uma suspeita da doença, o mesmo deve ser submetido primeiramente ao hemograma, o qual pode indicar que este apresente um quadro de leucopenia, acompanhado de anemia e trombocitopenia. Os autores também sugerem a importância para a realização de outros testes

laboratoriais complementares que podem ser úteis, como os de avaliação da função hepática, os de dosagem dos níveis séricos de eletrólitos e creatinina, e os de coagulação sanguínea. Apesar da importância do hemograma, uma doença heterogênea como a LLA não pode ser confirmada unicamente com base nos resultados deste exame, assim como também o mesmo não é o suficiente para guiar o oncologista ao protocolo correto de tratamento para determinado paciente. Assim, o referido exame é apenas o primeiro passo para uma série de outros exames complementares e mais específicos que compõem o diagnóstico diferencial da LLA, como o mielograma e a IFT (no intuito de diagnosticar e determinar o fenótipo da doenla), além de análise citogenética (para determinar a presença ou não de anomalias cromossômicas).

Mielograma

Para a realização do mielograma, é necessário que seja feita a punção aspirativa da medula óssea (MO) – órgão mais importante do sistema hematopoiético, pois nela encontra-se o microambiente ideal para a proliferação, diferenciação e maturação das células sanguíneas. O procedimento pode ser realizado no esterno, na crista ilíaca posterior, e em crianças menores de 12 meses deve-se utilizar a face ântero-medial da superfície da tíbia. Este exame tem como objetivo realizar a análise quantitativa e qualitativa das células hemato-poiéticas, bem como os ensaios de IFT, e a análise citogenética. A presença de linfoblastos (blastos > 20%) na MO confirma o diagnóstico da LLA (SOUZA, 2013).

Os resultados do mielograma, feito em quase todos os pacientes com LLA, apresentam como característica peculiar uma MO hiperce-lular com intensa infiltração por linfoblastos, com substituição dos elementos medulares e do espaço adiposo por células leucêmicas. Além disso, observa-se ainda a presença de precur-sores mieloides e eritroides residuais com aparência normal, e megacariócitos diminuídos ou ausentes (DANTAS *et al.*, 2015). Sendo assim, é essencial que esse exame seja realizado de forma cuidadosa, pois cerca de 20% dos pacientes são considerados aleucêmicos. ou os blastos leucêmicos vistos não diferem sua mor-fologia daqueles encontrados na MO (SOUZA, 2013).

Análise Morfológica

Para a diferenciação das células leucêmicas de acordo com sua morfologia, leva-se em consideração a classificação morfológica preconizada pelo comitê FAB. Além disso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) otimizou ainda mais essa classificação combinando a análise da morfologia, IFT, citogenética e genética molecular dessas células (XU *et al.*, 2014). De acordo com o FAB, as leucemias são definidas em três subtipos: L1, L2 e L3. Em crianças observa-se que é mais frequente a presença do subtipo L1 (76 a 89%), enquanto que em adultos destaca-se o subtipo L2 (49 a 60%). Já o subtipo L3, embora seja raro, é encontrado com mais frequência em crianças (ALVES, 2007).

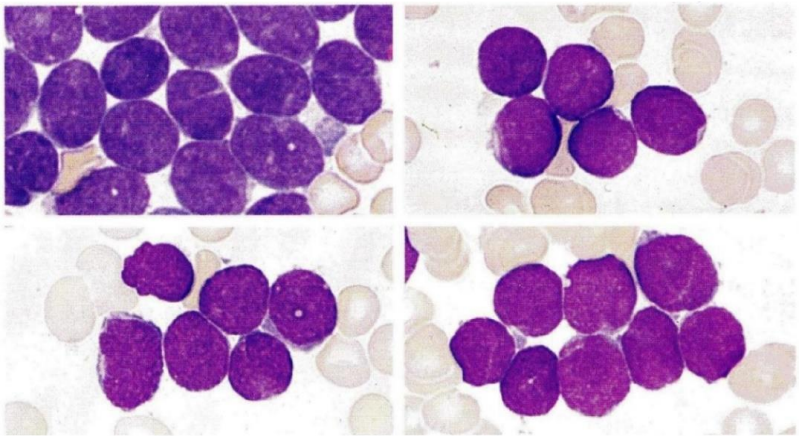
O subtipo L1 (**Figura 4.1**) caracteriza-se por apresentar em seus esfregaços (na MO ou no SP) blastos pequenos e homogêneos, os quais possuem o núcleo arredondado e contorno regular. O citoplasma é considerado escasso e ligeiramente basofílico, com presença de vacúolos variáveis. Os nucléolos são imperceptíveis ou não são visíveis em pelo

menos 75% dos blastos (ALVES, 2007; FARIAS & CASTRO, 2004).

O subtipo L2 (**Figura 4.2**) caracteriza-se por apresentar em seus esfregaços blastos de tamanhos variados. O núcleo é irregular em mais de 30% das células, podendo apresentar fendas ou clivagens. Os nucléolos, comparados com a LLA subtipo L1, apresentam-se maiores e proeminentes. O citoplasma é moderadamente abundante e ligeiramente basofílico (ALVES, 2007; FARIAS & CASTRO, 2004).

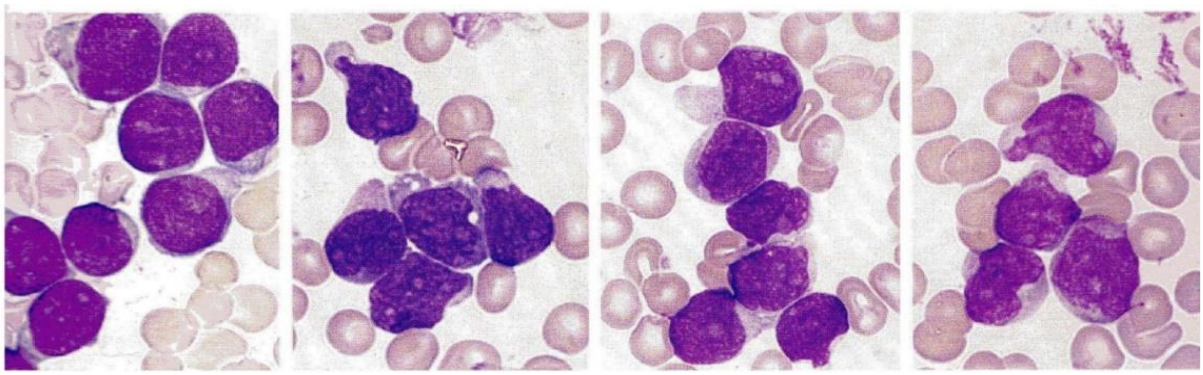
O subtipo L3 (**Figura 4.3**) caracteriza-se por apresentar em seus esfregaços blastos grandes e homogêneos. Sua cromatina nuclear é fina e apresenta um núcleo de formato regular, arredondado ou oval. Assim como na LLA subtipo L2, também possui nucléolos grandes e proeminentes (um ou mais por célula) e um citoplasma moderadamente abundante, mas sua basofilia e vacúolos são evidentes (ALVES, 2007; FARIAS & CASTRO, 2004). A sobrevida do paciente com LLA subtipo L3 depende de um diagnóstico preciso, pois esse tipo de leucemia não responde de forma adequada aos tratamentos que são, geralmente, bem-sucedidos em nos outros subtipos da doença (ALVES, 2007).

Figura 4.1. Células da LLA classificadas como L1



Fonte: BRATZ; GATZKE; FRIZZO (2018).

Figura 4.2. Células da LLA classificadas como L2



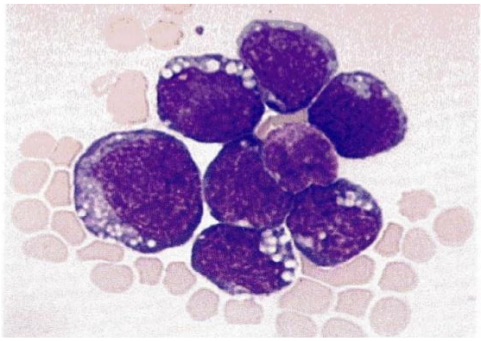
Fonte: BRATZ; GATZKE; FRIZZO (2018).

Provas Citoquímicas

As provas citoquímicas – aplicadas tanto à MO como ao SP – auxiliam na distinção de linhagens celulares e são utilizadas na classificação das leucemias, sendo empregadas principalmente na diferenciação dos tipos de LAs. As técnicas citoquímicas mais utilizadas são: avaliação da mieloperoxidase (MPO), prova do negro sudão B (SBB, do inglês *Sudam Black B*), reação de ácido periódico de Schiff (PAS, do inglês *Periodic Acid-Schiff*) e pesquisa de esterases inespecíficas (NSE, do inglês *Non-specific Esterases*) (MOREIRA *et al.*, 2018).

Considerado um marcador inequívoco da linhagem mieloide, a MPO é uma enzima que está presente nos grânulos primários das células mieloides. O aspirado de MO é corado com Jenner-Giemsa, apresentando manchas citoquímicas para MPO (dicloridrato de benzidina como substrato, Giemsa como contra mancha) e NSE. A importância da avaliação da MPO está sendo enfatizada no diagnóstico da LA de fenótipo misto (AHUJA *et al.*, 2018).

Figura 4.3. Células da LLA classificadas como L3



Fonte: BRATZ; GATZKE; FRIZZO (2018).

A prova do SBB é muito útil na distinção entre LMA e LLA. Ainda que a MPO seja um marcador citoquímico altamente específico para mieloblastos, a prova do SBB pode ser mais sensível em alguns blastos leucêmicos negativos à MPO. Para que um resultado de SSB positivo seja considerado diagnóstico de uma leucemia não linfoblástica aguda, deve-se estar presente blastos superiores a 3%, mas a positividade da SBB foi relatada em 1,6% dos casos de pacientes com LLA típica (GUPTA *et al.*, 2004).

Dito isso, concluiu-se que a prova do SBB não deve mais ser considerada completamente específica para leucemia não linfocítica aguda. Portanto, é necessário que seja realizada a avaliação de MPO juntamente com a prova do SBB, considerando que qualquer um destes marcadores pode ser positivo na LLA, porém não em ambas. Uma possível justificativa é que a prova do SBB cora uma variedade de lipídios (gordura neutra, fosfolipídios, esterol) além dos grânulos primários, e a positividade pode ser resultado de um metabolismo lipídico alterado nas células leucêmicas (GUPTA *et al.*, 2004).

A reação de PAS – para glicoproteínas da superfície celular – tem como característica sua positividade em leucemias da série linfoide. Embora os mieloblastos geralmente apresentam-se negativos para PAS, ao

apresentarem-se positivos, seu grau de coloração é inferior à coloração apresentada pelos linfoblastos (KULSOOM *et al.*, 2017; MOREIRA *et al.*, 2018). No entanto, as esterases não específicas, como a alfa-naftil-acetato esterase (ANAE, do inglês *Alpha-naphtyl-acetate esterase*) e a alfa-naftil-butirato esterase (ANBE, do inglês *Alpha-naphtyl-butirate esterase*) ou α-NB, podem ser usadas para identificar monócitos e suas contrapartes neoplásicas (CARULLI *et al.*, 2018). A α-NB é considerada uma ferramenta específica para identificar uma possível natureza monocítica de células leucêmicas (ZUSHI *et al.*, 2018).

Ainda que as provas citoquímicas sejam métodos rápidos e baratos para distinguir as linhagens mieloide e linfoide, seu resultado não deve ser decisivo para o diagnóstico, sendo mais eficiente quando combinado com outras técnicas, como por exemplo, a CMF (AHUJA *et al.*, 2018).

Imunofenotipagem (IFT)

As leucemias linfocíticas agudas têm origem dos linfócitos T (LLA-T) ou linfócitos B (LLA-B), se desenvolvendo a partir daqueles mais primitivos que se encontram em diferentes estágios de desenvolvimento. Sendo assim, é através da IFT que seus principais subtipos são identificados (SOUZA, 2013).

A técnica tem a propriedade de detectar antígenos de superfície (tanto citoplasmáticos quanto nucleares) de células leucêmicas. A identificação das leucemias através da IFT é de grande utilidade principalmente quando a morfologia se encontra de difícil interpretação, colaborando para a classificação dos diferentes subtipos de LLA. A CMF realizada na IFT é considerada um passo importante no diagnóstico de neoplasias hematológicas, pois é uma técnica multi-paramétrica utilizada para analisar qualitativa e quantitativamente os padrões de expressão de antígenos (CDs, do inglês *Cluster of Differentiation*); através de anticorpos monoclonais marcados com fluorescência. O equipamento empregado nessa técnica é o citômetro de fluxo, que permite a detecção simultânea de múltiplas partículas isoladas e suspensas, como, as células (QUIXABEIRA & SADDI, 2008).

A CMF possui indicações importantes, como por exemplo: na classificação dos subtipos das leucemias consideradas indiferenciadas (como a linfoide e mieloide); na diferenciação das hematogônias e dos blastos leucêmicos (JORGE *et al.*, 2006); na identificação de leucemias bifenotípicas (quando uma leucemia expressa dois ou mais marcadores de linhagem celular); na doença residual mínima (MRD, do inglês *Minimal Residual Disease*); na avaliação da leucocitose; e também, no monitoramento das terapias (QUIXABEIRA & SADDI, 2008).

Considerada uma modalidade de diagnóstico primário para inúmeras desordens hematopoiéticas, a IFT é de extrema relevância para detecção, classificação, prognóstico e monitoramento das neoplasias hematológicas. Esse método tem como base a análise do padrão de expressão antigênica, que identifica as moléculas da membrana associada a linhagem que pode derivar de células B ou T, além de ser precisa na identificação dos munofenótipos aberrantes dos linfoblastos (BRATZ *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, a IFT – realizada através da técnica de CMF – passou a ser amplamente utilizada tanto em laboratórios clínicos como em laboratórios de pesquisa. Para Quixabeira & Saddi (2008), isso se deve a maior sensibi-

lidade, objetividade, rapidez e precisão na análise das características celulares que essa técnica oferece. Em estudos recentes, Cheng *et al.* (2019) abordaram sobre a confiabilidade da citometria de fluxo do sangue periférico (PBFC, do inglês *Peripheral Blood Flow Cytometry*), sendo uma forma menos invasiva para a realização da IFT do clone leucêmico de pacientes pediátricos. Após a análise de 290 amostras através da PBFC, e comparando os resultados com as amostras de citometria de fluxo de aspirado de medula óssea (BMFC, do inglês *Bone Marrow Aspirate Flow Cytometry*), concluiu-se que a PBFC apresentava precisão acima de 98% na maioria dos casos estudados, sendo necessária a confirmação dos casos duvidosos investigados pela BMFC.

Citogenética

A citogenética é conhecida como a área responsável pelo estudo dos cromossomos metafásicos (fase em que se observam as cromátides em seu grau máximo de condensação, e os centrômeros). A citogenética clássica (popularmente conhecida como cariótipo) refere-se às técnicas de manejo celular responsáveis por promoverem a divisão celular *in vitro*, para que o material cromossômico possa ser estudado em estágio de metáfase (AZEVEDO, 2019).

Em 1953, Hsu e Pomerat conseguiram observar a dispersão dos cromossomos metafásicos através do "choque hipotônico" utilizando a colchicina para acumular células em divisão na metáfase. Em 1960, consolidou-se a Teoria Cromossômica da Herança – marco da citogenética em onco-hematologia – quando Hungerford e Nowell relataram a existência de um pequeno cromossomo no SP de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC), que ficou conhecido como cromossomo Philadelphia 1 (Ph 1) – em homenagem a cidade dos EUA onde ocorreu o estudo. Em seguida, constatou-se que esse marcador era consequência de uma translocação equilibrada entre braços longos dos cromossomos 9 e 22 [t(9;22)(q34;q11,2)] (AZEVEDO, 2019).

Anormalidades citogenéticas são causas de 80% das LLAs, sendo decorrentes não só de alterações cromossômicas estruturais (como translocações e inversões), mas também de alterações no padrão de expressão gênica. A mudança de um gene ou de um fragmento gênico para outra região cromossômica (translocação) pode ocasionar a formação de genes quiméricos com funções aberrantes. Também estão relacionados com o aparecimento da LLA as perdas de fragmentos cromossômicos (deleções), ou reorganizações de fragmentos dentro do cromossomo (inversões) (AZEVEDO, 2019; QUIXABEIRA & SADDI, 2008).

Uma análise citogenética das neoplasias hematológicas pode resultar em inúmeras informações importantes, como por exemplo: identificação da linhagem celular ou do clone neoplásico; descrição dos mecanismos relacionados à leucemogênese, bem como fatores etiológicos envolvidos no processo neoplásico; confirmação do diagnóstico; classificação e o estadiamento da doença; descrição sobre a melhor estratégia de diagnóstico; evidenciação de regressão da leucemia; e acompanhamento no transplante de medula óssea (TMO) (AZEVEDO, 2019; QUIXABEIRA & SADDI, 2008).

No ano de 1997, para descrever a morfologia e o perfil citogenético dos blastos, a OMS identificou os três tipos de LLA: a LLA-

B, a LLA-T, e a leucemia de células de Burkitt. Revisada em 2008, a leucemia de Burkitt foi excluída e a LLA-B foi dividida em dois subtipos: um com anormalidades genéticas recorrentes – descritas de acordo com os rearranjos cromossômicos específicos presentes, e outro sem especificação (TERWILLIGER & ABDUL-HAY, 2017).

Ainda de acordo com a OMS, há sete alterações citogenéticas/moleculares clinicamente importantes e recorrentes na LLA de precursores B: hiperdiploidia (51 a 65 cromossomos) – considerado um bom prognóstico, e a hipodiploidia (≤ 44 cromossomos) – que seria um diagnóstico desfavorável. A LLA de precursores T não possui alterações citogenéticas consideradas clinicamente importantes. A LLA B é responsável por 75% dos casos de LLA em adultos, enquanto que a LLA de células T compreende os casos restantes (FAILACE & FERNANDES; 2015; TERWILLIGER & ABDUL-HAY, 2017).

A citogenética clássica tem se destacado no diagnóstico, classificação, prognóstico e monitoramento da terapia em pacientes leucêmicos. Em sua pesquisa, Venegas & Rivera (2005) relatam os resultados obtidos a partir da análise citogenética da medula óssea de 177 pacientes pediátricos com LLA-B no *Children's National Hospital* em San Jose, Costa Rica. A partir dos seus cariótipos, foi identificada uma série de aberrações cromossômicas recorrentes nestes casos, os quais foram utilizados na predição do diagnóstico e escolha da terapia adequada, ao serem correlacionados com as características clínicas, morfológicas e imunofenotípica no diagnóstico. Segundo os autores, as descobertas no campo da biologia molecular proporcionaram um salto para o desenvolvimento das técnicas de citogenética convencional, tornando-a uma ferramenta primordial para o manejo do paciente leucêmico.

Embora a citogenética clássica contribua para o diagnóstico da LLA, esta metodologia apresenta algumas limitações. Um exemplo disso é a falha na detecção de aberrações cromossômicas devido a uma amostra de MO pobre em células, e com metáfases insuficientes. Por esse motivo, Venegas & Rivera (2005) também utilizaram o FISH, que apresentou resultados positivos na detecção de aberrações cromossômicas em células que haviam sido consideradas normais pela citogenética convencional. Para Baranger *et al.* (2016), a importância da citogenética para o diagnóstico da LLA independe do desenvolvimento da biologia molecular, em virtude do desenvolvimento de marcadores moleculares que se destacam por possuírem um alto valor prognóstico. Atualmente, os protocolos de tratamento são orientados a partir da identificação de marcadores citogenéticos e moleculares (citogenômica), em associação com a imunofenotipagem, e o monitoramento da MRD por meio de técnicas moleculares.

Biologia molecular

Na maioria das vezes, as leucemias são caracterizadas por translocações cromossômicas que são capazes de induzir a ativação de oncogenes específicos devido a criação de genes quiméricos. A identificação das características moleculares contribui para o entendimento da patogênese da LLA (AZEVEDO, 2019; SANTOS, 2016). Em consequência de alterações moleculares (cromossômicas, estruturais ou polimórficas), os blastos acabam sofrendo uma redução em sua susceptibilidade para sofrerem uma morte

celular programada (apoptose), e dessa forma, ocorre a manutenção do evento proliferativo sem que haja diferenciação dos clones leucêmicos. Por essa razão, a avaliação molecular tornou-se essencial na investigação laboratorial para identificar as anormalidades genéticas (BRATZ *et al.*, 2018).

Estudos relacionados aos rearranjos cromossômicos envolvendo a biologia molecular contribuem para que haja uma melhor percepção dos mecanismos responsáveis pela tumorigênese. A tradicional reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*) é provavelmente umas das técnicas mais utilizadas na biologia molecular, por ser um método mais sensível e rápido para detectar rearranjos genéticos clonais (BRATZ *et al.*, 2018). Essa técnica consiste na síntese enzimática in vitro de cópias de fragmentos específicos de ácidos nucléicos. Vista como um grande avanço na biologia molecular, a PCR em Tempo Real (ou quantitativa – qPCR) é uma técnica mais sensível, específica e rápida no processamento das amostras, além de possibilitar a quantificação do número de moléculas de ácidos nucleicos. Logo, a qPCR tornou-se essencial para a quantificação dos transcritos do gene híbrido BCR- ABL (do inglês *Breakpoint Cluster Region*, e *Abelson Murine Leukemia*) presente nos casos de LMC e LLA (AZEVEDO, 2019).

A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH, do inglês *Fluorescence in situ Hybridization*) é um método histoquímico que possibilita a visualização direta em microscópios epifluorescentes, onde os ácidos nucleicos não alteram sua morfologia celular no momento em que são avaliados. Esta técnica também permite a investigação de inúmeras alterações genéticas em uma reação única, através de uma plataforma abrangente de sondas (BRATZ *et al.*, 2018).

Outra metodologia de rastreio que revolucionou a forma de detectar alterações genéticas e que possibilita a identificação de alterações no conteúdo do DNA no genoma inteiro é a análise de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, do inglês *Single Nucleotide Polymorphism*). Esse método permite também realizar estudos de associação entre o genótipo contendo SNPs e as doenças. Deste modo, conclui-se que os métodos moleculares são mais rápidos e sensíveis, além de possuírem maior especificidade na detecção de anormalidades genéticas (BRATZ *et al.*, 2018).

Investigação laboratorial multifacetada para o diagnóstico da LLA

Diante dos resultados obtidos, ratificou-se a relevância de uma investigação laboratorial multifacetada considerando a heterogeneidade das leucemias, as quais são primariamente classificadas de acordo com a linhagem dos clones leucêmicos. Tal fato implica na necessidade da realização não apenas de um, mas uma sequência de exames confirmatórios e complementares que compõe um diagnóstico diferencial, induzindo a correta estratificação dos pacientes com LLA em grupos de risco, influenciando diretamente na escolha do tratamento adequado para cada paciente.

Ainda que os avanços no diagnóstico da LLA sejam notórios com o passar dos anos, contudo observa-se um alto índice de recidiva da doença em crianças (20%) e adultos (40-50%). Tendo em vista a importância a partir destas informações, Della Starza *et al.* (2019) enfatizam a utilização do monitoramento da

MRD como ferramenta de avaliação da resposta inicial ao tratamento, na divisão dos pacientes em grupos e posterior estratificação de risco, no monitoramento da carga de doenças no cenário do transplante de células-tronco (SCT, do inglês, *Stem cell transplantation*), e como marcador de recaída iminente.

Para Della Starza *et al.* (2019), a LLA é a primeira neoplasia onde o monitoramento da MRD tornou-se primordial, pois seus ensaios permitem detectar uma célula leucêmica entre 10.000 células normais (ou mais) em praticamente todos os pacientes. O que torna tal monitoramento tão relevante são as metodologias atualmente utilizadas – como a citogenética, a citometria de fluxo multiparamétrica (PMC, do inglês *Multiparametric Flow Cytometry*) para investigação de imunofenótipos associados à leucemia (LAIP, do inglês *Leukemia-associated Immunophenotypes*), a PCR e os métodos de sequenciamento de alto rendimento – na busca pelas células tumorais residuais.

CONCLUSÃO

Em virtude dos fatos reportados, torna-se bastante visível a relevância de uma abordagem laboratorial multifacetada, destacando a importância de cada exame mencionado para a realização de um diagnóstico diferencial com o objetivo de elevar as chances de cura e diminuição das recidivas dos pacientes com LLA. Além disso, deve-se salientar também que devido à heterogeneidade da doença, faz-se necessária a utilização de tais exames de maneira conjunta para o diagnóstico e, consequentemente, tratamento mais adequado, a fim de melhor atender as necessidades dos diferentes grupos de pacientes com a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHUJA, A.; *et al.* Comparison of Immunohistochemistry, Cytochemistry, and Flow Cytometry in AML for Myeloperoxidase Detection. Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion, v. 34, p. 233, 2018.

ALMEIDA, T. J. B. Avanços e perspectivas para o diagnóstico da leucemia linfoide aguda. Candombá – Revista Virtual, v. 5, p. 40, 2009.

ALVES, G. V. A. Caracterização Imunológica e Imunofenotípica em pacientes com leucemia linfoblástica aguda. [Tese]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte / RENORBIO, 2007.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Key Statistics for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html#written_by>. Acesso em: 22 fev. 2020.

AZEVEDO, M. R. A. Hematologia Básica – Fisiopatologia e diagnóstico laboratorial. 6 ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2019.

BARANGER, L.; *et al.* Place de la cytogénétique dans la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'enfant et de l'adulte: actualisation par le Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). Annales de Biologie Clinique, v. 74, p. 547, 2016.

BRATZ, B. S. G.; GATZKE, M.; FRIZZO, M. N. Aspectos moleculares na leucemia linfoide aguda: uma revisão. 2018. Disponível em: <https://newslab.com.br/aspectos-moleculares-na-leucemia-linfoide-aguda-uma-revisao/>. Acesso em 03 dez. 2019.

CARULLI, G; *et al.* Morphologic and immunophenotypic features of a case of acute monoblastic leukemia with unusual positivity for Glycophorin-A. Hematology Reports, v. 10, p. 103, 2018.

CHENG, J.; KLAIRMONT, M. M.; CHOI, J. K. Peripheral blood flow cytometry for the diagnosis of pediatric acute leukemia: Highly reliable with rare exceptions. Pediatric Blood & Cancer, v. 66, p. 1, 2019.

DANTAS, G. K. S.; *et al.* Diagnóstico diferencial da leucemia linfoide aguda em pacientes infanto-juvenis. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, v. 13, p. 3, 2015.

DAVIS, A. S.; VIERA, A. J.; MEAD, M. D. Leukemia: an overview for primary care. American Family Physician, v. 89, p.731, 2014.

DELLA STARZA, I.; *et al.* Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Technical and Clinical Advances. Frontiers in Oncology, v. 9, p. 1, 2019.

FARIAS, M. G. & CASTRO, S. M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfoides agudas. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 40, p. 91, 2004.

FAILACE, R. & FERNANDES, F. Hemograma – Manual de interpretação. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

GUPTA, P. K.; MAHAPATRA, M.; SAXENA, R. Sudan Black B Positive Acute Lymphocytic Leukemia. Medical Journal of Armed Forces India, v. 60, p. 297, 2004.

HEFAZI, M. & LITZOW, M. R. Recent advances in the biology and treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood Lymphat Cancer, v. 8, p. 47, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Brasil – Estimativa dos casos novos. Disponível em: https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil. Acesso em: 22 fev. 2020.

JORGE, F. M. G.; *et al.* Hematogônias: Distinção com blastos da leucemia linfóide aguda de células B por citometria de fluxo. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 28, p. 258, 2006.

KHALID, S.; *et al.* Retrospective review of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single center experience. Indian Journal of Pathology & Microbiology, v. 53, p. 704, 2010.

KULSOOM, B.; *et al.* Clinical presentation of acute myeloid leukaemia - A decade-long institutional follow-up. The Journal of the Pakistan Medical Association, v. 67, p. 1837, 2017.

MOREIRA, L. A.; BATISTA, S. C.; SILVA, J. B. M. Diagnóstico de leucemias linfoides agudas: uma revisão. Revista Saúde em Foco, v. 10, p. 279, 2018.

NEHMY, R. M. Q.; *et al.* A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfoide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 11, p. 293, 2011.

QUIXABEIRA, V. B. L. & SADDI, V. A. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: uma revisão da literatura. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 40, p. 199, 2008.

SANTOS, R. P. Avaliação do dano de DNA em pacientes pediátricos com leucemia linfoide aguda durante a terapia de indução. [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.

SOUZA, M. S. Estudo epidemiológico dos casos de leucemia linfoide aguda nas criança e adolescentes tratados no centro de tratamento oncohematológico infantil – CETOHI, do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. 2013. [Dissertação] Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2013.

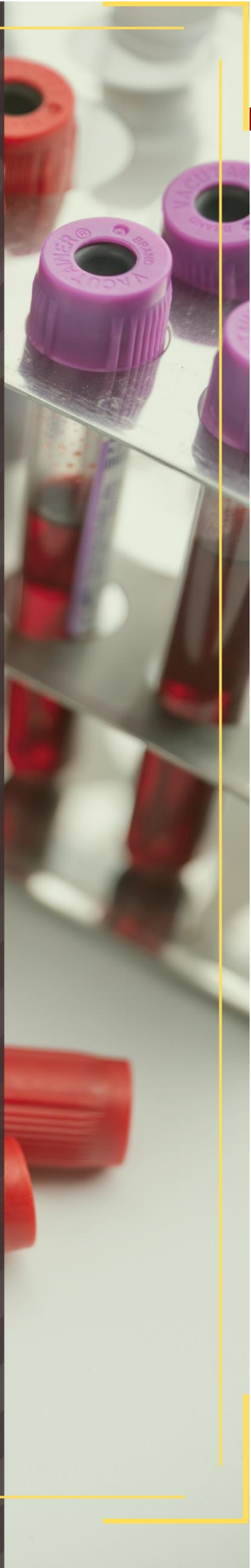
TERWILLIGER, T. & ABDUL-HAY, M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer Journal, v. 7, p. 1, 2017.

VENEGAS, P. & RIVERA, J. Estudios citogenéticos en niños con Leucemia Linfocitica Aguda-B en Costa Rica. Revista de Biologia Tropical, v. 52, p. 551, 2005.

XU, Y; *et al.* Construction of protein profile classification model and screening of proteomic signature of acute leukemia. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, v. 7, p. 5569, 2014.

ZANICHELLI, M. A.; COLTURATO, V. R.; SOBRINHO, J. Indicações em transplante de células-tronco hematopoiéticas em pacientes adultos com leucemia linfoide aguda. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 32, p. 54, 2010.

ZUSHI, Y.; *et al.* Acute monocytic leukemia diagnosed by flow cytometry includes acute myeloid leukemias with weakly or faintly positive non-specific esterase staining. Hematology Reports, v. 10, p. 17, 2018.



CAPÍTULO 05

TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE: UMA REVISÃO

GIOVANI SALES DA COSTA1
ISA MARAYA PEREIRA MONTEIRO1
MYLLENA RAYANNE MENDES PEREIRA1
ANDERSON DE SOUSA BRITO1
HANNA MAÍSA CERQUEIRA FONTINELE1
ISABELA APARECIDA TITO DA SILVA1
MARIA ESTER OLIVEIRA SALES2
LUCICLEIA DIAS MONTEIRO2
JAIANE CRUZ DOS SANTOS2
STEFANNE JÉSSICA NOGUEIRA CANDEIRA3
ALANA ILMARA PEREIRA DA COSTA4
JULIANNA LIMA QUEIROZ5
JÉSSICA MARIA TELES SOUZA6
AYSLAN BATISTA BARROS6
THIAGO NOBRE GOMES7

11DISCENTE – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
²GRADUADA EM BIOMEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
3DISCENTE – GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA, CENTRO UNIVERSITÁRIO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DO MARANHÃO, CAXIAS-MA.
4ESPECIALISTA EM GESTÃO DA CLÍNICA NAS REGIÕES DE SAÚDE, HOSPITAL SÍRIO LIBANÊS.
5MESTRA EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ, PARNAÍBA-PI.
6DISCENTE – DOUTORADO EM BIOTECNOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
7DISCENTE – DOUTORADO EM PATOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, FORTALEZA-CE.

PALAVRAS-CHAVE: DISBIOSE; INFECÇÕES PORCLOSTRIDIUM; TRANSPLANTE DE MICROBIOTAFECAL.

INTRODUÇÃO

Clostridioides difficile é uma bactéria gram-positiva, anaeróbia obrigatória, com capacidade de formar esporos, que foi identificada pela primeira vez em 1935 e denominada como *Bacillus difficilis,* em virtude de sua dificuldade de crescimento em meios de cultura tradicionais, sendo melhor cultivada em ágar sangue. O *C. difficile* produz 2 tipos de toxinas: a toxina A, a qual possui um efeito enterotóxico e citotóxico, e a toxina B, a qual tem uma forte atividade citotóxica. A atividade enterotóxica da toxina A induz a secreção aquosa intensa, enquanto o efeito citotóxico de ambas as toxinas causa um aumento da permeabilidade vascular devido à destruição das ligações intercelulares e posteriormente hemorragia. Além disso, essas toxinas induzem a produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e de interleucinas pró-inflamatórias associadas à formação de pseudomembranas (ANTONELLI *et al.* 2020; SILVA-JUNIOR, 2012; SMITS *et al.*, 2016; VIANA, 2013).

O bacilo coloniza a microbiota natural do intestino, sendo um dos agentes patogênicos mais comuns em casos de infecções hospitalares (SILVA *et al.*, 2019). Trata-se de um microrganismo não invasivo, capaz de causar danos ao tecido epitelial intestinal e às mucosas (ALVES, 2015; MENESES *et al.*, 2018; MESSIAS *et al.*, 2018). Quando presente em poucas quantidades no intestino, o *C. difficile* não ocasiona doenças significativas, entretanto, alterações na microbiota intestinal podem resultar em desequilíbrio, causando desproporção das comunidades bacterianas existentes, e deixando o indivíduo mais suscetível (COIMBRA, 2019; FERREIRA, 2013).

Até 1999, somente casos aleatórios de Infecções por *Clostridioides difficile* (ICD) foram encontrados. A partir de 2000, houve uma mudança na sua epidemiologia associada a fatores como uso indiscriminado de antibióticos, maior número de indivíduos imunossuprimidos, de idosos, e altos índices de ocupação hospitalar, permitindo sua evolução no mundo inteiro. A partir de mutações no gene *NAP1/BI/027* surgiu uma nova cepa de *C. difficile* com maior virulência, produzindo uma toxina binária que produz 16 vezes toxina A e 23 vezes toxina B em comparação às cepas tradicionais. Por seguinte, esta variante – referida como ribótipo (RT) 027 – tornou-se a mais prevalente, sendo responsável por cerca de 30% a 50% de casos de ICD. Na Europa, em 2005 foram relatados os primeiros surtos de *C. difficile* RT027, com uma maior taxa de mortalidade devida à resposta à terapia com metronidazol, com resistência às fluoroquinolonas (levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina) (ANTONELLI *et al.*, 2020; SILVA-JUNIOR, 2012).

Conforme já estabelecido na literatura, a administração exacerbada e/ou uso desnecessário de antibióticos são fatores que influenciam de forma significativa na saúde do hospedeiro humano, bem como na colonização da sua microbiota intestinal (PAIXÃO & CASTRO, 2016). O uso de terapia antimicrobiana estimula o desenvolvimento de infecção causada por *C. difficile*, sendo destacada a capacidade de resistência à maioria dos antibióticos, embora se saiba que haja sensibilidade em *in vitro* ao metronidazol e à vancomicina (FERREIRA, 2013). Todavia, mesmo que sejam utilizados na linha de frente para tratamento da infecção, tais antibióticos

podem ocasionar uma hiper colonização por *C. difficile* (MESSIAS *et al.*, 2018).

A escolha do tratamento para as ICD interliga-se com a gravidade dos seus sinais e sintomas. Ao longo do tempo, considerando-se a notificação de novas cepas do bacilo mais agressivas e resistentes à ação dos antibióticos, foram surgindo dificuldades no tratamento dos pacientes. Respaldado nesse contexto, novas abordagens terapêuticas estão sendo visadas para as ICD, de modo a conseguir uma maior eficiência (MESSIAS *et al.*, 2018; SILVA-JUNIOR, 2012).

É importante ressaltar que a terapia recomendada para os casos de diarreia associada ao *C. difficile* consiste num ciclo de antibioticoterapia com a utilização de metronidazol ou vancomicina. Apesar dos tratamentos bem-sucedidos, boa parte dos pacientes sofre com alta taxa de recorrência da doença, que varia de 20% (após a primeira infecção) a 65% (após a segunda recorrência) sendo nestes casos utilizados vancomicina ou fidaxomicina (SANTOS; BARROS; PRADO, 2017). Deste modo, o transplante de microbiota fecal (TMF) desponta como uma alternativa terapêutica promissora para os casos.

O TMF é um procedimento onde pacientes com infecções bacterianas no intestino, recebem de pessoas saudáveis bactérias comensais do trato gastrointestinal, a fim de restaurar a sua microbiota (PAIXÃO & CASTRO, 2016). A metodologia é uma forma de transplante muito mais simples quando comparada com outros transplantes, pois do ponto de vista prático, não exige a compatibilidade imunológica entre doador e receptor, ou a necessidade de imunossupressão do paciente pós-procedimento.

Nesse contexto, o presente estudo objetivou analisar a literatura científica, reunindo informações sobre a utilização do TMF, bem como sua eficácia, frente a outros métodos terapêuticos para as ICD, caracterizando particularidades inerentes a este procedimento e discutindo sobre as possíveis vantagens e limitações existentes.

MÉTODO

Para o desenvolvimento desta pesquisa, realizou-se um estudo retrospectivo com revisão de literatura a partir de trabalhos que abordassem de forma mais abrangente informações sobre o TMF, e sua utilização no tratamento das ICD.

A busca por publicações para a composição deste estudo foi realizada através das seguintes bases de dados: SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e PubMed/MEDLINE (pertencente ao NCBI – *National Center for Biotechnology Information*). Ademais, a pesquisa também foi realizada no Google Acadêmico. Para a busca, foram utilizados como descritores a combinação dos termos "transplante de microbiota fecal", "*Clostridium difficile"*, e "tratamento", tanto em português quanto nas suas respectivas versões em inglês e espanhol.

Como critérios de inclusão, foram consideradas publicações originais, disponíveis na íntegra, redigidas nos idiomas inglês, português e espanhol, que tratavam de forma direta sobre o tema proposto (incluindo estudos observacionais, revisões de literatura, monografias, dissertações e teses), além de terem sido publicadas no recorte temporal de 2010 a 2020. Como critérios de exclusão, foram desconsideradas publicações duplicadas, não

disponíveis totalmente na íntegra, bem como aquelas que não contemplassem as carências que nortearam a realização deste trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos critérios propostos para a revisão bibliográfica, 34 publicações foram inicialmente selecionadas. A partir de uma leitura criteriosa e sua organização, foi observado que 22 atendiam aos critérios estabelecidos da pesquisa, e assim, estas publicações constituíram a amostra final. Os dados foram extraídos com base no *design* e configuração do estudo.

Microbiota intestinal e a ocorrência de distúrbios

Segundo A microbiota humana é o conjunto de microrganismos que vivem de maneira harmônica – simbiótica ou comensal – no organismo (SANTIAGO *et al.*, 2015). Já o termo microbiota intestinal refere-se a uma variedade de microrganismos vivos (principalmente composta por bactérias de natureza anaeróbia), com a capacidade de colonizar o intestino logo após o nascimento de um indivíduo (**Figura 5.1**). Essa comunidade microbiana é considerada um dos ecossistemas mais complexos, contendo cerca de 1.000 bactérias distintas, sendo que no decorrer da vida ela pode sofrer alterações em sua composição e ganhar outras denominações, como microbiota nativa, de transição ou temporária (PAIXÃO & CASTRO, 2016).

Um indivíduo saudável possui trilhões de microrganismos habitando seu trato intestinal. Apesar disso, ao se comparar dois indivíduos saudáveis, eles apresentarão diferenças importantes na composição da microbiota intestinal. Esta característica pode estar associada a fatores já descritos na literatura, como idade/faixa etária, região geográfica, imunidade, realização de procedimentos cirúrgicos e estilo de vida – incluindo estado nutricional, condições emocionais e uso de medicações. Sobre este último fator, os antibióticos representam a principal classe de fármacos que compromete a integridade da mucosa e altera drasticamente a composição da microbiota, acarretando na disbiose intestinal (**Figura 5.1**). Por sua vez, esta alteração pode desencadear desequilíbrios metabólicos e processos patológicos no indivíduo (BAGDASARIAN; RAO; MALANI, 2015; DALCIN; AGUERA; ECKER, 2019; MENESES *et al.*, 2018).

Considerando que o trato intestinal alberga maior número e diversidade de microrganismos, estes têm como principais funções: a manutenção da integridade da mucosa, a imunomodulação, a contribuição nutricional e o controle da colonização por bactérias patogênicas (BAGDASARIAN; RAO; MALANI, 2015; PAIXÃO & CASTRO, 2016). Dessa forma, a imensa variedade de microrganismos no intestino evidencia que eles são essenciais nesse meio, sendo de vital importância para a manutenção da homeostasia do organismo, mantendo uma relação mutualística com o hospedeiro (DALCIN; AGUERA; ECKER, 2019).

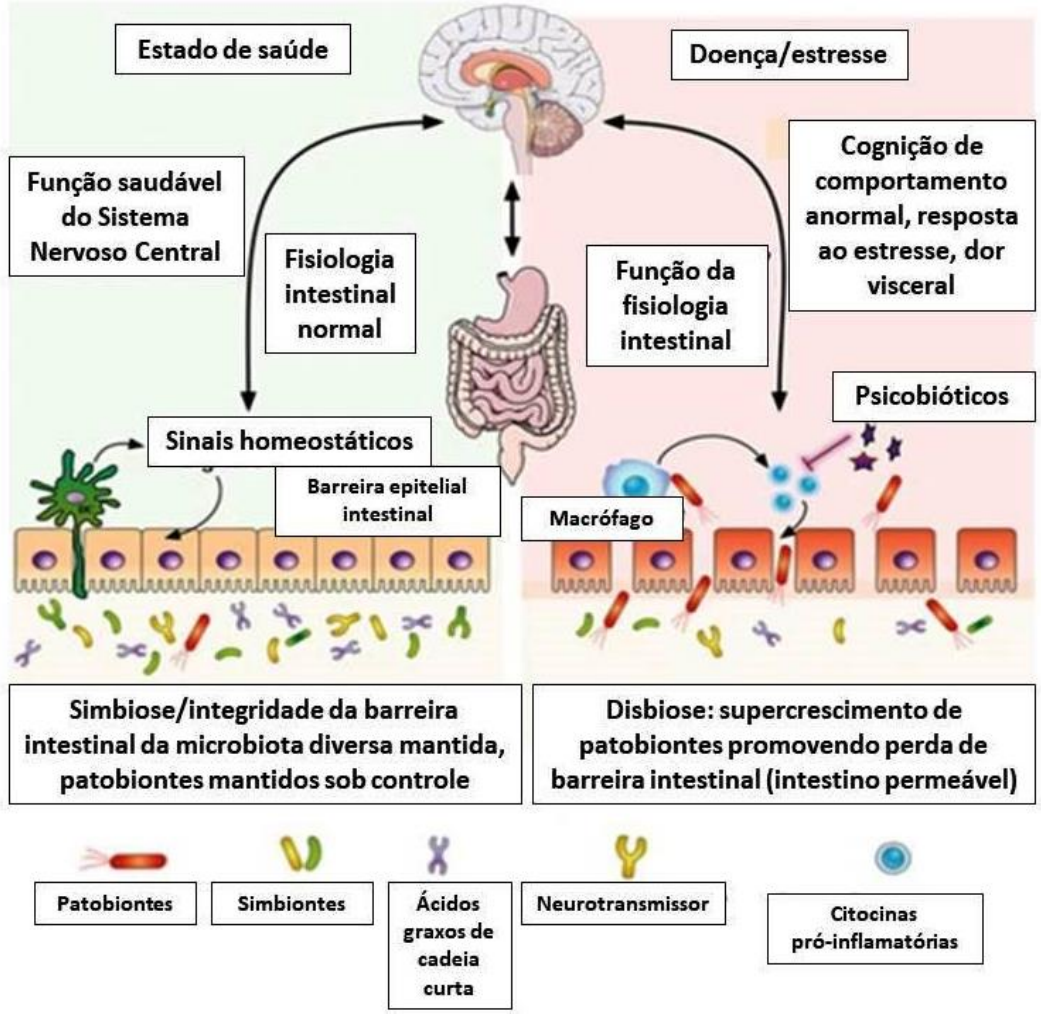
A disbiose intestinal é um quadro que pode resultar em uma variedade de distúrbios gastrointestinais, incluindo processos infecciosos (como a gastroenterite e as ICD), doenças autoimunes (como doença inflamatória intestinal – DII, diabetes, e distúrbios alérgicos), distúrbios comportamentais e outras condições,

como síndrome metabólica e distúrbios gastrointestinais funcionais (MAHAJAN *et al.*, 2020). Segundo a literatura, observa-se que há uma taxa significativamente maior de ICD em pacientes com DII, em comparação com pacientes sem a DII (GRISPAN, 2019).

Infecções por *Clostridioides difficile* (ICD)

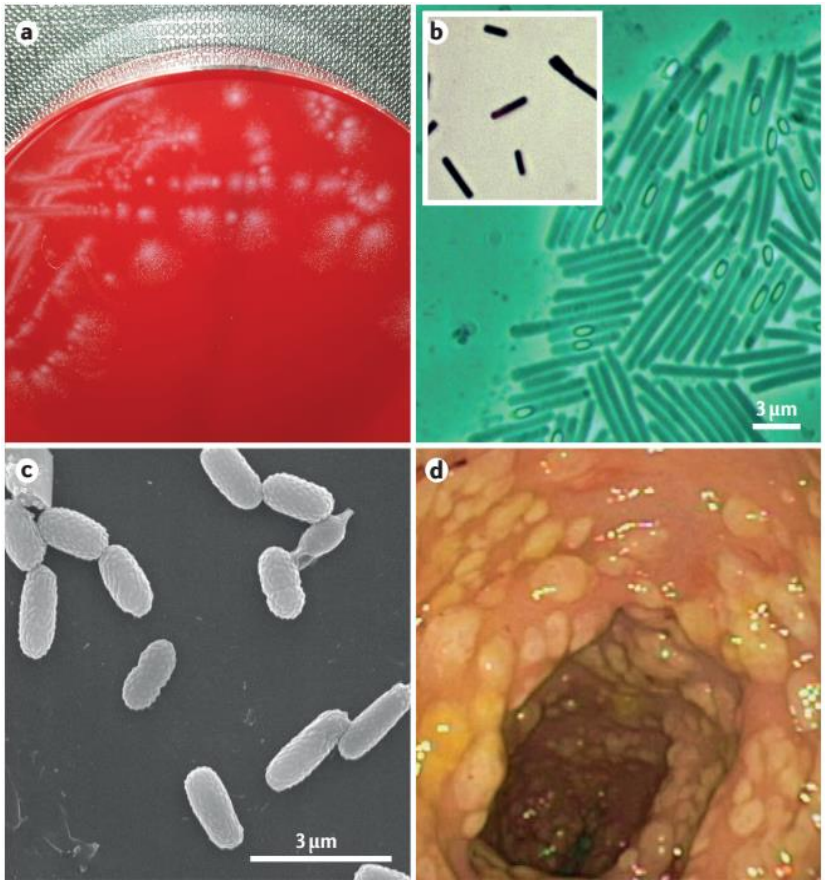
Uma vez adquiridos pela via fecal-oral, os bacilos de *C. difficile* atingem o cólon (**Figura 5.2**). Porém, a presença de ácidos biliares secundários (produzidos pela microbiota normal que compõe o cólon) impede sua germinação nas formas vegetativas, facilitando sua eliminação e evitando o aparecimento de sinais e sintomas (ROCHA, 2016). No entanto, com o uso indiscriminado de antibióticos no cotidiano, a microbiota intestinal é alterada e os microrganismos que produzem tais ácidos são afetados, permitindo a colonização e a infecção por *C. difficile* (SILVA *et al.*, 2019).

Figura 5.1. Microbiota intestinal saudável *versus* Disbiose intestinal. Uma mudança no equilíbrio entre microrganismos simbiontes e patobiontes favorece o supercrescimento destes últimos, resultando na disbiose



Fonte: Adaptado de Borre *et al.* (2014).

Figura 5.2. *Clostridium difficile.* a) Imagem típica de suas colônias em placa com ágar-sangue. b) Imagem de microscopia de contraste de fase de uma cultura com células vegetativas (bastonetes alongados), esporos de fase escura (manchas escuras subterminais) e esporos de fase brilhante (elipsóides brilhantes). c) Micrografia eletrônica de varredura de seus esporos. d) Imagem endoscópica de colite pseudomembranosa causada pela bactéria. O tecido do cólon saudável é rosa, e as pseudomembranas resultantes da infecção são amarelas



Fonte: Smits *et al.* (2016).

Considerando o fato de que os esporos de *C. difficile* são resistentes ao calor, ao oxigênio e aos desinfetantes comuns (como os utilizados para as mãos, à base de etanol), isso facilita sua propagação e torna a bactéria uma das principais causas de infecção intestinal e de quadros diarreicos em indivíduos após o tratamento com antibióticos. O lúmen do cólon intestinal humano é anóxico, permitindo que *C. difficile* e outras bactérias anaeróbicas obrigatórias sobrevivam e, se as condições forem adequadas, proliferam, produzem toxinas e danificam o epitélio intestinal (ABT; MCKENNEY; PAMER, 2016).

A coprocultura para anaeróbios em meios seletivos – ou cultura toxigênica (CT) – é considerada o método padrão-ouro para isolamento da bactéria e o diagnóstico definitivo das ICD, apresentando sensibilidade em torno de 100%. Juntamente com a análise histopatológica do cólon, podem ser observadas pseudomembranas em um paciente com sinais e sintomas clínicos da infecção. Porém, esta cultura não é tão realizada de forma rotineira,

por conta do seu alto custo (pois requer equipamentos especializados e profissionais treinados), pela dificuldade de realização de cultivo para bactérias anaeróbicas, além da demora de seu resultado – levando em média 48 horas (PEREIRA, 2014; SANTOS; BARROS; PRADO, 2017).

Em virtude dos benefícios práticos, a metodologia mais utilizada para o diagnóstico das ICD tem sido a realização de ensaios imunoenzimáticos para pesquisa da enzima glutamato desidrogenase (GDH), produzida em larga quantidade por todas as cepas toxinogênicas e não toxinogênicas de *C. difficile*, tornando-se um excelente marcador para o microrganismo. Esses ensaios também podem visar a pesquisa das toxinas A e B da bactéria, apresentando resultados em até duas horas (PEREIRA, 2014; SANTOS; BARROS; PRADO, 2017). Além disso, a colonoscopia e a retossigmoidoscopia são exames indicados quando os sinais e sintomas caracterizam um quadro de colite pseudomembranosa, a pesquisa de toxinas nas fezes é negativa, e há necessidade de um rápido diagnóstico. Estas técnicas avaliam todo o cólon, entretanto, podem apresentar como complicação a perfuração colônica (PEREIRA, 2014; SILVA *et al.*, 2019).

Para o diagnóstico destas infecções, pode-se também utilizar métodos moleculares para detecção de ácidos nucleicos, como a ribotipagem por reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polymerase chain reaction*). Esta técnica permite comparar tamanhos de fragmentos obtidos correspondentes a regiões de RNA ribossômico (SILVA *et al.*, 2019). Os métodos de amplificação de ácidos nucleicos mostram níveis de sensibilidade e especificidade acima de 90%, porém, essa maior sensibilidade também identifica *C. difficile* toxigênico em pacientes assintomáticos. Isso ressalta a importância de apenas testar pacientes sintomáticos (BAGDASARIAN; RAO; MALANI, 2015).

Outros métodos empregados para o diagnóstico das ICD envolvem a realização de ensaios de citotoxicidade celular, e a administração de vancomicina retalmente, no local do íleo. Esta última estratégia tem sido empregada como terapia adjuvante, embora evidências científicas ainda sejam limitadas a relatos de casos. A vancomicina administrada retalmente não é normalmente utilizada sozinha, pois pode não atingir toda a área afetada (BAGDASARIAN; RAO; MALANI, 2015).

Os principais fatores de risco associados a essas infecções incluem: idade mais avançada (acima dos 65 anos); uso de fármacos protetores da mucosa gástrica (como os inibidores de bomba de prótons e os antagonistas do receptor H2 – ou anti-histamínicos H2); uso de quimioterápicos e de laxantes; presença de insuficiência renal crônica; realização de procedimentos médicos (como por exemplo, cirurgias gastrintestinais, intubação nasogástrica e ventilação mecânica); hospitalização recente; permanência hospitalar prolongada; antibioticoterapia prévia; dentre outros (BAGDASARIAN; RAO; MALANI, 2015).

Contraditoriamente, o tratamento de casos de ICD também é feito com o uso de antimicrobianos, o que pode causar recorrência da infecção e a resistência das cepas do bacilo (SILVA *et al.*, 2019). Para a maioria dos pacientes, o tratamento com antibióticos é suficiente para curar as ICD e permitir a restauração da microbiota intestinal, mas para uma minoria, a microbiota falha na recuperação

e ocorre a recorrência (COLLINS & AUCHTUNG, 2017). Porém, nos últimos tempos muitos estudos têm sido realizados a fim de aprimorar as formas de tratamento desta doença. Dentre elas destacam-se diferentes estratégias, como o uso de probióticos, de prebióticos, e o TMF (HUDSON *et al.*, 2017).

Conforme observado na literatura, é importante destacar que as ICD possuem pelo menos 3 diferentes denominações e conceitos que são aplicados. Dessa forma, uma "infecção inicial" refere-se à primeira ocorrência do caso, enquanto uma "infecção recorrente" está relacionada ao desenvolvimento de um novo caso após um episódio anterior de tratamento com resposta favorável, e por fim, uma "infecção refratária" é definida como um episódio já existente, que não responde ao tratamento (MCMARTIN *et al.*, 2016).

A maioria dos pacientes que desenvolvem quadros de ICD responde ao uso de metronidazol ou vancomicina, que são antibióticos utilizados como terapia-padrão para os casos. No entanto, estima-se que entre 5 a 30% desses pacientes podem evoluir com falha terapêutica e desenvolver quadros de ICD recorrentes, cujo mecanismo fisiopatológico ainda não está totalmente elucidado. Os fatores de risco relacionados à recorrência das ICD são: idade maior que 65 anos, desnutrição proteico-calórica, cirurgia abdominal recente, tempo de hospitalização prolongado, e internação recente em unidade de terapia intensiva (UTI) (MENESES *et al.*, 2018).

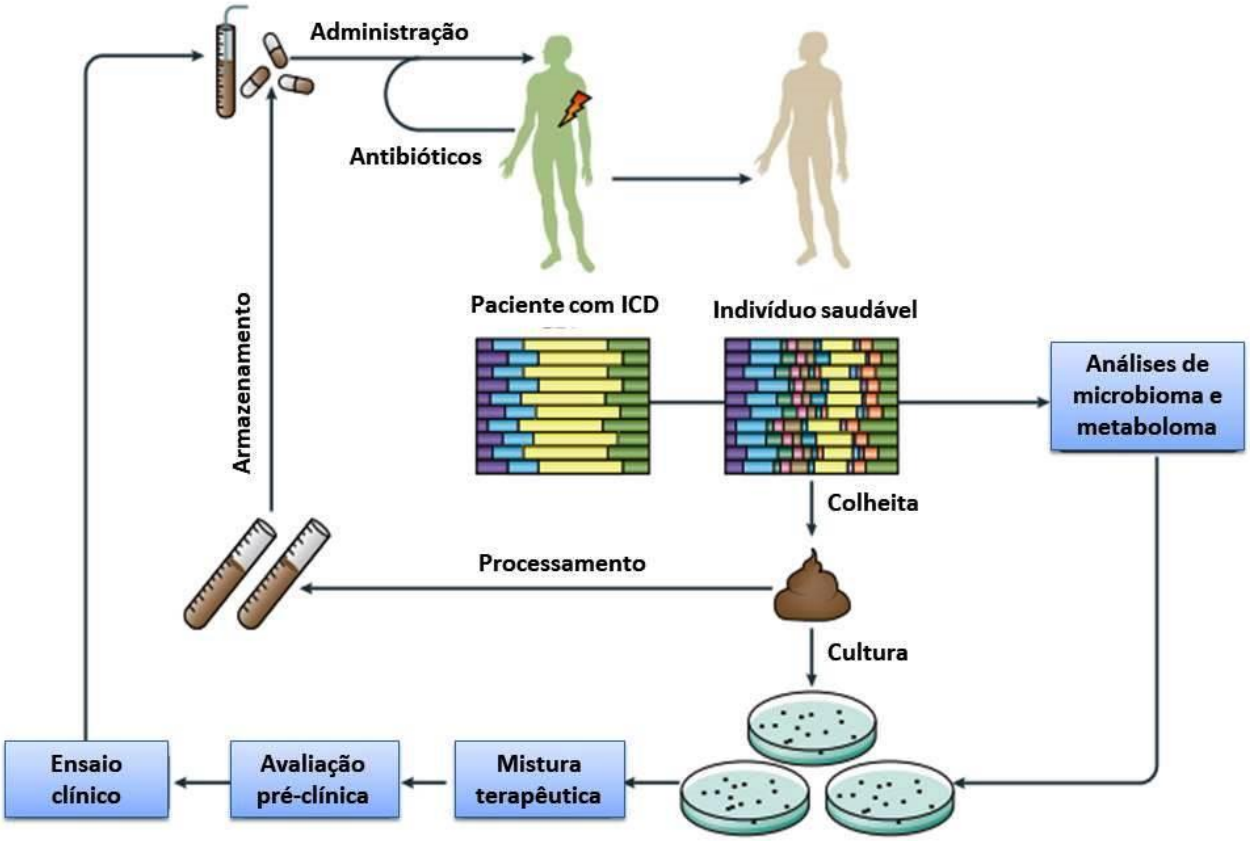
Transplante de Microbiota Fecal (TMF) e suas aplicações

O TMF envolvendo a transferência de material fecal processado, de doadores a pacientes, é um método documentado há mais de 1700 anos para o tratamento de doenças gastrointestinais em humanos (BAKTASH *et al.*, 2018). A técnica consiste em introduzir a microbiota intestinal de um doador adulto saudável (que apresenta uma grande quantidade de microrganismos) em um paciente portador de ICD, com o objetivo de restaurar a integridade da sua microbiota (**Figura 5.3**) (MESSIAS *et al.*, 2018; WILCOX; MCGOVERN; HECHT, 2020).

Como já mencionado, o TMF tornou-se uma alternativa viável ao tratamento das ICD, apresentando ótimos resultados em pacientes com quadros recorrentes e que têm uma diversidade microbiana marcadamente reduzida, já que a terapêutica inicial destas infecções é feita a partir da utilização de antibióticos, como a vancomicina e o metronidazol (ASEMPA & NICOLAU, 2017; COLLINS & AUCHTUNG, 2017). Para esse tipo de tratamento, o doador geralmente é um familiar ou outra pessoa conhecida que, antes de ser escolhida para o transplante, deverá passar por uma investigação minuciosa para vários patógenos (MCMARTIN *et al.*, 2016; MESSIAS *et al.*, 2018).

Segundo Messias *et al.* (2018), as principais indicações do TMF como estratégia terapêutica são para casos recorrentes de ICD, nas seguintes situações: quando há três ou mais episódios de infeções por *C. difficile* leves a moderadas, com falha de um ciclo de 6 a 8 semanas com vancomicina, com ou sem antibiótico alternativo (por exemplo, rifaximina, nitazoxanida ou fidaxomicina); quando há ao menos 2 episódios de infecção por *C. difficile* que resultam em hospitalização, sendo associados com morbidade significativa.

Figura 5.3. Esquema ilustrativo sobre o Transplante de Microbiota Fecal (TMF). O material fecal de um doador saudável é coletado, processado (mistura, filtração) em comprimidos ou em solução. No processo também é realizada uma verificação da presença de organismos patogênicos e multirresistentes. O material processado pode ser armazenado antes da administração (única) por infusão nasoduodenal, infusão colonoscópica ou enema retal para formulações de solução, ou oralmente para formulações de pílulas



Fonte: Adaptado de Smits *et al.* (2016).

O TMF também pode ser empregado para o tratamento de ICD moderadas que não respondem à terapia-padrão (com vancomicina ou fidaxomicina) durante ao menos 1 semana, e ICD graves (mesmo fulminantes) sem respostas à terapia-padrão após 48 horas (MESSIAS *et al.*, 2018). Além disso, esta estratégia tem mostrado um potencial terapêutico notável em diversas condições, incluindo DII, síndrome do intestino irritável, doenças metabólicas, doenças autoimunes, distúrbios alérgicos e síndrome da fadiga crônica (WANG *et al.*, 2016). Contudo, é improvável que a realização de um único procedimento de TMF para o tratamento de ICD recorrente melhore a colite ulcerativa subjacente de forma eficaz (GRISPAN, 2019).

Embora o TMF pareça reduzir o risco de recorrência das ICD, estimativas precisas de eficácia e segurança para esta estratégia terapêutica são limitadas pelo *design* das pesquisas publicadas até então. Estudos de séries de casos ou relatos de casos individuais têm apoiado estimativas de eficácia em taxas de até 93%, porém, pequenos estudos não controlados são propensos a viés. Notavelmente, um estudo de meta-análise descobriu que o TMF

estava associado a menores taxas de cura em estudos do tipo randomizados (67,7%), em comparação com estudos do tipo abertos (WILCOX; MCGOVERN; HECHT, 2020).

As vias de administração do TMF descritas na literatura variam, e podem ser: pelo trato digestório superior (vias nasogástrica, nasoduodenal e nasojejunal), por endoscopia, por colonoscopia, ou através de enema ou lavagem intestinal (que consiste na introdução de líquidos no reto e cólon sigmoide, através de sonda retal ou da colostomia). A escolha da via pode variar e depender de fatores como: critérios da doença infecciosa, viabilidade do local de realização, experiência do médico gastroenterologista, necessidades, situação clínica e segurança ao paciente (MCMARTIN *et al.*, 2016; MESSIAS *et al.*, 2018; SANTIAGO *et al.*, 2015).

Em relação às vias de administração do TMF direcionadas às ICD descritas na literatura, segundo pesquisas realizadas com pacientes adultos, a colonoscopia foi a mais utilizada (42%), seguida pela nasogástrica (22,7%), enemas (12,4%), combinação de várias vias (11,8%) e nasojejunal (2,5%). As vias pelo trato digestivo superior (nasogástrica, nasoduodenal e nasojejunal) permitem que as bactérias entrem no íleo terminal e em todo o cólon. Estas tiveram sua eficácia demonstrada em diferentes estudos observacionais, bem como em um estudo controlado randomizado, porém apresentam a desvantagem de uma potencial rejeição do TMF pelo paciente (SANTIAGO *et al.*, 2015).

A administração da suspensão fecal via enema retal teoricamente poderia ser menos eficaz, pois atinge apenas o ângulo esplênico. No entanto, vários casos publicados refletem sucesso terapêutico do TMF com a administração por esta via. Por sua vez, a colonoscopia oferece as vantagens de permitir a visualização direta da mucosa cólica para se realizar a avaliação da gravidade da doença e excluir patologia coexistente. Porém, a mesma tem como desvantagens o fato de causar desconforto e possíveis efeitos colaterais, além de acrescentar custos ao paciente (SANTIAGO *et al.*, 2015).

Os protocolos para a realização do TMF podem divergir, de acordo com a quantidade de fezes doadas, com o tipo de infusão do material doado e com a preparação dos materiais. O momento e a frequência da terapia com o TMF também podem variar, de uma única sessão à administração em série por vários dias. Porém, uma característica notadamente observada é que ainda não existe um protocolo único estabelecido, com cada instituição e profissional adotando o seu próprio (MCMARTIN *et al.*, 2016, MENESES *et al.*, 2018).

Transplante de Microbiota Fecal (TMF) e suas aplicações

O TMF demonstra ter aplicações clínicas potenciais no tratamento de um amplo espectro de doenças extra-intestinais associada à disbiose intestinal. A correção deste último quadro não resulta apenas na cicatrização da mucosa intestinal, mas também apresenta profunda resposta sistêmica, imunológica e metabólica (MAHAJAN *et al.*, 2020). Atualmente o TMF é uma ferramenta eficaz e validada em casos refratários de diarreia associada à C. difficile. Embora a evidência científica seja menor, já existem ensaios clínicos avaliando seu benefício na doença inflamatória intestinal – DII, e na síndrome metabólica (SANTIAGO *et al.*, 2015).

A atratividade de seu mecanismo fisiopatológico, a simplicidade do procedimento e seu baixo custo são algumas características que fazem do TMF um tratamento promissor em várias doenças extra-digestivas (SANTIAGO *et al.*, 2015). Além do aspecto técnico-científico, o uso do TMF como terapia-padrão para os casos recorrentes de ICD mostrou-se menos oneroso quando comparado com a terapia medicamentosa. Além disso, também é relatada sua maior efetividade quando comparado ao uso de vancomicina, caracterizando o TMF com uma melhor relação custo-benefício (MENESES *et al.*, 2018).

Uma das principais vantagens na realização do TMF refere-se à rápida normalização da microbiota intestinal, com restauração de comunidades microbianas normais envolvidas com o metabolismo secundário dos ácidos biliares. Vale ressaltar que esse é um processo alterado pelo uso de antimicrobianos, sendo suprimido em pacientes com ICD recorrentes. Dessa forma, a restauração da normalidade das propriedades do ácido biliar no cólon cria um ambiente inibitório para a germinação de esporos e o crescimento de C. difficile (SILVA *et al.*, 2019).

Apesar de sua eficácia relatada até então na literatura, o TMF é uma estratégia terapêutica ainda pouco utilizada devido alguns fatores importantes, como por exemplo, a falta de dados e informações em longo prazo, além da falta de padronização de um protocolo para a realização da técnica. Através das pesquisas já realizadas, é perceptível que a inexistência de um protocolo gera insegurança por parte dos médicos em indicar a realização do TMF como uma forma de tratamento para as ICD (SILVA *et al.*, 2019).

Segundo alguns estudos, o TMF também apresenta como desvantagem a presença de alguns efeitos adversos, destacando-se: ocorrência de diarreia, flatulência, dor abdominal, constipação, vômitos, prurido, parestesia, sintomas catarrais, elevação da proteína C-reativa, cefaleia, aparecimento de bolhas na língua e de febre. Tais efeitos foram observados especialmente em infusões administradas através das vias pelo trato digestivo superior (SANTIAGO *et al.*, 2015).

De acordo com Wilcox, McGovern e Hecht (2020), algumas falhas metodológicas podem limitar as estimativas de eficácia e segurança do TMF para os casos recorrentes de ICD. Dentre elas, destacam-se: 1) A qualidade dos desenhos do estudo que buscam fazer tal avaliação; 2) A seleção de ensaios de diagnóstico apropriados para as ICD; 3) A importância da utilização de um placebo ao avaliar qualquer agente de investigação, particularmente em uma doença sem sinais e sintomas patognomônicos; 4) O uso de ciclos prolongados de antibióticos supressivos antes da realização do TMF; e 5) A realização de tratamentos comparativos que sejam adequados.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos a partir dos estudos incluídos no presente trabalho, percebe-se que o TMF demonstra ser um tratamento favorável para as ICD, bem como para outros distúrbios gastrointestinais. Esta abordagem permite restaurar a integridade da microbiota intestinal do indivíduo, resultando em uma forma de tratamento alternativa ao uso de antibióticos convencionais, tais como a vancomicina e o metronidazol. Entretanto, torna-se necessário uma avaliação mais

detalhada que permita a visibilidade da sua real eficácia, com o objetivo de melhor compreender todos os riscos e benefícios potenciais desta estratégia terapêutica. Além disso, ressalta-se também a necessidade de realização de mais pesquisas sobre o procedimento, a fim de estabelecer e regulamentar protocolos institucionais, bem como de divulgar sua efetividade, fazendo com que haja maior aceitação tanto por parte de profissionais da saúde quanto dos próprios pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABT, M. C.; MCKENNEY, P. T.; PAMER, E. G. *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence. Nature Reviews Microbiology. v. 14, p. 609, 2016.

ALVES, L. F. T. G. Recorrência da infeção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar? [Dissertação]. Covilhã: Universidade da Beira Interior, 2015.

ANTONELLI, M.; *et al.* Clostridioides difficile (formely *Clostridium difficile*) infection in the critically ill: an expert statement. Intensive Care Medicine. v. 46, p. 215, 2020.

ASEMPA, T. E.; NICOLAU, D. P. Clostridium difficile infection in the elderly: an update on management. Clinical Interventions in Aging, v. 12, p. 1799, 2017.

BAGDASARIAN, N.; RAO, K.; MALANI, P. N. Diagnosis and Treatment of Clostridium difficile in important Adults: A Systematic Review. JAMA. v. 313, p. 398, 2015.

BAKTASH, A. *et al.* Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of Clostridium difficile Infections. Frontiers in Microbiology Journal. v. 9, p. 1, 2018.

BORRE Y. E.; *et al*. The Impact of Microbiota on Brain and Behavior: Mechanisms & Therapeutic Potential. In: LYTE, M., CRYAN, J. (Editor) Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology, New York: Springer, 2014. p. 373-473.

COIMBRA, S. S. O Transplante do Microbiota Fecal como Nova Abordagem Terapêutica. [Monografia]. Coimbra: Universidade de Coimbra, 2019.

COLLINS, J.; AUCHTUNG, J. M. Control of Clostridium difficile infection by defined microbial communities. Microbiology Spectrum. v. 5, p. 1, 2017.

DALCIN, C. A. M.; AGUERA, R. G.; ECKER, A. B. O transplante fecal e sua possível aplicação no tratamento da obesidade: uma revisão de literatura. Revista Uningá. v. 56, p. 1, 2019.

FERREIRA, S. C. S. Colite pseudomembranosa associada aos Antibacterianos. [Dissertação]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2013.

GRISPAN, A. Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease Patients With Clostridium difficile Infection. Gastroenterology and Hepatology. v. 15, p. 481, 2019.

HUDSON, L. E.; *et al.* Gleaning Insights from Fecal Microbiota Transplantation and Probiotic Studies for the Rational Design of Combination Microbial Therapies. Clinical Microbiology Reviews. v. 30, p. 191, 2017.

MAHAJAN, R. *et al.* Incidental Benefits after fecal microbiota transplant for ulcerative colitis. Intestinal Research. v. 18, p. 337, 2020.

MCMARTIN, K.; *et al.* Fecal Microbiota Therapy for Clostridium difficile infection: A Health Technology Assessment. Ontario Health Technology Assessment series. v. 16, p. 1, 2016.

MENESES, R. B.; *et al.* Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por *Clostridium difficile* recorrente – uma revisão. International Journal of Nutrology. v. 11, p. 51, 2018.
MESSIAS, B. A.; *et al.* Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por *Clostridium difficile*: estado da arte e revisão de literatura. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 45, p. 327, 2018.

PAIXÃO, L. A. & CASTRO, F. F. S. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. Universitas - Ciências da saúde, v. 14, p. 85, 2016.

PEREIRA, N. G. Infecção pelo Clostridium difficile. Jornal Brasileiro de Medicina, v. 102, p. 27, 2014.

ROCHA, C. H. *Clostridium difficile*: desde el metronidazol al trasplante fecal. Gastroenterologia, v. 27, p. 32, 2016.

SANTIAGO, E. R. *et al.* Trasplante de Microbiota Fecal: indicaciones, metodología y perspectivas futuras. Revista Argentina de Coloproctología, v. 26, p. 225, 2015.

SANTOS, S. L. F.; BARROS, K. B. N. T.; PRADO, R. M. S. Infecção por *Clostridium difficile* associada a antibioticoterapia: Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Revista de Ciências Médicas, v. 26, p. 19, 2017.

SILVA, E. B. *et al.* Transplante de microbiota intestinal e o Clostridium difficile: indicações e diagnóstico laboratorial. Multi-Science Journal. v. 2, p. 32, 2019.

SILVA-JUNIOR, M. Recentes mudanças da infecção por *Clostridium difficile*. Einstein. v. 10, p. 105, 2012.

SMITS, W. K.; *et al. Clostridium difficile* infection. Nature Reviews – Disease Primers, v. 2, p. 1, 2016.

VIANA, H. L. Clostridium difficile: infecção e ribótipos. Jornal Português de Gastrenterologia. v. 20, p. 240, 2013.

WANG, S.; *et al.* Systematic Review: Adverse events of Fecal Microbiota Transplantation. Plos One. v. 11, p. 1, 2016.

WILCOX, M. H.; MCGOVERN, B. H.; HECHT, G. A. The Efficacy and safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: current Understanding and Gap Analysis. Open Forum Infectious Diseases. v. 7, p. 1, 2020.

CAPÍTULO 06

ASSOCIAÇÃO ENTRE A ANEMIA FERROPRIVA E A INFECÇÃO POR HELICOBACTER PYLORI: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CARLA THÁLIA SANTOS SILVA[1]
JOANA DARC VIANA SILVA[1]
NATHANAEL DOS SANTOS ALVES[1]
JAIANE CRUZ DOS SANTOS[1]
BRENDA NASCIMENTO DIAS[2]
MARIA RIKELLY FROTA AGUIAR[2]
ANDRÉ DOS SANTOS CARVALHO[3]
ALYNE MONTEIRO MELO[4]
RENATA PEREIRA NOLÊTO[5]
JHOANA D'ARC LOPES DE SOUSA[1]
JULIANNA LIMA QUEIROZ[6]
GISELE SANTOS DE ARAÚJO[3]
JÉSSICA MARIA TELES SOUZA[3]
AYSLAN BATISTA BARROS[3]
THIAGO NOBRE GOMES[7]

[1]GRADUADO(A) EM BIOMEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
[2]DISCENTE – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
[3]DISCENTE – DOUTORADO EM BIOTECNOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
[4]DISCENTE – MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
[5]DISCENTE – MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
[6]MESTRA EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ, PARNAÍBA-PI.
[7]DISCENTE – DOUTORADO EM PATOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, FORTALEZA-CE.

PALAVRAS-CHAVE: ANEMIA FERROPRIVA; HELICOBACTERPYLORI; HEMOGLOBINA.

INTRODUÇÃO

A anemia ferropriva (AF) é uma condição comum no mundo, caracterizada pelo declínio das reservas de ferro (ferritina), diminuição da saturação da transferrina, redução dos níveis de ferro sérico e de hemoglobina. Quando estabelecida, essa condição acarreta na diminuição dos índices hematimétricos, como a hemoglobina corpuscular média (HCM) e o volume corpuscular médio (VCM), representando microscopicamente achados de hipocromia e microcitose, respectivamente (SILVA *et al.*, 2018). O diagnóstico laboratorial da AF é bem definido, exceto em casos de pacientes que apresentem quadros inflamatórios ou de infecções crônicas, pois nestes o aumento excessivo dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e de hepcidina ocasiona a má absorção de ferro e confunde os parâmetros utilizados no diagnóstico (CAMASCHELLA, 2015).

Diversas condições patológicas e inflamatórias podem estar associadas ao surgimento da AF, dentre as quais destacam-se: doenças inflamatórias intestinais (como as infecções parasitárias), gastrite atrófica, perda crônica de sangue, doença renal crônica, obesidade, doença celíaca, e a infecção por *Helicobacter pylori*. Esta última é uma bactéria gram-negativa associada à mucosa gástrica, que pode causar diversos quadros de distúrbios inflamatórios (como gastrite crônica, úlcera péptica e duodenal), e também, está associada com o incremento de casos de câncer gástrico. A prevalência deste microrganismo é superior a 70%, sendo tão alta quanto a sua facilidade de transmissão, seja por via interpessoal ou ambiental (EUSEBI; ZAGARI; BAZZOLI, 2014; HERSHKO & CAMASCHELLA, 2014; HUDAK *et al.*, 2017).

H. pylori está presente em mais de 50% dos pacientes com quadro de AF descrita como inexplicável ou refratária. Alguns estudos mostram que pacientes com infecção ativa por esse microrganismo e a presença de AF inexplicável (após a exclusão de todas as outras causas) são curados de maneira efetiva, posteriormente à erradicação de *H. pylori*, mostrando evidências de causa e efeito entre a presença do referido microrganismo e a anemia em questão (EUSEBI *et al.*, 2014; HERSHKO & CAMASCHELLA, 2014; HUDAK *et al.*, 2017).

Apesar disso, a taxa de pacientes que apresentam sintomatologia é baixa, mas sua evolução poderá ocorrer rapidamente, variando de indivíduo a indivíduo. De acordo com os estudos realizados, os fatores de risco que mais se destacam e apresentam maior probabilidade para a infecção por *H. pylori* são fatores socioeconômicos (EUSEBI *et al.*, 2014).

Por ser considerado o principal microrganismo conhecido capaz de habitar o estômago e secretar urease, *H. pylori* favorece a transformação de ureia em amônia, possibilitando o aumento do pH para que possa fazer sua colonização, que culmina em um desbalanceamento da função gástrica (CARLINI & BRAUN, 2016). A recorrência da infecção pela bactéria após sua erradicação bem-sucedida é um evento pouco frequente, sendo geralmente caracterizado por uma combinação de recrudescência da infecção e reinfecção. Se não tratada, a infecção por *H. pylori* não é eliminada eficientemente pelo hospedeiro humano (FERNANDES; BONATTO; BONATTO, 2016).

Diante dos dados encontrados, ainda não há registros específicos que confirmem de forma detalhada a relação entre a AF e a infecção por *H. pylori*. Diversos autores têm realizado

pesquisas com diferentes grupos de pessoas para um melhor embasamento desta associação. De acordo com os dados registrados até então, o tema proposto requer uma maior validação científica quanto às consequências da infecção pela bactéria, desde o seu processo de ação no organismo, até a ocorrência da má absorção do ferro, acarretando no desenvolvimento da AF. Algumas das variáveis dos indivíduos já investigadas incluem: sexo, faixa etária, existência de doenças prévias, menopausa (no caso das mulheres), avaliação dos parâmetros hematológicos, realização de testes sorológicos para confirmação da infecção por *H. pylori*, e regiões geográficas de ocorrência dos casos (MUHSEN *et al.*, 2010; NAHON *et al.*, 2003; QUEIROZ *et al.*, 2013).

A importância de ressaltar a associação entre a AF e a infecção por *H. pylori*, embasada em uma maior quantidade de dados, poderá contribuir com futuros estudos e intervenções no campo da saúde. Nesse o contexto e com base na literatura existente, o presente trabalho objetivou analisar tal relação, destacando as principais variáveis que podem estar envolvidas com os casos.

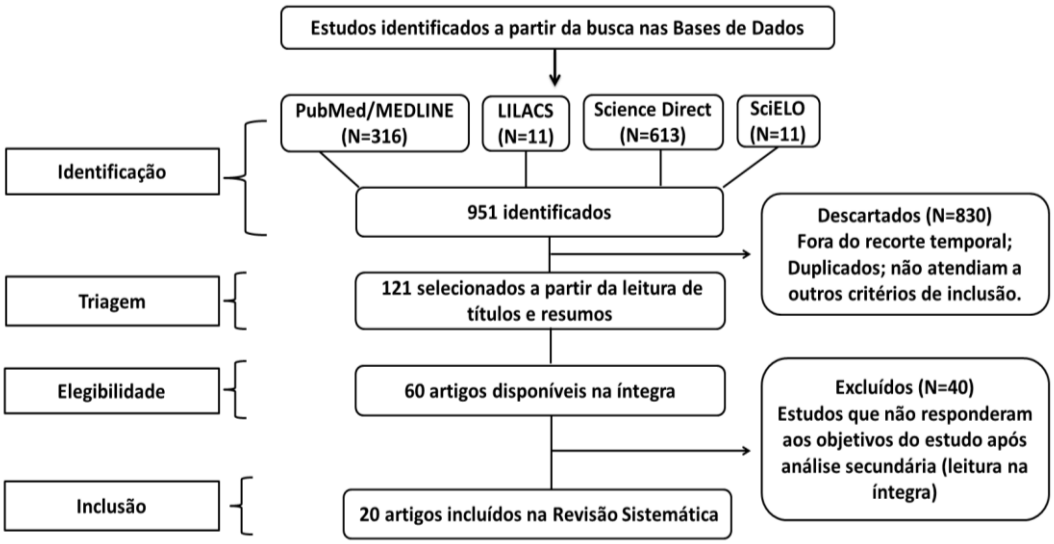
MÉTODO

Na elaboração desta pesquisa, realizou-se um estudo retrospectivo, com revisão sistemática de literatura considerando a carência de publicações indexadas nas bases de dados utilizadas, que abordassem de forma detalhada e específica a associação entre a AF e a infecção por *H. pylori*.

A busca das publicações para composição deste trabalho foi realizada através das bases de dados: SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed/MEDLINE (pertencentes ao *National Center for Biotechnology Information – NCBI*) e Science Direct (pertencente à editora Elsevier). Para a busca, foram utilizados como descritores os termos “anemia por deficiência de ferro”, “infecção por *Helicobacter pylori*” e “anemia por deficiência de ferro inexplicável”, bem como as combinações dos termos “Anemia por deficiência de ferro + infecção por *Helicobacter pylori*” e “Anemia por deficiência de ferro inexplicável + infecção por *Helicobacter pylori*”, tanto em português quanto nas suas respectivas versões em inglês e espanhol.

Como critérios de inclusão, foram consideradas pesquisas originais publicadas entre os anos de 2003 e 2019, disponíveis na íntegra, elaboradas nos idiomas português, inglês e espanhol, abordando direta ou indiretamente a associação entre a AF e a infecção por *H. pylori.* Como critérios de exclusão, foram desconsiderados trabalhos de conclusão de curso (monografias, dissertações e teses), revisões bibliográficas, projetos de pesquisa, relatos de caso, bem como publicações duplicadas, não disponíveis na íntegra, fora do recorte temporal estipulado, e aquelas que não contemplassem as carências que nortearam a realização deste trabalho (**Figura 6.1**).
Posteriormente, os dados foram incorpo-rados em planilhas de estudo para análise por estatística descritiva, através do programa *Microsoft Office Excel* 2010 (*Windows*®). Em seguida foram elaboradas tabelas, utilizadas para a discussão dos resultados frente à literatura existente.

Figura 6.1. Fluxograma de seleção dos estudos



RESULTADOS

Com base nos critérios propostos, inicialmente foram identificadas 60 publicações. Após uma vasta leitura, interpretação criteriosa e sua organização, foi observado que 20 atendiam aos critérios propostos para a pesquisa e assim, estas publicações constituíram a amostra final (**Figura 6.1**). Os dados foram extraídos com base no *design* e configuração do estudo.

Dentre os artigos selecionados, foi observado um número amostral mediano de 333,45. Quanto à distribuição referente ao recorte temporal, verificou-se que 15 (75%) dos estudos foram realizados entre os anos de 2011 e 2019, ao passo que 5 (25%) foram realizados entre os anos de 2003 e 2010 (**Figura 6.2**). Na distribuição quanto à análise da associação da AF com a infecção por *H. pylori*, foi observado que 100% das publicações buscaram investigar tal correlação.

De acordo com os dados apresentados na **Tabela 6.1**, na distribuição dos artigos quanto à origem das pesquisas, observou-se que 8 (40%) destas foram realizadas no continente Asiático, 4 (20%) no continente norte-americano (sendo oriundas dos Estados Unidos), 3 (15%) na Europa, 2 (10%) na América do Sul (sendo oriundas do Brasil), 2 (10%) no continente Africano, e curiosamente, 1 (5%) foi desenvolvida conjuntamente na América do Sul e na Europa (envolvendo Brasil, Chile e Reino Unido). No que diz respeito à associação entre a AF e a infecção por *H. pylori* nos pacientes elegidos, em 11 (55%) dos trabalhos houve tal evidência, enquanto em 9 (45%) não se verificou esta relação na população estudada.

Conforme os dados dispostos na **Tabela 6.2**, verificou-se que em apenas um dos artigos não houve categorização da população estudada por faixa etária. Nos demais, considerando esta variável, 9 (45%) dos estudos foram realizados com indivíduos adultos, 6 (30%) com crianças, 2 (10%) com idosos, 1 (5%) com adolescentes, e 1 (5%) com grupos de bebês e crianças. Sobre a categorização dos participantes quanto ao sexo, notou-se que 10 (50%) das pesquisas não realizaram a análise desta variável, enquanto 9 (45%) avaliaram indivíduos de ambos os sexos, e somente 1 (5%) foi realizada exclusivamente com a população masculina.

Figura 6.2. Distribuição das bibliografias, referente ao recorte temporal

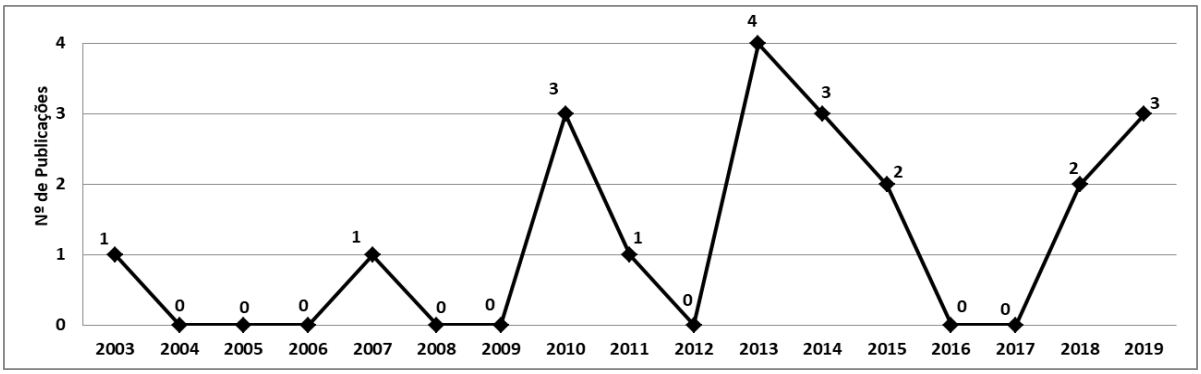


Tabela 6.1. Distribuição das bibliografias, segundo número amostral, evidência de associação entre a AF e a infecção por *H. pylori*, e localidade de realização dos estudos

Referência	Número amostral do estudo	Associação AF x *H. pylori*	Localidade de realização do estudo
ALVARENGA *et al.* (2010)	125	Não houve	Campinas-SP, Brasil
ARAF *et al.* (2010)	194	Não houve	São Paulo-SP, Brasil
BAGGET *et al.* (2014)	688	Não houve	Alasca, EUA
BAZMAMOUN *et al.* (2014)	200	Não houve	Irã
DARVISHI *et al.* (2015)	Casos = 64. Controle = 70. Total = 134	Houve	Irã
DEMERDASH *et al.* (2018)	Casos = 104. Controle = 70. Total = 174	Houve	Egito
HERSHKO; LANCULOVICH; SOUROJON (2007)	44	Houve	Jerusalém, Israel
HOU *et al.* (2019)	646	Houve	China
JOHN *et al.* (2018)	523	Não houve	Nova Iorque, EUA
MIERNYK *et al.* (2013)	241	Houve	Alasca, EUA
MONZÓN *et al.* (2013)	84	Houve	Barcelona, Espanha
MUHSEN *et al.* (2010)	399	Houve	Israel
NAHON *et al.* (2003)	105	Houve	França
QUEIROZ *et al.* (2013)	311	Houve	Belo Horizonte - MG, Brasil; Santiago, Chile; Londres, Reino Unido
SATO *et al.* (2015)	121	Houve	Japão
SHIH *et al.* (2013)	882	Não houve	Taiwan, China
TAYE *et al.* (2015)	856	Houve	Etiópia
TSENG *et al.* (2019)	508	Não houve	Califórnia, EUA
VENDT *et al.* (2011)	363	Não houve	Tartu, Estônia
ZAHMATKESHAN *et al.* (2019)	71	Não Houve	Irã

Tabela 6.2. Distribuição das bibliografias, segundo a faixa etária e o sexo relacionados aos pacientes com AF investigados

Referência	Faixa Etária	Sexo Feminino N (%)	Sexo Masculino N (%)
ALVARENGA *et al.* (2010)	Adultos	85 (68)	40 (32)
ARAF *et al.* (2010)	Adolescentes	104 (53,6)	90 (46,4)
BAGGET *et al.* (2014)	Crianças	-	-
BAZMAMOUN *et al.* (2014)	Adultos	106 (53)	94 (47)
DARVISHI *et al.* (2015)	Crianças	70 (52,2)	64 (47,8)
DEMERDASH *et al.* (2018)	Adultos	60 (57,7)	44(42,3)
HERSHKO; LANCULOVICH; SOUROJON (2007)	-	15 (34,1)	29 (65,9)
HOU *et al. (*2019)	Idosos	-	646 (100)
JOHN *et al.* (2018)	Idosos	35 (6,7%)	488 (93,3%)
MONZÓN *et al.* (2013)	Adultos	74 (88,1)	10 (11,9)
MIERNYK *et al.* (2013)	Adultos	-	-
MUHSEN *et al.* (2010)	Crianças e bebês	-	-
NAHON *et al.* (2003)	Adultos	76 (72,4)	29 (27,6)
QUEIROZ *et al.* (2013)	Crianças	-	-
SATO *et al.* (2015)	Adultos	-	-
SHIH *et al.* (2013)	Adultos	-	-
TAYE *et al.* (2015)	Crianças	-	-
TSENG *et al.* (2019)	Adultos	-	-
VENDT *et al.* (2011)	Crianças	-	-
ZAHMATKESHAN *et al.* (2019)	Crianças	-	-

Considerando as pesquisas que relataram associação entre AF e infecção por *H. pylori*, segundo os dados apresentados na **Tabela 6.3**, todas relataram alterações em parâmetros laboratoriais (hematológicos e bioquímicos). Destas, 11 (100%) ocorreram no hemograma (referente ao nível de hemoglobina); 8 (72,7%) no nível de ferritina sérica, 6 (54,5%) no nível de ferro sérico; 3 (27,3%) na capacidade total de ligação ao ferro (TIBC, do inglês *Total iron-binding capacity*), 2 (18,18%) no índice de saturação da transferrina (IST), e 1 (9,09%) para cada um dos seguintes parâmetros: pesquisa de sangue oculto nas fezes (para rastreamento de doenças gastrointestinais), e níveis de proteína C-reativa (PCR), de protoporfirina livre de eritrócitos, e de pró-hepcidina. Além disso, em todos os estudos se realizou o diagnóstico confirmatório da infecção por *H. pylori*, empregando metodologias variadas. Sobre os fatores de risco relacionados aos pacientes com AF, 7 (63,6%) das pesquisas não avaliaram sua existência, e 4 (36,4%) destas confirmaram sua presença, destacando-se: pré-menopausa, comorbidades em idosos, diferenças nas condições socioeconômicas, hipocloridria e níveis séricos de hepcidina elevados.

Tabela 6.3. Distribuição das bibliografias, segundo alterações observadas nos parâmetros laboratoriais (hematológicos e bioquímicos), diagnóstico confirmatório da infecção por *H. pylori*, e avaliação de fatores de risco relacionados aos pacientes com AF investigados

Referência	Alterações em parâmetros laboratoriais	Confirmação diagnóstica da infecção por *H. pylori*	Outros fatores de risco dos pacientes
DARVISHI *et al.* (2015)	Hemograma; Ferritina sérica; Capacidade total de ligação ao ferro	Detecção qualitativa de IgG anti-*H. pylori*no soro	Não foram avaliados
DEMERDASH *et al.* (2018)	Hemograma; Ferritina sérica; Índice de saturação da transferrina	Endoscopia; Pesquisa de antígeno *H. pylori* nas fezes	Não foram avaliados
HERSHKO; LANCULOVICH; SOUROJON (2007)	Hemograma; Capacidade total de ligação ao ferro; Ferritina e ferro séricos; Pesquisa de sangue oculto nas fezes	Endoscopia; Teste de respiratório com ureia	Pré-menopausa
HOU *et al.* (2019)	Hemograma; Proteína C-Reativa	Teste respiratório com ureia	Comorbidades em idosos
MIERNYK *et al.* (2013)	Hemograma; Ferritina e ferro séricos	Teste respiratório com ureia	Não foram avaliados
MONZÓN *et al.* (2013)	Hemograma; Ferritina sérica	Histopatologia; Teste respiratório com ureia	Não foram avaliados
MUHSEN *et al.* (2010)	Índice de saturação da transferrina; Protoporfirina Eritrocitária livre; Ferritina sérica; Hemograma	Testes sorológicos para detecção de IgG anti-*H. pylori*; Teste respiratório com ureia	Não foram avaliados
NAHON *et al.* (2003)	Hemograma	Endoscopia; Colonoscopia; Teste histoquímico em biópsias duodenais	Não foram avaliados
QUEIROZ *et al.* (2013)	Hemograma; Ferritina sérica	Endoscopia; Cultura; Biópsia; Teste de urease; Coloração com carbolfucsina; Coloração de Gimenez; Coloração de Giemsa dos cortes histológicos	Diferenças nas condições socioeconômicas
SATO *et al.* (2015)	Hemograma; Ferritina, ferro e pró-hepcidina séricos	Cultura; Detecção de IgG anti-*H. pylori* no soro	Hipocloridria; Níveis séricos de hepcidina elevados
TAYE *et al.* (2015)	Hemograma	Pesquisa de antígeno *H. pylori* nas fezes	Não foram avaliados

DISCUSSÃO

Diante da importância de determinar a associação entre a AF e suas possíveis causas apontadas na literatura, a infecção pela bactéria *H. pylori* destacou-se como fator prioritário no presente estudo. Conforme observado, a maior parte das pesquisas foi desenvolvida na Ásia. Vale ressaltar que, segundo Shi *et al.* (2008), a prevalência aumentada de infecção por *H. pylori* nos asiáticos pode estar relacionada à

cultura e à dieta, em virtude do alto consumo de sal por essa população.

Monzón *et al.* (2013) realizaram uma pesquisa com 84 pacientes para observar o efeito do tratamento da *H. pylori* em indivíduos adultos com AF inexplicável. Constatou-se a resolução deste tipo de anemia em 38% dos casos após a erradicação de *H. pylori*, mostrando assim a bactéria como sua causa. Em um estudo de revisão sistemática e de meta-análise desenvolvido por Hudak *et al.* (2017), verificou-se que a infecção pela referida bactéria desempenha um importante papel como causa da AF, relacionada principalmente com o esgotamento das reservas de ferro.

Enquanto isso, em contrapartida, em um estudo realizado por Zahmatkeshan *et al.* (2019) com 71 crianças iranianas concluiu que não houve relação entre a infecção por *H. pylori* e a AF no grupo estudado. De forma semelhante, outras pesquisas conduzidas por John *et al.* (2018) nos Estados Unidos da América, por Alvarenga *et al.* (2010) e Araf *et al.* (2010) no Brasil, por Vendt *et al.* (2011) na Estônia, e por Shih *et al.* (2013) na China também não encontraram tal associação.

De acordo com a literatura, algumas limitações nos estudos realizados até então podem estar envolvidas na divergência dos resultados encontrados referentes ao estabelecimento desta relação. Dentre elas, destacam-se: os pequenos números amostrais de indivíduos com AF; a realização de apenas um tipo de teste para a confirmação diagnóstica da infecção por *H. pylori*; o tratamento inadequado dos casos; a falta de rastreamento de outras possíveis causas deste tipo de anemia; a realização do estudo apenas em pacientes com o nível socioeconômico acima da média; e a falta de exclusão de fatores que poderiam interferir na análise de parâmetros laboratoriais – como, por exemplo, a ferritina (HOU *et al.*, 2019; MIERNYK *et al.*, 2013; SHIH *et al.*, 2013).

Também foi possível observar que existem algumas concordâncias entre os autores que buscaram caracterizar uma possível associação entre a AF e a infecção por *H. pylori*. Dentre as variáveis analisadas pelos estudos, a faixa etária destacou-se em 19 dos 20 artigos, com as populações investigadas dividindo-se entre bebês, crianças, adolescentes, adultos e idosos. Contudo, os resultados das pesquisas, considerando esta variável para compreender tal relação, são contraditórios, podendo variar de acordo com a idade e a região de origem dos pacientes. Alvarenga *et al.* (2010) demonstraram em seu estudo que em crianças não houve relação com a terapia contra a anemia, diferentemente dos adultos, em que se observou influência a partir das respostas terapêuticas.

Partindo desses pressupostos, Hou *et al.* (2019) relataram em sua pesquisa que existe aumento da infecção por *H. pylori* equivalente a cerca de 50% da população em uma faixa etária acima de 60 anos, e a cerca de 10% em indivíduos entre 18 e 30 anos. É razoável também sugerir que a presença de comorbidades e doenças crônicas em pacientes idosos infectados pela bactéria podem ser causas da AF, devido à predisposição para lesões da mucosa gastrointestinal. Além disso, a variação diagnóstica dos níveis de anemia dos pacientes baseado no parâmetro hemoglobina está relacionada a cada região geográfica e laboratório. Logo, é necessária a realização de estudos mais detalhados para que haja confirmação do papel destas variáveis nesta relação.

Em um estudo realizado por Muhsen *et al.* (2010), ao analisarem 2 faixas etárias de pacientes (bebês e crianças em idade escolar) de forma agrupada, os autores não conseguiram encontrar relação entre a positividade da infecção por *H. pylori* e a AF. Porém, ao analisarem as faixas etárias de forma estratificada, os autores inferiram que a presença da bactéria foi significativamente associada com a referida anemia – 2,8 vezes mais entre as crianças em idade escolar, e 1,2 vezes mais em bebês. Embora muitas vezes a resposta contra a infecção por *H. pylori* seja difícil nos casos de AF, conforme relatado na literatura, a erradicação da bactéria poderia melhorar de forma significativa os níveis de ferro dos indivíduos afetados.

Por sua vez, Hershko, Lanculovich e Souroujon (2007) citaram em sua pesquisa que a variável sexo atua como fator dominante na determinação deste tipo de anemia, principalmente quando envolve mulheres em idade reprodutiva e com perda menstrual. Com essa condição predominante sobre o sexo feminino, os autores então optaram por focar no sexo masculino para uma análise mais detalhada. Eles concluíram que a perda de sangue neste grupo de indivíduos obrigatoriamente requereu uma investigação gastrointestinal, e que caso o resultado desta fosse negativo, os pacientes eram encaminhados para avaliação hematológica. Sendo assim, a anemia para os homens era denominada como inexplicável caso os dois meios de análise citados apresentassem resultados negativos.

A ferritina sérica é a principal proteína responsável pelo armazenamento de ferro no organismo, e deste modo, corresponde a um parâmetro excelente para o diagnóstico de AF. No estudo realizado por Hou *et al.* (2019), os autores não encontraram associação significativa entre a infecção por *H. pylori* e os níveis de ferritina e de ferro séricos. Em contrapartida, em outras pesquisas, como a de Miernyk *et al.* (2013), foi concluído que a infecção pela bactéria estaria relacionada como causa da diminuição dos níveis de ferritina e de ferro séricos, uma vez que os valores destes parâmetros aumentaram em 50% dos pacientes que resolveram sua deficiência de ferro após a eliminação de *H. pylori*.

Na pesquisa realizada por Hudak *et al.* (2017), foram investigadas as reservas de ferro esgotadas em pessoas infectadas por *H. pylori*, que culminaram na avaliação dos níveis de ferritina e de hemoglobina, favorecendo evidências benéficas desses parâmetros quando ocorre a eliminação da bactéria. Por outro lado, Zahmatkeshan *et al.* (2019) constataram em seu estudo que a resolução da infecção por *H. pylori* não acarretaria significativamente na melhora do estado de ferro e nem na sua diminuição, mas mostraria que a AF seria uma das consequências da infecção.

Em um grande estudo de revisão sistemática e de meta-análise, Muhsen & Cohen (2008) relataram a presença desta bactéria como um importante fator de risco para a redução dos níveis de ferritina sérica, tanto em pacientes sintomáticos como também em indivíduos assintomáticos. Além disso, a infecção pela *H. pylori* foi considerada um fator agravante da deficiência de ferro – e consequentemente da AF – em mulheres adultas e crianças, devido à maior demanda de ferro do organismo para a formação de tecidos.

Percebe-se que o diagnóstico correto e preciso da infecção por esta bactéria é um fator essencial para o sucesso no tratamento da AF. Conforme os resultados apresentados no

presente estudo, somente em uma das pesquisas foi realizado o teste para dosagem de protoporfirina eritrocitária livre (considerado o padrão-ouro para rastreamento da anemia), possivelmente pelo fato de ser oneroso. Por sua vez, Dermedash *et al.* (2018) realizaram uma pesquisa com o objetivo de analisar a relação da infecção por *H. pylori* com este tipo de anemia. Eles concluíram que a falha no processo de diagnóstico da bactéria pode levar à falha no tratamento da infecção – que pode ser a causa da AF, e em consequência, pode gerar a necessidade de investigações posteriores.

O presente estudo elucidou ainda a realização deste diagnóstico confirmatório da infecção por *H. pylori*, nos trabalhos em que se constatou associação da infecção pela bactéria com a AF. Em 8 (72,73%) dos artigos observou-se que foram utilizados 2 ou mais tipos de testes para tal confirmação. Enquanto isso, em 3 (27,27%) dos trabalhos verificou-se a realização de apenas um tipo de teste, o que pode ser apontado como uma das possíveis limitações nesses estudos, assim como em outros. Deste modo, é reforçada a importância de se empregar diferentes metodologias para a confirmação diagnóstica de *H. pylori.*

Como se sabe, a AF afeta milhões de pessoas em todo o mundo e representa um importante problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento. Com relação aos fatores de risco relacionados aos indivíduos investigados que apresentaram associação entre esta anemia e a infecção pela referida bactéria, Hou *et al.* (2019) observaram que houve uma diminuição média nos valores de hemoglobina em pacientes idosos, sendo que naqueles com presença de comorbidades, suas taxas foram ainda mais baixas.

Segundo Queiroz *et al.* (2013), dentre os diversos fatores de risco responsáveis por tal problema, as diferenças socioeconômicas podem acarretar uma dieta deficiente – levando à uma baixa ingestão de ferro, na maior suscetibilidade à infecções por parasitas gastrointestinais, e a alta prevalência da infecção por *H. pylori.* Por sua vez, Sato *et al.* (2015) analisaram fatores que influenciam no estado de deficiência de ferro em pacientes infectados com *H. pylori*, causando diferentes tipos de manifestações (gastrite nodular - GN, pólipos gástricos hiperplásicos – PGH, úlcera duodenal e gástrica). Eles concluíram que a deficiência de ferro associada à presença de *H. pylori* nos pacientes com GN ou PGH pode estar relacionada a alguns fatores, como a hipocloridria – por conta da atrofia da mucosa gástrica que irá acarretar na má absorção de ferro, e os níveis elevados de hepcidina – devido à inflamação.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos a partir dos estudos incluídos no presente trabalho, os dados sugerem que existe uma associação entre a ADF e a infecção por *H. pylori*. Enquanto algumas das pesquisas realizadas conseguiram estabelecer esta relação de modo significativo, em outras tal associação não foi verificada, mediante algumas limitações metodológicas dos estudos. É importante que haja uma padronização nos protocolos de diagnóstico da anemia em questão, especialmente em relação à presença da infecção pela referida bactéria, uma vez que muitos pacientes com ADF inexplicável não são encaminhados para a confirmação diagnóstica da infecção. Além disso, também seria válida a realização de

pesquisas controladas, abordando de forma mais eficaz o efeito da terapia anti- *H. pylori* nos casos de ADF. Portanto, estudos adicionais são necessários para comprovar tal associação de maneira mais abrangente e fidedigna, analisando todas as variáveis e parâmetros envolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVARENGA, E. C.; *et al. Helicobacter pylori* infection and the severity of gastritis are not associated with iron deficiency in a group of Brazilian patients. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, v. 48, p. 1809, 2010.

ARAF, L. N.; *et al. Helicobacter pylori* and Iron-deficiency Anemia in Adolescents in Brazil. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, v. 51, p. 477, 2010.

BAGGETT, H. C.; *et al.* Endemic iron deficiency associated with *Helicobacter pylori* infection among school-aged children in Alaska. Pediatrics, v.117, p. 396, 2006.

BAZMAMOUN, H.; *et al.* Evaluation of Iron deficiency anemia and BMI in children suffering from *Helicobacter pylori* infection. Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology, v. 4, p. 167, 2014.

CAMASCHELLA, C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. Hematology American Society Hematology Education Program., v. 1, p. 8, 2015.

CARLINI, C. R. & BRAUN, L. R.; Ureases as multifunctional toxic proteins: A review. Journal Toxicon; v. 110, p. 90, 2016.

DARVISHI, M.; *et al.* Association between Iron Deficiency Anemia and *Helicobacter pylori* Infection among Children Under Six Years in Iran. Acta Medica Iranica, v. 53, p. 220, 2015.

DEMERDASH, D. M. E..; *et al. Helicobacter pylori* associated to unexplained or refractory iron deficiency anemia: na Egyptian single-center experience. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, v. 40, p. 219, 2018.

EUSEBI, L. H.; ZAGARI, R. M.; BAZZOLI, F.; Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. Helicobacter, v. 19, p. 1, 2014.

FERNANDES, F. C. Y.; BONATTO, R. G.; BONATTO, W. M.; Recurrence Rate of *Helicobacter pylori* In Patients With Peptic Ulcer Five Years Or More After Successful Eradication. Arquivos de Gastroenterologia, v. 53, p. 152, 2016.

HERSHKO C.; LANCULOVICH, M.; SOUROUJON M. A hematologist's view of unexplained iron deficiency anemia in males: impact of *Helicobacter pylori* eradication. Blood cells, molecules & diseases, v. 38, p. 45, 2007.

HERSHKO, C. & CAMASCHELLA, C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood, v. 123, p. 326, 2014.

HOU, B.; *et al.* Association of active *Helicobacter pylori* infection and anemia in elderly males. BMC Infectious diseases, v. 19, p. 1, 2019.

HUDAK, L.; *et al.* An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. Helicobacter, v. 22, p. 1, 2017.

JOHN, S.; *et al.* Unexplained iron deficiency anemia: does *Helicobacter pylori* have a role to play? Gastroenterology report, v. 6, p. 215, 2018.

MIERNYK, K.; *et al.* The effect of *Helicobacter pylori* infection on iron stores and iron deficiency in urban Alaska Native adults. Helicobacter, v. 18, p. 222, 2013.

MONZÓN, H.; *et al. Helicobacter pylori* infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. World Journal of Gastroenterology, v. 19, p. 4166, 2013.

MUHSEN, K. & COHEN, D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter, v. 13, p. 323, 2008.

MUHSEN, K.; *et al.* Is the association between *Helicobacter pylori* infection and anemia age dependent? Helicobacter, v. 15, p. 467, 2010.

NAHON, S.; *et al. Helicobacter pylori*-Associated Chronic Gastritis and Unexplained Iron Deficiency Anemia: a Reliable Association? Helicobacter, v. 8, p. 573, 2003.

QUEIROZ, D. M.; *et al.* Iron status and *Helicobacter pylori* infection in symptomatic children: an international multi-centered study. PloS One, v. 8, p. 1, 2013.

SATO, Y.; *et al.* The Relationship Between Iron Deficiency in Patients with *Helicobacter pylori*-infected nodular Gastritis and the Serum Prohepcidin Level. Helicobacter, v. 20, p. 11, 2015.

SHI, R.; *et al.* Prevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Chinese populations. Helicobacter, v. 13, p. 157, 2008.

SHIH, H. Y.; *et al. Helicobacter pylori* Infection and Anemia in Taiwanese Adults. Gastroenterology Research and Practice, v. 2013, p. 1, 2013.

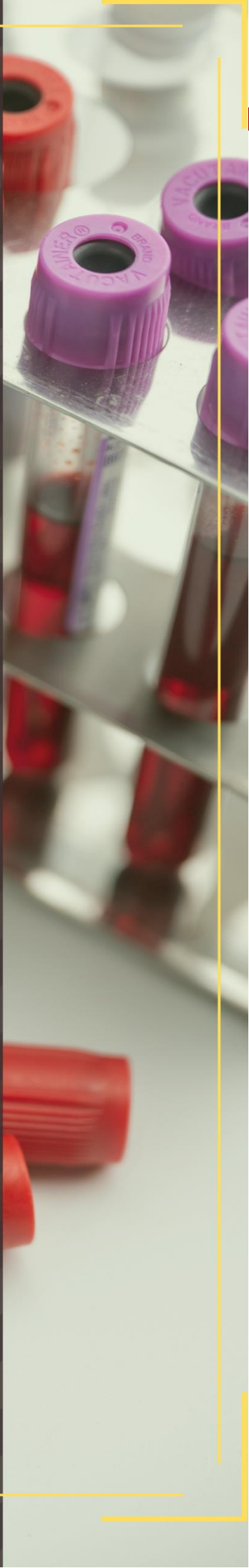
SILVA, P. A.; *et al.* Association between the occurence of iron-deficiency anemia with socioeconomic variables and school performance. Medicina (Ribeirão Preto, Online), v. 51, p. 271, 2018.

TAYE, B.; *et al.* Effect of early and current *Helicobacter pylori* infection on the risk of anaemia in 6.5-year-old Ethiopian children. BMC Infectious Diseases, v. 15, p. 1, 2015.

TSENG, D. S.; *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* Treatment on Unexplained Iron Deficiency Anemia. The Permanente Journal, v. 23, p. 195, 2019.

VENDT, N.; *et al.* Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in children. Acta Paediatrica, v. 100, p. 1239, 2011.

ZAHMATKESHAN, M.; *et al.* Association between *Helicobacter pylori* Infection and Iron Deficiency Anemia in School-aged Iranian Children. Indian pediatrics, v. 56, p. 387, 2019.



CAPÍTULO 07

ASSOCIAÇÃO ENTRE A ANEMIA FERROPRIVA E A INFECÇÃO POR HELICOBACTER PYLORI: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ANDERSON DE SOUSA BRITO[1]
MARIA ESTER OLIVEIRA SALES[2]
GIOVANI SALES DA COSTA[1]
ISA MARAYA PEREIRA MONTEIRO[1]
MYLLENA RAYANNE MENDES PEREIRA[1]
KLAYANE MILENE DE CASTRO CARVALHO[3]
VALENTINA RHÉMILY DE MELO VASCONCELOS[4]
BRUNA LETÍCIA LIMA CARVALHO[5]
ANTONIA LUZIA LIMA DO NASCIMENTO[6]
RENATA PEREIRA NOLÊTO[7]
ALYNE MONTEIRO MELO[8]
JULIANNA LIMA QUEIROZ[9]
JÉSSICA MARIA TELES SOUZA[10]
AYSLAN BATISTA BARROS[10]
THIAGO NOBRE GOMES[11]

[1]GRADUANDO(A) EM BIOMEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
[2]GRADUADA EM BIOMEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
[3]GRADUADA EM BIOMEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ, PARNAÍBA-PI.
[4]DISCENTE – ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA E EM DOCÊNCIA DO ENSINO SUPERIOR, INSTITUTO PROMINAS.
[5]DISCENTE – ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA E IMUNOLOGIA, FACULDADE ÚNICA.
[6]DISCENTE – MESTRADO EM BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, PORTO ALEGRE-RS.
[7]DISCENTE – MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
[8]DISCENTE – MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
[9]MESTRA EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ, PARNAÍBA-PI.
[10]DISCENTE – DOUTORADO EM BIOTECNOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA, PARNAÍBA-PI.
[11]DISCENTE – DOUTORADO EM PATOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, FORTALEZA-CE.

PALAVRAS-CHAVE: FEZES; KIT DIAGNÓSTICO;TÉCNICAS DE LABORATÓRIO CLÍNICO.

INTRODUÇÃO

A instalação de um parasito em meio ao intestino humano, levando ao consumo de tecidos, nutrientes, energia, define uma entero-parasitose, enfermidade que ainda constitui um recorrente problema de saúde pública (CARVALHO *et al.*, 2012). Sua incidência é notável nas populações mais carentes residentes em locais de péssimas condições sanitárias, embora já tenha se observado alta ocorrência deste agravo em áreas urbanas com acesso a excelentes condições de saneamento básico (SANTOS *et al.*, 2017).

Helmintos e protozoários são agentes etiológicos responsáveis pela ocorrência de infecções parasitárias. Dada a ocorrência de casos no mundo, exemplos de maior importância são os helmintos transmissíveis pelo solo (geo-helmintos), como *Ascaris lumbricoides*, Ancilostomídeos (compreendendo *Ancylostoma* spp e *Necator americanus)* e *Trichuris trichiura*, bem como os protozoários *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia* (GONÇALVES *et al.*, 2014). Geralmente o processo infeccioso provém da transmissão via oral-fecal, através da ingestão de água e alimentos contaminados, ou por contato direto da pele em solos que contenham as formas infectantes de cada patógeno. Desse modo, tais doenças são mais frequentes em crianças e em populações residentes nos países em desenvolvimento, principalmente nas regiões tropicais, dentre as quais o Brasil encontra-se inserido (MELO *et al.*, 2015).

O diagnóstico de enteroparasitoses no laboratório clínico de rotina exige combinações de métodos com diferentes fundamentos, a fim de diminuir resultados falsos negativos e aumentar a sensibilidade e a especificidade na detecção de diferentes morfologias de protozoários e helmintos (MENDES *et al.*, 2005; AZEVEDO *et al.*, 2017). Considerando que há uma diversidade de técnicas copro-parasitológicas empregadas, e que cada uma apresenta suas vantagens e limitações, torna-se desafiador encontrar uma única técnica que consiga agregar características como simplicidade, diminuição da quantidade de detritos fecais, rapidez e baixo custo na realização do exame parasitológico de fezes (EPF) (KATAGIRI & OLIVEIRA-SEQUEIRA, 2010).

Nos últimos anos, alguns estudos têm adotado a associação das técnicas coproparasitológicas tradicionais com a utilização de sistemas comerciais de diagnóstico parasitológico, como uma alternativa para proporcionar resultados mais precisos e exatos ao EPF (GARCIA; SIMÕES; ALVARENGA, 2006; KATAGIRI & OLIVEIRA-SEQUEIRA, 2010; SIQUEIRA *et al.*, 2011; SANT'ANNA; OLIVEIRA; MELO, 2013; SIQUEIRA *et al.*, 2015; INÁCIO *et al.*, 2016; NACIFE *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2019). Tais sistemas consistem em kits para atestar infecção parasitária, seguindo métodos já conhecidos e agora otimizados, objetivando principalmente diminuir o contato com as fezes, reduzir a quantidade de material empregado, bem como amenizar o desconforto por conta do odor proveniente das amostras (JESUS; MAGALHÃES; COELHO, 2010). Alguns exemplos desses dispositivos disponíveis no mercado e empregados no Brasil são o *TF-Test*® (do inglês *Three Fecal Test*), o *Coprotest*®, o *Paratest*®, e o *Parasitokit*®.

A avaliação da sensibilidade e da especificidade é o ponto chave que determina a eficiência de testes diagnósticos, sendo de

fundamental importância para repassar informações fidedignas sobre a saúde do paciente. Para isso, é necessário realizar uma comparação destes parâmetros laboratoriais entre os sistemas comerciais de diagnóstico parasitológico e os métodos padrão-ouro mais rotineiramente utilizados, conforme observado na maioria dos estudos que fizeram essa avaliação. Tal prática pode levar a estimativas tendenciosas para melhoria de resultados do EPF. No entanto, alguns estudos consideram modelos estatísticos para a avaliação dos testes, visto que consideram a suposição da ausência de um teste-padrão ouro, e acreditam que podem produzir informações mais confiáveis relacionados à precisão e à exatidão dos métodos de diagnóstico (GONÇALVES *et al.*, 2014).

Conhecer a forma como são utilizados os diferentes sistemas comerciais associados com as técnicas tradicionais já empregadas em laboratórios de análises clínicas é essencial para a realização do diagnóstico parasitológico no âmbito de saúde pública mundial. Diante desse contexto, o trabalho teve como objetivo apresentar informações contidas na literatura científica abordando o uso destes sistemas disponíveis no mercado e como os mesmos auxiliam no diagnóstico parasitológico em território brasileiro, destacando seus desempenhos tanto individualmente quanto na comparação com as práticas rotineiramente empregadas no EPF.

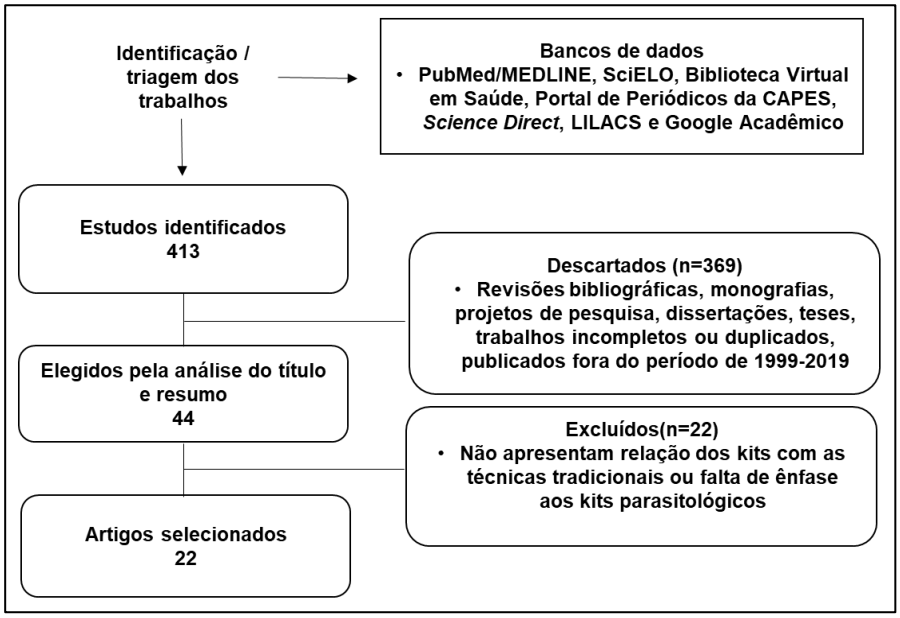
MÉTODO

Para a elaboração desta pesquisa, realizou-se um estudo retrospectivo, com revisão sistemática de literatura para a busca de trabalhos que relatassem de forma mais detalhada e específica sobre a utilidade de sistemas comerciais para realização do diagnóstico parasitológico no Brasil.

A busca por publicações para a composição deste estudo foi realizada através das seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE (pertencentes ao NCBI – *National Center for Biotechnology Information*), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), Biblioteca Virtual em Saúde, Portal de Periódicos da CAPES, *Science Direct* (pertencente à editora Elsevier), e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Ademais, a pesquisa também foi realizada no Google Acadêmico. Para a busca, foram utilizados como descritores a combinação dos termos "diagnóstico", "parasitologia", "*TF-Test*", "*Paratest*", "*TF-Test* Modificado", "*Coprotest*", "*Parasitokit*", "parasitas intestinais", "técnicas parasitológicas", "exame de fezes", "fezes" e "enteroparasitoses", tanto em português quanto nas suas respectivas versões em inglês.

Como critérios de inclusão, foram consideradas pesquisas originais nacionais e internacionais, publicadas no recorte temporal de 1999 a 2019, disponíveis na íntegra e redigidas nos idiomas português e inglês, que descrevessem de forma direta e com maior relevância sobre a temática proposta. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados trabalhos de conclusão de curso (monografias, dissertações e teses), revisões bibliográficas, projetos de pesquisa, bem como publicações duplicadas, não disponíveis totalmente na íntegra, e aquelas que não contemplassem as carências que nortearam a realização deste estudo (**Figura 7.1**).

Figura 7.1. Fluxograma de seleção dos estudos



Após a seleção das publicações, os dados foram inclusos em planilhas de estudo construídas para análise por estatística descritiva, utilizando o programa *Microsoft Office Excel 2010* (*Windows*®). Posteriormente foram elaboradas tabelas e gráfico, os quais serviram de base para apresentação dos resultados e elaboração da discussão à luz da literatura existente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados observados

Com base nos critérios propostos, inicialmente foram identificadas 413 publicações. Após leitura criteriosa e organização, foi observado que 22 atendiam aos critérios propostos para a pesquisa e assim, estas publicações constituíram a amostra final (**Figura 7.1**). Os dados foram extraídos com base no *design* e configuração do estudo.

Conforme os dados apresentados na **Tabela 7.1**, quanto ao recorte temporal observou-se que 16 (72,7%) foram realizados entre os anos de 2010 a 2019, enquanto que 6 (27,3%) foram realizados entre os anos de 1999 a 2009. Quanto à origem das pesquisas no Brasil, verificou-se que 18 (81,9%) destas foram desenvolvidas na região Sudeste (com sua maioria concentrada no Estado de São Paulo), 2 (9,1%) na região Norte, 1 (4,5%) na região Nordeste, e 1 (4,5%) na região Sul.

De acordo com os dados apresentados na **Tabela 7.1**, verifica-se que na maioria dos trabalhos (86,4%) houve a comparação entre os diferentes sistemas comerciais e as mais variadas técnicas tradicionais de diagnóstico parasitológico, enquanto somente em 3 estudos não houve esta análise, considerando que se tratava apenas de pesquisas de cunho epidemiológico. Quanto às técnicas convencionais, observou-se principalmente àquelas comumente voltadas à concentração das formas parasitárias baseada na sua diferen-

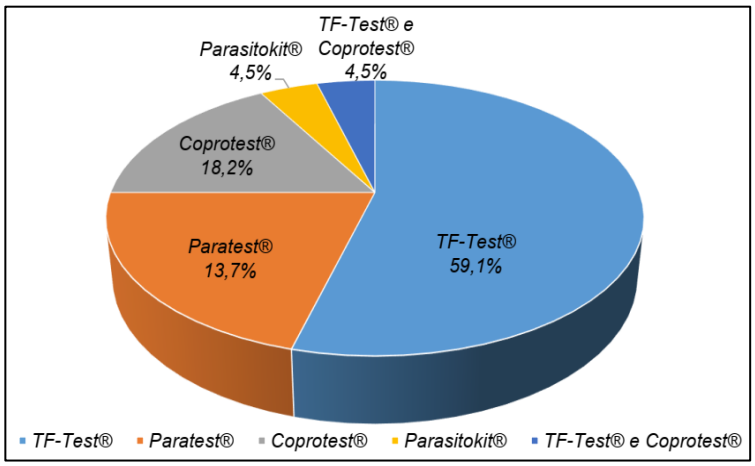
Tabela 7.1. Distribuição das bibliografias, segundo a localidade de realização dos estudos, os sistemas comerciais e as técnicas tradicionais empregadas para o diagnóstico parasitológico

Referência	Local de realização do estudo	Sistemas comerciais empregados	Técnicas tradicionais empregadas
ARAÚJO *et al.* (2003)	Rio de Janeiro	*Coprotest*®	Kato-Katz; Stoll & Hausheer; Ritchie modificado
ASSIS *et al.* (2013)	Minas Gerais	*TF-Test*®	Não foram adotadas
BRANDELLI *et al.* (2011)	Rio Grande do Sul	*Paratest*®	Hoffman, Pons e Janer
CARVALHO *et al.* (2012)	Rio de Janeiro	*TF-Test*®	Kato-Katz; Hoffman, Pons e Janer; Willis; Baermann-Moraes
CARVALHO *et al.* (2016)	São Paulo	*TF-Test*® convencional, *TF-Test*® modificado	Rugai, Matos e Brisola; Kato-Katz
COELHO *et al.* (2013)	São Paulo	*TF-Test*®, *TF-Test*® modificado	Exame direto; Faust *et al.*; Willis
ESCOBAR-PARDO *et al.* (2010)	Amazonas	*Paratest*®	Não foram adotadas
GARCIA; SIMÕES; ALVARENGA (2006)	São Paulo	*Coprotest*®	Exame direto modificado; Faust *et al.*; Hematoxilina férrica
GOMES *et al.* (2004)	São Paulo	*TF-Test*®, *Coprotest*®	Hoffman, Pons e Janer; Faust *et al.*; Rugai, Mattos e Brisola
GONÇALVES *et al.* (2014)	Amazonas	*Paratest*®	Hoffman, Pons e Janer
INÁCIO *et al.* (2016)	São Paulo	*TF-Test*®	CSN-Malaquita; PCR
KATAGIRI & OLIVEIRA-SEQUEIRA (2010)	São Paulo	*TF-Test*®	Ritchie; Faust *et al.*
LUMINA *et al.* (2006)	São Paulo	*TF-Test*®	Gordon & Whitlock (G&W) modificado
MANGINI *et al.* (1999)	São Paulo	*Coprotest*®	Hoffman, Pons e Janer; Rugai, Mattos e Brisola; Kato-Katz
MENDES *et al.* (2005)	São Paulo	*Coprotest*®	Kato-Katz
NACIFE *et al.* (2018)	São Paulo	*TF-Test*®	Kato-Katz
NOVAES & MARTINS (2015)	Espirito Santo	*TF-Test*® modificado	Kato-Katz; Hoffman, Pons e Janer; Willis
SANT'ANNA; OLIVEIRA; MELO (2013)	Sergipe	*Parasitokit*®	Hoffman, Pons e Janer
SANTOS *et al.* (2017)	São Paulo	*TF-Test*®	Não foram adotadas
SANTOS *et al.* (2019)	São Paulo	*TF-Test*® quantitativo	Kato-Katz
SIQUEIRA *et al.* (2011)	Minas Gerais	*TF-Test*®	Kato-Katz
SIQUEIRA *et al.* (2015)	Minas Gerais	*TF-Test*®	Kato-Katz; PCR-ELISA

ça de densidade, abrangendo: sedimentação espontânea (Método de Hoffman, Pons e Janer – HPJ, ou Lutz), sedimentação por centrifugação (Método de Ritchie), flutuação espontânea (Método de Willis), flutuação por centrifugação (Método de Faust *et al.*). Além destas, verificou-se também o uso de outras técnicas especiais, seja para o isolamento e cultura de larvas de nematoides (como os métodos de Baermann-Moraes, Rugai, Mattos e Brisola), bem como para demonstração e quantificação de ovos de *Schistosoma mansoni* (Método de Kato-Katz), dentre outras.

Conforme a **Tabela 7.1** e a **Figura 7.2**, ao se observar os sistemas comerciais empregados para o diagnóstico parasitológico, em 13 estudos (59,1%) foi utilizado o *TF-test*®, em 4 (18,2%) foi adotado o *Coprotest*®, em 3 (13,7%) empregou-se o o *Paratest*®, em 1 (4,5%) utilizou-se o *Parasitokit*®, e em 1 (4,5%) foram empregados conjuntamente os kits *TF-test*® e *Coprotest*®.

Figura 7.2. Distribuição quanto aos sistemas comerciais empregados para o diagnóstico parasitológico nos estudos



Com relação à distribuição dos parasitos identificados a partir da utilização dos kits comerciais e das técnicas convencionais de diagnóstico parasitológico (**Tabela 7.2**), observam-se diferentes espécies de protozoários e helmintos de interesse médico na parasitologia humana. Porém, é importante ressaltar que algumas destas espécies de parasitos são mais estudadas na área da parasitologia veterinária (de bovinos, caprinos, ovinos, canídeos etc), reforçando a importância da aplicabilidade dos sistemas comerciais de diagnóstico também para este campo da parasitologia.

Ainda com base nos dados da **Tabela 7.2**, podem-se constatar alguns trabalhos destacando que certas espécies parasitárias foram identificadas somente por meio dos sistemas comerciais, mas não pelas técnicas tradicionais, e vice-versa. Logo, isso demonstra que existem variações nas taxas de positividade, de sensibilidade, de especificidade, ou em outros parâmetros de qualidade analisados, quando se comparam os resultados entre os diferentes kits comerciais e as variadas técnicas convencionais de diagnóstico parasitológico.

Tabela 7.2. Distribuição das bibliografias, quanto às espécies de parasitos identificados a partir da utilização dos sistemas comerciais e das técnicas tradicionais de diagnóstico parasitológico

Referência	Espécies de parasitos identificados no estudo	Parasitos identificados apenas pelo sistema comercial	Parasitos identificados apenas pela técnica tradicional
ARAÚJO *et al.* (2003)	*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Schistosoma mansoni*	*T. trichiura*, *S. mansoni*	-
ASSIS *et al.* (2013)	-	*Entamoeba histolytica/dispar*, Ancilostomídeos, *Giardia duodenalis*, *S. mansoni*, *Hymenolepis nana*, *Strongyloides stercoralis*, *A. lumbricoides*, *T. trichiura*	-
BRANDELLI *et al.* (2011)	*Endolimax nana*, *Entamoeba coli*, *S. stercoralis*, *Taenia* spp, *T. trichiura*, *A. lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*	-	*S. stercoralis*, *T. trichiura*
CARVALHO *et al.* (2012)	*E. histolytica/dispar*, *E. coli*, *E. nana*, *G. duodenalis*, *S. mansoni*, *A. lumbricoides*, Ancilostomídeos, *S. stercoralis*	Não foi detalhado	Não foi detalhado
CARVALHO *et al.* (2016)	*Blastocystis hominis*, *E. coli*, *E. nana*, *Iodamoeba butschlii*, *G. duodenalis*, *E. histolytica/dispar*, *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, Ancilostomídeos, *S. stercoralis*, *S. mansoni*, *H. nana*, *E. vermicularis*, *Taenia* spp	Não foi detalhado	Não foi detalhado
COELHO *et al.* (2013)	*Isospora* spp, *Entamoeba* spp, *Giardia* spp, *Toxocara canis*, *Trichuris vulpis*, *Ancylostoma* spp, *Spirocerca lupi*	*Isospora* spp, *Entamoeba* spp, *Giardia* spp	-
ESCOBAR-PARDO *et al.* (2010)	-	*E. nana*, *G. duodenalis*, *H. nana*, Ancilostomídeos, *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*	-
GARCIA; SIMÕES; ALVARENGA (2006)	*G. duodenalis*, *E. coli*, *E. vermicularis*, *H. nana*, *T. trichiura*	-	-
GOMES *et al.* (2004)	*E. nana*, *E. coli*, *B. hominis*, *G. duodenalis*, *I. butschlii*, *E. hystolitica/dispar*, *Entamoeba hartmanni*, *Chilomastix mesnili*, Ancilostomídeos, *T. trichiura*, *S. stercoralis*, *S. mansoni*, *E. vermicularis*, *H. nana*	Não foi detalhado	Não foi detalhado

Continuação Tabela 7.2. Distribuição das bibliografias, quanto às espécies de parasitos identificados a partir da utilização dos sistemas comerciais e das técnicas tradicionais de diagnóstico parasitológico

Referência	**Espécies de parasitos identificados no estudo**	**Parasitos identificados apenas pelo sistema comercial**	**Parasitos identificados apenas pela técnica tradicional**
GONÇALVES *et al.* (2014)	*G. lamblia, E. histolytica/dispar, Blastocystis* spp, *A. lumbricoides*, Ancilostomídeos, *T. trichiura, Calodium hepaticum*	Não foi detalhado	Não foi detalhado
INÁCIO *et al.* (2016)	*Cryptosporidium* spp.	Não foi detalhado	Não foi detalhado
KATAGIRI & OLIVEIRA-SEQUEIRA (2010)	*Ancylostoma* spp, *Giardia* spp, *T. canis*, *T. vulpis*, *Isospora* spp, *Sarcocystis* spp	Não foi detalhado	Não foi detalhado
LUMINA *et al.* (2006)	Estrongilídeos, *Eimeria* spp, *Strongyloides* spp	Não foi detalhado	Não foi detalhado
MANGINI *et al.* (1999)	*A. lumbricoides, T. trichiura,* Ancilostomídeos *S. mansoni, S. stercoralis, E. nana, E. vermicularis, G. duodenalis, E. histolytica, E. coli, H. nana, I. bütschilii, Chilomastix mesnilii*	Não foi detalhado	Não foi detalhado
MENDES *et al.* (2005)	*Ancylostoma* spp, *T. trichiura, S. mansoni, A. lumbricoides*	Não foi detalhado	Não foi detalhado
NACIFE *et al.* (2018)	*S. mansoni*	Não foi detalhado	Não foi detalhado
NOVAES & MARTINS (2015)	*Ancylostoma* spp, *Toxocara* spp, *Strongyloides* spp	Não foi detalhado	Não foi detalhado
SANT'ANNA; OLIVEIRA; MELO (2013)	*A. lumbricoides*, Ancilostomídeos, *S. mansoni, T. trichiura, E. vermicularis*	Não foi detalhado	Não foi detalhado
SANTOS *et al.* (2017)	*Blastocystis* spp, *E. coli, E. nana, G. duodenalis, E. histolytica/dispar, I. bütschlii, A. lumbricoides, E. vermicularis, S. stercoralis, T. trichiura*	Não foi detalhado	Não foi detalhado
SANTOS *et al.* (2019)	*S. mansoni*	-	-
SIQUEIRA *et al.* (2011)	*S. mansoni, A. lumbricoides*, Ancilostomídeos, *E. vermicularis, T. trichiura, Taenia* spp, *H. nana*	Não foi detalhado	Não foi detalhado
SIQUEIRA *et al.* (2015)	*S. mansoni*	Não foi detalhado	Não foi detalhado

Discussão

Em laboratórios clínicos humanos e veterinários, distintas técnicas coprológicas são necessárias para realizar a identificação de parasitos de forma mais precisa, visto que não é possível identificar todos por meio de uma única (KATAGIRI & OLIVEIRA-SEQUEIRA, 2010). A utilização simultânea de técnicas com diferentes princípios objetiva aumentar a acurácia diagnóstica e, consequentemente, diminuir os resultados falsos negativos (SANT'ANNA; OLIVEIRA; MELO, 2013). Segundo os resultados deste trabalho, observa-se que kits comerciais e técnicas convencionais para o diagnóstico parasitológico apresentam um desempenho maior ou menor na investigação, dependendo de cada espécie parasitária (e de seus respectivos estágios evolutivos), levando em consideração suas vantagens e desvantagens que resultam em variadas taxas de positividade, sensibilidade e especificidade.

O sistema comercial *TF-Test*®, criado por um projeto desenvolvido pela empresa Immunoassay Indústria e Comércio S/A em colaboração com a Universidade Federal de Campinas (UNICAMP), é um kit que visa sanar o problema da baixa probabilidade de encontrar organismos, principalmente em casos de baixa carga parasitária. Conforme seu protocolo-padrão, são coletadas três amostras fecais em dias diferentes, as quais são processadas em conjunto no laboratório, utilizando um filtro de duas camadas a fim de obter um concentrado por meio de centrifugação rápida, resultando em um sedimento rico em formas parasitárias (GOMES *et al.*, 2004).

No estudo de Carvalho *et al.* (2012), o *TF-Test*® isoladamente apresentou taxa de positividade próxima à dos métodos padrão-ouro para detecção de *Entamoeba histolytica/dispar* e *Giardia duodenalis* (definidos no estudo como a combinação dos resultados de *TF-Test*®, HPJ e Willis), ao passo que HPJ e Willis isoladamente apresentaram baixas taxas de positividade para estas espécies quando comparados ao padrão-ouro para protozoários. Todavia, o *TF-Test*® isoladamente mostrou taxas de positividade significativamente menores quando comparado aos métodos padrão-ouro para diagnóstico de helmintos (definidos no estudo como a combinação dos resultados de *TF-Test*®, Kato-Katz, HPJ, Willis e Baermman-Moraes). O kit comercial ainda resultou em maior grau de positividade para *Ascaris lumbricoides e* Ancilostomídeos (2,5 vezes mais que o método de Willis). Porém, o HPJ ainda obteve melhor índice de positividade para *Strongyloides stercoralis* quando comparado ao *TF-Test*®.

Em concordância, Gomes *et al.* (2004) também apontaram índices estatísticos maiores do *TF-Test*® frente às demais técnicas laboratoriais, e até mesmo a outro sistema comercial (o *Coprotest*®), atestando uma sensibilidade significativamente maior. Além disso, os autores também descreveram que os demais métodos só se tornam tão sensíveis quanto o *TF-Test*® quando seus procedimentos são repetidos. Por sua vez, Assis *et al.* (2013) escolheram o referido kit para realizar um estudo epidemiológico em tribos indígenas no estado de Minas Gerais. Segundo os autores, o *TF-Test*® apresentou valores de sensibilidade semelhantes ao do método de Kato-Katz para detecção de ovos de helmintos, e ainda, uma maior sensibilidade quanto aos métodos de sedimentação na detecção de alguns cistos de protozoários.

Katagiri & Oliveira-Sequeira (2010) realizaram uma comparação entre os métodos de Faust *et al.*, de Ritchie e o *TF-Test*®. Verificou-se que o primeiro foi o mais sensível na identificação de *Ancylostoma* spp., porém, não diferiu significativamente na identificação de outros parasitos em relação às outras técnicas. O kit ainda apresentou maior sensibilidade que o método de Ritchie, e concordância diagnóstica acima de 62% com o método de Faust *et al.* O *TF-Test*® proporcionou a preparação de lâminas mais livres de detritos do que as técnicas tradicionais, mas exigiu maior tempo de preparo e atenção para identificação de ovos e cistos, visto que a morfologia dos mesmos sofreu alguns danos – provavelmente justificada pela etapa de coloração.

Em seu estudo, Lumina *et al.* (2006) descreveram que o *TF-Test*® apresentou sensibilidade superior para os parasitos *Eimeria* spp. e *Strongyloides* spp., quando comparada ao método de Gordon & Whitlock (G&W) modificado, mas em relação aos Estrongilídeos, a sensibilidade foi inferior. Os autores ainda indagam que essa técnica tradicional é realizada com amostras fecais refrigeradas, constituindo-se um fator limitante para laboratórios mais distantes, o que não ocorre com o uso do kit, que apresenta uma solução neutra de formalina a 10%, geralmente a mais empregada na conservação de amostras biológicas.

Por sua vez, Nacife *et al.* (2018) relataram que a associação entre o *TF-Test*® e o método de Kato-Katz aumentou a eficácia da investigação do *Schistosoma mansoni*, embora este último tenha sido mais sensível em comparação ao kit. Isso pode ter acontecido devido a utilização de uma amostra única no *TF-Test*® (sendo que o indicado no seu protocolo são 3 amostras em dias seguidos). Enfatiza-se ainda que o kit teve 11,5% de positividade em indivíduos que apresentaram resultados negativos para o Kato-Katz, demonstrando a importância da associação entre métodos de diagnóstico para uma melhor detecção de indivíduos infectados. Quando combinadas, as técnicas tiveram índice de positividade de 51,9%. Neste estudo, a combinação de um método quantitativo e qualitativo realizado com apenas uma coleta de amostra fecal foi eficaz, considerando a população indígena estudada como um grupo de alto risco para Esquistossomose.

Baseados em análises estatísticas dos resultados, Santos *et al.* (2019) verificaram taxas máximas de positividade, sensibilidade e eficiência diagnóstica do *TF-Test*® quantitativo, em comparação aos resultados do método de Kato-Katz, considerada o padrão-ouro para diagnóstico de *S. mansoni*. Em todas as fases do estudo, o primeiro mostrou ovos do parasito livres de impurezas fecais, com boa qualidade em sua morfometria, sem nenhuma destruição das estruturas internas. O novo kit parasitológico mostrou um alto coeficiente Kappa (100%), com intervalo de confiança de 95%, sendo considerado “quase perfeito”. Por outro lado, o Kato-Katz apresentou baixo coeficiente Kappa (42,10%), com o mesmo intervalo de confiança, sendo considerado de eficiência “moderada”.

Siqueira *et al.* (2011) observaram o uso conjunto do *TF-Test*® com o método de Kato-Katz para a obtenção de melhores resultados quantitativos no diagnóstico da Esquistossomose. Quando se comparou os resultados do kit com o método padrão-ouro, o *TF-Test*® revelou uma taxa de sensibilidade mais baixa (44,4% *versus* 59,7%), porém não houve uma

diferença estatisticamente significativa entre a positividade de casos encontrados. Ademais, o uso combinado de ambos os métodos parasitológicos mostrou-se promissor em áreas com taxa de prevalência baixa referente à transmissão, revelando ser 4,5 vezes mais frequente.

Em um estudo subsequente, Siqueira *et al.* (2015) utilizaram de forma associada as técnicas parasitológicas Kato-Katz e *TF-Test*®, e a técnica molecular de PCR-ELISA, para avaliar casos de cura da Esquistossomose. Os resultados revelaram que, do total de 201 pacientes avaliados, a taxa de positividade do Kato-Katz isoladamente foi de 28,9%, enquanto que a combinação das técnicas parasitológicas aumentou essa taxa para 35,8%, e no ensaio de PCR-ELISA essa taxa foi de 23,4% para o total das amostras. Eles destacam que a combinação de técnicas parasitológicas é menos cara, mas a técnica molecular é mais precisa. A avaliação da cura em situações de baixíssima carga parasitária pode exigir aumento do número de lâminas preparadas pelo Kato-Katz, ou ainda, um teste com sensibilidade superior ao PCR-ELISA.

Em sua pesquisa, Santos *et al.* (2017) não fizeram comparação entre o uso do *TF-Test*® com outras técnicas tradicionais de diagnóstico parasitológico. Contudo, os autores ressaltam que o kit foi muito eficaz na identificação de *Blastocystis* spp., mostrando boa qualidade de imagem nas lâminas com uma diferente coloração (verde claro) e vacúolo transparente, sendo que a estrutura deste parasito apresenta coloração marrom quando as amostras são processadas por técnicas parasitológicas convencionais.

Conforme observado nos resultados deste trabalho, o *TF-Test*® convencional sofreu algumas modificações em seu protocolo-padrão, parte delas para atender o setor de medicina veterinária, recebendo o nome de *TF-Test* modificado. Novaes & Martins (2015) relatam que a partir desta modificação não se observou detritos durante a leitura da lâmina, mas ela possui diferentes etapas que aumentam o gasto com materiais, visto que usa mais de uma solução –como sulfato de zinco (d=1,19 g/mL), solução clarificante (hipoclorito de sódio, hidróxido de sódio, cloreto de sódio e bicarbonato de sódio), solução conservadora (formalina neutra) e acetato de etila, que ainda requerem o uso de capela de exaustão. Quando se avaliou a sensibilidade do teste modificado para ovos de *Ancylostoma* spp., esta demonstrou-se baixa (40,32%), e sua especificidade foi de 97,43%, mostrando-se positiva para 26 amostras. Enquanto isso, o método de Willis apresentou positividade em 62 amostras, sendo sugerido como o padrão para identificação deste parasito.

Em outra pesquisa, Inácio *et al.* (2016) também modificaram o protocolo do *TF-Test*® e afirmaram que tal mudança se constituiu numa "nova técnica" que ajuda na investigação de parasitos em bovinos. Foi observada equivalência de resultados entra as técnicas de centrífugo-sedimentação seguida da coloração negativa de verde malaquita (denominada como "CSN-Malaquita") e de *Nested*-PCR, quando comparados aos do *TF-test* modificado, sendo que este último proporcionou a preparação de lâminas com maior número de parasitos, com mais nitidez e preservação das suas morfologias.

Por sua vez, Carvalho *et al.* (2016) analisaram o desempenho de uma modificação do *TF-Test*® para diagnóstico de enteroparasitoses humanas, empregando três novos

procedimentos ao protocolo original do kit, baseados nos seguintes princípios técnicos: centrifugação dos sedimentos, flutuação espontânea e sedimentação espontânea. Frente aos demais métodos (*TF-Test*® convencional, Rugai, Mattos e Brisola, e Kato-Katz), a versão modificada revelou um diagnóstico qualitativamente muito eficaz, com lâminas apresentando campos microscópicos com alta concentração parasitária e menor quantidade de detritos fecais. Além disso, o *TF-Test* modificado aumentou a sensibilidade em 15,26%, em comparação ao teste convencional.

Resultados similares e concordantes foram encontrados por Coelho *et al.* (2013), ao avaliarem o desempenho do *TF-Test* modificado para diagnóstico parasitológico em cães. Este apresentou maiores percentuais de positividade (62%), de sensibilidade (98,41%) e de eficácia (99,06%), quando comparado às demais técnicas (exame direto, Willis, Faust *et al.*, e *TF-Test*® convencional). Quando todas as técnicas foram comparadas estatisticamente pelo índice Kappa, o *TF-Test* modificado foi qualitativamente classificado como "quase perfeito", contrastando com a versão convencional classificada como substancial. De fato, a versão modificada encontrou espécies parasitárias as quais o *TF-Test*® convencional e o próprio exame direto detectaram, conforme exposto na **Tabela 7.2**.

O sistema comercial *Coprotest*®, pertencente à empresa NL Comércio exterior, é um kit que possui um dispositivo fechado visando à preservação das amostras de fezes por mais de 30 dias. O próprio paciente realiza o procedimento para obter o material fecal com o coletor disponibilizado, que por sua vez, terá seu volume padronizado para a amostra. O processamento da mesma é feito em acetato de etila, e sua concentração é obtida por meio de centrifugação (ARAÚJO *et al.*, 2003).

Em sua pesquisa, Araújo *et al.* (2003) realizaram uma padronização do *Coprotest*® aplicando valores de conversão, nomeando-o como *Coprotest* quantitativo, onde se verificou um melhor desempenho na detecção de ovos *de T. trichiura e S. mansoni*, em relação aos métodos de Stoll & Hausheer, Kato-Katz e Ritchie modificado. Ademais, os autores apontam o *Coprotest*® como uma alternativa viável para sanar o problema de investigação da prevalência da Esquistossomose em áreas de baixa transmissão, haja visto que o volume processado pelo referido kit é muito maior que o empregado no Kato-Katz (utilizado frequentemente neste tipo de estudo). Soma-se a isso também a capacidade do *Coprotest* quantitativo para diagnosticar infecções, através de formas parasitárias de difícil detecção por parte do Kato-Katz, como cistos e oocistos de protozoários, bem como larvas de helmintos.

Garcia, Simões e Alvarenga (2006) encontraram resultados promissores ao estudarem o *Coprotest*® em associação com outras técnicas de diagnóstico parasitológico (exame direto modificado, método de Faust *et al.*, e coloração com Hematoxilina Férrica). Os autores analisaram estatisticamente a reprodutibilidade dos testes em questão, conforme os valores de índice Kappa obtidos. O *Coprotest*® obteve uma reprodutibilidade classificada como "ótima" frente ao método de Faust *et al.*, bem como o exame direto frente ao kit. Por outro lado, a coloração com Hematoxilina Férrica obteve uma reprodutibilidade classificada como "boa" frente ao *Coprotest*®. Os autores ainda afirmaram que para se ter um diagnóstico fidedigno de *Giardia lamblia*, seria pertinente

utilizar duas técnicas classificadas como "ótimas".

Segundo o estudo realizado por Mangini *et al.* (1999), foi verificada equivalência na sensibilidade referente aos resultados entres as técnicas tradicionais de diagnóstico parasitológico (HPJ, Rugai, Mattos e Brisola, e Kato-Katz) e o *Coprotest*®. Este se mostrou prático e rápido, com economia de espaço físico, redução de material reutilizado e conservação das amostras de fezes, facilitando a pesquisa dos parasitos. Os autores realizaram análises com o kit em duas etapas: a primeira foi feita de acordo com as normas do fabricante; já a segunda foi feita com algumas modificações do protocolo-padrão – na forma de agitação, na rotação da centrifuga, no uso da sedimentação espontânea em uma etapa que o procedimento convencional preconiza a centrifugação, na coleta do sobrenadante através de pipeta (e não por decantação), e na leitura de 3 lâminas (ao invés de apenas uma). Tais modificações puderam aperfeiçoar a visualização microscópica dos protozoários, devido à redução dos resíduos nas superfícies das lâminas.

Em contrapartida, Mendes *et al.* (2005) mencionaram em sua pesquisa que o *Coprotest*® apresentou menores valores de sensibilidade e de especificidade quando comparados ao método de Kato-Katz, diante de infecções com baixa carga parasitária. Assim, os autores recomendaram não utilizar o referido kit comercial como único método de concentração, mas sim, aplicar técnicas com diferentes princípios, devido à variabilidade morfológica apresentada no decorrer dos ciclos biológicos dos diferentes parasitos, proporcionando mais certeza na identificação dos mesmos.

O sistema comercial *Paratest*® trata-se de um kit para sedimentação espontânea de fezes, em que o mesmo dispõe de um recipiente fechado com um filtro de 266µm. Neste dispositivo ocorre tanto a conservação da amostra de fezes, assim como também ocorre sua filtração e a obtenção do concentrado, simplificando assim todo o processo de sedimentação, o que proporciona ainda uma melhor biossegurança (GONÇALVES *et al.*, 2014).

Ao compararem o método de HPJ com o *Paratest*®, Brandelli *et al.* (2011) apontaram que o referido kit comercial falhou em detectar cistos e ovos de helmintos, bem como larvas de *S. stercolaris* (conforme exposto na **Tabela 7.2**) ao atestar resultados falso-negativos. Assim, o *Paratest*® demonstrou uma baixa sensibilidade (50%), bem como um alto valor preditivo negativo (95%) em comparação à técnica tradicional de sedimentação espontânea. Segundo os autores, é provável que o sistema de filtragem e a menor quantidade de amostra no kit em relação ao HPJ sejam responsáveis por tais resultados. Em contrapartida, Gonçalves *et al.* (2014) elucidaram em seu trabalho altas taxas de repetibilidade e de concordância do *Paratest*® com o HPJ, bem como baixa sensibilidade e alta especificidade para ambos os métodos parasitológicos.

O sistema comercial *Parasitokit*® é um kit em que cada unidade contém os seguintes componentes: sistema de filtragem, tubo cônico (11 ml), e bastões de vidro. Sua utilização ocorre de forma dinâmica, com diversas metodologias e fundamentos distintos, o que possibilita vantagens na confecção de lâminas e a organização do espaço necessário para a realização do exame parasitológico. O kit apresenta fácil manuseio, custo baixo e pequena demanda no espaço físico, sendo que ainda pode ter seus componentes reutilizados após

sua lavagem e secagem (SANT'ANNA; OLIVEIRA; MELO, 2013).

Ao se comparar o *Parasitokit*® com o método de HPJ, Sant'anna, Oliveira e Melo (2013) relataram em seu estudo que das 400 amostras analisadas, 256 foram negativas (64%) e 144 positivas (36%) para infecções parasitárias em ambas as técnicas, sendo que nas mesmas os componentes são reutilizáveis após lavagem e secagem apropriadas. Os autores destacaram que o referido kit comercial apresentou vantagens tanto na demanda de espaço na bancada de manipulação, quanto na bancada de leitura das lâminas, no custo dos materiais empregados na técnica tradicional de sedimentação espontânea (cerca de 42% a menos), na limpidez da lâmina para as análises, e no tempo de realização do exame parasitológico.

CONCLUSÃO

Em virtude dos fatos reportados, verifica-se que a identificação confiável dos distintos protozoários e helmintos de importância clínica (seja na parasitologia humana e/ou veterinária) a partir dos exames coproparasitológicos exige a combinação de mais de uma técnica de diagnóstico, com diferentes princípios. Desse modo, a utilização dos sistemas comerciais de forma associada às técnicas tradicionais de diagnóstico parasitológico é uma alternativa que demonstra eficácia potencial e outras vantagens práticas, principalmente para o desenvolvimento de métodos automatizados. Contudo, ressalta-se que ainda é necessária a realização de mais estudos visando à comparação de metodologias, para uma melhor análise de parâmetros de qualidade laboratorial (positividade, sensibilidade, especificidade, dentre outros), visto que a quantidade de pesquisas atualizadas sobre o desempenho dos kits comerciais ainda se mostra relativamente escassa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, A. J. U. S.; *et al. Coprotest*® quantitativo: quantificação de ovos de helmintos em amostras fecais utilizando-se sistema de diagnóstico comercial. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 39, p. 115, 2003.

ASSIS, E. M.; *et al.* Prevalência de parasitos intestinais na comunidade indígena Maxakali, Minas Gerais, Brasil, 2009. Cadernos de Saúde Pública, v. 29, p. 681, 2013.

AZEVEDO, E. P.; *et al.* Diagnóstico parasitológico em amostras fecais no laboratório de análises clínicas: comparação de técnicas e custo de implantação. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 49, p. 401, 2017.

BRANDELLI, C. L. C.;. *et al.* Comparison between spontaneous sedimentation method and Paratest® for the diagnosis of intestinal parasitic infections. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 105, p. 604, 2011.

CARVALHO, G. L. X.; *et al.* A comparative study of the TF-Test®, Kato-Katz, Hoffman-Pons-Janer, Willis and Baermann-Moraes coprologic methods for the detection of human parasitosis. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 107, p. 80, 2012.

CARVALHO, J. B.; *et al.* TF-test modified: new diagnostic tool for human enteroparasitosis. Journal Of Clinical Laboratory Analysis, v. 30, p. 293, 2016.

COELHO, W. M. D.; *et al.* A new laboratorial method for the diagnosis of gastrointestinal parasites in dogs. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 22, p. 1, 2013.

ESCOBAR-PARDO, M. L. *et al.* Prevalência de parasitoses intestinais em crianças do Parque Indígena do Xingu. Jornal de Pediatria, v. 86, p. 493, 2010.

GARCIA, J. G. D.; SIMÕES, M. J. S.; ALVARENGA, V. L. S. Avaliação de diferentes métodos no diagnóstico laboratorial de *Giardia lamblia*. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 27, p. 253, 2006.

GOMES, J. F.; *et al.* Evaluation of a novel kit (TF-Test) for the diagnosis of intestinal parasitic infections. Journal Of Clinical Laboratory Analysis, v. 18, p. 132, 2004.

GONÇALVES, A.; *et al.* Comparison of the performance of two spontaneous sedimentation techniques for the diagnosis of human intestinal parasites in the absence of a gold standard. Acta Tropica, v. 131, p. 63, 2014.

INÁCIO, S. V.; *et al.* Validation of a new technique to detect *Cryptosporidium* spp. oocysts in bovine feces. Preventive veterinary medicine, v. 134, p. 1, 2016.

JESUS, D. F. F.; MAGALHÃES, T. R.; COELHO, F. A. S. Comparação entre o kit comercial *Paratest*® e o método de centrífugo-sedimentação em formalina acetato de etila. Revista Saúde, v. 4, p. 35, 2010.

KATAGIRI, S. & OLIVEIRA-SEQUEIRA, T. C. G. Comparison of three concentration methods for the recovery of canine intestinal parasites from stool samples. Experimental parasitology, v. 126, p. 214, 2010.

LUMINA, G.; *et al.* Avaliação do kit" TF-Test" para o diagnóstico das infecções por parasitas gastrintestinais em ovinos. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, v. 43, p. 496, 2006.

MANGINI, A. C. S.; *et al.* Avaliação do kit Totaltest comparado com as técnicas de sedimentação espontânea, Rugai e Kato, no exame parasitológico de fezes. Revista Brasileira de Análises Clinicas, v. 31, p. 29, 1999.

MELO, A. R.; *et al.* Ocorrência de parasitos intestinais em laudos parasitológicos de fezes de um laboratório privado do municipio de Bacabal-MA. Enciclopédia Biosfera, v. 11, p. 3420, 2015.

MENDES, C. R.; *et al.* Estudo comparativo de técnicas parasitológicas: Kato-Katz e coprotest®. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 38, p. 178, 2005.

NACIFE, M. B. P. S. L.; *et al.* Prevalence of schistosomiasis mansoni in indigenous Maxakali villages, Minas Gerais, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical S. Paulo, v. 60, p. 1, 2018.

NOVAES, M. T. & MARTINS, I. V. F. Avaliação de diferentes técnicas parasitológicas no diagnóstico de helmintoses caninas. Brazilian Journal of Veterinary Medicine, v. 37, p. 71, 2015.

SANT'ANNA, L. M. L.; OLIVEIRA, F. J.; MELO, C. M. Estudo comparativo de técnicas parasitológicas baseada no princípio de sedimentação espontânea (Hoffman) e *Parasitokit*®. Scire Salutis, v. 3, p. 6, 2013.

SANTOS, B. M.; *et al.* A study of intestinal parasites in children of an urban region with excellent sanitary condition reveals high occurrence of *Blastocystis* spp. Revista de Patologia Tropical, v. 46, p. 321, 2017.

SANTOS, B. M.; *et al.* TF-Test Quantified: a new technique for diagnosis of *Schistosoma mansoni* eggs. Tropical Medicine & International Health, v. 24, p. 586, 2019.

SIQUEIRA, L. M. V.; *et al.* Evaluation of parasitological and molecular techniques for the diagnosis and assessment of cure of schistosomiasis mansoni in a low transmission area. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 110, p. 209, 2015.

SIQUEIRA, L. M. V.; *et al.* Evaluation of two coproscopic techniques for the diagnosis of schistosomiasis in a low-transmission area in the state of Minas Gerais, Brazil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 106, p. 844, 2011.



CAPÍTULO 08

ANFETAMINAS: LICITUDE À ILICITUDE

EDUARDA HADASSA PAIVA MATOZINHO1
ANA BEATRIZ SOUZA REIS3
MARCUS VINICIUS TAVARES FOGAÇA3
VINICIUS MORAIS DE SOUSA1
THAYANE FOGAÇA DE MEDEIROS1
TAMINY FARIA DE MEDEIROS4
ANA GABRYELLA COELHO CHAGAS1
EUGÊNIO PACELLI DIAS SIMÕES FILHO1
MARIANA AKEMY LOPES IUASSE1
ÁLVARO FERNANDES FERREIRA2
JULIANA REIS DE SOUSA ZACARIAS2
SUYARA VELOSO E LEMOS1
ANDERSON ALVES BRANDÃO1
AMANDA APARECIDA DE MORAIS COSTA1
SÉRGIO GABRIELL DE OLIVEIRA MOURA2

1ACADÊMICO DE MEDICINA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO ALFREDO NASSER (UNIFAN) - GO
2ACADÊMICO DO CURSO DE MEDICINA DA PONTÍFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS (PUC) - GO
3 ACADÊMICO DO CURSO DE MEDICINA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO DO PLANALTO CENTRAL APPARECIDO DOS SANTOS (UNICEPLAC) – DF
4ACADÊMICA DO CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE RIO VERDE, CÂMPUS FORMOSA (UNIRV) - GO

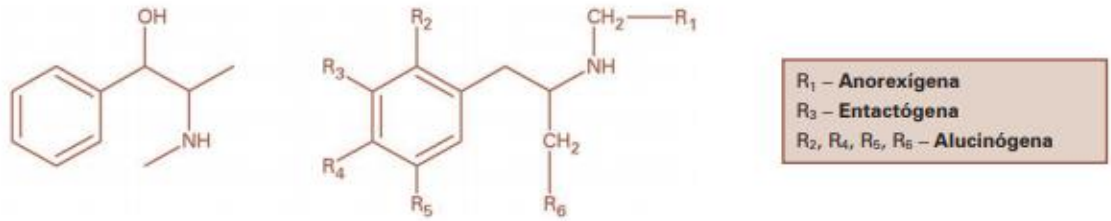
PALAVRAS-CHAVE: ANFETAMINAS; ABUSO;BENEFÍCIOS.

INTRODUÇÃO

As anfetaminas representam um grupo de substâncias naturais e sintéticas psicoestimulantes capazes de atuar no sistema nervoso central através do seu mimetismo molecular em relação aos neurotransmissores monoamínicos. Nesse contexto, as anfetaminas, metanfetamina e MDMA (metilenodioximetanfetamina) são mais comumente comercializadas (BELO, 2015). As ações dessa substância incluem a inibição do transportador de dopamina e norepinefrina, a inibição do transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT-2) e a inibição da atividade de monoamina oxidase que acabam provocando reações fisiológicas e psicológicas (FARAONE, 2018).

A **Figura 8.1** apresenta a estrutura química das anfetaminas e os radicais responsáveis pelos efeitos farmacológicos distintos das metanfetaminas.

Figura 8.1. Estrutura química das anfetaminas, mostrando os radicais que conferem os diferentes efeitos farmacológicos das metanfetaminas



Fonte: Diehl *et al.*, 2011

Felicidade, elevação do humor, redução dos pensamentos negativos e relaxamento estão dentro dos efeitos causados pelas anfetaminas, provocando a cobiça de algumas pessoas para seu uso recreativo, de forma que a partir disso temos o uso dessa substância como início de um problema social. Nesse contexto, mesmo que seu uso terapêutico esteja envolvido no tratamento de desordens do SNC como a narcolepsia e a Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção (PHDA) o uso não medicinal e recreativo das anfetaminas torna-se um problema devido ao alto grau de tolerância que essa molécula possui. Além disso, o alto nível de dependência em associação com a parada do uso continuado de anfetaminas com o desenvolvido sobretudo de depressão torna-se necessário a barragem legal para o uso dessa substância (BELO, 2015)

É válido ressaltar que dentre os usuários comuns de anfetamina, estão os estudantes que consomem essas substâncias para melhorar o desempenho cognitivo; os motoristas que utilizam com fins de manter o estado de alerta e vigília; os frequentadores de “raves” no intuito de aumentar a energia do organismo; e os jovens adolescentes obsessivos por sua forma física, já que estas substâncias apresentam efeito anorexígeno (supressor do apetite) (MARCON *et al.*, 2012). No Brasil, existem ações de controle e fiscalização do governo na tentativa de coibir o uso indevido e a venda ilegal dessa droga, já que devido as propriedades psicoestimulantes, as anfetaminas estão sendo desviadas para uso recreativo

(SOUSA, 2015). A **Tabela 8.1** apresenta algumas das substâncias anfetamínicas mais conhecidas e seu nome comercial.

Tabela 8.1. Tabela com exemplo de substâncias anfetamínicas mais conhecidas, seu nome comercial e nomes populares

Anfetamínico	Nome comercial	Nome popular
Anfepramona ou dietilpropiona	Hipofagin ®, Inibex ®	-
Dextroanfetamina	Glucoenergan ®, Reactivan ®	Bolinha , rebite
Fenfluramina	Isomeride ®, Minifage ®	-
Fenmetrazina	Preludin ®	-
Fenproporex	Desobesi ®	-
Metanfetaminas	Pervitin ® (metanfetamina)	*Meth, speed, cristal, ice, upper Esctasy*, pílula do amor, cápsula de vento, STP, bala
	Outras mentafetaminas	
Mazindol	Dasten ®, Fagolipo	-
Metilfenidato	Ritalina ®	-

Fonte: Adaptado de Diehl *et al.*, 2011

Ressalta-se que, de acordo com o relatório mundial de droga de 2019 elaborado pela UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime), 0,5% da população mundial na faixa etária entre 15 e 64 anos, ou seja, 27 milhões de pessoas fizeram uso de anfetamina no ano anterior a pesquisa. Além disso, a América do Sul se destaca com a presença de países que utilizam a droga de forma não terapêutica (WORLD DRUG REPORT, 2021). Na **Figura 8.2** é possível observar a quantidade de apreensões de anfetaminas em 2019, e seus respectivos tipos, comparadas ao ano de 2018, e o número global de usuários no ano de 2019.

Sendo assim, nota-se que discussões que abordam o problema de maneira simples, clara e explicativa possam colaborar para melhorar o entendimento da população sobre a relação do custo e benefício no uso de anfetaminas, favorecendo assim a adoção de medidas mais saudáveis para se atingir os efeitos esperados dos anfetamínicos e substâncias relacionadas (MARCON *et al.*, 2012). Afinal, o abuso do consumo destas drogas tem conduzido ao aparecimento de graves problemas de saúde, pois está comprovado que o uso crônico de anfetaminas provoca alucinações e disforia, e em casos mais graves psicoses e depressão, assim como problemas sociais (GALAMBA, 2017).

Portanto, o objetivo deste estudo foi discorrer a respeito das anfetaminas, conhecimento do seu mecanismo de ação, riscos e benefícios e destacar o seu impacto quando consumida de forma indiscriminada, abusiva e ilegalmente.

MÉTODO

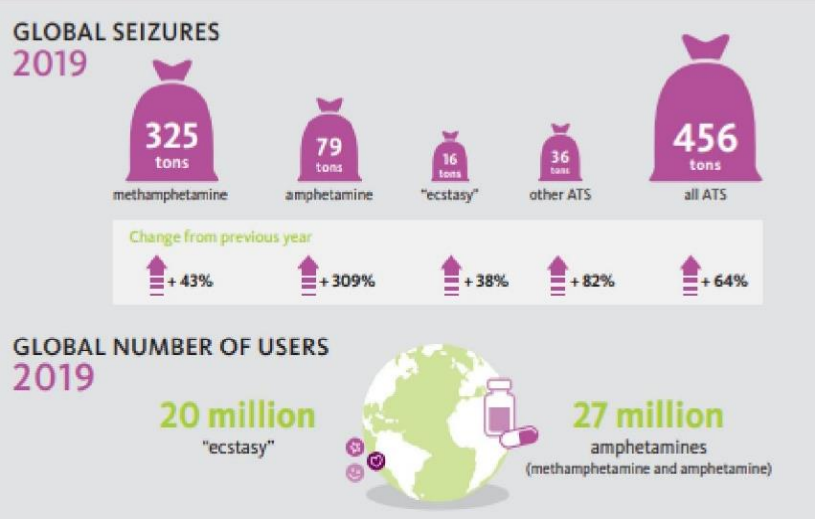
Trata-se de uma revisão narrativa da literatura que visa descrever o desenvolvimento de determinado assunto, sob o ponto de vista teórico através de materiais que já foram publicados sobre o tema da pesquisa, mediante análise e interpretação da literatura de forma ampla com foco na descrição e discussão do tema proposto.

Para a realização de uma revisão narrativa e necessária seguir uma sequência ordenada de passos a fim de se obter um estudo organizado, racional e eficiente. Deste modo o presente estudo tomou como ponto de partida a escolha

do tema, em seguir a definição de um problema relevante que mereça ser investigado e por fim a delimitação técnica, uma vez que é necessário delimitar a extensão e a compreensão da pesquisa de acordo com o foco do estudo.

A busca de dados para estudo e análise foi realizada com o seguinte descritor: anfetaminas, nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), da Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), National Institutes of health's Library of Medicine (PubMed) e da Scientific Eletronic Libray Online (SciELO) em julho de 2021. Em primeira fase, foram apenas incluídos trabalhos de investigação publicados nos últimos dez anos, tendo sido posteriormente alargada a pesquisa para artigos no período de vinte anos, nos idiomas português e inglês. Foram excluídos os artigos não disponibilizados na integra, os pagos e os que não atendiam ao enfoque da pesquisa. De um total de 30 artigos encontrados, ao final da pesquisa 10 artigos de fato foram incluídos na revisão. A **Figura 8.2** ilustra o número de apreensões de derivados anfetamínicos em 2019, comparado ao ano anterior. A figura mostra também o número global de usuários de ecstasy e anfetamínicos.

Figura 8.2. Imagem do número de apreensões de anfetaminas no ano de 2019 e sua comparação com o ano anterior e também do número global de usuários de ecstasy e anfetaminas



Fonte: United Nations publication, 2021.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Histórico

A busca pela felicidade é uma ação continuada e almejada naturalmente pelo ser humano juntamente a procura por prazer. Porém, o caminho, em sua maioria, é doloroso, estressante e aliado a problemas sociais como desemprego, violência, consumismo, miséria, competições interpessoais, entre outros. Esses motivos levam muitas pessoas à busca por algum tipo de fuga e soluções rápidas e fáceis para seus problemas resultado muitas vezes na entrada ao mundo das drogas (MUAKAD, 2013).

Um grande exemplo de drogas ilícitas sendo uma das mais consumidas em todo o mundo são

as anfetaminas. Estas, são drogas sintéticas (produzidas em laboratório) e surgiram há mais de 100 anos (BELO, 2015). A anfetamina foi produzida na Alemanha pela primeira vez, pelo químico Lazar Edeleanu em 1887 e por volta de 40 anos depois começou a ser utilizada na medicina para melhorar sintomas de fadiga e aumentar estado de alerta, principalmente durante a II Guerra Mundial além de alargas via aérea superior e inferior (em casos de asma, por exemplo) (MUAKAD, 2013).

Após alguns anos, estas drogas começaram a serem utilizadas no tratamento da depressão e na redução do apetite. Contudo, em seguida, foi descoberto o efeito de dependência causada pela anfetamina havendo assim, um controle e diminuição considerável do seu uso (UNIFESP, 2021).

Anfetaminas e os seus mecanismos cerebrais

Os estudos dos mecanismos de ação das anfetaminas no sistema nervoso sofreram grandes avanços com a utilização de novas tecnologias de neuroimagem, a Tomografia por emissão de prótons (PET, da sigla em inglês para *Positron Emission Tomography*) e a Ressonância Magnética de Imagem Funcional (fMRI, da sigla em inglês *para functional Magnetic Ressonance Imaging*) são dois grandes exemplos e permitem mapear de forma precisa a atividade neuronal sobre diversas ocasiões e estímulos (GUIMARÃES & MOREIRA, 2017).

A ação das anfetaminas está diretamente relacionada ao Sistema Serotoninérgico nos seres humanos, sendo que a Serotonina, uma monoamina neurotransmissora, atua em diversas áreas do cérebro humano sendo principalmente relacionada com a modulação do humor e as emoções. O uso das anfetaminas implica em um aumento do transporte de Serotonina principalmente nas regiões límbicas encefálicas. Em resposta a esse aumento, indivíduos sob o uso de anfetaminas comumente apresentam emoções intensificadas, sendo este um dos fatores que contribui para o quadro de adicção (GUIMARÃES & MOREIRA, 2017).

As anfetaminas possuem a característica de serem substâncias simpatomiméticas e possuem seu principal sítio de ação no Sistema Nervoso Central devido sua livre passagem pela barreira hematoencefálica. Visto isso, as anfetaminas atuam causando a liberação de dopamina, noradrenalina e inibindo a recaptação desses neurotransmissores nos terminais pré-sinápticos, resultando na hiper estimulação de regiões dopaminérgicas encefálicas como uma porção da área tegmentar ventral que se projeta para uma parte do córtex pré-frontal, gerando fortes estímulos na atenção e na concentração do indivíduo (MARCON *et al.*, 2012).

Incidência e prevalência do uso de anfetaminas entre estudantes de medicina e caminhoneiros

O uso de anfetaminas por diversas parcelas da sociedade vem crescendo drasticamente ao longo dos anos, sendo seu uso recreativo ou para aumento da vigília e capacidade cognitiva.

Primeiramente foram descritos os dados para o grupo de caminhoneiros, onde o uso de anfetaminas é bastante comum para reduzir o sono e diminuir o cansaço em trajetos de longa distância. De acordo com Nascimento *et al.* (2007), foram abordados 91 caminhoneiros que realizam trajetos longos, dentro de um posto de gasolina em Minas Gerais, onde a coleta de

dados foi realizada por meio de um questionário anônimo. Os resultados obtidos verificaram que cerca de 71% dos caminhoneiros trafegavam no período noturno (19-23h) ou na madrugada (0-6h) e por volta de 69% tinham carga de trabalho superior a 9 horas por dia. Diante das condições do turno de trabalho e da alta carga horária, foi concluído que 66% dos motoristas realizam o uso de anfetaminas, tendo a maior parte usando diariamente ou de 2 a 3 vezes na semana e relatando um fácil acesso a compra, onde 54% adquirem nos postos de gasolina e 38% adquirem em farmácias.

Em um estudo mais recente, de acordo com Santos *et al.* (2017), foi abordado o perfil de 161 caminhoneiros nas proximidades de Anápolis-GO para avaliar o então uso de anfetaminas. Foi evidenciado que a maioria dos motoristas são do sexo masculino (99,4%) e que 32,9% utilizaram anfetaminas nos últimos três meses. Corroborando com Nascimento *et al.* (2007), foi afirmado que o acesso aos estimulantes não é difícil, onde a grande maioria é comprada nos postos de combustível (31,5%) e farmácias (8,6%).

O uso de anfetaminas também se tornou recorrente dentre os estudantes de medicina, devido às grandes cargas horárias e o pouco tempo de sono. Em um estudo realizado por Andrade *et al.* (2020), foram entrevistados 281 estudantes do curso de medicina em Sergipe, onde 13% relataram já ter consumido anfetamina em algum momento da vida, e que 51,5% destes fizeram uso nos últimos 3 meses. De acordo com o sexo, foi verificado uma pequena predominância do sexo masculino (57,6%), e os principais motivos para o consumo de anfetaminas é variado, tendo como o mais prevalente, a necessidade de melhora do desempenho acadêmico (72,7%), seguido da dificuldade de socialização (21,2%) e por diversão (6,1).

A análise de Morgan *et al.* (2017), traz um estudo com amostra de 200 estudantes do curso de medicina de uma universidade do Extremo Sul do Brasil, onde realizaram um estudo mais abrangente, tendo como base o consumo de cafeína, metilfenidato (Ritalina®), modafinil, piracetam, bebidas energéticas, anfetaminas e MDMA. Como já abordado por Andrade *et al.* (2020), um dos principais motivos alegados para o uso foi melhorar raciocínio, atenção e memória. É importante ressaltar que a prevalência do uso de metilfenidato (Ritalina®), um dos psicoestimulantes mais conhecidos atualmente, foi de 20% em algum momento da vida e de 5,5% durante a realização da pesquisa. Além disso, em todos os estudos foi evidenciado que a grande maioria dos estudantes começaram o uso desses estimulantes após o ingresso na faculdade.

Uso de anfetaminas no Brasil e outros países

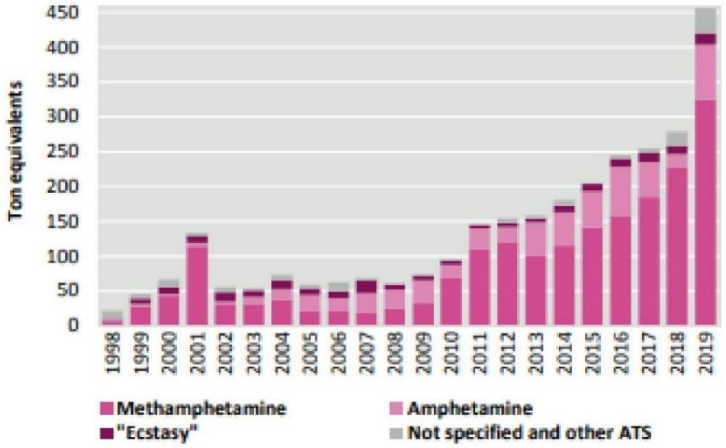
Segundo o Relatório Mundial sobre Drogas 2021, divulgado pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), a fabricação de estimulantes do tipo anfetaminas continua a ser dominada por metanfetaminas em nível global. No período de 2015-2019, cerca de 24.000 laboratórios clandestinos usados na fabricação de anfetaminas foram detectados em todo o mundo (45 países), sendo que mais de 95% deles estavam fabricando metanfetaminas; 2%, anfetaminas; 1%, ecstasy; e o restante outros estimulantes.

Esses dados mostram um aumento crescente das apreensões globais dessa classe de drogas da ordem de 64% no ano de 2019, em relação a 2018, tendo as anfetaminas um

crescimento de 309% de apreensões, seguidos pelas metanfetaminas, com 43% e o ecstasy 38%. A **Figura 8.3** apresenta as quantidades globais de estimulantes anfetamínicos que foram apreendidos globalmente entre os anos 1998 a 2019.

Apesar das flutuações anuais, as quantidades de anfetaminas apreendidas aumentaram significativamente em nível global nas últimas duas décadas, atingindo um recorde de 79 toneladas em 2019. Os declínios relatados em 2017 e 2018 foram em grande parte artefatos estatísticos, refletindo o fato de que nenhum dado de apreensão de anfetaminas foi relatado nesses dois anos por uma série de países que anteriormente haviam contribuído significativamente para o total global. O qualitativo de informações sobre tendências de tráfico com base em relatórios de Estados-Membros (em média 20 países por ano no período 2010-2019) também sugere um aumento no tráfico de anfetaminas na última década (WORD DRUG REPORT, 2021).

Figura 8.3. Quantidades globais de estimuladores do tipo anfetamina apreendidos globalmente (1998- 2019)



Fonte: United Nations publication 2021

No ano de 2019, Mellis (2020) observou que o metilfenidato e a lisdexanfetamina dois medicamentos derivados da anfetamina e indicados para o tratamento do déficit de atenção bateram recorde de vendas no Brasil e as vendas destes dois psicoestimulantes somaram 2,85 milhões de caixas em 2019, sendo 20,9% maior em relação a 2018. Esses números refletem as vendas legais nos estabelecimentos farmacêuticos, regulados pela Lei nº 5.991, de 13 de dezembro de 1973, que prevê em seu Art. 6º que a dispensação de medicamentos é privativa de farmácia; drogaria; posto de medicamento e unidade volante; dispensário de medicamento (BRASIL, 1973).

Assim, provavelmente, o uso desses dois medicamentos é bem maior se contabilizássemos as vendas no mercado paralelo. Esse aumento ocorre devido a uma busca maior por esse tipo de estimulantes por universitários e pessoas que prestam concurso público, buscando uma potencialização nas horas de estudo através do aumento da concentração e da diminuição do sono (MELLIS, 2020).

A Resolução - RDC nº 52, de 6 de outubro de 2011, da ANVISA, proibia o uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol; e impunha medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que continham a substância sibutramina.

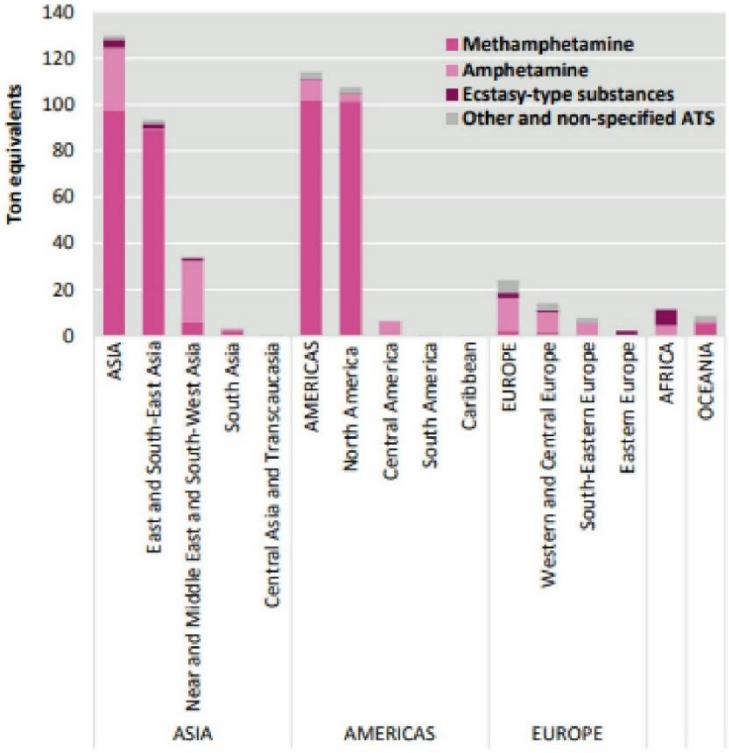
Com essa RDC a ANVISA buscou frear o consumo exagerado de anfetaminas com finalidade emagrecedora Brasil pois figurávamos como o maior consumidor mundial per capita dessas anfetaminas, atingindo 9,1 doses diárias/1000 habitantes no período de 2002 a 2004 (ANVISA, 2013).

Apesar dos esforços dessa agência regulatória, a Lei n° 13.454, de 2017, suspendeu resolução da ANVISA de 2011 e autorizou a produção, a comercialização e o consumo, sob prescrição médica no modelo B2, dos anorexígenos anfepramona, femproporex e mazindol (BRASIL, 2017).

No entanto, tais medicamentos à base dessas substâncias precisam de regulamentação da ANVISA para ser liberada sua comercialização e as três principais substâncias emagrecedoras autorizadas são a sibutramina, a liraglutida e o orlistat. A **Figura 8.4** apresenta as quantidades médias de derivados anfetamínicos apreendidos ao redor do mundo, classificados por região e sub-região (BRASIL, 2017).

Tramita no Senado Federal o Projeto de Lei nº 63, de 2010 que objetiva alterar a Lei nº 5.991, de 13 de dezembro de 1973, para proibir a produção, a importação, a comercialização e a prescrição de anfetaminas no País (BRASIL, 2010).

Figura 8.4. Imagem das quantidades médias de tipos de anfetaminas apreendidas, por região e subregião, entre os anos de 2015-2019



Fonte: United Nations publication 2021

Licitude e benefícios

A anfetamina foi utilizada ao longo dos anos para diversas finalidades como alívio de fadiga, dilatação de brônquios e cavidades nasais, estímulo do sistema nervoso central, tratamento de obesidade, déficit de atenção e hiperatividade, narcolepsia entre outros. O

aumento desregrado do uso das anfetaminas foi identificado em meados de 1960, quando essas drogas apesar de lícitas eram obtidas por meios ilegais. Esse consumo exacerbado gerou uma epidemia anfetamínica, a qual culminou na categorização das anfetaminas como drogas psicotrópicas, tornando seu uso ilegal sem um acompanhamento médico. Diante disso, atualmente, as anfetaminas são proibidas, de forma geral, em vários países, incluindo no Brasil (MARCON *et al.*, 2012).

A **Tabela 8.2**, adaptada do documento das Nações Unidas sobre drogas, aponta a distribuição mundial, por continentes, dos laboratórios de metanfetaminas detectados entre os anos 2015 e 2019. As Américas se destacam como primeiro lugar absoluto, indicando uma realidade que ainda está longe de ser alterada.

Tabela 8.2. Estatística de distribuição de laboratórios de metanfetaminas detectados nas regiões mundiais entre os anos de 2015 a 2019

Regiões	**Distribuição de laboratórios de metanfetamina detectados (2015-2019)**
África	0,1%
Oceania	3,6%
Ásia	5,6%
Europa	6,2%
Américas	84,5%

Fonte: Adaptado de United Nations publication, 2021.

As anfetaminas podem ser encontradas e consumidas de diversas formas, como em cápsulas e comprimidos ingeridos via oral, diluídas em água destilada e utilizadas via intravenosa e até mesmo em pó, podendo ser inalado ou misturado em bebidas. De forma geral essas drogas são colocadas em 3 categorias: dextroanfetamina, metanfetamina e anfetaminas propriamente ditas. Assim, podemos elencar vários produtos conhecidos como: benzedrine e Bifetamina (anfetaminas). puras), methedrine e desoxyn (metanfetaminas puras), dexedrine (sulfato de dextroanfetamina), dexamyl (dextroanfetamina e amobarbital que combinados dando efeito sedativo) desbutal e obedrin (combinações de metanfetamina e pentobarbital) e amphaplex (combinação das 3 categorias). Não obstante temos também o preludin, colocada no grupo, que apesar de não ser uma anfetamina causa os mesmos efeitos (MUAKAD, 2013).

O metilfenidato (estimulante de receptores alfa e beta-adrenérgicos ou da liberação de dopamina e noradrenalina dos terminais sinápticos), que possui estrutura semelhante a anfetamina, é comercializado com controle médico e possui eficácia comprovada na melhora dos sintomas dos pacientes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), quando associados a psicoterapia, e pacientes com narcolepsia podendo ser associado com antidepressivos tricíclicos. Já na tentativa do combate à obesidade, as anfetaminas foram escolhidas por produz diminuição do apetite, um efeito de grande importância ao se pensar na perda de peso. Porém, foi visto uso indiscriminado de alguns medicamentos como femproporex, anfepramona, mazindol e fenfluramina, como indica o trabalho de Nappo (1996), o que trouxeram malefícios como anorexia e até morte (MARCON *et al.*, 2012).

Os malefícios, portanto, superam os benefícios quando falamos as anfetaminas em seu uso exacerbado e sem monitoramento médico. Reações de agitação, insônia, falta de

apetite e dependência são comuns. (MARCON *et al.*, 2012).

Ilicitude e malefícios

Quando as anfetaminas são usadas de forma repetitiva, durante alguns dias, os usuários em busca de permanecer com o estado eufórico desenvolvem o estado de "psicose por anfetamina". Lembrando que a palavra "psicose" se traduz como uma síndrome neurológica, em que algumas partes do cérebro não funcionam normalmente, geralmente associada à ação de um neurotransmissor nessas áreas (RANG *et al.*, 2011).

Após seu uso prolongado e estado de psicose, uso é suspenso, o que acarreta, geralmente, sintomas como letargia, depressão, ansiedade (inclusive o comportamento suicida) e fome insaciável. Esses sintomas tardios são resultado da depleção de reservas normais de dopamina e norepinefrina, sendo esses os neurotransmissores que produzem a sensação de euforia (RANG *et al.*, 2011).

A tolerância desenvolve-se de forma rápida para que se alcance o estado eufórico, tendo como sintomas a paranoia e comportamento agressivo, mas de forma mais lenta para efeitos como estimulação motora, comportamento estereotipado e ação simpática periférica. Não foi comprovado que levam a uma síndrome de abstinência física (RANG *et al.*, 2011).

Logo, a dependência a anfetamina é consequência do efeito posterior desagradável que esse fármaco produz (depressão, ansiedade) e da insistente lembrança da euforia, levando ao desejo de repetir a dose. Por haver tolerância rápida, é comum que a dose seja aumentada para alcançar o mesmo estado obtido antes, o que leva a um estado de depleção tão forte que leva o indivíduo a tomas várias doses durante o dia, ficando intoxicado pela droga de forma contínua (RANG *et al.*, 2011).

As drogas ilícitas, provenientes das anfetaminas, são: cocaína, LSD e o ECSTASY ou MDMA (RANG *et al.*, 2011).

Cocaína

É uma substância encontrada em folhas de um arbusto da América do Sul, a coca (*Erythroxylon coca*). Eram muito utilizadas pelos nativos americanos, para redução da fadiga durante o trabalho em áreas com elevadas altitudes (RANG *et al.*, 2011). A produção de cocaína dobrou entre os anos de 2014 e 2019 (**Figura 8.5**).

Pode ser consumida na forma de pó – cloridrato de cocaína- podendo ser ou aspirado ou diluído em outras substâncias em estado líquido, pode ser injetado de forma intravenosa, ou sob a forma de uma base, a qual é fumada, sendo denominada de crack. A pasta de coca, é uma outra forma de consumo, cujo produto é menos purificado e é chamado de "merla" (RANG *et al.*, 2011).

Efeitos farmacológicos e mecanismo de ação no SNC

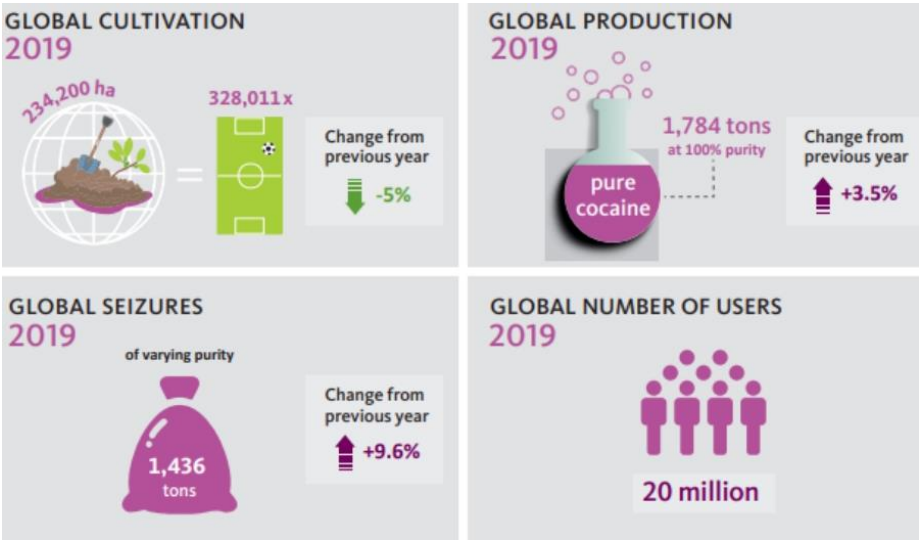
A cocaína liga-se e inibe os transportadores responsáveis pela captura da dopamina, norepinefrina e ainda sobre a serotonina, potencializando efeitos periféricos do sistema simpático e acentuando os efeitos estimulantes do sistema psicomotor (RANG *et al.*, 2011).

Efeitos decorrentes do uso em seres humanos:

- Euforia
- Loquacidade

- Aumento da atividade motora
- Ampliação do prazer
- Insônia
- Falta de apetite
- Perda da sensação de cansaço

Figura 8.5. Imagem das quantidades globais de cultivo, produção, apreensão e usuários de cocaína no ano de 2019



Fonte: World Drug Report, 2021

Com efeito semelhante aos das anfetaminas, contudo com uma tendência menor a produzir os delírios, alucinações e paranoia. Em dosagens excessivas, observa-se tremores, convulsões, depressão respiratória e vasomotora, irritabilidade e agressividade. Devido a excitação do sistema simpático periférico observa-se taquicardia, vasoconstrição, aumento da pressão arterial e como consequência desses sintomas também há um aumento da temperatura corporal (RANG *et al.*, 2011).

Dependência

Sem dúvidas, devido a uma tolerância que se desenvolve rapidamente, a cocaína leva a uma forte dependência psicológica. Não produzem, como as anfetaminas, uma síndrome de abstinência nítida, contudo podem ocorrer depressão, disforia, fadiga após o efeito estimulante da droga (RANG *et al.*, 2011).

O tratamento é difícil, principalmente, se o uso ter sido prolongado, causando uma piora do quadro clínico, por comprometer seriamente o sistema cardiovascular, sendo que o dano progressivo ao miocárdio pode levar a um quadro de insuficiência cardíaca, inclusive na ausência de histórico de efeitos cardíacos agudos (RANG *et al.*, 2011).

Quando usada na gravidez, a cocaína compromete de forma séria o desenvolvimento intrauterino do cérebro, diminuindo significativamente o tamanho do cérebro, aumentando também as malformações neurológicas e de extremidades. Devido a esse efeito adverso, há uma alta incidência de lesões cerebrais isquêmicas e hemorrágicas e até de morte súbita infantil em bebês expostos à cocaína (RANG *et al.*, 2011).

A dependência a essa droga leva a deterioração da vida social e da qualidade de vida do usuário, sendo esse um dos principais efeitos adversos psicológicos dessa droga ilícita (RANG *et al.*, 2011).

LSD

A dietilamida do ácido lisérgico (LSD) é derivada de um fungo *Claviceps purpurea*, sendo um psicomimético potente, com capacidade de produzir efeitos fortes em doses inferiores a 1µg/kg. Foi sintetizada por Hoffman, que experimentou a droga e descobriu os seus efeitos alucinógenos potentes, excluindo possibilidades de uso clínico, mesmo que existam poucos efeitos fisiológicos (NISHIMURA, 2007).

Efeitos farmacológicos e mecanismo de ação no SNC

Alucinógenos possuem efeito, principalmente, sobre a função mental, alterando a percepção, causando distorção de imagens e sons. Os efeitos alucinógenos do LSD destacam-se por provocar visões coloridas cheias de movimento, despersonalização, alucinações visuais, auditivas, táteis e até mesmo olfativas (NISHIMURA, 2007).

Apesar de não causarem danos a funções cardiovasculares, renais e hepáticas pela baixa ou nenhuma afinidade aos receptores desses órgãos, causam estados alterados de consciência em doses não tóxicas. Sendo que acarreta aos usuários um estado ilógico e desconectado, mas com discernimento de que esses efeitos são causados pela substância e essas sensações causadas levaram místicos a acreditarem que poderiam alcançar a elevação espiritual por meio de uso dessa substância e a denominarem as experiências de "viagem" (NISHIMURA, 2007).

O LSD atua sobre vários receptores 5-HT e que seus efeitos sejam resultado de ações agonistas no receptor 5-HT_{2a}, inibindo as descargas de neurônios contendo 5-HT nos núcleos da rafe atuando como um agonista nos autoreceptores inibitórios desses neurônios. Ainda não é claro a importância dessa resposta para os efeitos psicomiméticos gerados (RANG *et al.*, 2011).

Os principais efeitos são subjetivos, pois em indivíduos ansiosos podem causar "viagens ruins", causando experiências que assumem qualidade ameaçadora podendo ser acompanhadas de delírios paranoicos, sentimento de perda de controle, distorção da imagem do corpo, reações agudas de pânico, medo da loucura e da morte, desespero e tendência suicida (NISHIMURA, 2007).

Dependência

Não há evidências científicas que comprovem a dependência causada por alucinógenos, contudo há um conjunto de sintomas causados pela substância LSD, como as alterações de humor, euforia, desconcentração, vontade de rir, sendo características que predominam no uso de doses baixas, sendo um importante fator para dependência psicológica em indivíduos que se sentem deprimidos sem o uso da substância química (NISHIMURA, 2007).

O LSD pode levar a tolerância aguda ou taquifilaxia (tolerância farmacodinâmica que se desenvolve rapidamente, após pouco tempo de exposição), porém como seu uso repetitivo não é muito comum, é um evento raro. Essa

tolerância é causada pela dessensibilização dos receptores 5-HT_{2a}, que pode levar a uma perda completa de sensibilidade no quarto dia de uso (NISHIMURA, 2007).

Não ocorre síndrome de abstinência, acreditando-se que deva a tolerância rapidamente adquirida após o uso do LSD (NISHIMURA, 2007).

ECSTASY (MDMA)

A 3,4-metilenodioximetafentamina (MDMA), passou a ser consumida como droga de abuso no final da década de 70, nos Estados Unidos. É conhecida como "droga de festa" devido a euforia, perda de inibições e onda de energia produzidas. É usualmente vendida sob a forma de comprimidos, tratando-se de uma droga produzida clandestinamente, com grau e dose de pureza variáveis (CARVALHO, 2007).

Efeitos farmacológicos e mecanismo de ação no SNC

Trata-se de uma droga estimulante com efeitos alucinógenos leves. Geralmente, sua administração ocorre pela via oral (comprimidos), sendo bem absorvida a nível gastrointestinal, com picos de concentração plasmática 1 a 3 horas após sua ingestão. Possui uma baixa porcentagem de ligação a proteínas plasmáticas, distribuindo-se largamente pelos tecidos (CARVALHO, 2007).

É um composto simpaticomimético de ação indireta, inibindo os transportadores de monoaminas (aumentando o tempo desses na fenda sináptica ao impedir sua degradação enzimática), principalmente do transportador de 5-HT, também o libera o que resulta em um aumento desse 5-HT em algumas regiões do cérebro, seguido por sua depleção. Por ocorrer a liberação de neurotransmissores simpáticos, preferencialmente a serotonina, há um estado de estimulação simpática cuja intensidade e duração são proporcionais a dose e via de administração (CARVALHO, 2007).

Seus efeitos estimulantes centrais são menos potentes que as das anfetaminas. São observados principalmente:

- Aumento do estado de vigília e alerta
- Euforia
- Sensação de bem-estar
- Aumento da capacidade de introspecção
- Sentimento de confiança e empatia
- Hiperatividade motora
- Hipertermia
- Anorexia
- Bruxismo
- Sede
- Diminuição da capacidade visual e auditiva
- Efeitos alucinógenos em doses elevadas

Os efeitos tardios do ecstasy persistem por alguns dias englobando depressão, ansiedade, irritabilidade e aumento da agressividade. Possui também efeitos deletérios de longo prazo sobre a memória e na função cognitiva em usuários assíduos (CARVALHO, 2007).

Potencial de abuso e dependência

A categoria das anfetaminas é considerada o psicoestimulante mais consumido em todo o mundo, alterando-se o padrão utilitário restrito a prática clínica e se estendendo ao uso indiscriminado por parcela da sociedade. O seu uso passou a ser considerado um problema de saúde pública a partir da década de 60 e com o decorrer do tempo estendeu-se mundialmente. Já no Brasil, passou a englobar um espectro de

faixa etária mais amplo e com maior periodicidade de experimentação deste psicoestimulante a partir da última década do século XX (SOUSA, 2015).

O uso indevido e indiscriminado das anfetaminas pode ser agrupado em efeitos a curto e a longo prazo. Em um breve intervalo de utilização verifica-se insônia, cefaleia, redução do apetite e dores abdominais. Contudo, se o período for mais acentuado pode se verificar quadros de dependência, efeitos cardiovasculares, crises convulsivas, alucinações, psicoses, letargia e hipertermia, ou seja, manifestações clínicas consideradas graves (SOUSA, 2015).

As anfetaminas, como discutido, potencializam a neurotransmissão adrenérgica, serotoninérgica e dopaminérgica, através do bloqueio ou inversão da direção dos transportadores de neurotransmissores, cuja ação é a recaptação das substâncias citadas. Além dessa inversão, a anfetamina é responsável também por proporcional a liberação de vesículas ricas em catecolaminas na fenda sináptica, aumentando expressivamente suas concentrações (SWIFT & LEWIS, 2009).

É sabido que as anfetaminas atuam nos neurônios monoaminérgicos por todo o corpo, entretanto, seu potencial de abuso é explicado por sua ação em dois centros cerebrais: *locus ceruleus* e o *nucleus accumbens*. O *locus ceruleus* é um grupo de neurônios que sofrem primeiramente a ação da anfetamina; são localizados na ponte que envia projeções ascendentes para córtex cerebral, cerebelo, tálamo e hipotálamo, e projeções descendentes para a medula e o bulbo. As projeções deste grupo neuronal são responsáveis pela resposta à estímulos inesperados e o estado de vigília e alerta. Por sua vez, o *nucleus accumbens* juntamente com o núcleo estriado e córtex são as terminações dos axônios oriundos dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, os quais são a segunda principal localização de ação das anfetaminas. Estas terminações nervosas são importantes componentes do sistema de recompensa encefálica, fato este que corrobora para seu potencial de abuso (SWIFT & LEWIS, 2009).

Não é comprovado que psicoestimulantes causem dependência física, porém, verificou-se que o uso de anfetaminas pode ser relacionado a sintomas de abstinência, tais como psicológico, manifestando-se por anedonia e disforia. Estes sintomas não são exclusivos do quadro, visto que podem ocorrer mesmo quando os níveis plasmáticos de anfetamina ainda se encontram elevados. Tal fato se deve porque os psicoestimulantes acarretam um processo agudo no qual o tecido alvo diminui sua sensibilidade progressivamente, mesmo com concentrações constantes da substância, processo este denominado de taquifilaxia. A explicação desse fenômeno se dá pela depleção das reservas do neurotransmissor pré-sináptico, pois a recaptação do mesmo é inibida (SWIFT & LEWIS, 2009).

A indução da tolerância rapidamente é um atributo das anfetaminas, pelo fato de que a partir de longos períodos de consumo passa a demandar de intensificação da dose para atingir os mesmos efeitos. Como descrito anteriormente, a sua participação na via de recompensa encefálica corrobora para uma experiência prazerosa durante sua utilização e por conseguinte pode conduzir ao seu uso excessivo. A dependência das anfetaminas é demonstrada pela sua tolerância aumentada e repercute como déficits de memória, raciocínio verbal e tomada de decisões, além de poder se

assemelhar a esquizofrenia paranoide (BELO, 2015).

Efeitos colaterais e adversos

Efeito colateral é conhecido como um efeito diferente daquele que é apontado como principal de um fármaco. De forma desigual, o efeito adverso é aquele considerado indesejável, visto que efeitos colaterais podem ser benéficos além do principal. As anfetaminas agem como estimulantes simpatomiméticos e são rapidamente absorvidas pelo organismo, entretanto os efeitos variam de acordo com o usuário, o ambiente e a dose utilizada. (MUAKAD, 2013)

Efeitos agudos

O quadro clínico frequentemente associa-se ao Sistema Nervoso Central, nos receptores adrenérgicos consequentemente causando reações com modulação do humor, emoções e sensoriais e correlação com os sintomas provocados em razão da produção excessiva das catecolaminas: tremor, hipertensão, taquipneia, midríase (dilatação da pupila) e adiciona-se sentimentos de euforia, energia, sociabilidade e confiança o que fortalece o consumo desta substância. (GALAMBA,2017)

As anfetaminas agem no cérebro com um papel semelhante ao hormônio adrenalina, provocando uma aceleração nos sistemas orgânicos e no coração levando à sintomas.

- Taquicardia
- Redução do apetite
- Dilatação da pupila (midríase)
- Boca seca (xerostomia)
- Fala atropelada
- Euforia (sensação de bem-estar, alegria)

Como efeito adverso por excesso da dose destaca-se: irritação, agressividade, paranoia, alucinações e delírio persecutório. (MUAKAD, 2013).

Efeitos crônicos

A anfetamina concede ao usuário uma capacidade excessiva de exercer funções, concentração e alívio de fadiga. A droga possui um efeito de curta duração, após o término o indivíduo propende à sintomas de desânimo, depressão. A tolerância farmacológica no organismo eleva a necessidade de doses cada vez maiores para alcançar os efeitos desejáveis. Neste caso quando há cessação do uso costumam estar presentes sintomas de abstinência (MUAKAD, 2013).

Uso de anfetamina no tratamento de doenças e o tratamento da depência desta substância

O uso da anfetamina voltado para o tratamento da obesidade visa sua atuação no apetite, na estimulação central e no sistema cardiovascular, o que traz como consequência principal a falta de apetite e agitação motora. A mesma está indicada para os pacientes cuja terapêutica com dieta e exercício físico mostrou-se ser nula, entretanto, seu uso contínuo pode causar dependência. Entretanto, devido ao grande número de prescrição e possíveis fraudes farmacêuticas, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária acatou medidas de controle de prescrição para o uso do medicamento (BELO,2015).

Para o tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), a anfetamina associada ou não com a psicoterapia

têm-se mostrado a melhor estratégica terapêutica para os pacientes, visto que apenas a psicoterapia não é totalmente eficaz. Para esse fim, o medicamento de escolha é o metilfenidato, derivado da piperidina, substância de controle especial (MARCON *et al.*, 2012).

As anfetaminas também são muito uteis para o tratamento da narcolepsia, que é a sonolência excessiva diurna, devido a sua propriedade de aumento do estado de alerta e, para isso, é utilizado o metilfenidato. Este medicamento, quando usado dentro dos limites terapêuticos, torna-se eficiente por longos períodos sem haver a consequência de dependência ou vício. Também pode ser usado para a potencialização da terapia antidepressiva em alguns pacientes. Outro fármaco aprovado para esse objetivo é o modafinil, que não tem propriedade anfetamínica, contudo, tem mecanismo de ação semelhante, porém ainda não tem comercialização no Brasil (SOUSA,2015).

Visando o tratamento da dependência de anfetamina, a abordagem utilizada varia conforme os fatores da dependência do paciente, como a psicoterapia em grupo e comportamental, com o objetivo da reinserção social do dependente, possibilitando a realização de trabalho e, também, o incentivo a manter-se afastado das drogas. Para este fim, a fase inicial do tratamento utiliza uma abordagem médico-biológicas que visa a desintoxicação da substância e, por isso, acaba sendo mais útil, evitando, assim, sequelas graves e até mesmo a morte, minimizando os efeitos que a abstinência causa ao organismo, recuperando seu estado normal. Contudo, o tratamento é pouco eficaz quando a dependência é intensa ou faz-se o uso dependente de duas ou mais substâncias (MARCON *et al.*, 2012).

Sendo assim, alguns medicamentos como a clorpromazina e o haloperidol são utilizados no tratamento da psicose induzida por anfetamina e metanfetamina, isso ocorre em consequência desses fármacos serem antagonistas da dopamina, combatendo o estado psicótico de paranoia com alucinação causado pela substância (GOUVEIA, 2017).

CONCLUSÃO

Por fim, o presente estudo aliado as constatações clínicas demonstram que o uso de anfetaminas é um potente ativador do Sistema Nervoso Central o que resulta em sinais e sintomas importantes e totalmente prejudiciais quando feitos de forma indiscriminada (ANDRADE FILHO, 2001). O que vale ressaltar sobre o uso prolongado e dependência gerada para manter o estado de euforia na busca repetitiva e constante resultante ao quadro de “psicose por anfetamina” (RANG *et al.*, 2003).

O uso indiscriminado da substância é, portanto, um problema de Saúde Pública por resultar em “abuso terapêutico” onde é encontrada em vários segmentos da sociedade como droga de abuso objetivando resultar em agente estimulador, inibidor de apetite, dentre outros efeitos potencializadores do SNC, como já relatado (ALMEIDA, 2006).

Com base nisso, o estudo conclui que o uso de anfetamina é eficaz quando há indicação clínica e acompanhamento psicoterapêutico. Entretanto, o uso da substância de forma exacerbada e indiscriminada confirmam a hipótese de que a droga é altamente prejudicial e gera efeitos catastróficos não somente de forma individual, mas em um contexto socioeconômico visto que não há uma vigilância eficiente regulamentadora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, Reinaldo Nóbrega de. Psicofarmacologia: fundamentos práticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 357 p., 2006.

ANDRADE FILHO, Adebal; CAMPOLINA, Délio; DIAS, Mariana Borges. Toxicologia na prática clínica. Belo Horizonte: Folium. p343. 2001.

ANDRADE, M.L. *et al.* Análise do uso de anfetaminas por universitários de medicina em Sergipe. Revista Eletrônica Acervo Científico, v.11, p. 1-8, 2020.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. 06/10/2011. Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências. [*S. l.*], 6 out. 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0052_06_10_2011.html. Acesso em: 20 jul. 2021.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Dezembro de 2013. Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) [*S. l.*]. Disponível em: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/Apresenta%C3%A7%C3%A3o%20SNGPC.pdf Acesso em: 20 jul. 2021.

BELO, M.M.T. Anfetaminas: da saúde à ilicitude. Artigo de Revisão. Área Científica de Medicina Legal.Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos de mestrado integrado em medicina: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra – 2015.

BRASIL. Lei nº 13.454, de 23 de junho de 2017. Autoriza a produção, a comercialização e o consumo, sob prescrição médica, dos anorexígenos sibutramina, anfepramona, femproporex e mazindol. [S. l.], 2017. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/lei/L13454.htm. Acesso em: 22 jul. 2021.

BRASIL. Lei nº 15.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. [S. l.], 1973. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm. Acesso em: 22 jul. 2021.

BRASIL. Projeto de Lei do Senado nº 63, de 17 de março de 2010. Acrescenta dispositivo à Lei nº 5.991, de 13 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências, para proibir a produção, a importação, a comercialização e a prescrição de anfetaminas no País. [*S. l.*], 17 mar. 2010. Disponível em: https://legis.senado.leg.br/sdleg-getter/documento?dm=4185576&ts=1594033207994&disposition=inline. Acesso em: 20 jul. 2021.

CARVALHO, M. Ecstasy: efeitos biológicos e avaliação da toxicidade, Revista de Ciências da Saúde UFP, 2007.

DIEHL, Alessandra *et al.* Dependência Química: Prevenção, Tratamento e Políticas Públicas. Porto Alegre: Artmed, 2011. 528 p.

FARAONE, S.V. The Pharmacology of Amphetamine and Methylphenidate: Relevance to the Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Other Psychiatric Comorbidities. Neuroscience Biobehavioral Revista Abril, 2018.

GALAMBA, M.A.F. Uso terapêutico e recreacional de anfetaminas e derivados - riscos e benefícios. Tese de Mestrado - Ciências Farmacêuticas - Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz, 2017.

GOUVEIA. Pedro. Psicoses induzidas por anfetaminas: um trabalho de revisão. U Porto: 2017.

GUIMARÃES, Leonardo; MOREIRA, Angela. ANFETAMINAS: MECANISMOS NEURAIS E POTENCIAL DE ABUSO. PSICOLOGIA.PT, [*s. l.*], ano 2017, p. 1-8, 20 ago. 2017. Disponível em: PSICOLOGIA.PT. Acesso em: 20 jul. 2021.

MARCON, Carine *et al.* USO DE ANFETAMINAS E SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS NA SOCIEDADE CONTEMPORÂNEA. Disciplinarum Scientia. Série: Ciências em Saúde, Santa Maria, v. 13, n. 2, p. 247-263, 2012.

MELLIS, Fernando. VENDA DE REMÉDIOS DERIVADOS DE ANFETAMINA BATE RECORDE NO BRASIL. Portal R7, 2020. Disponível em:https://noticias.r7.com/saude/venda-de-remedios-derivados-de-anfetamina-bate-recorde-no-brasil-24102020. Acesso em: 15/07/2021.

MORGAN, H.L. *et al.* Consumo de estimulantes cerebrais por estudantes de medicina de uma universidade do Extremo Sul do Brasil: prevalência, motivação e efeitos percebidos. Revista Brasileira de Educação Médica, v.41(1), p. 102-9, 2017.

MUAKAD, Irene Batista. Anfetaminas e drogas derivadas. Revista da Faculdade de Direito da Universidade de São Paulo, São Paulo, v. 108, p. 545 - 572, 2013.

NAPPO, S. A. Consumption of anorexigenic amphetamine-like drugs (diethylpropion, Fenproporex and mazindol) and of d,1-fenfluramine in Brazil during the years of 1988 and 1989. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, v. 5, p. 19-25, 1996.

NASCIMENTO, E.C. *et al.* Uso de álcool e anfetaminas entre caminhoneiros de estrada. Revista de Saúde Pública, v.41 (2), p. 290-3, 2007.

NISHIMURA C.S.S. Dietilamida do ácido lisérgico (LSD). São Paulo. 2007.

RANG, H. P.; DALE, M. Maureen. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003. 829 p.

RANG, H.P, Dale, M.M *et al.* Farmacologia. Rio de Janeiro, 7 edição, 2011.

SANTOS, A.M.S. *et al.* Uso de drogas por caminhoneiros que trafegam na rodovia BR-153. Revista Médica de Minas Gerais, v.27: e-1857, 2017.

SOUSA, D.V. Anfetaminas: efeitos, mecanismos de ação, usos clínicos e de abuso. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) - Curso de Bacharelado em Farmácia - Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande - Cuité - Paraíba, 2015.

SWIFT, Robert M.; LEWIS, David C. Farmacologia da dependência e abuso de drogas. Princípios da farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. Nova Guanabara, 2009. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3319241/mod_resource/content/1/Farmacologia%20da%20dependencia%20e%20abuso%20%20de%20drogas.pdf Acesso em 23-07-2021

UNIFESP/EPM. Departamento de Psicobiologia. Disponível em: <https://www2.unifesp.br/dpsicobio/drogas/anfeta.htm> Acesso em Julho de 2021

WORLD DRUG REPORT. United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8. 202

CAPÍTULO 09

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA NEUROTOXICIDADE

VALDECIR BOENO SPENAZATO JÚNIOR1
GABRIELA PEREIRA PRETTI1
RAFAEL SANTANA GRILO1
LANNA MARÇAL MACHADO HOMEM1
RAFAEL MACEDO DE ALMEIDA1
VITOR HUGO MACHADO SILVA1
GABRIELA DE MOURA CAMARGO1
LARA PEREIRA DO CARMO1
ALINE RABELO RODRIGUES2
BEATRIZ PEREIRA VILELA2
DANIELLY MAXIMINO DA ROCHA3
GABRIEL BAGAROLO PETRONILHO3
ISABELLA VENANCIO DE BRITO4
JOÃO VICTOR CARVALHO DA PAZ5
ILANA WERNECK AUGSTEN6

1DISCENTE – MEDICINA PELA UNIVERSIDADE DO VALE DO SAPUCAÍ.
2DISCENTE –MEDICINA PELA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JATAÍ
3DISCENTE – MEDICINA PELO CENTRO UNIVERSITÁRIO ASSIS GURGACZ
4DISCENTE – MEDICINA PELA FACULDADE SANTA MARCELINA
5DISCENTE – MEDICINA PELA UNIVERSIDADE CEUMA
6DOCENTE – DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS SAMUEL LIBÂNIO

PALAVRAS-CHAVE: SÍNDROMES NEUROTÓXICAS; DIAGNÓSTICO;NEUROLOGIA.

INTRODUÇÃO

A neurotoxicidade está relacionada com o contato, muitas vezes de modo exarcebado, com substâncias químicas que acarretam no desenvolvimento de quadros sintomáticos de difícil diagnóstico. Os efeitos tóxicos de produtos químicos no cérebro humano, principalmente naqueles em desenvolvimento, não são de profundo conhecimento, isso devido às lacunas deixadas por testes realizados na verificação de toxicidade de certos produtos e ao alto custo necessário para sua regulação (GRANDJEAN & LANDRIGAN, 2006).

Em relação a epidemiologia, a neurotoxicidade por metais pesados, como o chumbo, está diretamente relacionado a status socioecônomico, ruralidade, raça, idade e data de construção da residência. As crianças, principalmente àquelas pobres, correm risco maior, provavelmente divido à presença de metais pesados em materiais de construção mais antigos e ao acesso reduzido de fontes de nutrição. Segundo descobertas da Nutrition Examination Survey (NHANES), crianças que moram em residências anteriores à 1946 apresentaram níveis elevados de metais pesados no sangue, sendo que àquelas de origem afro-americanas possuem o maior risco de desenvolverem essa toxicidade, sendo seguidas por crianças mexicanas-americanas e, por fim, por europeias americanas (JONES *et al.*, 2009).

Paralelamente, a neurotoxicidade por drogas lícitas e ilícitas também está relacionada ao status socioeconômico, raça e idade. A probabilidade de uma pessoa de nível socioeconômico A e B de fazer uso drogas, como álcool, tabaco, solventes e medicamentos, é cerca de duas vezes menor do que aquelas de classe C e D, enquanto os que tiveram uma educação muito religiosa é cerca de 1,7 menor do que aqueles que tiveram uma educação pouco religiosa (SOLDERA *et al.*, 2004).

Portanto, informações recentes e confiáveis são de suma importância para a adoção de uma conduta correta. O benefício ao paciente só é alcançado com coerência, destreza e conhecimentos fundamentados em estudos científicos, tornando-se essencial a ampliação do acesso à capacidade de diagnóstico da neurotoxicidade, que é o objetivo deste capítulo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de junho e julho de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Medline. Foram utilizados os descritores: Neurotoxicity syndromes / diagnosis; neurotoxicity syndromes / analysis; neurotoxicity syndromes / epidemiology. Desta busca foram encontrados 1.579 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise e ensaio clínico), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 239 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Semiotécnica e diagnóstico; Neurotoxicidade

medicamentosa; Neurotoxicidade por drogas ilícitas; Neurotoxicidade por drogas lícitas; Neurotoxicidade por metais pesados; Neurotoxicidade infantil.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Semiotécnica e diagnóstico

A sintomatologia na neurotoxicidade é inespecífica, podendo ser de qualquer afecção ou infecção. Têm-se como diagnóstico e investigação a história da exposição e das manifestações, se inesperada, aguda ou crônica, se apresenta distúrbios respiratórios, circulatórios e neurológicos. Além disso, é necessário relacionar os quadros ao ambiente, situações, profissão do paciente e se acomete um tipo mais específico de pessoas. Deve-se levar em conta achados clínicos de envenenamento, exames laboratoriais (urina, ureia, creatinina, hemograma completo, INR, glicemia, eletrólitos, CPK, aminotransferases) e análises toxicológicas, tais como a análise do agente químico propriamente dito e/ou de seus produtos de biotransformação (RODRIGUES *et al.*, 2009).

O tripé de conduta diante uma síndrome toxicológica inclui anamnese, exame físico, e exames laboratoriais. A etiologia química e as disfunções orgânicas ocasionadas pela intoxicação indicarão qual o agente químico causador e, consequentemente, qual o tratamento mais adequado frente o agente tóxico. As três funções orgânicas principais nessa avaliação inicial são: sistema respiratório, circulatório e neurológico. Os pacientes pediátricos têm maior suscetibilidade a agentes químicos uma vez que adultos apresentam maior resistência a quantidade e tempo de exposição dos mesmos compostos, levando a diferenças de intoxicação e manifestações de sinais e sintomas nesses pacientes (OLIVEIRA & MENEZES, 2003).

Neurotoxicidade medicamentosa

A neurotoxicidade medicamentosa se refere a quaisquer neuropatias causadas pela administração de fármacos. Diversos medicamentos podem apresentar como efeito colateral algum grau de neurotoxicidade, dentre ele destacam-se os quimioterápicos, como a oxaliplatina, e os antipsicóticos, como o carbonato de lítio.

A toxicidade neurológica associada ao uso de oxaliplatina pode ser dividida em duas síndromes diferentes dependendo da dose administrada. A primeira se refere a uma fase aguda com hiperexcitabilidade transitória dos nervos periféricos, comum em baixas doses e que pode ser desencadeada ou agravada pelo frio. É caracterizada pela parestesia e disestesia das mãos e pés, podendo afetar também a laringe e a mandíbula, alterações visuais, alterações na voz do paciente e parestesia perianal. Ela é sempre reversível e, no geral, não requer descontinuação da terapia, sendo que os sintomas desaparecem algumas horas ou dias após a administração da oxaliplatina.

A segunda, no entanto, é mais grave. Trata-se da neuropatia sensorial periférica, uma condição envolvendo, inicialmente, as extremidades distais do corpo com parestesia e paresiadas mãos e pés, atrofia muscular, além de dor e alterações na pele das regiões acometidas. A neuropatia sensorial periférica é induzida pela administração de doses múltiplas de oxaliplatina, podendo-se se tornar um risco quando a dose cumulativa se aproxima de 800 mg/m^2. O diagnóstico é essencialmente clínico,

porém, exames como a eletroneuromiografia podem ser realizados para confirmação da suspeita diagnóstica (BRITO, 2014).

Na classe dos antipsicóticos relacionados à neurotoxicidade, destaca-se o carbonato de lítio, utilizado para as desordens maníacas. A toxicidade neurológica pode ocorrer com disatria, ataxia, tremores, quadro de confusão mental e sonolência podendo evoluir para convulsões, coma e morte. Além disso, pode apresentar efeitos neuro tóxicos permanentes, como a ataxia e o prejuízo à memória e atenção. A neurotoxicidade relacionada ao uso do carbonato de lítio ocorre quando o medicamento atinge altas concentrações séricas no organismo do paciente ou em pacientes que apresentam fatores de riscos, sendo estes: diminuição da função renal, idade avançada, uso de diuréticos, demência, gravidez, baixa ingestão de sódio e doença física com vômitos e/ou diarreia (ORLANDO, 2012)

Neurotoxicidade por drogas ilícitas

O abuso de drogas é um problema tanto socioeconômico quanto de saúde global e envolve substâncias tomadas de forma isolada ou combinada, como cannabis, opiáceos, cocaína, anfetaminas, metanfetaminas e "drogas sintéticas". As complicações mais comuns da toxicidade por drogas são as cardiovasculares, seguidas dos distúrbios psiquiátricos e neurológicos (WEIS & BÜTTNER, 2018).

Cocaína

A cocaína é a droga de abuso mais comumente associada a eventos cérebro-vasculares. As complicações incluem hemorragia intracerebral e subaracnóidea, além do acidente vascular cerebral hemorrágico ou isquêmico (WEIS & BÜTTNER, 2018).

Os usuários buscam através dela os efeitos da euforia, autoconfiança e aumento do estado de alerta. Assim, os primeiros sinais clínicos de toxicidade da cocaína geralmente são palpitações, epistaxe, sudorese, cefaleia, ansiedade, tremores, espasmo muscular e hiperventilação. A exposição aguda à cocaína pode causar midríase, cefaleia, bruxismo, náuseas, vômitos, vertigem, tremor não intencional, pseudo-alucinações e, em casos graves, pode levar ao coma e à perda de funções vitais.

As complicações neuropsiquiátricas que podem ocorrer são: depressão, ideação suicida, paranóia, cleptomania e catatonia. O transtorno ainda pode levar às convulsões, neuropatia óptica, infarto cerebral, hemorragia subaracnóide e intracerebral, isquemia cerebral multifocal, atrofia cerebral e infarto do miocárdio desencadeando isquemia cerebral global e edema (PEREIRA *et al.*, 2015).

Metanfetamina (METH)

A metanfetamina é um psicoestimulante altamente viciante que causa efeitos colaterais como hiperatividade, midríase, sudorese excessiva, cefaleia, arritmia, taquipneia, visão turva, tontura, espasmos, tremores e boca seca. Também pode levar a complexos efeitos psicológicos, incluindo euforia, disforia, mudanças na libido, insônia ou vigília, autoconfiança, sociabilidade, irritabilidade, inquietação, grandiosidade e comportamentos repetitivos e obsessivos, bem como ansiedade, depressão, psicose, suicídio e comportamentos violentos. Enquanto a sua superdosagem pode produzir sintomas como tempestade adrenér-

gica, choque cardiogênico, hemorragia cerebral, choque, hipertermia, hipertensão pulmonar e insuficiência renal (MORATALLA *et al.*, 2017).

MDMA

MDMA, também conhecido como ‘‘ecstasy’’, é uma anfetamina popularmente utilizada como droga recreativa. Apresenta propriedades psicoestimulantes, levando à desinibição nas relações sociais, aumento da vigília, confiança e autoestima, euforia e melhora do humor.

A toxicidade aguda induzida pelo MDMA inclui efeitos nos sistemas neuroendócrino e termorregulador, em particular na indução de hipertermia e no sistema cardiovascular. No sistema neuroendócrino, promove a liberação de 5-HT e noradrenalina (NA), por sua vez estimulando a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e aumentando os níveis de cortisol. Esse comprometimento é refletido por déficits nas funções psicológicas essenciais, incluindo memória, cognição, sono e bem-estar. Além disso, o MDMA pode induzir a constrição vascular ao ativar os receptores 5-HT1B e 5-HT2A da serotonina (5-HT), interferindo, assim, com os mecanismos termorreguladores periféricos do corpo. A morte após o consumo de “ecstasy” foi associada a coagulopatia e hipertermia (MORATALLA *et al.*, 2017; WEIS & BÜTTNER, 2018).

Opióides

Os opióides, principalmente a heroína, são as principais substâncias que causam morte em usuários de drogas. A intoxicação por opioides pode ter uma apresentação variada. A tríade clínica clássica na superdosagem de opioides é coma, depressão respiratória e miose. Além da tríade, os opioides podem causar euforia, agitação, sonolência, delírio e pupilas mióticas. Outros sinais e sintomas agudos do uso de heroína podem incluir náuseas, vômitos, constipação, xerostomia, prurido, sudorese e retenção urinária. Ademais, a sobredosagem pode causar depressão respiratória e estupor (WEIS & BÜTTNER, 2018)

Neurotoxicidade por drogas lícitas

Neurotoxicidade por álcool

O álcool é um grupo que abrange vários compostos químicos, tais como etanol e propanol, sendo o etanol o mais comum de ser encontrado nas bebidas usualmente consumidas. Quando consumimos álcool, nosso corpo entende como uma substância que deve ser eliminada o mais rápido possível (GRAEFF, 1995).

Dentre os efeitos que ocorrem de maneira mais rápida, após a ingesta de doses elevadas de etanol, estão: ativação de recompensa do cérebro, estímulo a liberação de dopamina e alteração da comunicação entre os neurônios. O álcool interfere nas ações de neurotransmissores: GABA e Glutamato. Normalmente, o GABA tem a função de reduzir a quantidade de informações enviadas entre os neurônios enquanto o Glutamato aumentar, já para indivíduos alcoolizados, o GABA está muito aumentado e o Glutamato diminuído. A partir dessa alteração, há várias explicações para os sinais mais comumente vistos em indivíduos sob o efeito do etanol (CARLSON, 2002).

A redução na troca de sinais no Cerebelo causa uma redução motora. Já a atividade mais lentificada que ocorre no córtex pré-frontal e no sistema límbico em conjunto com a liberação de Dopamina gera uma redução no autocontrole, inibição social e faz com que aumente a propensão em tomar atitudes mais rapidamente, muitas vezes gera arrependimento. A menor atividade no hipocampo diminui a capacidade de formar novas memórias e recuperá-las no dia seguinte. Além disso, a vasopressina também será impedida de ser liberada pela hipófise, que impedirá que os rins conservem água no corpo causando um quadro de desidratação (MENESES, 1999; BRODAL, 1997).

Neurotoxicidade por tabaco

O uso de tabaco é responsável pela morte de 8 milhões de pessoas anualmente no mundo, principalmente por câncer de pulmão, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doenças cardiovasculares (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

O acetaldeído induz robustos efeitos na área tegmentar ventral e aumenta a frequência de disparos dos neurônios dopaminérgicos (FODDAI *et al.*, 2004). A nicotina é um dos mais importantes agentes neuro tóxicos em relação ao desenvolvimento cerebral. Ela é um fator crucial em todas as fases do desenvolvimento dos mamíferos e um estimulante específico dos receptores nicotínicos de acetilcolina, evidenciando-se assim a conexão entre a acetilcolina, a qual desempenha um papel trófico no sistema nervoso central e a nicotina. Essencialmente, fornecendo estimulação colinérgica excessiva durante a vida do feto, a nicotina vinda da mãe descoordena vários eventos de replicação celular, diferenciação e formação de sinapses, os quais são necessários para a formação normal do cérebro (NAVARRO *et al.*, 1989). Em indivíduos adultos, ela causa redução na atividade global cerebral, ativação de córtex pré-frontal, do tálamo e dos sistemas visuais e aumento da concentração de dopamina na região ventral do núcleo accumbens, sendo esta última responsável pelo aumento da adicção ao tabaco (SWAN & CHRISTINA, 2007).

Neurotoxicidade por metais pesados

A exposição à metais pesados desencadeia a longo prazo efeitos sistêmicos no corpo humano, tendo seu grau neurotóxico variando conforme o metal, a dose, a duração e a via de exposição. Somado ao quadro de alguns metais pesados terem irreversibilidade em sua neurotoxicidade, pela incapacidade de regeneração neuronal após lesões, os distúrbios advindos de metais pesados são irreversíveis (RACHAKONDA *et al.*, 2004).

No organismo humano, os metais pesados possuem a capacidade de gerar partículas químicas altamente reativas, como radicais livres, que são potenciais peróxidos lipídicos, genotóxicos e degradação proteica, tal quadro promove o estresse oxidativo - um dos principais mecanismos subjacentes à toxicidade do metal pesado (MAURER & PHILBER, 2015). Metais como alumínio, arsênio, zinco, cobre, mercúrio e cádmio foram observados como elementos envolvidos na patogênese de desordens neurológicas.

Alumínio

A toxicidade do alumínio é promovida por baixos níveis plasmáticos de magnésio, ferro,

vitamina D ativa que aumenta a absorção de alumínio, somado a alta meia vida do composto no sangue. A entrada do alumínio na barreira hematoencefálica é mediada pela transferritina e também, principalmente, pelo citrato. Estudos mostraram que o alumínio é o maior agente etiológico da doença de Alzheimer, devido às espécies de alumínio no fluido extracelular do cérebro envolver interrupção da homeostase de metais, como magnésio, cálcio e ferro em um quadro de disfunção no sistema colinérgico (COLOMINA & PERIS-SAMPEDRO, 2017).

Arsênio

Além das fontes naturais contidas no meio ambiente como produto da erosão, o arsênio tem sido relacionado com o consumo de alimentos contaminados, a inalação de ar poluído pela combustão de carvão e o fumo do tabaco (ZENDRON, 2015). A neurotoxicidade observada afeta predominantemente os nervos periféricos nas fibras sensoriais, com menor efeito nas fibras motoras (MOCHIZUKI, 2019)

Mercúrio

Os efeitos tóxicos causados pelo mercúrio consistem na perda da coordenação motora, alteração da fala e do andar, com indicativos de tremores de extremidades, alterações no equilíbrio, diminuição do campo visual e cegueira. Também foi descrita a síndrome neuropática: mudança de personalidade, delírio e danos mentais (BJORKLUND *et al.*, 2019).

Cobre

O cobre livre tem sua capacidade tóxica no líquido cefalorraquidiano, por participar na cascata da geração de radicais livres, sendo um catalisador da oxidação da dopamina e atuando na degradação dos neurônios dopaminérgicos. Tal ação química, tem importância em áreas do cérebro que metabolizam aminas biológicas, como a dopamina (HOZUMI *et al.*, 2011). A degradação dos neurônios dopaminérgicos advinda da alta concentração do cobre acarreta doenças neurodegenerativas: doença de Parkinson, doença de Alzheimer e doença de Huntington (BUBACCO, 2020).

Neurotoxicidade infantil

A neurotoxicidade infantil pode resultar da exposição a substâncias usadas em quimioterapia, radioterapia, farmacoterapia, drogas, quando a mãe grávida faz o consumo, bem como exposição a metais pesados, certos alimentos e aditivos alimentares, pesticidas, solventes industriais ou usados em produtos de limpeza, cosméticos, e algumas substâncias de ocorrência natural (NEEDLEMAN *et al.*, 1979).

Quando se fala em neurotoxicidade infantil há dois quadros clínicos que se destacam: O efeito dos anestésicos como agentes neuro tóxicos e a encefalopatia bilirrubínica por incompatibilidade Rh.

O efeito dos anestésicos como agentes neuro tóxicos

A anestesia geral consiste numa condição reversível, induzida por fármacos, caracterezada por comportamentos e parâmetros fisiológicos específicos. O estado anestésico é traduzido por inconsciência, amnésia, analgesia e acinesia com estabilidade dos sistemas

autonómico, cardiovascular, respiratório e termorregulador (DEKABAN, 1997).

Na idade pediátrica, a suscetibilidade cerebral aos tóxicos é superior durante o período de sinaptogênese intensa, refletindo a disrupção do equilíbrio normal entre a excitação e inibição cerebral. Numa fase em que a medicina se encontra em constante evolução, a frequência crescente de intervenções cirúrgicas em crianças e recém-nascidos com uso de anestesia geral exige a necessidade da realização de estudos que comprovem a segurança deste procedimento ou demonstrem os riscos que lhe estão associados (DOBBING & SANDS, 1979).

Encefalopatia bilirrubínica por incompatibilidade Rh

A encefalopatia bilirrubínica (EB) aguda, também denominada disfunção neurológica induzida pela bilirrubina, é uma síndrome clínica neurológica decorrente da exposição à bilirrubina e à sua potencial neurotoxicidade, com incidência que pode variar de 0,4 a 2,9/100000 nascidos vivos. O termo “kernicterus”, que estritamente refere-se à descrição dos achados patológicos da impregnação de determinadas áreas cerebrais por bilirrubina indireta, é frequentemente utilizado como sinônimo de EB, sendo atualmente definidos separadamente (BHUTANI & JOHNSON, 2004).

A patogênese da EB e do kernicterus é multifatorial e envolve interação entre os níveis de bilirrubina indireta, duração da exposição aos níveis elevados, ligação à albumina, e os níveis de bilirrubina livre, passagem através da barreira hematoencefálica e suscetibilidade neuronal à lesão. Dentre as prováveis etiologias, destaca-se a icterícia hemolítica por isoimunização Rh, sendo uma das causas de maior risco juntamente da deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase), seguida pela incompatibilidade ABO (QUINTAS & SILVA, 2011). Entre outras causas, destacam-se prematuridade, esferocitose hereditária, septicemia, hepatite, doença por vírus de inclusão cito-megálica, anemia congênita não esferocítica, icterícia familiar não hemolítica (de Crigler-Najjar), hemoglobinopatias, entre outras (BHUTANI & JOHNSON 2004).

Neurotoxicidade fetal

A neurotoxicidade, principalmente até os primeiros anos de vida, causa danos cerebrais irreparáveis e que, muitas das vezes, deixam graves sequelas. Nos dias atuais, muitos produtos industrializados contêm agentes neuro tóxicos que podem ser desconhecidos ou não são testados de modo a proteger as crianças (GRANDJEAN & LANDRIGAN, 2006).

CONCLUSÃO

Diversas são as substâncias que podem causar neurotoxicidade, como medicamentos, uso de drogas ilícitas, alcoolismo e tabagismo, metais pesados, entre outros. Torna-se, portanto, importante o seu conhecimento para o cuidado ao paciente, tanto na intoxicação aguda quanto na crônica. A compreensão dos elementos neuro tóxicos é essencial para seu diagnóstico e manejo.

Na população pediátrica a toxicidade pode não só se apresentar de diferentes formas, como também ser mais grave, devendo-se ter um olhar mais centrado e individualizado.

Compreender os sinais e sintomas de cada agente, solicitar os exames adequados, e utilizar do raciocínio clínico para identificar o fator desencadeante da doença são passos essenciais para um bom manejo da Neurotoxicidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BHUTANI, V.K. *et al.* Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. Journal of Perinatology. v.24, p.650-662, 2004.

BJØRKLUND, G. *et al.* Efeitos neurotóxicos da exposição ao mercúrio na equipe odontológica, Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology, Epub 2019

BRITO, F.R. Neurotoxicidade relacionada ao uso de oxaliplatina Biblioteca Virtual em Saúde. p.30, 2014.

BRODAL, A. Anatomia Neurológica com correlações clínicas. São Paulo: Roca, p. 549-553,1997.

CARLSON, R.N. Fisiologia do Comportamento. Barueri– SP: Manole, 2002.

COLOMINA, M.T. & PERIS-SAMPEDRO, F. Doença de Alzheimer e Alzheimer, Advances in Neurobiology, 2017.

DEKABAN A.S. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. Annals of Neurology, v.4, p.345-56, 1978.

DOBBING J. & SANDS J. Comparative aspects of the brain growth support. Early Human Development, v.3, p.79–83, 1979.

FODDAI, M. *et al.* Acetaldehyde increases dopaminergic neuronal activity in the VTA. Neuropsychopharmacoly, v. 29, p. 530–536, 2004.

GRAEFF, F.G. Drogas psicotrópicas e seu modo de ação. 4a ed. São Paulo: EPU, p. 108-10, 1995.

GRANDJEAN P. & Landrigan, P.J. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. The Lancet, v.368, p. 2167-2178, 2006.

HOZUMI, I. *et al.* Patterns of levels of biological metals in CSF differ among neurodegenerative diseases. Journal of the Neurological Sciences, p. 95-99, 2011.

JONES R.L. *et al.* "Trends in blood lead levels and blood lead testing among US children aged 1 to 5 years, 1988 2004," Pediatrics, v. 123, p.376–385, 2009.

MAURER, L.L. & PHILBER, M.A. Os mecanismos de neurotoxicidade e a vulnerabilidade seletiva de locais do sistema nervoso, Handbook of Clinical Neurology, 2015.

MENESES, M.S. Neuroanatomia aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.291-99, 1999.

MOCHIZUKI H. Arsenic Neurotoxicity in Humans. Int J Mol Sci. 2019.

MORATALLA R. *et al.* Amphetamine-related drugs neurotoxicity in humans and in experimental animals: Main mechanisms. Progress in Neurobiology, v. 155, p. 149-170, 2017.

NAVARRO, H.A., *et al.* Effects of prenatal nicotine exposure on development of central and peripheral cholinergic neurotransmitter systems. Evidence for cholinergic trophic influences in developing brain. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 251, p. 894 – 900, 1989.

NEEDLEMAN, H.L. *et al.* Deficits in Psychologic and Classroom Performance of Children with Elevated Dentine Lead Levels. New England Journal Of Medicine, v. 300, p. 689-695, 1979.

OLIVEIRA R.D.R. & MENEZES J.B. Intoxicações exógenas em clínica médica. Medicina (Ribeirão Preto), v. 36, p.472-9, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Tobacco, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Acesso em: 16 jul. 2020.

ORLANDO, C. F. de P. *et al.* Neurotoxicidade induzida por analgésicos: revisão de literatura. Arquivos de Ciências da Saúde. UNIPAR, Umuarama, v. 16, p. 139-148, 2012.

PEREIRA, R.B. *et al.* A Comprehensive View of the Neurotoxicity Mechanisms of Cocaine and Ethanol. Neurotoxicity Ressearch, v. 28, p. 253–267, 2015.

QUINTAS C. & SILVA A. Icterícia neonatal. Consensos em Neonatologia. Sociedade Portuguesa de Pediatria.

RACHAKONDA V. *et al.* Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? Cell Research. p.349–360, 2004.

RODRIGUES D.S. *et al.* Apostila de Toxicologia Básica. Centro de Informações Antiveneno da Bahia – CIAVE, 2019.

SOLDERA M. *et al.* Uso de drogas psicotrópicas por estudantes: prevalência e fatores associados. Revista de Saúde Pública, vol. 38, 277-283, 2004.

SWAN, G.E. & CHRISTINA N.L. "The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain." Neuropsychology review, v. 17, p. 259-273, 2007.

ZENDRON, R. Mecanismos de neurotoxicidade e doenças neurológicas relacionadas à intoxicação por metais pesados, Revista Brasileira de Nutrição Funcional, 2015.

WEIS S. & BÜTTNER A. Neurotoxicology and drug-related disorders. In: KOVACS GG & ALAFUZOFF I, editors. Handbook of Clinical Neurology, v. 145, p. 181-192, 2018.



CAPÍTULO 10

MANEJO DA INTOXICAÇÃO POR ÁLCOOIS TÓXICOS

LETTÍCIA LAGARES E DABIEN HADDAD1
CECÍLIA MARIA DE SOUSA LAGARES DABIEN HADDAD2

1DISCENTE - FACULDADE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS
2DOCENTE – DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGIA DA FACULDADE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS

PALAVRAS-CHAVE: INTOXICAÇÃO; ÁLCOOISTÓXICOS; TOXICOLOGIA.

INTRODUÇÃO

A ingestão de bebidas alcoólicas foi incorporada a tradições culturais e até religiosas em diferentes sociedades, ao longo de anos. O relaxamento e sensação de felicidade são efeitos que motivam quando o consumo é moderado e responsável. Já o uso excessivo e descontrolado estão relacionados a situações graves, cujos danos pessoais, sociais e econômicos são expressivos. Entre eles, podemos relacionar acidentes automobilísticos, dependência química, diminuição na produtividade no trabalho e impactos na saúde individual e coletiva (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

O álcool é a droga lícita de maior uso e abuso no mundo. No Brasil, configura um grave problema de saúde pública, cujo consumo médio diário (3 doses/dia) é 27% maior que no resto do mundo. Cerca de 10% da população é dependente de álcool (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013), o que representa um extenso gasto com o sistema de saúde (ANDRADE, 2019). Somente em 2017, aproximadamente, 2,37% do total das internações hospitalares estavam relacionadas parcialmente ou totalmente ao álcool, de acordo com o Datasus (ANDRADE, 2019).

Apesar de o álcool etílico não ser considerado um álcool tóxico, quando, em quantidades elevadas no sangue, causam toxicidade ao organismo. Dentre os álcoois tóxicos mais importantes na toxicologia estão o metanol, o etilenoglicol e o isopropanol, presentes no ambiente doméstico, social e industrial, na forma de solventes, produtos de limpeza, anticongelantes ou estabilizadores. A ingestão de pequenas quantidades de álcoois tóxicos foi responsável por um número significativo de exposições acidentais e não acidentais, causando dezenas de intoxicações fatais no Brasil e nos Estados Unidos (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

De acordo com o Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS Minas), em 2020 foi relatado um acidente causado por contaminação de um lote de cerveja Belorizontina (Backer) por dietilenoglicol, um derivado do etilenoglicol, o que cursou com um total de 31 intoxicações, sendo que 7 casos evoluíram para óbito . A ingestão da cerveja contaminada levou a quadros de síndrome nefroneural ,cujos sintomas foram náusea, vômito, dor abdominal, que evoluiu para insuficiência renal e alterações neurológicas, sendo fatal em alguns casos (CISA, 2020).

Dentre todas as intoxicações tratadas com terapia de substituição renal extracorpórea (ECRT) no Canadá, entre 2005 e 2014, o metanol representou 5,7%, enquanto o etilenoglicol constituiu 5,9% (WANG *et al.*, 2018). Em comparação com os países do Oriente Médio, de acordo com a epidemiologia das intoxicações por álcoois tóxicos, o Irã ocupa a primeira posição no número de intoxicações por metanol (HASSANIAN-MOGHADDAM & ZAMANI, 2016).

A intoxicação por álcoois tóxicos é um desafio por sua apresentação clínica inespecífica e dificuldade dos pacientes em relacionar o quadro clínico à história de exposição na apresentação. As manifestações clínicas evoluem com a formação de metabólitos tóxicos e são agravadas por co-ingestões de outras substâncias. Além disso, a dosagem do composto original circulante no soro, pode ser mascarada, caso haja atraso na apresentação clínica , pois o composto inicial já metabolizado, apresenta

concentrações diminuídas. A identificação imediata e o início da terapia específica têm implicações prognósticas importantes (WANG *et al.*, 2018).

O objetivo desta revisão é apresentar o manejo inicial da intoxicação por álcoois tóxicos, por meio da farmacologia, o mecanismo de ação, as manifestações clínicas, o diagnóstico laboratorial, tratamento e o prognóstico da intoxicação pelos principais álcoois tóxicos (etanol, metanol, etilenoglicol e isopropanol).

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio de pesquisas de artigos publicados na base de dados da plataforma PubMed, utilizados os descritores: “toxic alcohol", “intoxication” e “management”, separados pelo operador booleano “AND”, excluindo o descritor “chronic” pelo operador booleano “NOT”.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, inglês e alemão; publicados no período de 2011 a 2021 que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise, revisão e revisão sistemática, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, cujos pacientes tinham idade inferior a 18 anos, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Desta busca resultaram 16 artigos, que quando submetidos aos critérios de seleção, foram reduzidos a 5 artigos para leitura minuciosa e coleta de dados. Os resultados foram apresentados de maneira descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: farmacologia, mecanismo de ação, manifestações clínicas, diagnóstico laboratorial e prognóstico dos álcoois tóxicos, abordados separadamente, com base nos livros de toxicologia clínica e no manual de toxicologia clínica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Etanol

O álcool etílico ou etanol está presente em bebidas alcoólicas, como cervejas, vinhos, uísques e outros, nos quais as concentrações variam de 4 a 50%. Também é encontrado em cosméticos e produtos de higiene pessoal, como loção pós-barba, perfumes, colônias, alguns com concentrações maiores que 70%. Dentro dos medicamentos, soluções antissépticas (álcool iodado, álcool glicerinado etc.), soluções para uso oral (colutórios) e produtos industriais, como combustíveis para automóveis

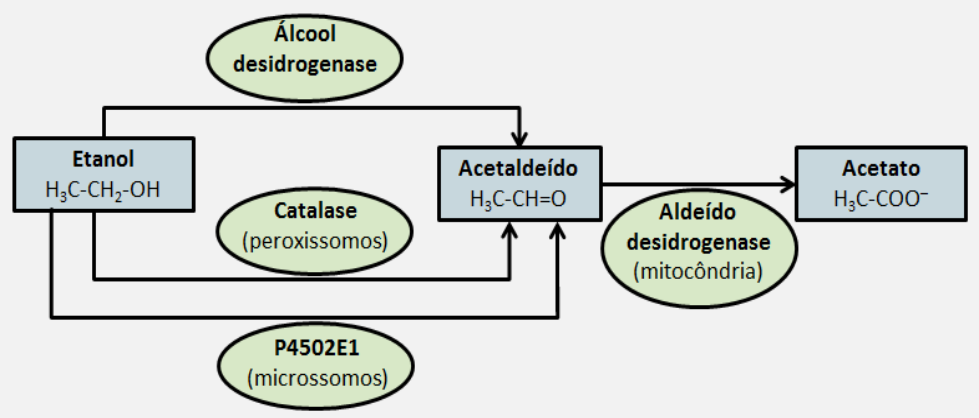
a) Farmacologia

Trata-se de um álcool alifático, incolor, miscível em água e gordura, sendo distribuído, facilmente, para todos os tecidos do corpo. Sua absorção ocorre no trato gastrointestinal, sendo que a maior parte é absorvida no estômago e na porção proximal do intestino delgado, variando de acordo com a concentração de álcool presente na substância ingerida e de acordo com a presença de alimento no trato gastrointestinal (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013)

De acordo com o Manual de Toxicologia Clínica (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017), cerca de 80 a 90% da dose ingerida é absorvida em 60 minutos, atravessando a

barreira hematoencefálica e placentária (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017). O metabolismo do etanol é hepático, por meio da enzima álcool desidrogenase, que oxida o álcool etílico à acetaldeído que, convertendo-o a ácido acético pela desidrogenase aldeídica e, depois em gás carbônico e água. Esse processo ocorre devido a via principal: das desidrogenase, da via do sistema oxidativo microssomal do etanol (MEOS; CYP2E1) e pela via da peroxidase-catalase (**Figura 10.1**) (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

Figura 10.1. Esquema do metabolismo do etanol



Fonte: CISA (ANDRADE, 2019).

As doses tóxicas são variáveis e dependem da tolerância individual, do uso concomitante de outros fármacos e da concentração aproximada de etanol nos produtos. A ingestão de 0,7 g/kg de etanol absoluto (correspondente a 100 mg/dL de etanolemia) resulta na intoxicação leve a moderada (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017). A dose letal 50, que corresponde a dose necessária para matar 50% dos indivíduos testados, é estimada em 5 a 8 g/kg em adultos e 3 g/kg em crianças (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

b) Mecanismo de ação

O etanol possui um efeito anestésico relacionado à sua ação nas proteínas e/ou lipídios nas membranas celulares. A depressão do SNC ocorre pela potencialização da ação do ácido gamaaminobutírico (GABA), neurotransmissor responsável pela inibição do sistema nervoso central (SNC) e pelo bloqueio do receptor n-metil-d-aspartato (NMDA) do glutamato, responsável pela modulação de neurotransmissões, que interferem no transporte de eletrólitos, fluxo sanguíneo cerebral e no fluxo de cálcio. No fígado costuma ocorrer hipoglicemia por inibição da gliconeogênese, principalmente em desnutridos e crianças (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

c) Manifestações clínicas

As manifestações clínicas variam de acordo com seu nível sérico e da tolerância do paciente, sendo comuns as alterações comportamentais (desinibição, confusão mental e agressividade), no estado de consciência (até o coma), na coordenação motora (marcha ébria, incoordenação, ataxia), metabólicas (hipoglicemia) e disfunção autonômica com hipotensão e hipotermia (ITHO, 2007).

A alcoolemia de 50 a 150 mg/dL está relacionada à verborragia, reflexos diminuídos, visão borrada, excitação ou depressão mental; de 150 a 300 mg/dL causa ataxia, confusão mental, hipoglicemia (principalmente em crianças) e logorreia e entre 300 a 500 mg/dL leva à incoordenação acentuada, torpor, hipotermia, hipoglicemia (convulsões), distúrbios hidroeletrolíticos (hiponatremia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia), distúrbios ácido-básicos (acidose metabólica). Acima de 500 mg/dL evolui com depressão do SNC, coma, falência respiratória e/ou circulatória podendo levar ao óbito (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

d) Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico da intoxicação por etanol se baseia na nas informações do paciente, seus acompanhantes e familiares e exame físico. O diagnóstico pode ser confirmado pela determinação da dosagem sérica de etanol, por cromatografia gasosa ou imunofluorescência. A glicemia, a gasometria arterial, hemograma, ionograma (cálcio, fósforo e magnésio), provas de função renal e hepática, são outros exames que podem ser solicitados. Quando há suspeita de infecção pulmonar é solicitado o raio X de tórax (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

e) Tratamento

Os pacientes graves devem ser conduzidos de forma a ter proteção da via aérea, monitorização eletrocardiográfica e dos sinais vitais, manutenção do acesso venoso calibroso e hidratação (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013). Todo paciente comatoso, com Glasgow menor ou igual a 8, deve ser intubado e receber suporte ventilatório mecânico.

O uso de tiamina (200 mg) previamente ou associada à administração de 25 g de glicose (50 mL de glicose 50%) intravenosa para correção no nível glicêmico, previne a encefalopatia de Wernicke. Posteriormente, mantém-se infusão de soro isotônico a 5% ou solução salina fisiológica com glicose (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

A descontaminação por lavagem gástrica só é orientada na co-ingestão de produtos tóxicos adsorvidos pelo carvão ativado, em ingestão recente (1 hora), sempre tendo o cuidado de proteger as vias aéreas (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

Nos casos em que há hipotermia, o paciente deve ser aquecido e realizadas medidas de suporte, como correção de alterações hidro-eletrolíticas e ácido-basicas (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

f) Prognóstico

Se bem conduzidos, a maioria dos pacientes recupera-se sem sequelas; caso contrário podem acontecer casos de encefalopatia pós-hipoglicemia e óbito (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

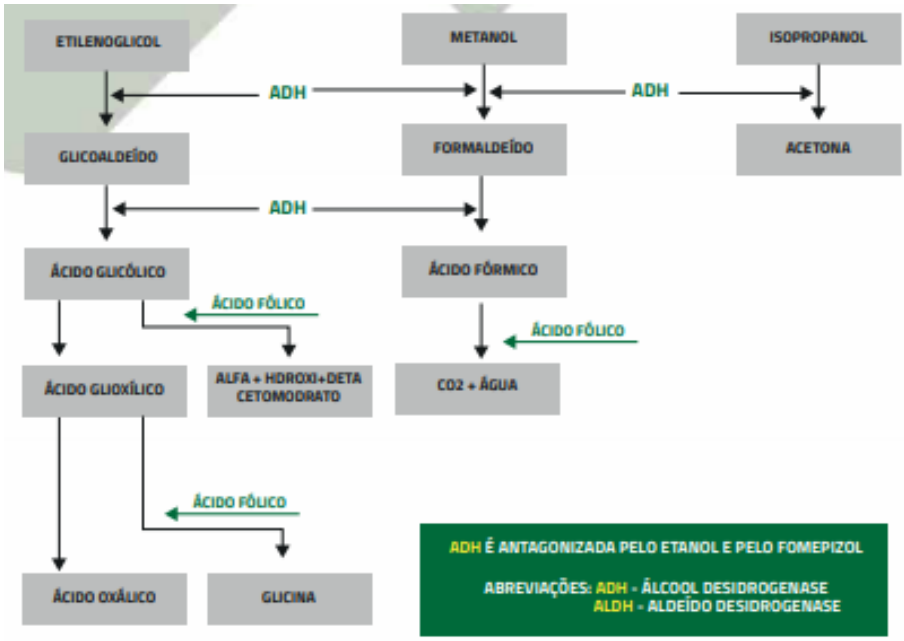
Metanol

O metanol é um álcool tóxico amplamente utilizado em uma variedade de produtos, desde fluido limpador de para-brisa, combustível para carros de corrida, até combustível para camping e em vários ambientes industriais em tintas, vernizes e solventes. Também pode estar presente no etanol caseiro contaminado (“aguardente”) (KING; KERN; JAAR, 2019).

a) Farmacologia

O metanol é absorvido via respiratória, cutânea e gastrointestinal. Após absorção é metabolizado no fígado pela enzima álcool desidrogenase (ADH), gerando metabólitos: formaldeído e ácido fórmico. Sua toxicidade está relacionada aos seus metabólitos (**Figura 10.2**) (ITHO, 2007).

Figura 10.2. Imagem do esquema de metabolização dos principais álcoois tóxicos



Fonte: (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

b) Mecanismo de ação

A metabolização hepática do metanol gera o metabólico tóxico, o ácido fórmico, cuja elevação sérica é responsável pelo quadro de acidose metabólica grave. É também responsável pela toxicidade ocular (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

O mecanismo de toxicidade ocular, apesar de desconhecido sugere que o nervo óptico, pode apresentar edema intra-axonal, destruição mitocondrial e ruptura de microtúbulos (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013). Estudos indicam que o ácido fórmico se acumula na retina e nos gânglios da base, provocando edema, lesão necrótica e hemorragias na substância branca subcortical, que pode contribuir para produção de distúrbios visuais e cegueira (WANG *et al.*, 2018).

c) Manifestações clínicas

O quadro inicial da intoxicação por metanol, cursa com depressão do Sistema Nervoso Central, associada a náuseas, vômitos, dor abdominal e acidose metabólica que ocorre tanto pela formação de ácido fórmico, como pelo aumento na produção de ácido lático, levando a alterações de múltiplos órgãos. Dentre os sintomas prevalentes inclui-se hipotensão, taquicardia, taquipneia, arritmias, convulsões, pancreatite, coma, rabdomiólise,

insuficiência renal aguda, hipomagnesemia, hipocalemia e hipofosfatemia (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

Após os sintomas iniciais, há um período de latência, que varia de 24h a 72h, na qual o paciente fica oligo ou assintomático. Posteriormente, além dos sintomas iniciais aparecem a adinamia, dificuldade respiratória e alterações visuais, descritas como: borramento, escotomas, dor ocular, fotofobia, alucinações visuais, ou perda da visão (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

Sendo assim, os principais achados descritos para intoxicação por metanol são: acidose metabólica e distúrbios visuais. Os efeitos tóxicos dos metabólitos do metanol são mais prevalentes no sistema nervoso central (SNC), que podem evoluir com sequelas, como cegueira definitiva, coma e paresia; secundários à morte do tecido neural e muitas vezes são pouco reversíveis (KING; KERN; JAAR, 2019)

De acordo com uma revisão sobre álcoois tóxicos, realizada em Israel em 2016, o valor mínimo letal estimado da dose para adultos é de aproximadamente 10 mL, mas há relatos de pacientes que sobreviveram a ingestões maiores do que 400 mL sem sequelas (HASSANIAN-MOGHADDAM & ZAMANI, 2016). Em contrapartida, o Manual de Toxicologia Clínica, relata que a dose oral letal de metanol é estimada entre 30 a 240 mL (20 a 150 g), sendo que a dose tóxica mínima é de aproximadamente 100 mg/kg (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

O diagnóstico de suspeição se faz pela história clínica e exame físico que apresenta dor abdominal, náuseas, vômitos, visão turva e acidose, horas após a ingestão de bebida alcoólica de procedência duvidosa ou álcool para limpeza ou etanol combustível (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

d) Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial é dado pela alcoolemia (metanol e etanol) por cromatografia gasosa a cada 6 a 12 horas, que confirma e avalia a gravidade da intoxicação. Valores de 20 a 25 mg/dL de metanol na ausência de etanol indicam tratamento com antídotos (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

Na ausência da dosagem da alcoolemia, outros exames ajudam a conduzir o caso, tais como gasometria arterial, glicemia, sódio, potássio, cloro, osmolaridade sérica (OS), funções hepática e renal (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

A intoxicação por metanol cursa inicialmente com hiato osmolar, causado pela presença do álcool tóxico. A acidose metabólica cursa com elevação dos valores de hiato aniônico (HA), o que indica a retenção de ácidos orgânicos. Sendo que, na ausência de choque, diabetes e uremia, a acidose com HA sugere intoxicação por metanol, etilenoglicol, salicilato e paraldeído (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

Para calcular os valores desses parâmetros são utilizadas as seguintes fórmulas:

OC = 2 x Na (mEq/L + Glicose (mg/dL)/18 + U (mg/dL)/2.8
(OC = osmolaridade calculada).

GO/HO = OM -OC
(GO = osmolaridade medida - osmolaridade calculada.

AG/HA = (NA + K) - (HCO_3 + CL).

Posteriormente, o paciente cursa com acidose metabólica com hiato aniônico, causada pelos metabólitos. Nesse sentido, o gap osmolar (GO) ou hiato osmolar (HO) e o ânion gap (AG) ou hiato aniônico (HA) são úteis no diagnóstico da ingestão de álcool tóxico. Um GO > 10 mOsm com um AG > 12 sugerem a ingestão de álcool tóxico. (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013)

Dentre os exames de imagem disponíveis, a tomografia ou a ressonância magnética de crânio na intoxicação por metanol podem mostrar necrose bilateral do putâmen e hemorragia dos gânglios da base (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

e) Tratamento

O tratamento da intoxicação por metanol, segue os mesmos parâmetros de qualquer paciente grave, com medidas de suporte, desobstrução de vias aéreas, administração de oxigênio suplementar quando necessário, monitorização dos sinais vitais, manutenção de acesso venoso calibroso e hidratação adequada (HASSANIAN-MOGHADDAM & ZAMANI, 2016).

Nos casos de acidose metabólica, deve ser feita a correção com bicarbonato de sódio IV caso pH sanguíneo < 7,30. Em pacientes adultos, a dose é de 1 mEq/kg/dose e em crianças a dose corresponde a 0,5-1 mEq/kg/dose, administrada de forma lenta e podendo ser repetida a cada 10 minutos (necrose bilateral do putâmen)

Na ingestão recente (< 2 horas) de grande quantidade e co-ingestão de outras substâncias tóxicas, deve-se considerar o esvaziamento gástrico e o carvão ativado, respectivamente (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

Os antídotos recomendados são o fomepizol e o etanol, responsáveis por ocuparem o sistema enzimático, saturando a enzima álcool desidrogenase (ADH). O etanol tem afinidade de cerca de 10 a 20 vezes maior pela desidrogenase alcoólica do que o metanol, inibindo competitivamente o metabolismo do metanol em metabólitos tóxicos. Com a enzima bloqueada, o metanol é eliminado pela via renal e respiratória (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013). A dose inicialmente administrada é de 100-150 mL de bebida com conteúdo alcoólico de 40 – 45%, via endovenosa ou via oral (ITHO, 2007).

O manejo inicial consiste em um bolus inicial de 600 mg/kg (7,6 m/kg de uma solução a 10%) seguido por infusão 66 mg/kg/h (0,83 mL/kg/h de um solução a 10%) em não bebedores e 154 mg/kg/h (1,96 mL/kg/h de uma solução a 10%) em bebedores pesados é a dose preconizada. Na hemodiálise, a dose é aumentada para 169 mg/kg/h (2,13 mL/kg/h de uma solução a 10%) em não bebedores e 257 mg/kg/h (3,26 mL/kg/h de uma solução a 10%) em bebedores pesados (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

O Fomepizol, ainda não está disponível no Brasil e assim como o etanol, é um inibidor competitivo da enzima ADH (ITHO, 2007).

f) Prognóstico

Estudos relatam que pacientes tratados em tempo hábil e adequadamente podem recuperar-se totalmente. Em casos mais graves, os distúrbios visuais que duram mais de uma semana são irreversíveis, podendo haver perda total da visão. Pacientes que cursam com

acidose metabólica, aproximadamente 25 a 50% evoluem com sequelas, os distúrbios neurológicos caracterizados por rigidez muscular e hipocinesia semelhante ao parkisonismo (ITHO, 2007).

Etilenoglicol

O etilenoglicol é um álcool derivado do etanol, caracterizado por ser um líquido incolor, volátil, de sabor doce. Usado com um constituinte comum de anticongelante, também está presente na síntese química de plásticos e filmes, em líquidos de arrefecimento de motor, aditivos para radiadores, detergentes, xampus, cosméticos, solventes, tintas e refrigerantes (HASSANIAN-MOGHADDAM & ZAMANI, 2016). Ocasionalmente, é consumido por alcoólatras em substituição ao álcool etílico, ou ainda por crianças pelo sabor adocicado da substância.

a) Farmacologia

A absorção do etilenoglicol é rápida e ocorre no trato gastrointestinal, com pico entre 1 a 4 horas. As vias respiratória e dérmica possuem absorção reduzida. Metabolizado no fígado via álcool desidrogenase (ADH), o etilenoglicol é oxidado a glicaldeído, sendo transformado em ácido glicólico, que é convertido em ácido glioxílico e por último a ácido oxálico (**Figura 10.2**).

Embora o oxalato seja o metabólito principal responsável pela toxicidade do órgão-alvo, o ácido glicólico é o principal responsável pela acidose metabólica (KING; KERN; JAAR, 2019).

A meia vida o etilenoglicol corresponde a 2,5-5 horas, podendo ser prolongada até 17 h, na co-ingestão com etanol, uma vez que a presença dessa substância bloqueia o ADH (ITHO, 2007).

A dose letal mínima estimada para adultos é de aproximadamente 100 mL, ou seja, 1-1,5 ml/kg. Mas existem controvérsias em relação à sobrevivência pela quantidade máxima ingerida. De acordo com pesquisas realizadas há relatos de pacientes que sobreviveram mesmo com quantidades que variam de 700 mL até 3L (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013; HASSANIAN-MOGHADDAM & ZAMANI, 2016).

b) Mecanismo de ação

A toxicidade pela ingestão ocorre, principalmente, pela metabolização em ácido glicólico e em ácido oxálico. O grau de acidose metabólica é determinado pelo acúmulo de ácido glicólico.

Em relação ao ácido oxálico, há formação de oxalato de cálcio, que leva à hipocalcemia e lesão a diversos órgãos. Os túbulos renais são diretamente danificados pelo ácido glicólico associado à obstrução tubular pela precipitação de cristais de oxalato. Concentrações de oxalato mais altas, na ingestão maciça, podem causar a precipitação dos cristais em outros tecidos, como cérebro, pulmões, coração, fígado, mucosa intestinal e músculos (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013; KING; KERN; JAAR, 2019).

Outros efeitos clínicos incluem sedação e coma (devido ao composto original), insuficiência renal aguda, dano ao SNC e miocárdio, secundários à deposição de oxalato de cálcio (WANG *et al.*, 2018), que aparecem após o quadro de insuficiência renal (ZILKER, 2014).

O curso clínico da intoxicação por etilenoglicol é dividido em 3 estágios. O primeiro simula a embriaguez causada por etanol (1 a 2 horas), com depressão do do SNC, convulsões, náuseas, vômitos e acidose metabólica severa. O segundo entre 12 a 24 horas, ocorre a produção de glicoaldeído e de glicolato, com início dos efeitos cardiorrespiratórios, com taquipneia, cianose, pneumonite, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico. O terceiro, após 24 a 72 horas, ocorre a produção de oxalato, com efeito no órgão-alvo mais proeminente da metabolização, levando à nefrotoxicidade com dor nos flancos, necrose tubular aguda, hipocalcemia e falência renal. Outros efeitos incluem hipocalemia, prolongamento do seguimento QT com disritmias e anormalidades nervosas (HASSANIAN-MOGHADDAM & ZAMANI, 2016).

d) Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado pela história clínica e o quadro clínico-laboratorial. Nesse sentido, as informações colhidas dos familiares ou acompanhantes são de extrema importância para a realização do tratamento precoce, uma vez que o paciente pode estar confuso ou comatoso (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013). A dosagem sérica do etilenoglicol define o diagnóstico, mas não está disponível em todos os centros de atendimento.

É recomendado medir o nível sérico do etanol e do etilenoglicol. Outros exames que podem ajudar o diagnóstico na ausência da dosagem sanguínea da alcoolemia, dentre eles a gasometria arterial e pH, cálcio sérico, glicemia, sódio, potássio, cloro, osmolaridade sérica (OS), funções hepática e renal (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

Inicialmente, a intoxicação por etilenoglicol cursa com hiato osmolar, causado pela presença do álcool tóxico, depois com acidose metabólica com hiato aniônico, causada pelos metabólitos. O hiato osmolar (HO) corresponde à diferença de osmolalidade sérica medida (OM) e a osmolaridade sérica calculada (OC), cuja a fórmula corresponde a

$$OC = 1,86 \times Na\ (mEq/L) + Glicose\ (mg/\ dL)/18 + Ureia\ (mg/dL)/2.8$$

Essa fórmula indica que quando o HO está elevado, uma ou mais substâncias com concentração molar alta estão presentes no soro (álcoois, glicóis, manitol e glicerol) (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013 KING; KERN; JAAR, 2019).

Um exame importante a ser pedido é o hiato aniônico (HA), calculado pela fórmula:

$$HA = (Na + K) - (HCO3 + Cl).$$

De acordo com o Manual de Toxicologia Clínica, um HO > 10 mOsm e um HA > 12, sugerem a ingestão de álcool tóxico. A acidose metabólica com HA indica retenção de ácidos orgânicos não voláteis, que pode estar presente na insuficiência renal, na cetoacidose, na acidose lática e, em casos de intoxicação, por substâncias como metanol, etilenoglicol, salicilato e paraldeído (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

O acúmulo de oxalato de cálcio, metabólito do etilenoglicol, manifesta-se laboratorialmente por cristalúria, sinal usualmente observado tardiamente - em torno de 48 horas após a intoxicação. Nos casos graves, pode-se

observar hipocalcemia. Além disso, é recomendado observar a urina com uma lâmpada UV (Wood) em um quarto escuro: presença de coloração esverdeada sugere intoxicação (deve ser feito um teste controle; não é um método confirmatório) (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

Na ausência de alterações neurológicas ao exame físico, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada de crânio provavelmente não contribuem para o diagnóstico da intoxicação. O eletrocardiograma (ECG) pode revelar alterações no segmento ST, onda T e do intervalo QT, causadas pela hipocalcemia e/ou hipercalemia.

e) Tratamento

O tratamento da intoxicação por etilenoglico segue os mesmos parâmetros de qualquer paciente grave, com medidas de suporte, desobstrução de vias aéreas, administração de oxigênio suplementar quando necessário, monitorização dos sinais vitais, manutenção de acesso venoso calibroso e hidratação adequada (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

Na ingestão recente (30 a 60 minutos) de grande quantidade e co-ingestão de outras substâncias tóxicas, deve-se considerar o esvaziamento gástrico e o carvão ativado, respectivamente. Não induzir vômito, por conta do risco de depressão SNC (HERNANDEZ; RODRIGUES; TORRES, 2017).

O gerenciamento de anormalidades ácido-base, correção da acidose metabólica com bicarbonato de sódio, tratamento das convulsões com benzodiazepínicos (Lorazepam ou Diazepam), monitorização da função hepática e monitorização do débito urinário fazem parte do manejo inicial da intoxicação por etilenoglicol (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

Assim como na intoxicação por metanol, os antídotos utilizados são o fomepizol e o etanol, conforme as dosagens apresentadas no tratamento da intoxicação por metanol (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013). Esses antídotos saturam a enzima álcool-desidrogenase (ADH) prevenindo a formação dos metabólitos tóxicos. O Fomepizol não está disponível no Brasil (ITHO, 2007).

A hemodiálise (HD) é muito eficiente, se realizada em até 6 horas da ingestão, corrigindo rapidamente a acidose e as alterações bioquímicas (ITHO, 2007). O etilenoglicol e seus metabólitos são facilmente dialisáveis. A depuração de etilenoglicol e metabólitos via HD resulta em uma eliminação t1 / 2 em 3 horas (KING; KERN; JAAR, 2019).

f) Prognóstico

A recuperação total dos pacientes depende da realização do tratamento adequado e em tempo hábil. A sequela mais importante é a insuficiência renal, que faz muitos pacientes precisarem de diálise ou transplante. Dentre os sinais que indicam um prognóstico ruim estão a acidose metabólica grave, hipercalemia, convulsões e coma. A intoxicação não tratada de etilenoglicol é fatal em um período de 24 a 36 horas (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

Isopropanol

O isopropanol é um álcool límpido e incolor com odor frutado e sabor amargo suave, encontrado no mercado interno como álcool

isopropílico, em produtos domésticos e comerciais, incluindo produtos de limpeza, desinfetantes, anticongelantes, cosméticos, solventes, tintas e produtos farmacêuticos (SLAUGHTER *et al.*, 2014).

a) Farmacologia

A absorção oral do isopropanol é rápida, com pico das concentrações plasmáticas após 30 minutos, também ocorrendo pela via respiratória, dérmica e anal. Estudos revelam que a absorção dérmica é lenta, sendo necessária exposição extensa e prolongada para causar concentrações séricas mensuráveis e toxicidade sistêmica (SLAUGHTER *et al.*, 2014).

O isopropanol é metabolizado no fígado pela enzima álcool desidrogenase (ADH), oxidado à acetona. (**Figura 10.2**), com meia-vida de 3 a 7 horas, podendo ser prolongada com co-ingestão de etanol. A eliminação da acetona é mais lenta devido à excreção na respiração e na urina (HASSANIAN-MOGHADDAM & ZAMANI, 2016).

A informação sobre a distribuição de isopropanol é limitada. Em adultos, os volumes de distribuição relatados foram 0,45 - 0,55 L / kg, sendo minimamente ligado ao plasma proteínas (SLAUGHTER *et al.*, 2014). A dose letal estimada é de 160 a 240 mL (ANDRADE FILHO; CAMPOLINA; DIAS, 2013).

b) Mecanismo de ação

O mecanismo exato da toxicidade do isopropanol não foi totalmente elucidado. A depressão do tronco cerebral causa rebaixamento do SNC, diminuindo o impulso respiratório e levando a hipotensão, que pode ser contribuída pela vasodilatação periférica ou pela diminuição inotrópica cardíaca. A taquicardia sinusal reflexa é considerada uma resposta compensatória à hipotensão e a vasodilatação periférica e a depressão do SNC também podem levar à hipotermia. O isopropanol também irrita superfícies mucosas que levam a distúrbios gastrointestinais (SLAUGHTER *et al.*, 2014).

c) Manifestações clínicas

A maioria das manifestações clínicas em intoxicação por isopropanol ocorre pelo próprio composto, sendo que o seu metabólito, a acetona, pode contribuir para a sintomatologia da intoxicação, ao contrário de outros álcoois tóxicos (SLAUGHTER *et al.*, 2014).

As manifestações clínicas aparecem após 1 hora da ingestão com efeitos no sistema nervoso central (ataxia e perda de consciência), sistema gastrointestinal (náuseas, vômito e gastrite, mesmo hemorrágica) e sistema cardiovascular (hipotensão devido a depressão cardíaca). A hipotensão é o preditor mais forte de mortalidade (SLAUGHTER *et al.*, 2014).

O hiato osmolar alto, cetonemia ou cetonúria sem acidose metabólica, hálito frutado ou doce, derivado do metabólito eliminado pela respiração e perda de consciência são sintomas sugestivos da intoxicação por isopropanol (HASSANIAN-MOGHADDAM & ZAMANI, 2016).

d) Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado com base na história do paciente e na apresentação clínica. Um hiato osmolar elevado, cetonemia e / ou cetonúria sem acidose metabólica, juntamente

com um odor frutado e adocicado no hálito e depressão do SNC indicam o diagnóstico de intoxicação por isopropanol.

A medição das concentrações séricas de isopropanol, por cromatografia gasosa emparelhada com ionização de chama, ou detector de espectrometria de massa, é o meio mais definitivo de diagnosticar envenenamento, entretanto, nem todos os hospitais disponibilizam a medição sérica. Também pode ser detectado por bafômetros infravermelhos, usados para medir o etanol, embora a quantificação seja inespecífica (HASSANIAN-MOGHADDAM & ZAMANI, 2016).

Alguns estudos associam a sintomatologia do paciente com a concentração sérica de isopropanol, definindo que concentrações séricas acima de 500 mg/L estão associadas à toxicidade. Dosagens superiores a 1.500 mg/L estão associados ao coma profundo e maiores que 2000 mg/L foram associados à morte (SLAUGHTER *et al.*, 2014).

Outros exames úteis no diagnóstico são as dosagens séricas dos eletrólitos, ureia, creatinina, glicose, creatininofosfoquinase, a cetonemia e a cetonuria, que estão mais comumente disponíveis (SLAUGHTER *et al.*, 2014).

e) Tratamento

Na maioria das vezes, a lavagem gástrica não é indicada em pacientes com mais de 30 minutos de ingestão de isopropanol, visto que essa substância possui rápida absorção. Este procedimento pode aumentar o risco de vômito e aspiração pulmonar (SLAUGHTER *et al.*, 2014).

A eficácia do carvão ativado oral na prevenção da absorção de isopropanol é baixa, não justificando o seu uso (SLAUGHTER *et al.*, 2014).

Além da terapia de suporte, a hemodiálise é indicada para pacientes com um nível de isopropanol superior a 400 mg/dL associado com depressão grave do sistema nervoso central ou insuficiência renal ou hipotensão resistente (HASSANIAN-MOGHADDAM & ZAMANI, 2016).

CONCLUSÃO

Esta revisão permitiu a compreensão da farmacocinética, farmacodinâmica e partícularidades dos álcoois tóxicos, além da intoxicação e manejo dos mesmos.

A identificação do quadro clínico inicial das pacientes vítimas de intoxicação por álcoois tóxicos é de extrema importância no serviço de atendimento emergencial, pois impacta diretamente no prognóstico desses pacientes. Conhecer a toxicocinética das substâncias, compreender o mecanismo de ação, reconhecer as manifestações clínicas, solicitar exames laboratoriais corretos e entender o tratamento fazem parte das práticas do manejo inicial do paciente intoxicado e evita sequelas ou danos permanentes, como insuficiência renal, comprometimento do SNC, cegueira e óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, A. G. D. Álcool e saúde dos brasileiros: panorama 2019. São Paulo: Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. Brasil, 2019. 104p.

ANDRADE FILHO, A. DE; CAMPOLINA. D; DIAS, M. B. Toxicologia na prática clínica. 2. ed. Belo Horizonte: Folium, 2013. 700p.

CISA. Cerveja contaminada por dietilenoglicol: entenda os efeitos da substância para a saúde humana. Cisa.org.br. Disponível em: <https://cisa.org.br/index.php/sua-saude/informativos/artigo/item/200-cerveja-contaminada-por-dietilenoglicol-entenda-os-efeitos>. Acesso em: 21 Jul. 2021.

HASSANIAN-MOGHADDAM H; ZAMANI N. A Brief Review on Toxic Alcohols: Management Strategies. Iranian journal of kidney diseases, v. 10, n. 6, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903992/>. Acesso em: 8 Jul. 2021.

HERNANDEZ, E.; RODRIGUES, R.; TORRES, T. Manual de Toxicologia Clínica: Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. São Paulo: Secretaria Municipal da Saúde, 2017. 465 p.

ITHO, S. Rotina do atendimento do intoxicado / Sony de Freitas Itho - [3ª ed. rev. e atual.] - [Vitória : s. n.] 2007. 472p.

KING, J. D.; KERN, M. H.; JAAR, B. G. Extracorporeal Removal of Poisons and Toxins. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, v. 14, n. 9, p. 1408–1415, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439539/>. Acesso em: 8 Jul. 2021.

SLAUGHTER, R. J.; MASON, R. W.; BEASLEY, D. M. G.; *et al.* Isopropanol poisoning. Clinical Toxicology, v. 52, n. 5, p. 470–478, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24815348/>. Acesso em: 8 Jul. 2021.

WANG, C.; SAMAHA, D.; HIREMATH, S.; *et al.* Outcomes after toxic alcohol poisoning: a systematic review protocol. Systematic Reviews, v. 7, n. 1, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593287/>. Acesso em: 8 Jul. 2021.

ZILKER, Th. Akute Intoxikationen bei Erwachsenen – was Sie wissen sollten. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift, v. 139, n. 01/02, p. 31–46, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390849/>. Acesso em: 15 Jul. 2021.

CAPÍTULO 11

MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES COM INTOXICAÇÃO POR METILFENIDATO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

VICTÓRIA BRAGA E FRAGA1
RAÍSSA STEPHANIE RODRIGUES DA SILVA1
STELLA GONTIJO SANT' ANNA VAZ DE MELO DORNELES1
THAYNARA DE MORAIS BASTOS REZENDE1
YASMIN BRITO SANTOS1
CECÍLIA MARIA DE SOUSA LAGARES DABIEN2

1DISCENTE - MEDICINA DA FACULDADE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS.
2DOCENTE – DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGIA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS

PALAVRAS-CHAVE: CONCERTA; RITALINA; OVERDOSE.

INTRODUÇÃO

Em busca da melhora das diversas funções cognitivas, tais como memória, atenção, concentração, vigília e/ou inteligência, muitos indivíduos ingerem substâncias que estimulam o Sistema Nervoso Central (ABREU *et al.*, 2021). O metilfenidato é um dos fármacos psicoestimulantes mais conhecidos no mundo. Trata-se de um derivado anfetamínico, comercializado como Ritalina e Concerta, que por sua ação simpaticomimética, é utilizado como alternativa terapêutica farmacológica no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (PIRES *et al.*, 2018; GOMES *et al.*, 2019).

Em 2015, foi reconhecido pela Organização das Nações Unidas (ONU) como o psicofármaco mais consumido no mundo, apresentando um aumento na importação de 775% em 10 anos, apesar de em muitos casos, ser utilizado de maneira inadequada, como na tentativa de emagrecimento ou da melhora do desempenho acadêmico e até mesmo de forma recreativa (GOMES *et al.*, 2019). Frequentemente também é utilizado com a intenção de diminuir o sono e deixar o indivíduo mais "ligado", "elétrico" e na tentativa de melhorar o rendimento físico e intelectual. Por isso, é comum o uso do metilfenidato entre os estudantes, próximo à realização das provas, entre atletas, motoristas de caminhão, executivos e também entre profissionais da área da saúde (ABREU *et al.*, 2021).

O uso indiscriminado de medicamentos é um dos principais problemas enfrentados pela sociedade atual, sendo responsável por uma importante porcentagem dos casos de intoxicação já registrados (GOMES *et al.*, 2019). A popularização do metilfenidato e o aumento do seu consumo resultaram no aumento da preocupação acerca do uso exacerbado dessa substância. O número de consultas anuais em relação a intoxicação por esse medicamento aumentou cinco vezes na última década, conforme indicado por estudo realizado no Centro Holandês de Informações sobre Venenos (HONDEBRINK *et al.*, 2015).

Este estudo tem como objetivo compreender as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas do metilfenidato e revisar a abordagem inicial de pacientes intoxicados por esse fármaco, a fim de padronizar o manejo clínico desses pacientes pelos profissionais de saúde na urgência e apresentar os resultados aos acadêmicos da área da saúde.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de maio a junho de 2021 por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores: "methylphenidate", "intoxication" e "clinical management" separados pelo operador booleano 'and' e seus correspondentes em português. Desta busca foram encontrados 50 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em inglês, português e espanhol; publicados no período de 2000 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 20 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados e posteriormente

selecionamos 14 artigos que atendiam completamente aos critérios de inclusão. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do metilfenidato, intoxicação por metilfenidato e manejo da intoxicação por metilfenidato.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas do metilfenidato

O metilfenidato atua pelo agonismo direto de receptores alfa e beta adrenérgicos, induzindo a liberação de epinefrina, serotonina e histamina, somado ao maior estimulo de receptores dopaminérgicos e noradrenérgicos, indiretamente (VASAN & OLANGO, 2020; ABREU *et al.*, 2021). O efeito indireto nesses receptores se dá por meio do bloqueio do transportador de noradrenalina (NET) e do transportador de dopamina (DAT), responsáveis pela recaptação da dopamina e da noradrenalina na fenda sináptica, agindo como um agonista catecolaminérgico indireto (SPILLER *et al.*, 2013). Isso ocorre principalmente no córtex parietal posterior, córtex pré frontal e locus cerúleo (ABREU *et al.*, 2021).

Na via noradrenérgica, esse agonismo indireto causa o aumento do estado de vigília, do despertar, da atenção e da atividade exploratória, havendo uma grande relação entre os níveis de noradrenalina e o estado de humor, visto que a teoria das catecolaminas afirma que o excesso deste neuromodulador pode resultar em mania e a sua falta em depressão (JAMES *et al.*, 2016). Já na via dopaminergica há o aparecimento de um comportamento estereotipado, diminuindo a interferência de estímulos externos em suas ações, podendo haver estimulação das vias dopaminérgicas de recompensa, resultando em euforia. Há também o agonismo direto ou antagonismo de receptores alfa 2, presentes principalmente no bulbo, que têm grande efeito sob o controle da pressão arterial por meio da modulação dos barorreflexos (JAMES *et al.*, 2016).

Por ser um fármaco derivado das anfetaminas possui alta lipossolubilidade, logo é bem absorvido por via oral, além de difundir-se facilmente pela barreira hematoencefálica (VASAN & OLANGO, 2020). Por isso é administrado por via oral, em formulações de liberação imediata - com início de ação em aproximadamente 20 minutos e atingindo o pico de concentração plasmática entre 1 e 3 horas – ou formulações de liberação prolongada – atingindo pico médio de concentração plasmática entre 5 e 10 horas. Entretanto, a ingesta alimentar concomitante à administração oral deste fármaco pode atrasar em até 1 hora o pico de absorção inicial e o uso de bebidas alcoólicas aumenta a sua concentração plasmática (SPILLER *et al.*, 2013).

Possui elevado efeito de primeira passagem, resultando em baixa biodisponibilidade. A metabolização ocorre por meio da desesterificação hepática, na qual há conversão de metilfenidato à ácido ritalínico, sendo que 99% do volume administrado será metabolizado e excretado majoritariamente por via urinária (KIMKO *et al.*, 1999).

Intoxicação por metilfenidato

O uso de anfetaminas está relacionado a um alto risco de overdose em virtude do seu

potencial de dependência, pelo efeito do aumento de energia, de confiança e de senso de clareza. Assim, estudos evidenciam que, mesmo após apresentar efeitos colaterais, tais como taquicardia, palpitação e perda de apetite, além de tremores e boca seca, a maioria dos usuários mantém o uso dessas substâncias psicoestimulantes (PIRES *et al.*, 2018; VASAN & OLANGO, 2020).

As doses tóxicas são variáveis, visto que os efeitos colaterais são dose-dependentes, desaparecendo ou diminuindo com o tempo ou com a redução da dose, de acordo com a tolerância individual e do uso concomitante de outras substâncias. Não se recomenda doses diárias acima de 60 mg em tratamentos para narcolepsia ou para TDAH em crianças. Também não é indicado doses diárias acima de 80 mg para o tratamento de TDAH em adultos (RITALINA, 2020; PASTURA & MATTOS, 2004).

A redução de apetite e insônia estão entre os principais efeitos colaterais observados em curto prazo. Destacam-se também dor abdominal, irritabilidade e cefaléia. É importante ressaltar que esses sintomas, apesar de serem comumente descritos como causados pelo fármaco, podem ser, na verdade, atribuídos à doenças concomitantes, tais como ansiedade, tristeza, desinteresse e "olhar parado" (PIRES *et al.*, 2018; PASTURA & MATTOS, 2004).

Fatalidades, apesar de raras, já foram relatadas. Em certa ocasião, um estudo conseguiu encontrar as seguintes concentrações na morte de uma mulher de 28 anos após autoadministração intravenosa: 2,8 mg/L, bile 5,7 mg/L, rim 3,0 mg/kg, fígado 2,1 mg/kg e conteúdo estomacal 1,6 mg (CANTRELL *et al.*, 2014).

A longo prazo, apesar da ainda não existirem muitos estudos, os três principais efeitos colaterais observados são dependência, efeitos cardiovasculares, possível redução da estatura (PIRES *et al.*, 2018) e acometimento principalmente do sistema neurológico e pulmonar.

A maioria dos efeitos cardiovasculares e pulmonares são pontuais e transitórios, sendo possível observar hipertensão, taquicardia sinusal e taquipineia (PIRES *et al.*, 2018). Diante desses sinais, os pacientes podem se queixar de dor no peito e palpitações. Apesar disso, não parece ter efeitos substanciais nos intervalos QRS ou QT e embora o aumento da pressão arterial não seja clinicamente significativo, ele pode condicionar um remodelamento miocárdico observado no Doppler (RON *et al.*, 2020; SPILLER *et al.*, 2013). Em casos críticos, pode ocorrer ainda efeitos cardíacos secundários a uma vasculite ou arterite, ocasionando infarto do miocárdio, e destruição dos septos alveolares do parênquima pulmonar, sendo esse último observado em um estudo com ratos (SPILLER *et al.*, 2013; RAPELLO *et al.*, 2015).

Além da estimulação do sistema nervoso central, que provoca, por exemplo, agitação, cefaleia e sonolência, pode haver alguns sintomas graves, como convulsões e coma (RIETJENS *et al.*, 2017). Os efeitos neurológicos também podem ser secundários a uma vasculite ou arterite ocasionando hemiplegia e hemorragia intracerebral (SPILLER *et al.*, 2013). Em casos graves, foi relatada ainda insuficiência de múltiplos órgãos envolvendo rabdomiólise, insuficiência renal e lesão e hepática (SPILLER *et al.*, 2013). Assim, na sobredosagem, o paciente costuma apresentar midríase, ansiedade, psicose, letargia, distúrbios do movimento, convulsões, taquicardia,

hipertensão e hipertermia (PIRES *et al.*, 2018; PASTURA & MATTOS, 2004).

Raramente foram relatadas mortes atribuíveis ao metilfenidato, e todas envolveram autoadministração por via parenteral ou por insuflação nasal em um esforço para abusar da droga ao invés de cometer suicídio. O mecanismo exato de morte relacionado à exposição ao metilfenidato permanece indefinido. Alguns autores sugeriram que a toxicidade é menos grave após exposições orais em vez de parenterais; no entanto, esses casos envolveram a administração crônica de doses menores, em vez de grandes exposições únicas, além da administração crônica (CANTRELL *et al.*, 2014).

Manejo da intoxicação por metilfenidato

O diagnóstico de intoxicação por metilfenidato é respaldado na clínica. As concentrações séricas raramente estão disponíveis em tempo hábil e, portanto, são de utilidade clínica limitada e não são recomendadas, a menos que sejam necessárias para circunstâncias médico-legais. O diagnóstico diferencial envolve condições que produzem uma síndrome simpaticomimética, incluindo sepse, encefalite, tireotoxicose ou outras drogas simpatomiméticas (SPILLER *et al.*, 2013).

O manejo da sobredosagem é amplamente de suporte, em um primeiro momento deve-se desobstruir vias aéreas e administrar oxigênio suplementar, quando necessário, monitorizar sinais vitais, manter acesso venoso calibroso e hidratação adequada, além de realizar a correção de alterações eletrolíticas, se alteradas (HERNANDEZ *et al.*, 2017).

Em seguida, é importante discutir sobre a descontaminação, podendo ser realizada com carvão em doses de 1 g/kg de peso corporal em pacientes adultos e pediátricos, mas para facilidade de administração, é geralmente administrado em doses de 50 ou 100 g em pacientes adultos. Outro modo de descontaminação seria pelo aumento da excreção por meio da acidificação da urina, entretanto, esse método não é mais recomendado, em virtude da falta de efeitos sobre a toxicidade e possíveis comprometimentos no manejo geral do paciente, como ocorrência de acidose sistêmica, efeitos renais da rabdomiólise (SPILLER *et al.*, 2013).

Em casos de agitação, ansiedade, psicose, distúrbios do movimento e convulsões recomenda-se o uso de benzodiazepínicos intravenosos, em doses tituladas de acordo com a resposta, começando com doses baixas e aumentando criteriosamente. Em algumas situações a agitação e o comportamento alterado dificultam o acesso intravenoso, nesses casos é indicado a administração intramuscular do benzodiazepínicos ou da cetamina até que o acesso intravenoso possa ser estabelecido. Nos casos refratários, alguns autores recomendam o uso de antipsicóticos, como ziprasidona e haloperidol, mas vale ressaltar que esses medicamentos podem prejudicar a dissipação de calor, diminuir o limiar convulsivo e precipitar disritmias cardíacas, piorando os desfechos clínicos (SPILLER *et al.*, 2013). Outros autores indicam que as convulsões resistentes aos benzodiazepínicos podem responder aos barbitúricos (BAGDURE *et al.*, 2013; SPILLER *et al.*, 2013).

Outra alternativa para agitação induzida por anfetamina refratária seria o uso de Dexmedetomidina (DEX), um agonista do adrenoreceptor alfa-2 que pode mitigar a taquicardia e a hipertensão frequentemente

observada nesses pacientes, sem causar depressão respiratória (SPILLER *et al.*, 2013; RAPELLO *et al.*, 2015). O seu efeito farmacológico é mediado por todos os subtipos conhecidos de alfa-2 receptores adrenérgicos, sendo que a sedação e a analgesia parecem ser mediada por receptores α2A, enquanto os efeitos cardiovasculares são mediados predominantemente por receptores α2B. Antagonistas beta-adrenérgicos, como o propranolol, geralmente não são recomendados, embora tenham sido usados sem efeitos nocivos, eles podem resultar em estimulação alfa-adrenérgica periférica sem oposição com vasoconstrição e hipertensão resultantes (SPILLER *et al.*, 2013).

O uso de ansiolíticos e de antipsicóticos também se torna essencial quando se busca a paralisia do paciente. Isso é desejado quando o indivíduo se torna hostil e com paranóia severa, podendo causar lesões autoprovocadas ou ferimentos em outras pessoas (SPILLER *et al.*, 2013; VASAN & OLANGO, 2020). Além disso, o benzodiazepínico auxilia no tratamento da hipertermia, a qual deve ser tratada de emergência com resfriamento externo (SPILLER *et al.*, 2013).

Os bloqueadores do canal de cálcio e antagonistas alfa-adrenérgicos são recomendados para o controle da hipertensão (PASTURA & MATTOS, 2004). Em casos raros, hipertensão, vasoespasmo e taquicardia podem resultar em hemorragia intracerebral ou subaracnoide, que deve ser tratada da maneira usual, com controle da hipertensão grave e intervenção cirúrgica quando indicada (SPILLER *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

Nos casos de intoxicação aguda, por sobredosagem, o manejo é de suporte, sendo indicada também a descontaminação com carvão ativado, quando em tempo hábil. Em casos de agitação, ansiedade, psicosedistúrbios do movimento e convulsões, o tratamento de escolha é com benzodiazepínicos ou com a cetamina e quando refratárias, com antipsicóticos. Além disso, os bloqueadores do canal de cálcio e antagonistas alfa-adrenérgicos são recomendados para o controle da hipertensão, ou seja, a escolha do tratamento é feita a partir das manifestações apresentadas pelo paciente.

Frente a essa revisão, foi possível compreender os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do metilfenidato, além da intoxicação por esse fármacos e o manejo clínico desta. Mas ainda se faz necessário novos estudos a fim de elucidar os reais efeitos, principalemente a longo prazo, das altas doses utilizadas diariamente por grande parcela da população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, G.A. *et al.* Uso de Anfetaminas com foco ao metilfenidato. Revista Saúde em Foco, v. 1, n. 12, p. 21-31, 2021.

BAGDURE D.N. *et al.* Dexmedetomidine in a Child with Methylphenidate Intoxication. Indian Journal Pediatric, v. 80, n.4. p. 343–344, 2013.

CANTRELL F.L. *et al.* Fatal Oral Methylphenidate Intoxication with Postmortem Concentrations, v. 99, n. 3, p. 847-849, 2014.

GOMES, R.S. *et al.* Vendas de metilfenidato: uma análise empírica no Brasil no período de 2007 a 2014. Revisa Sigamae, v.8, n. 2, p. 663-681, 2019.

HERNANDEZ, E.M.M *et al.* Manual de toxicologia clínica: orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. In: Manual de toxicologia clínica: orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. p. 475-475. 2017.

HONDEBRINK, L. *et al.* Methylphenidate intoxications in children and adults: exposure circumstances and evidence-based dose threshold for pr-hospital triage. Clinical Toxicology, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2015.

JAMES M. *et al*, editor. Rang & Dale. Farmacologia Clínica. São Paulo: Elsevier; 2016.

KINKO H.C. *et al.* Pharmacokinetics and Clinical Effectiveness of Methylphenidate. Clin Pharmacokinet, v. 37, n.6, p, 457-470, 1999.

PASTURA G.; MATTOS P. Efeitos colaterais do metilfenidato. Revista Psiquiatria Clínica, v. 31, n. 2, p. 100-104, 2004.

PIRES, M.S. *et al.* O uso de substâncias psicoestimulantes sem prescrição médica por estudantes universitários. Revista Científica Fagot, v. 2, p. 22-29, 2018.

RAPELLO G.V.G. *et al.* Pulmonary emphysema induced by methylphenidate: experimental study. Sao Paulo Medical Journal, v, 133, n.2, p. 131-134, 2015.

RIETJENS S.J. *et al.* Methylphenidate poisoning: relatively mild symptoms even after high-dose exposure. Clinical Toxicology, v. 15, n.20, p. 1-3, 2017.

RITALINA: comprimidos. São Paulo: Anovis Industrial Farmacêutica Ltda, 2020. 1 bula de remédio (6 p.). Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/1518.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2021.

RON, A.G. *et al.* Impacto del tratamiento con metilfenidato sobre las propiedades funcionales y estructurales del ventrículo izquierdo a medio plazo en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. In: Anales de Pediatría. Elsevier Doyma, 2020.

SPILLER H.A. *et al.* Overdose of Drugs for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Clinical Presentation, Mechanisms of Toxicity, and Management. CNS Drugs, v. 27, n.1, p. 531-543, 2013.

VASAN S.; OLANGO G.J. Amphetamine toxicity. PMID: 29262049. 2017.

CAPÍTULO 12

OTOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTIBIÓTICOS AMINOGLICOSÍDEOS

CARLOS VICTOR GONÇALVES D'ABADIA1
DANIEL HENRIQUE RODRIGUES PERDIGÃO1
GUILHERME TAKESHI MATSUOKA1
HELOÍSA MOZZAQUATRO WERLANG1
KEITHIANY CAROLINE SANTOS SÁVIO1
LAÍS SANTANA GONÇALVES1
LEONARDO CESAR SUITA FORNARI1
MATHEUS RIBEIRO BARBOSA CRUZ2
VICTOR RANZULLA DE SOUZA1

1DISCENTE – MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO.
2DISCENTE – MEDICINA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE.

PALAVRAS-CHAVE: OTOTOXICIDADE; ANTIBIÓTICOS;AMINOGLICOSÍDEOS.

INTRODUÇÃO

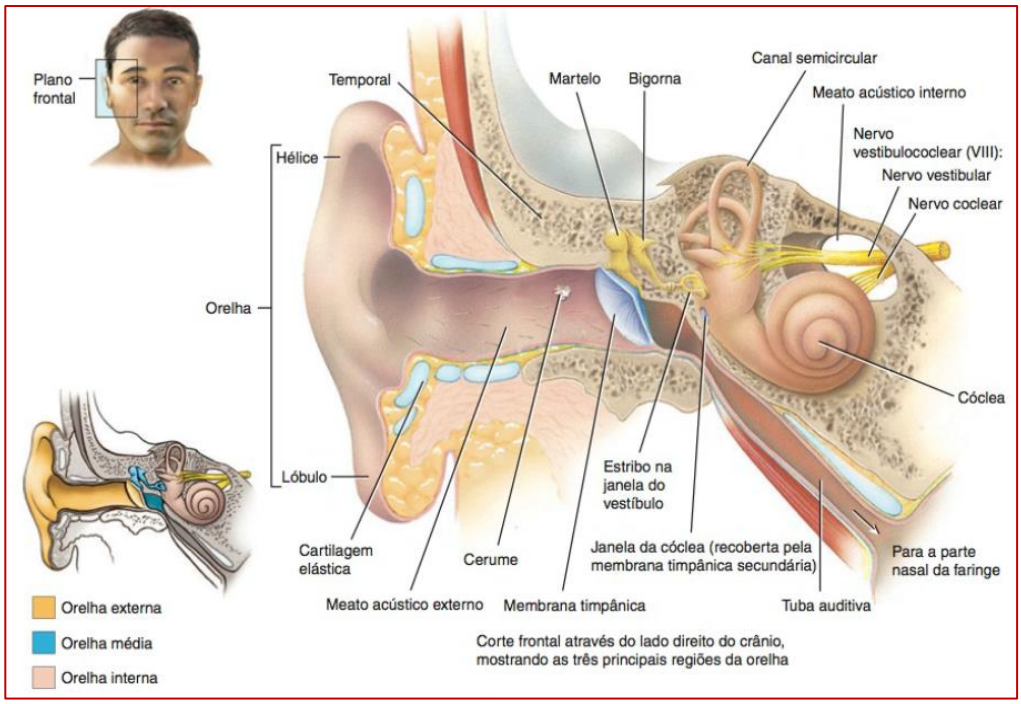
Para compreender a ototoxicidade, é fundamental recordar a anatomia e a fisiologia da audição. Sendo assim, em relação às estruturas envolvidas no processo da audição, a orelha é subdividida em três: orelha externa, orelha média e orelha interna, **Figura 12.1**.

A orelha externa é constituída pelo pavilhão auditivo (antigamente chamado de orelha) e pelo canal auditivo externo, que chega até o tímpano. Tem a função de coletar e encaminhar as ondas sonoras até a orelha média, além de amplificar o som, auxiliar na localização da fonte sonora e proteger as orelhas média e interna. Além disso, também auxilia na proteção do tímpano (membrana timpânica), pelo fato de manter um equilíbrio entre a temperatura e umidade, necessários para a preservação da elasticidade da membrana do tímpano (HALL, 2017).

A orelha média é separada da orelha externa pela membrana do tímpano. É uma estrutura que contém ar, composta por três pequenos ossos e se comunica com a nasofaringe pela tuba auditiva. A função da comunicação da orelha média com a nasofaringe é de igualar a pressão da orelha média com a pressão na boca (a pressão da boca é igual à pressão atmosférica). Assim, nos dois lados da membrana timpânica tem-se a mesma pressão e, portanto, uma melhor condição para vibrar em resposta a uma onda sonora. Os três pequenos ossos (denominados de ossículos) situados na orelha média são: o martelo, a bigorna e o estribo. O cabo do martelo está fixado ao centro da membrana timpânica e é empurrado pelas vibrações desta. Na sua outra extremidade, o martelo está ligado à bigorna por meio de pequenos ligamentos, assim, quando o martelo se move, a bigorna se move juntamente com ele. A outra extremidade da bigorna se articula com o cabo do estribo, e a extremidade posterior do estribo se insere na janela oval, a qual compõe a cóclea (uma parte do ouvido interno). Os três ossículos funcionam como uma alavanca e conduzem as ondas sonoras até a cóclea (HALL, 2017).

A orelha interna contém estruturas do sistema auditivo (cóclea) e do sistema vestibular (labirinto), responsáveis pela audição e equilíbrio, respectivamente. Na orelha média, o último osso da cadeia ossicular, o estribo, tem sua extremidade posterior unida a uma fina membrana, a janela oval. A janela oval é uma entrada para a orelha média, a qual possui o órgão da audição, a cóclea. A movimentação do estribo causa a movimentação da janela oval. Atrás da janela oval está a cóclea. A cóclea é um sistema de tubos espiralados preenchidos por líquido e, além disso, está contida dentro de um compartimento ósseo, o labirinto ósseo. Ela consiste em três tubos espiralados lado a lado: a rampa do vestíbulo, a rampa média e a rampa do tímpano. A rampa do vestíbulo e a rampa média estão separadas pela membrana de Reissner (ou membrana vestibular), a rampa do tímpano e a rampa média, por sua vez, são separadas uma da outra pela membrana basilar. Na superfície da membrana basilar está o órgão de Corti, o qual está cheio de células eletromecanicamente sensíveis, as células ciliadas. Estas células geram impulsos nervosos em resposta às vibrações sonoras. Há uma membrana tectória sobre o órgão de Corti, a qual se apoia como se fosse um teto, sobre os cílios das células sensoriais (HALL, 2017), **Figura 12.2**.

Figura 12.1. Imagem da anatomia das orelhas interna, média e externa



Fonte: Hall, 2017.

Em relação à fisiologia da audição, primeiramente, a orelha média capta o som e o encaminha até a membrana do tímpano. O som emitido por uma fonte é coletado pelo pavilhão auricular, amplificado e conduzido pelo canal auditivo externo até a membrana do tímpano, provocando a vibração desta. A orelha média transmite as vibrações sonoras através dos três ossículos até a orelha interna. A vibração da membrana timpânica pelas ondas sonoras faz com que ocorra a movimentação do martelo na mesma direção da vibração da membrana timpânica. Como o martelo é conectado à bigorna, ele promove a sua movimentação. A articulação da bigorna com o estribo faz com que este desloque o líquido coclear de acordo com a movimentação da membrana do tímpano. Em síntese, quando o martelo se movimenta para dentro, a bigorna transmite essa movimentação para o estribo, o qual tem sua extremidade posterior sobre a janela oval, e penetra por esta janela na cóclea (HALL, 2017).

A extremidade posterior do estribo conecta-se à janela oval e sua movimentação para dentro faz com que o líquido se desloca para frente da rampa do vestíbulo e da rampa média. A membrana basilar é a responsável pela condução das vibrações sonoras da orelha média à orelha interna. Quando o pé do estribo se movimenta para dentro contra a janela oval, a janela redonda, situada logo abaixo da janela oval, precisa ficar abaulada porque a cóclea é delimitada por paredes ósseas. O efeito inicial de uma onda sonora que entra na janela oval é fazer com que a membrana basilar Quando o pé do estribo se movimenta para dentro contra a janela oval, a janela redonda, situada logo abaixo da janela oval, precisa ficar abaulada porque a cóclea é delimitada por paredes

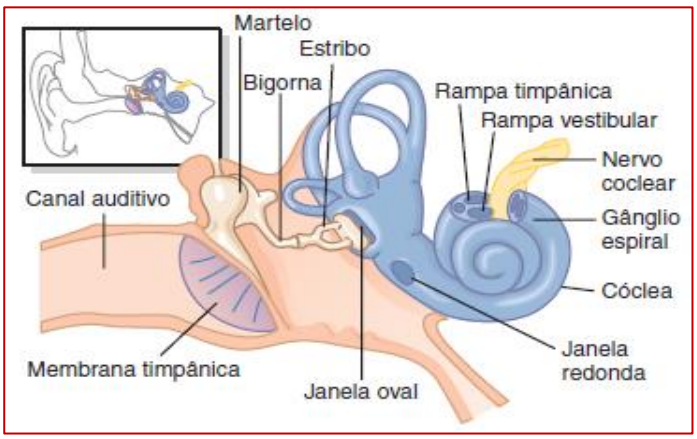


Figura 12.2. Imagem das estruturas internas das orelhas média e interna. A membrana timpânica e o sistema ossicular

Fonte: Hall, 2017.

ósseas. O efeito inicial de uma onda sonora que entra na janela oval é fazer com que a membrana basilar, na base da cóclea, curve-se na direção da janela redonda, iniciando uma onda de líquido que caminha ao longo da membrana basilar em direção às extremidades da cóclea (**Figura 12.3**). A vibração das células ciliadas causa a sua excitação e posterior estimulação das terminações nervosas (HALL, 2017).

O órgão de Corti se situa na superfície da membrana basilar, assim, as vibrações da membrana basilar fazem com que os cílios das células que compõem o órgão de Corti se movimentem de maneira que toquem a membrana tectória que estão acima deles (dos cílios). **Figura 12.4**.

Desse modo, ocorre uma excitação das células ciliadas ocasionada por esta vibração da membrana basilar. Como as células ciliadas têm contato com uma rede de terminações nervosas da cóclea a excitação dessas células causa uma estimulação das terminações nervosas ali situadas. As terminações nervosas conduzem essa estimulação até o nervo coclear e, posteriormente, para o sistema nervoso central. As células ciliadas são capazes de reconhecer estímulos mecânicos e conduzi-los ao nervo coclear sob a forma de estimulação elétrica. Os sinais gerados na orelha interna, quando se registram as vibrações sonoras, são então conduzidos pelo nervo coclear até o córtex cerebral, na região do centro auditivo. Nessa região os estímulos elétricos são interpretados e se elabora a percepção dos sons (HALL, 2017).

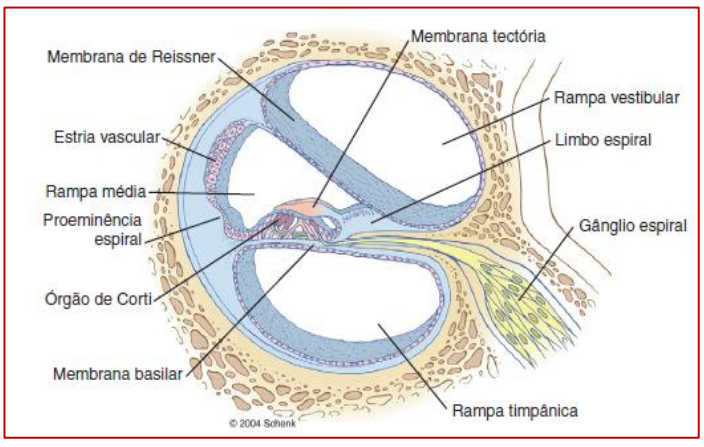


Figura 12.3. Imagem de um corte de uma das voltas da cóclea

Fonte: Hall, 2017.

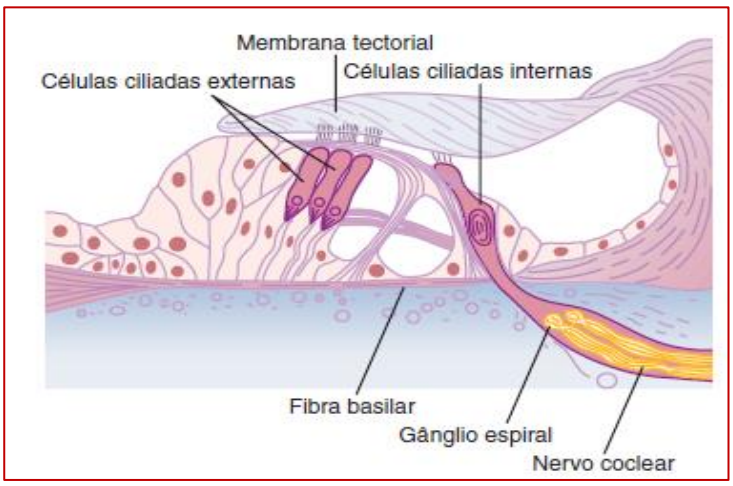


Figura 12.4. Imagem do órgão de Corti, evidenciando as células ciliadas e a membrana tectorial exercendo pressão contra os cílios

Fonte: Hall, 2017.

Com a evolução da indústria farmacêutica ao longo das décadas, a ototoxicidade ganhou destaque devido ao aumento na quantidade de potenciais agentes ototóxicos. Ototoxicidade é definida como degeneração celular dos tecidos da orelha interna ou nervo auditivo, caracterizada por disfunção coclear (audição) ou vestibular (equilíbrio), devido à exposição a certos agentes terapêuticos, atingindo todas as faixas etárias (PLITCHER *et al.*, 2015; GANESAN *et al.*, 2018; KROS & STEYGER, 2019). Os principais sítios de ação são as células ciliadas na cóclea, o vestíbulo e a estria vascular (GANESAN *et al.*, 2018). Os danos normalmente são irreversíveis, mas podem se apresentar de distintas formas provocando perda auditiva, hiperacusia e plenitude aural, com lesões no sistema coclear, e tontura, acompanhada de manifestações vestibulares como vertigem, náuseas e vômitos, nistagmo e até ataxia, devido a lesões no sistema vestibular (PLITCHER *et al.*,, 2015).

Quanto aos sintomas, eles podem variar de acordo com o acometimento otológico, de zumbido temporário a surdez permanente e/ou desequilíbrio leve a incapacitação total, podendo se desenvolver de forma rápida ou gradual. Ademais, vale ressaltar que a gravidade da incidência de perda auditiva ototóxica dependente da dose do medicamento e do acúmulo da droga no organismo com seu uso contínuo, somado a influência dos fatores idade, sexo e comorbidades, a exemplo de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, hipertensão, suscetibilidade genética, fatores geográficos, tipo de medicamento, via de administração, duração da terapia, biodisponibilidade e perda auditiva pré-existente (GANESAN *et al.*, 2018).

Atualmente, há mais de 600 categorias de medicamentos com potencial ototóxico (GANESAN *et al.*, 2018). Além de medicamentos, como antibióticos aminoglicosídeos, agentes quimioterápicos à base de platina, diuréticos de alça, antibióticos macrolídeos e antimaláricos, as lesões podem ser causadas por exposição a agentes físicos (ruídos), químicos e metais pesados, como inseticidas, tolueno, estireno, etilbenzeno, monóxido de carbono, dissulfeto de carbono, chumbo e mercúrio (GANESAN *et al.*, 2018). Os aminoglicosídeos fazem parte dos antibióticos mais utilizados no mundo, devido a sua eficácia antimicrobiana, ampla disponibilidade e baixo custo (RIZZI & HIROSE, 2007).

Os aminoglicosídeos pertencem a uma classe de antibióticos constituídos por dois ou mais aminoaçúcares unidos por ligação glicosídica a um núcleo hexose central (aminociclitol) (BRUNTON *et al.*, 2018). Esses antibióticos possuem grande potencial ototóxico, podendo causar surdez irreversível, vertigem e perda do equilíbrio, pois podem atingir tanto a cóclea quanto o aparelho vestibular. Constata-se que a vestibulotoxicidade ocorre em até 15% dos pacientes após a administração de aminoglicosídeos, enquanto a cocleotoxicidade ocorre em 2% a 25% dos pacientes (HUTH *et al.*, 2011).

Os aminoglicosídeos são utilizados no tratamento de infecções decorrentes de bactérias gram-negativas aeróbias, inibindo a síntese proteica bacteriana, a partir da desorganização do ciclo normal de função ribossômica, o que contribui para o seu largo espectro (CLARK, 2013). As famílias de aminoglicosídeos se diferenciam pelos aminoaçúcares ligados ao aminociclitol. Assim, como exemplo dessas diferenças estruturais, a neomicina e gentamicina são caracterizadas pela presença de 3 aminoaçúcares ligados ao aminociclitol central, enquanto as famílias da canamicina, gentamicina e tobramicina existem apenas 2 aminoaçúcares ligados ao núcleo da hexose central. A estreptomicina também possui 2 aminoaçúcares, entretanto a posição do aminociclitol não é central, como nos outros antibióticos. (BRUNTON *et al.*, 2018).

Por fim, apesar de a perda auditiva induzida por drogas ototóxicas não seja uma condição com potencial fatal, ela tem um impacto negativo na comunicação e na qualidade de vida, principalmente em crianças em fase de desenvolvimento da fala, da linguagem, cognitivo e social, representando significativas consequências vocacionais, educacionais e sociais (GANESAN *et al.*, 2018).

Desse modo, o objetivo deste estudo é elucidar os principais fármacos ototóxicos e seus mecanismo de lesão, bem como as manifestações micro e macroscópicas, a fim de possibilitar o diagnóstico e o tratamento precoces, de modo que evitem sequelas que impactem a vida dos pacientes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, realizada no período de janeiro a julho de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, UpToDate e SciELO. Foram utilizados os descritores em língua portuguesa: Ototoxicidade; Antibióticos e Aminoglicosídeos; e em língua inglesa: *Ototoxicity*, *Antibiotic* e *Aminoglycoside*. Desta busca foram encontrados 2.354 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 1995 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, que foram as correlações de antibióticos com os efeitos ototóxicos, em especial, dos aminoglicosídeos; estudos do tipo experimentais, revisão integrativa e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Além disso, acervos didáticos publicados na forma de livros também serviram de alicerce na elaboração desta revisão. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 17 artigos e 5 livros que foram submetidos à leitura

minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: principais fármacos ototóxicos e mecanismo de lesão; manifestações micro e macroscópicas; diagnóstico; tratamento farmacológico; e medidas preventivas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Principais fármacos ototóxicos e mecanismo de lesão

A otoxicidade das drogas é um dos principais fatores evitáveis que contribuem para a perda auditiva. Desse modo, é importante conhecer os medicamentos com esse potencial, visto que são comumente utilizados na prática médica. Eles podem ser divididos de acordo com a estrutura que acometem, sendo cocleotóxicos e vestubulotóxicos (PLITCHER *et al.*, 2015; GUO *et al.*, 2019).

Dentre os cocleotóxicos, os antibióticos aminoglicosídeos têm papel de destaque, sendo as mais usadas a amicacina, a neomicina e canamicina e a netilmicina. Outros antibióticos como a eritromicina e cloranfenicol também causam esse efeito. Além desses, dentre os antineoplásicos, a cisplatina, a mostarda nitrogenada, o metotrexato e a vincristin; os diuréticos de alça (furosemida, ácido etacrínico, bumetanida e indapamida), com alterações reversíveis e capacidade potencializadora para os efeitos ototóxicos dos aminoglicosídeos quando usados simultaneamente. Os anti-inflamatórios não esteroides, como os salicilatos, a indometacina, o ibuprofeno e o quinino, também podem provocar lesões cocleares, sendo que a aspirina e os salicilatos com lesões reversíveis. Os contraceptivos orais e betabloqueadores como o propranolol e o proctolol também são citados como causadores de toxicidade coclear (SELIMOGLU, 2007; PLITCHER *et al.*, 2015).

Dentre os vestibulotóxicos também fazem parte os antibióticos aminoglicosídeos estreptomicina, gentamicina e tobramicina (SELIMOGLU, 2007). Já entre outros antibióticos a ampicilina, cefalosporina, minociclina, vancomicina, lincomicina e espectinomicina, possuem poucas referências de ototoxicidade, mas entre as relatadas, são basicamente vestíbulotóxicas. Ademais existem grupos de medicamentos que acometem ambas as estruturas, nesses grupos, encontram-se os desinfetantes, como a clorexidina e o benzalcônio, os antissépticos (iodo, iodine, iodofórmio) e os álcoois (etanol e propilenoglicol) que são usados na antissepsia das cirurgias do ouvido com perfuração de membrana timpânica (PLITCHER *et al.*, 2015).

O principal mecanismo de lesão é causado pelos aminoglicosídeos e ele se dá pela forte interação desses fármacos com receptores fosfolipídicos da membrana das células ciliadas, que são cercadas por células de apoio dentro do órgão de Corti. Essa interação carrega negativamente os polifosfoinositídeos e formam um complexo aminoglicosídeo-polifosfoinositídeos que é capaz de inibir os receptores das membranas celulares e por consequência bloquear os canais de cálcio, causando lesões e até apoptose nas células ciliadas. (PLITCHER *et al.*, 2015; GUO *et al.*, 2019). Além disso, possuem a capacidade quelar o ferro, formando um complexo com propriedades oxidativas e com grande possibilidade de formar radicais livres, que podem provocar lesões (SELIMOGLU, 2007; GUO *et al.*, 2019).

Os diuréticos e salicilatos, por sua vez, atuam na estria vascular da cóclea, causando alterações na composição hídrica e iônica da endolinfa, porém, cessado o uso desses medicamentos, cessam também essas alterações, logo, essas lesões possuem caráter reversível. Outro mecanismo ototóxico é aquele causado pelo uso de drogas tópicas para o tratamento das otites médias com perfuração timpânica, e pelo uso de desinfetantes, antissépticos e álcoois na desinfecção cirúrgica, pois essas substâncias atravessam a membrana da janela redonda e atingem a endolinfa, causando a morte das células ciliadas vestibulares e cocleares (GUO *et al.*, 2019).

Manifestações micro e macroscópicas

As manifestações micro e macroscópicas a partir dos antibióticos aminoglicosídeos (AA) podem ocorrer tanto na cóclea quanto no sistema vestibular, através de mecanismos que perturbam as funções homeostáticas do ouvido interno (KROS & STEYGER, 2019). A toxicidade se manifesta por lesões predominantemente nas células ciliadas, na estria vascular, no ligamento espiral e nas células ganglionares espirais do ouvido interno (GANESAN *et al.*, 2018; KROS & STEYGER, 2019).

Além disso, pode ocorrer um acometimento por via neural entre a parte interna do ouvido periférico e o córtex cerebral, trazendo prejuízos para a audição e para o sistema vestibular. A via da caspase, responsável pela morte celular, é a mais prevalente quando se trata da morte celular apoptótica e necrótica por AA, na qual as células ciliadas perdem a capacidade de transdução sensorial do sistema auditivo e vestibular (SEDÓ-CABEZÓN *et al.*, 2014; KROS & STEYGER, 2019).

Experimentos comparativos demonstraram que a toxicidade induzida pelos AA é mais intensa nas células ciliadas, em comparação com as células do túbulo proximal renal, uma vez que o poder regenerativo daquelas é menor do que o dessas (KROS & STEYGER, 2019). Os AA pode induzir alterações funcionais por mimetização de receptores presentes nas sinapses entre as células ciliadas e as células aferentes, culminando com efeito excitotóxicos e perda de inervação (MOLITORIS, 2019).

Parece que ocorre uma interrupção do reflexo olivococlear medial, o qual protege as células ciliadas da exposição por som alto, gerando uma disfunção auditiva antes da morte delas (KROS & STEYGER, 2019). Ademais percebe-se que os AA estimulam a produção de espécies reativas de oxigênio gerando um estresse oxidativo que danifica o ouvido interno (MOLITORIS, 2019; KROS & STEYGER, 2019).

A cocleotoxicidade se manifesta com uma progressão da lesão a partir da base em direção ao ápice da cóclea. Os fármacos mais atuantes nesse processo são a gentamicina, amicacina, estreptomicina e netilmicina, sendo a gentamicina a que induz maiores danos nos gânglios espirais e nas fibras nervosas, enquanto a amicacina induz manifestações danos no ligamento espiral e na estria vascular (SELIMOGLU, 2007).

A vestibulotoxicidade ocorre no ápice das cristas nas regiões estriolares das máculas, com perda direcionada a periferia do receptor vestibular com dano da membrana otoconial. A estreptomicina é o fármaco mais prevalente nesse tipo de acometimento resultando em sintomas como nistagmo, desequilíbrio e oscilopsia, induzida pela perda vestibular bilateral (SELIMOGLU, 2007).

Diagnóstico

As alterações otológicas por ototoxicidade são variadas e muito inconsistentes, o que acarreta diagnósticos tardios, especialmente quando há variáveis como idade, comorbidades e níveis de cognição.

O diagnóstico se baseia na combinação de história do paciente, sintomas e resultados de exames, especialmente com a audiometria comparada. Nesse contexto, os principais sintomas são zumbidos, autofonia, hipoacusia, oscilopsia e desequilíbrio. No entanto, a ototoxicidade muitas vezes evolui de maneira indetectada até que déficits de comunicação sejam percebidos pelo paciente (GANESAN *et al.*, 2018).

A perda auditiva devido a ototoxicidade impacta a comunicação e qualidade de vida do paciente, porém identificação e tratamentos nos estágios iniciais da complicação podem minimizar isso. Dessa forma, técnicas de monitoramento sequencial se mostram eficazes, sendo elas: teste auditivo comparado durante o período de terapia medicamentosa; percepção precoce de mudanças na audição; necessidade mudanças na terapia; prevenção de drogas indutoras de ototoxicidade; e reabilitação auditiva (GANESAN *et al.*, 2018).

Os protocolos de monitoramento desse paciente são adaptados para atendimentos individuais, devido às variadas etiologias, porém com evoluções parecidas. Logo, a identificação, avaliação de riscos de ototoxicidade, sintomas e o exame otorrinolaringológico são o ponto de partida. Seguido de testes audiométricos de alta frequência, emissões otoacústicas evocadas e avaliativo do vestíbulo. Assim, é iniciado as medidas otoprotetoras antes da administração terapêutica do medicamento possivelmente ototóxico. Após iniciar o medicamento, é feita uma reavaliação e refeitos os exames citados acima, lembrando de notificar o médico responsável caso sintomas estejam presentes. Dessa forma, é possível comparar resultados antes e após o uso dos fármacos, e definir o seguimento do paciente com acompanhamento de testes ou para os com potencial ototoxicidade, deve-se adaptar o tratamento (GANESAN *et al.*, 2018).

Tratamento farmacológico

Existem várias abordagens quando se trata de prevenção contra a ototoxicidade em pacientes com uso de medicamentos potencialmente ototóxicos, como os aminoglicosídeos. Inúmeras enzimas antioxidantes parecem reduzir a perda auditiva provocada pela ototoxicidade. Os aminoglicosídeos formam complexos com o ferro, catalisando a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), sendo assim o bloqueio desse mecanismo utilizando quelantes de ferro é uma abordagem razoável para evitar o dano oxidativo. A administração dos quelantes de ferro deferoxamina e 2,3-dihidroxibenzoato antes da exposição ao aminoglicosídeo atenuou significativamente as mudanças no limiar de audição e protegeu da perda de células ciliadas in vivo (SELIMOGLU, 2007).

O acetilsalicílico (AAS), é outro quelante de ferro com propriedades antioxidantes. A administração sistêmica de AAS protege contra a perda auditiva induzida por gentamicina, sem perda do efeito antimicrobiano do medicamento (LECAIN *et al.*, 2007).

Os aminoglicosídeos matam as células ao ativar as vias de sinalização apoptótica por meio do estresse oxidativo. A formação de ERO

leva à ativação do fator de transcrição NF-kappa B (NF-kB). Este fator de transcrição promove a transcrição de genes celulares específicos que codificam proteínas pró ou antiinflamatórias. Um dos reguladores de NF-kB é a proteína quinase C tipo Z (PKCζ). Foi observado que a aspirina neutralizou a clivagem de PKCζ, induzida pelos aminoglicosídeos, de maneira dose dependente. Em ratos a proteção total foi obtida com 1mg/ml de aspirina por 8 dias junto com administração de amicacina 500 mg/Kg por 5 dias (LECAIN *et al.*, 2007).

Quando os radicais superóxidos são gerados por aminoglicosídeos a ototoxicidade provavelmente é influenciada pela atividade da enzima superóxido dismutase (SOD). Esta enzima desintoxica os radicais superóxidos, dismutando-os em peróxido de hidrogênio, seguido pela inativação do mesmo por catalase. O aumento ou atenuação da atividade de SOD pode modular a magnitude da ototoxicidade. Em um estudo com camundongos com superexpressão de SOD humana, foi percebido um aumento da proteção contra a ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos. Uma estratégia protetora alternativa contra a ototoxicidade de AG é a regulação positiva dos mecanismos antioxidantes intrínsecos, como a superóxido dismutase (SOD) (SHA *et al.*, 2001).

A N-acetilcisteína (NAC) é um derivado do aminoácido natural cisteína, que serve como substrato para a síntese de glutationa (GSH) no organismo. A glutationa é conhecida por servir como um antioxidante importante, reagindo diretamente com as espécies reativas de oxigênio. Em culturas de cóclea de porquinhos da índia, o uso de aminoglicosídeos causou perdas significativas da sobrevida das células ciliadas externas (CCEs). Entretanto, a sobrevivência de CCE basal foi significativamente aumentada com o cotratamento com NAC (HUTH, 2011). Em um estudo com paciente em uso de Gentamicina 2 mg/kg por, em média, 15 dias o uso de NAC 600 mg 2 vezes por dia durante 25 dias trouxe um efeito benéfico (FELDMAN *et al*, 2007.

Medidas preventivas

Tradicionalmente, existem algumas estratégias utilizadas para auxiliar a prevenção do desenvolvimento de ototoxicidade por aminoglicosídeos. Primeiramente, a seleção de um aminoglicosídeo menos ototóxico, quando possível, é a primeira indicação (HYPPOLITO & OLIVEIRA, 2005). Um estudo animal de um congênere aminoglicosídeo (N1MS) demonstrou excelente atividade contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e B-lactamases de espectro estendido, preservando as células ciliadas e audição em relação ao seu composto original (HUTH *et al.*, 2015).

Em seguida, é preconizada a correção da hipocalemia e hipomagnesemia antes de administrar o aminoglicosídeo (GUO & NZERUE, 2002). Além disso, essas estratégias também incluem o monitoramento fármacocinético cuidadoso da terapia com o medicamento e a utilização de um regime posológico de uma vez ao dia em pacientes selecionados (MUNCKHOF *et al.*, 1996). No entanto, mesmo com níveis séricos alvo e dose diária única, a ototoxicidade foi relatada em alguns casos (BLACK *et al.*, 2004).

Outra abordagem é usar o teste áudiométrico nos pacientes que recebem a terapia com aminoglicosídeos. No entanto, a perda auditiva pode ocorrer mesmo após o término da antibioticoterapia (ARAN, 1995).

A triagem genética de pacientes antes da administração de aminoglicosídeos seria uma ferramenta valiosa para auxiliar na prevenção da ototoxicidade. No entanto, não existem testes de triagem rápidos disponíveis comercialmente que forneçam resultados em um período clinicamente relevante. O histórico do paciente e da família continua sendo as ferramentas mais valiosas disponíveis para prevenir a ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos (VANCEBONA, 2009).

CONCLUSÃO

Este estudo de revisão de literatura integrativa indica que há fortes correlações de lesões otológicas devido ao uso de antibióticos aminoglicosídeos, sendo tais lesões permanentes com repercussões de perda auditiva. A literatura é vasta e apresenta diversos estudos sobre os tipos específicos de antibióticos aminoglicosídeos e suas específicas lesões teciduais ototóxicas. O diagnóstico da perda auditiva proveniente do uso de aminoglicosídeos é baseado em uma anamnese rica, detalhada e bem executada, somada a um exame físico correto, investigativo e direcionado. Normalmente os sintomas são percebidos de modo tardio, quando já há dificuldades de comunicação que são percebidas pelo paciente. Portanto, a consciência e o uso correto, bem como a via de administração correta, são de fundamental importância para evitar lesões otológicas permanentes e repercussões negativas na vida do indivíduo. Sendo assim, a prevenção da ototoxicidade ganha destaque, pois existem medicamentos capazes de atenuar significativamente os efeitos deletérios otológicos.

Novos estudos e novas produções fármacológicas devem ser realizadas futuramente a fim de desenvolver e aprimorar as medicações com o intuito de maximizar os efeitos desejados e minimizar os efeitos colaterais deletérios. Com o avançar da tecnologia dos estudos científicos, as medicações serão cada vez mais eficientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAN, J.M. Current perspectives on inner ear toxicity. Otolaryngology head and neck surgery, v. 112, p. 133, 1995.

BLACK, F.O. *et al.* Permanent gentamicina vestibulotoxicity. Otology & neurotology, v. 25, p. 559, 2004.

BRUNTON LL, HILAL-DANDAN R, KNOLLMANN BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: Artmed; 2018.

CLARK MA. Farmacologia ilustrada. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.

FELDMAN, L. *et al.* Gentamincin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. Kidney Internacional, v. 72, p. 359, 2007.

GANESAN, P. *et al.* Ototoxicity: a challenge in diagnosis and treatment. Journal of Audiology & Otology, v. 22, p. 59, 2018.

GUO J, CHAI R, LI H, SUN S. Protection of hair cells from ototoxic drug-induced hearning loss. In: Li H, Chai R. Hearing loss: mechanisms, prevention and cure. Advances in Experimental Medicine and Biology. Singapura: Springer; 2019. p. 17-36.

GUO, X. & NZERUE C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. Cleveland Clinic journal of medicine, v. 69, p. 289, 2002.

HALL JE. Gyuton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.

HUTH, M.E. *et al.* Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection. International Journal of Otolaryngology, v. 2011, p. 1, 2011.

HUTH, M.E. *et al.* Designer aminoglycosides prevent cochlear hair cell loss and hearing loss. The Journal of Clinical Investigation, v.125, p. 583, 2015.

HYPPOLITO, M.A. & OLIVEIRA, J.A.A. Ototoxicidade, otoproteção e autodefesa das células ciliadas da cóclea. Medicina (Ribeirão Preto), v. 38, p. 279, 2005.

KROS, C.J. & STEYGER, P.S. Aminoglycoside – and Cisplatin – induced ototoxicity: mechanisms and otoprotective strategies. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, v. 9, p. 1, 2019.

LECAIN, E. *et al.* The role of PKCζ in amikacin-induced apoptosis in the cochlea: Prevention by aspirin. Apoptosis, v. 12, p. 333, 2007.

MOLITORIS, B.A. Pathogenesis and prevention of aminoglycoside nephrotoxicity and ototoxicity. UpToDate, 2019.

MUNCKHOF, W.J. *et al.* A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. The Journal of antimicrobial chemotherapy, v. 37, p. 645, 1996.

PLITCHER OB, COSTA SS, MAAHS GS, KUHL G. Rotinas em otorrinolaringologia. Porto Alegre: Artmed; 2015.

RIZZI, M.D. & HIROSE, K. Aminoglycoside ototoxicity. Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery, v. 15, p. 352, 2007.

SEDÓ-CABEZÓN, L. *et al.* Vestibular damage in chronic ototoxicity: a mini-review. NeuroToxicology, v. 43, p. 21, 2014.

SELIMOGLU, E. Aminoglycoside-induced ototoxicity. Current Pharmaceutical Design, v. 13, p. 119, 2007.

SHA, S.-H. *et al.* Overexpression of Copper/Zinc- Superoxide Dismutase Protects from Kanamycin-induced hearing loss. Audiology and Neurotology, v. 6, p. 117, 2001.

VANDEBONA, H. *et al.* Prevalence of mitochondrial 1555A --> G mutation in adults of European descente. The New England Journal of medicine, v. 360, p. 642, 2009.



CAPÍTULO 13

EXAMES LABORATORIAIS NA ODONTOLOGIA: INTERPRETAÇÕES E APLICAÇÕES

ANA CAROLINA CAIADO CANGUSSU SILVA1
JULIA ARRIGHI SILVA2
JULIA DAYRELL FERREIRA1
LARYSSA HILLARY TEODORA DA SILVA3
PALOMA MENEGASSE VELASQUEZ1
RENATA GONÇALVES DE RESENDE4
THAIS ALICE RESENDE2

1DISCENTE – ODONTOLOGIA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS
2DISCENTE – ODONTOLOGIA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
3DISCENTE – ODONTOLOGIA CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BELO HORIZONTE
4DOCENTE – GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA NA FACULDADE ARNALDO

PALAVRAS-CHAVE: ODONTOLOGIA; TESTES DIAGNÓSTICOS DE ROTINA; TÉCNICAS E PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

INTRODUÇÃO

Os exames complementares (EC) são assim nomeados por serem utilizados para auxiliar na confirmação ou no descarte de uma hipótese diagnóstica (WILLIAMSON & SNYDER, 2016). Há tempos, o atendimento ao paciente deixou de ocorrer unicamente no momento da consulta e se estendeu por meio dos EC. Dentre os EC, existem os exames laboratoriais (EL) que, no atual panorama odontológico, se mostram indispensáveis principalmente no que diz respeito à segurança dos cirurgiões-dentistas (CD) e do paciente nos casos em que patologias locais e sistêmicas estejam presentes.

Os EL podem auxiliar em um melhor planejamento de procedimentos mais invasivos ou para casos em que o paciente tenha histórico prévio de alterações sistêmicas como hipertensão arterial ou diabetes mellitus. Eles são bastante úteis ao clínico por auxiliar na identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças e na detecção de doença oculta em indivíduos assintomáticos (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019).

Atualmente, profissionais dependem cada vez mais de EC e entendem como desafio selecionar quais serão solicitados e como interpretar seus resultados (WILLIAMSON & SNYDER, 2016).

Portanto, o objetivo deste estudo foi descrever os exames laboratoriais mais comumente utilizados na Odontologia. Para tal, a maior ênfase estará na definição, nos valores de referência, na aplicabilidade clínica, na interpretação e quais as limitações de cada tipo de exame.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de junho a julho, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Medline, BVS e SciELO. Foram utilizados os descritores: Odontologia; Testes diagnósticos de rotina; Técnicas e procedimentos diagnósticos.

Os critérios de inclusão foram: artigos e livros nos idiomas português e inglês; publicados no período de 1978 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção com base em amostra de conveniência, foram selecionados 4 artigos e 7 livros base que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em tabelas e quadros ou, de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando os principais exames de interesse para o CD (hemograma completo, coagulograma completo, exame citológico, gasometria, glicemia, uréia, creatinina, TSH, T4, TGO, TGP, GGP, bilirrubina, VDRL, FTA-ABS e PCR).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os profissionais CD possuem o respaldo legal para solicitarem exames complementares para um correto diagnóstico e o planejamento do tratamento, ou até mesmo para acompanhar a evolução do caso clínico em questão.

Os exames laboratoriais auxiliam o profissional na tomada de decisões sobre anestesia, procedimentos e medicações que utilizará durante o tratamento odontológico. Isso confere mais segurança aos procedimentos, evitando complicações (RESENDE;

VIANA; VIDIGAL, 2009).

Nesse sentido, deve haver boas práticas na solicitação de exames, a qual deve ser relacionada às necessidades decorrentes do tratamento odontológico. Não cabe CD investigar e diagnosticar situações clínicas fora da sua área de atuação.

Nesse sentido, de acordo com a condição sistêmica do paciente, o CD pode solicitar a glicemia em jejum e a hemoglobina glicada, para o indivíduo diabético. Já para o paciente renal crônico, poderá pedir os níveis de uréia e creatinina. Para as pessoas com problemas hepáticos, o profissional da Odontologia poderá requerer o TGO e o TGP. E para aqueles que fazem uso de anticoagulantes (dependendo da medicação), pode-se pedir o INR (CARVALHO *et al.*, 2011). Os principais exames de interesse para o CD estão detalhados abaixo.

HEMOGRAMA COMPLETO

O Hemograma completo (HC) é o exame que quantitativa os componentes do sangue e caracteriza informações importantes. Nele inclui as contagens de eritrócitos, leucócitos e plaquetas, hemoglobina (Hb), Ht (volume do concentrado de eritrócitos), volume plaquetário médio e outros parâmetros. Atualmente este exame é um dos mais indicados, isso devido a facilidade de execução e custo relativamente baixo (WILLIAMSON & SNYDER, 2016).

Dentro da odontologia, o HC deve ser solicitado em suspeita de anormalidades nas contagens dos componentes, ou seja, se os valores estiverem alterados em relação aos valores de referência estaria indicando uma contraindicação ao procedimento odontológico. Com isso, antes de realizar um procedimento cirúrgico simples em consultório, é indicado realizar uma avaliação pré-operatória realizando a solicitação do hemograma completo.

As condições a serem observadas para a solicitação do hemograma são: complexidade cirúrgica; intervenções odontológicas de médio e grande porte; suspeita clínica de anemia ou Policitemia; presença de doenças crônicas como: nefropatias, hepatopatias, lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome da imunodeficiência humana (SIDA), neoplasias, alcoolismo, doenças hemorrágicas do trato gastrointestinal; radioterapia ou quimioterapia recentes; uso de anticoagulantes; presença de infecção; paciente acima de 60 anos; crianças pálidas e hipoativas,má alimentação; e déficit de peso/idade (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019).

A seguir, serão descritos todos componentes do hemograma completo e suas interpretações, juntamente a seus valores de referência.

Leucograma

Os leucócitos são células que estão relacionadas com o sistema imunológico do corpo, tendo, assim, a função de proteção do organismo contra agentes patogênicos, como bactérias, fungos e vírus. O leucograma realiza a contagem de glóbulos brancos, as células de defesa do nosso organismo. As contagens de leucócitos referem-se ao relato numérico do total de leucócitos, bem como à descrição e classificação dos tipos de leucócitos: neutrófilos (incluindo bastões), linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos. A **Tabela 13.1** descreve os valores de referência para contagens de leucócitos (AZEVEDO, 2019).

Quando há aumento dos números de leucócitos denomina-se leucocitose, geralmen-

te indicandoum quadro de infecção. Por outro lado, quando está abaixo dos valores de referência, também chamado de leucopenia pode-se sugerir uma doença autoimune, depressão da medula óssea, do baço e tireoide.

Tabela 13.1. Tabela apresentando valores normais da contagem diferencial de leucócitos

Leucócitos	% por 100 leucócitos	Contagem absoluta x10^3/µl
Neutrófilos	43 a 72	1,6 a 7,5
Linfócitos	18 a 43	0,9 a 3,4
Linfócitos reativos	0 a 6	-
Monócitos	4 a12	0,0 a 1,2
Eosinófilos	0 a 8	0,0 a 0,6
Basófilos	0 a 2	0,0 a 0,3

Fonte: Adaptado de WILLIAMSON & SNYDER, 2016.

Na **Tabela 13.1** é possível observar a presença de cinco granulócitos que auxiliam na análise de forma específica do sistema autoimune do paciente. São eles:

1. Neutrófilos: São eles responsáveis pelo combate às bactérias. O aumento absoluto de neutrófilos no sangue acima de 7500 por mm3 de sangue é denominado neutrofilia. Já a diminuição dos valores absolutos (abaixo de 1800/mm3) é denominada neutropenia. Portanto, quando há aumento do número de leucócitos totais causado pelo aumento da concentração de neutrófilos no sangue, sugere-se uma infecção bacteriana.
2. Linfócitos: Principal linha de defesa contra infecções por vírus e contra o surgimento de tumores. São eles responsáveis também pela produção de anticorpos. Essas células podem circular entre sangue e tecido e são responsáveis pela defesa imunológica do organismo por meio da produção de imunoglobulinas, de citocinas e da liberação de grânulos de secreção com compostos tóxicos ao patógeno. Quando temos um processo viral, é comum haver a linfocitose, os números ultrapassam até mesmo os números de neutrófilos.
3. Monócitos: São ativados tanto em processos bacterianos como em virais. O sistema
4. encaminha-o para o local infectado, onde se transforma em macrófago e fagocita o microrganismo invasor.
5. Eosinófilos: Possuem a função de proteger o organismo contra infecções parasitárias pelo
6. mecanismo de alergia. A eosinofilia ocorre em pessoas alérgicas, asmáticas ou em casos deinfecção intestinal por parasitas.
7. Basófilos: Essas células estão envolvidas nos processos inflamatórios e também nas reações alérgicas. A elevação de basófilos ocorre em processos alérgicos e infecções crônicas.

Portanto, se os valores estiverem muito abaixo do normal, as cirurgias eletivas deverão ser adiadas. Em valores pouco acima do normal, deve-se fazer profilaxia antibiótica em tratamentos invasivos. Deve-se observar também que abcessos e infecções de origem estomatológica ou dentária podem levar o paciente a estados febris, e no leucograma apresentar leucocitose, pois há a elevação do número de neutrófilos, que é a neutrofilia.

Eritrograma

A contagem de eritrócitos faz parte do HC obtido por contadores automáticos. Nos eritrócitos, encontra-se uma grande quantidade

de uma proteína chamada hemoglobina, que é responsável pelo transporte de oxigênio e de gás carbônico pelo organismo. Os valores de referência são de 4,2 a 5,4/µl em mulheres e 4,4 a 6,0/µl em homens (valores fornecidos por contadores automáticos em uma população adulta aleatória). A contagem de eritrócitos é interpretada juntamente com os índices eritrocitários, a hemoglobina e o hematócrito. Em valores exacerbados há indícios de neoplasias mieloproliferativas (p. ex., Policitemia vera) ou uma desidratação grave. Em situações de valores abaixo das referências, pode ser indicado vários tipos de anemia (AZEVEDO, 2019).

As complicações observadas na Policitemia relacionam-se a dois fatores principais, eventos trombóticos, que são pacientes com sequelas como o acidente vascular encefálico (AVE), e eventos hemorrágicos, capazes de levar o paciente ao óbito. O sangramento gengival através de pequenos cortes é comum, por isso existe grande risco de dificuldade de hemostasia pós exodontias.

O CD deve sempre observar que a anemia pode ser secundária à doenças crônicas, principalmente em nefropatas, hepatopatas, pacientes com lúpus eritematoso, dentre outras. O estado anêmico de um paciente pode interferir diretamente em uma cirurgia odontológica, pois a anemia aumenta o risco de infecção local, má cicatrização e pode causar um sangramento exuberante durante a cirurgia. Pode acontecer a infecção pós-operatória, uma vez que deprime a função imunitária, aumentando o risco.

A má cicatrização se dá pela quantidade de oxigênio diminuída no local da cirurgia, que pode levar a um retardo na cicatrização. Assim, a anemia causa efeitos adversos negativos nos parâmetros histológicos da cicatrização, podendo existir uma cicatrização deficiente no pós-operatório de exodontia, cirurgia periodontal e implantes, se o hematócrito e a hemoglobina estiver abaixo dos valores referenciais. Anemias também provocam prolongamento no tempo de sangramento - TS. A baixa quantidade de eritrócito desloca para o centro as plaquetas que ficariam lateralmente ao fluxo axial, dificultando a interação plaqueta vaso, diminuindo diretamente a reatividade plaquetária.

Concentração de Hemoglobina (Hb)

A hemoglobina (Hb) é a proteína respiratória dos eritrócitos, constituída de 3,8% de heme e 96,2% de globina. Existem mais de 800 variantes, devido a mutações na molécula de globina. Os valores de referência são, para homens de 13,6-17,5 g/dL e mulheres de 12,0-15,5 g/dL. A Hb é de grande utilidade na detecção de anemias ou eritrocitose. Quando se apresenta acima dos valores dereferência, a Hb se dá como resposta fisiológica a grandes altitudes, devido à baixa pressão de oxigênio, ou na doença pulmonar ou cardíaca avançada e certas neoplasias mieloproliferativas, especialmente a Policitemia vera, exibem uma elevação inapropriada da Hb. E quando estádiminuída: anemia macrocítica, anemia normocítica e anemia microcítica (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019).

Hematócrito (Ht)

O Ht representa o percentual do volume de sangue total composto por eritrócitos. A conversão a partir da hemoglobina (Hb) em hematócrito é dada grosseiramente por:

$$Hb \times 3 = Ht$$

Isso não se aplica na presença de uma população de hemácias hipocrômicas significativa. O Ht é usado para monitorar os efeitos da terapia para Policitemia vera com a meta de manter o Ht < 45%. Os valores de referência são de homens: 39 - 49% e mulheres: 35 - 45% (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019).

Série plaquetária

Plaquetas são células anucleadas e são responsáveis pelo processo de hemostasia, ou seja, auxiliam na coagulação do sangue, quando há sangramentos, evitando o extravasamento do sangue. As contagens de plaquetas são determinadas para casos de pacientes com suspeita de distúrbios hemorrágicos, púrpura ou petéquias, leucemia/linfoma, ou CIVD, bem como em casos de pacientes em quimioterapia. Essas contagens também são realizadas para determinar a resposta às transfusões de plaquetas.

No hemograma completo, a contagem normal de plaquetas varia de 150.000 a 450.000/mm. Observa-se uma pequena tendência à hemorragia quando a contagem de plaquetas cai para menos de 20.000/mcL, chamada de trombocitopenia. A hemorragia decorrente de contagens plaquetárias baixas normalmente se manifesta como petéquias, epistaxe e sangramento gengival. Para procedimentos invasivos, contagens de plaquetas > 50.000/mcL são desejáveis. Pacientes que apresentam plaquetas com número menor que o valor de referência (trombocitopenia) têm possibilidade de hemorragia perioperatória e pós-operatória.

Se apresenta aumentada, que é caracterizada pelo valor entre 600 000 e 1 milhão de células/mm3, ou mais em distúrbios mieloproliferativos, alguns distúrbios mielodisplásicos, perda de sangue aguda, pós esplenectomia, pré-eclâmpsia, trombocitose reativa secundária a distúrbios inflama-tórios, infecção, lesão tecidual, deficiência de ferro, malignidades. E diminuída em supressão ou substituição / infiltração da medula óssea, mielodisplasia, quimioterapia, fármacos, álcool, infecção (p. ex., HIV), insuficiência congênita de medula óssea. Plaquetas muito elevadas (trombocitose) podem favorecer à trombose (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019).

A dosagem das plaquetas é necessária antes de cirurgias ou procedimentos susceptíveis à sangramentos, quando há suspeita clínica de problemas de coagulação. Portanto, para melhores resultados é necessário solicitar o Coagulograma completo antes de qualquer intervenção cirúrgica.

COAGULOGRAMA COMPLETO

O coágulo é uma resposta fisiológica do organismo que tem a função de evitar sangramento excessivo ou hemorragia diante do rompimento de algum vaso sanguíneo. É formado por um agregado de plaquetas, plasma sanguíneo, fibrina e outras proteínas do sangue. Como todo mecanismo fisiológico do corpo humano, está suscetível a alterações que podem levar a problemas, como distúrbios da hemostasia e tromboses. O exame que vai detectar tais alterações é o Coagulograma completo.

O coagulograma completo é um exame de sangue que tem a finalidade de avaliar a qualidade e quantidade das plaquetas e a capacidade de formação de coágulos de um indivíduo. Dentre as informações contidas

neste exame, as mais avaliadas na odontologia são:

TS- tempo de sangramento - 3 a 7 minutos (normal)

TC- tempo de coagulação - 3 a 9 minutos (normal)

TP- tempo de protrombina ativada - 11 a 15 segundos (normal)

TTPa- tempo de protrombina parcialmente ativada - 25 a 40 segundos (normal)

INR- índice de normalização internacional - 0,9 a 1,0 (normal)

Os pacientes com trombocitopenia (baixo número de plaquetas) são considerados com altorisco de hemorragia, já os com elevado número de plaquetas, têm tendência de adquirir trombose. Além de trazer essas informações importantes, permite diagnosticar outras doen-ças hematológicas.A principal importân-cia e aplicação desse exame na odontologia é avaliar o risco de sangramento em procedi-mentos cirúrgicos ou invasivos, portanto, deve ser realizado antes dosmesmos. Se houver possibi-lidade de hemorragia, o procedimento pode ser contra indicado. Alémdo exame, é de extrema importância que o cirurgião-dentista esteja sempre atento nos atendimentos rotineiros, pois se em uma raspagem gengival, por exemplo, houver excesso desangramento, ele pode encaminhar o paciente para realizar o exame. O cirurgião-dentista tambémdeve estar informado de todos os medicamentos que são utilizados pelo paciente, já que existem

vários disponíveis no mercado e de comum uso que possuem efeito anticoagulante.

EXAME HISTOPATOLÓGICO

O exame histopatológico é realizado para complementar o exame clínico a partir de alguma suspeita da lesão ou determinada patologia. Tem a função de sugerir ou confirmar histologicamente o diagnóstico, já que avalia o comportamento e alterações das células e tecidos, além de estudar a origem e gravidade da lesão. É feito em laboratório e necessita de um fragmento ou biópsia juntamente com a produção de uma lâmina histológica. Esse procedimento é o que vai orientar o profissional para o melhor e mais adequado tratamento ao paciente.

Deve ser solicitado pelo CD na presença de nódulos, suspeita de lesões císticas ou tumorais, edemais lesões identificadas clinicamente.

EXAME CITOLÓGICO

A citologia esfoliativa é um exame complementar que consiste na avaliação celular. A coleta érealizada através de células esfoliadas para estudo microscópico. Este é um teste não invasivo, que tem como pontos positivos sua fácil execução e rapidez, baixo custo, ausência de dor e a boa correlação entre os achados citopatológicos e o diagnóstico histopatológico da biópsia. Além disso, este teste pode identificar atipias celulares prévias à lesões em boca (RADOS *et al.*, 1999).

Entre os pontos negativos da citologia podemos citar a limitada quantidade de material que pode ser enviada para análise e a ausência de tecido sadio na amostra, o que dificulta a comparação entre os tecidos avaliados.

Está indicada para auxiliar no diagnóstico de doenças virais, fúngicas, bacterianas, na detecção precoce de tumores malignos e em alteração celular no epitélio causadas por mudanças hormonais (NADAL & FRAMI, 2017).

GASOMETRIA

A gasometria é um exame invasivo que tem por objetivo avaliar o equilíbrio ácido-base. É responsável por medir o pH (potencial de Hidrogênio) e a quantidade ou pressão de oxigênio (O_2 ou PaO_2) e de dióxido de carbono (CO_2 ou $PaCO_2$). É realizado, principalmente, através da coleta de sangue arterial (a punção da artéria radial é bastante comum), embora também possa ser feita pelo sangue venoso. É indicada para a avaliação da resposta do paciente à terapia, para monitoramento da gravidade e da progressão da doença e para auxiliar na adequação da ventilaçãodo paciente (PINTO *et al.*, 2017). Os valores de referência estão indicados na **Tabela 13.2.**

Tabela 13.2. Valor da gasometria (pO^2) arterial e venosa

Seu valor de referência é:
- Arterial: 7,35 a 7,45
- Venosa: 7,31 a 7,41

Fonte: adaptado de NADAL & FRAMI, 2017.

GLICEMIA

A glicemia mede a quantidade de um tipo de açúcar, denominado glicose. A glicose provém de carboidratos e constitui a principal fonte de energia usada pelo corpo. Os níveis de glicose são regulados pela insulina e pelo glucagon. É usado no diagnóstico de diabetes mellitus (DM), controle do DM, diagnóstico de hipoglicemia e outros distúrbios do metabolismo dos carboidratos, incluindo diabetes gestacional, hipoglicemia neonatal, hipoglicemia idiopática e carcinoma de células das ilhotas do pâncreas (WILLIAMSON, 2016). Os valores de referência estão indicados na **Tabela 13.3.**

Tabela 13.3. Valor da glicemia (mg/dL) e critério diagnóstico

Critérios de diagnóstico	Glicemia em jejum	Glicemia casual
Glicemia normal	70-99	< 200
Intolerância à glicose	100-125	-
Diabetes melito	≥ 126	≥ 200 (com sintomas)

Fonte: Adaptado de ANDRADE, 2014.

No paciente normal, a glicemia se mantém estável, em torno de 5,5 mmol/L (em jejum), por um sistema humoral complexo em que predomina o par insulina-glucagon. O sangue venoso deve ser coletado sobre anticoagulante (citrato, EDTA ou heparina) com um antiglicolítico, pois sem essa precaução os glóbulos vermelhos, que contêm todas as enzimas da glicólise, consomem a glicose do plasma e a diminuem.

Nos adultos, o diagnóstico de hipoglicemia se baseia em três critérios (WHIPPLE): uma glicemia inferior a 0,50 g/L ou a 0,60 g/L no diabético; constatação durante perturbações clínicas que mostram uma glicopenia; e desaparecendo com a normalização da glicemia. Esses critérios possibilitam descartar as falsas hipoglicemias, às vezes, sugeridas pelo paciente (CAQUET, 2017). Os diagnósticos das hiperglicemias se dão pela glicemia em jejum (no mínimo 8 horas de jejum) ≥ 1,26 g/L realizada duas vezes; ou, glicemia casual, ou seja, em um momento qualquer do dia, inclusive em pós-prandial: > 2 g/L; ou, hemoglobina glicolisada > 6,5%. A

hiperglicemia permanente caracteriza o diabetes melito.

Na odontologia, deve-se estar atento pois são bastante significativas e devem sempre ser consideradas no tratamento dos pacientes portadores desta doença. A mais importante é o choque insulínico, caracterizado por um quadro de hipoglicemia aguda, que pode ser ameaçador à vida, pois se desenvolve muito rapidamente, culminando em perda da consciência e eventualmente convulsões. Portanto, indivíduos diabéticos, com a doença não controlada, somente deverão ser atendidos em situações de urgência odontológica (ANDRADE, 2014).

URÉIA

É o produto final do metabolismo proteico, sendo sintetizada principalmente no fígado e mais de 90% de sua excreção é renal (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019; WILLIAMSON & SNYDER, 2016). Seus valores estão diretamente relacionados à ingestão de proteínas e ao metabolismo do nitrogênio e inversamente relacionados à taxa de excreção da ureia (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019). Sua concentração no filtrado glomerular é igual à encontrada no plasma, mas sua reabsorção tubular está inversamente relacionada à taxa de formação de urina (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019).

É um teste de triagem mais amplamente usado para avaliação da função renal, função glomerular e avaliação de pacientes que necessitam de suporte nutricional para o catabolismo excessivo, como, por exemplo, queimaduras e câncer (WILLIAMSON & SNYDER, 2016).

Seus valores de referência variam entre:

8 a 20 mg/dL (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019);

7 a 23 mg/dL (WILLIAMSON & SNYDER, 2016);

2,5 a 10 mmol/L (0,10 a 0,50 g/L) (CAQUET, 2017).

O aumento de sua concentração pode ser indicativo: insuficiência renal, obstrução do trato urinário, desidratação, choque, queimaduras, IC, sangramento GI ou uso de fármacos nefrotóxicos (como a gentamicina). Já a diminuição de sua concentração, pode indicar: insuficiência hepática, síndrome nefrótica e caquexia (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019).

Algumas limitações inerentes aos exames de dosagem de ureia, são: aumentam com a idade e o teor de proteína da dieta, os corticosteróides, as tetraciclinas e os fármacos que causam nefrotoxicidade frequentemente aumentam a ureia sanguínea e a presença de íons amônio em anticoagulantes pode produzir resultados falsamente elevados (WILLIAMSON & SNYDER, 2016). Outro ponto importante de destacar é que sua coleta não é mais recomendada para confirmar o diagnóstico de insuficiência renal crônica por ser pouco sensível e pouco específica (CAQUET, 2017).

CREATININA

É um catabólito da creatinina muscular, sendo que sua produção está diretamente ligada à massa muscular do indivíduo (CAQUET, 2017). Ela é sintetizada a partir de aminoácidos no rim, fígado e pâncreas, captada pelo músculo para armazenamento de energia na forma de fosfato de creatina e degradada em creatinina e, em seguida, entra na circulação e é eliminada pelos rins (WILLIAMSON & SNYDER,

2016). Sua concentração plasmática é correlacionada com o fluxo de filtração glomerular uma vez que sua eliminação é quase que exclusivamente por filtração, não sendo reabsorvida ou quase não sendo secretada pelos túbulos (CAQUET, 2017).

É um teste raramente usado na clínica, sendo que alguns dos objetivos de sua dosagem são avaliar função renal (pode ser utilizada para acompanhar o progresso de uma insuficiência renal crônica) e modular a posologia de um medicamento de eliminação renal (WILLIAMSON & SNYDER, 2016;CAQUET, 2017).

Os valores de referência para a creatinina plasmática, são (CAQUET, 2017):

No homem: 80 a 120 µmol/L (9 a 13 mg/L).
Na mulher: 60 a 100 µmol/L (7 a 11 mg/L).
Na criança com menos de 5 anos: 20 a 40 µmol/L (2 a 4,5 mg/L).

Sendo que, durante a gravidez, a creatinina plasmática pode apresentar valores aquém de 50 µmol/L.

Já os valores de referência para a creatinina urinária, são (CAQUET, 2017):

No homem adulto: 1.200 a 2.000 mg por dia (10,5 a 18 mmol).
Na mulher adulta: 900 a 1.800 mg por dia (8 a 16 mmol).

O aumento da concentração de creatinina pode indicar insuficiência renal, esclerose lateral amiotrófica, dermatomiosite, miastenia gravis, inanição, distrofias musculares ou traumatismo (WILLIAMSON & SNYDER, 2016). Já valores diminuídos de sua concentração plasmática podem não ser clinicamente significativos ou devido ao uso de outros fármacos, como cimetidina ou cefoxitina (WILLIAMSON & SNYDER, 2016). Já valores diminuídos de creatinina urinária, podem indicar hipertireoidismo, anemia, distrofia muscular, diminuição da massa muscular, doença renal avançada, leucemia ou dietas vegetarianas (WILLIAMSON & SNYDER, 2016).

Algumas limitações inerentes aos exames de dosagem de creatinina, são: não deve ser um exame solicitado de maneira isolada, a depuração da creatinina (que exige a determinação da creatinina sérica) oferece dados úteis sobre a função renal e seu nível sérico por si só não constitui um índice adequado da taxa de filtração glomerular (WILLIAMSON & SNYDER, 2016).

TSH E T4 LIVRE

Os exames laboratoriais são fundamentais para o correto diagnóstico e monitoramento das disfunções tireoidianas, entre eles o hormônio tireoestimulante (TSH) e T4 livre. A tireóide é uma glândula responsável por produzir, armazenar e liberar hormônios, principalmente a triiodotironina(T3) e tiroxina (T4) que atuam no metabolismo geral do organismo. Para o CD é necessário conhecer esses exames e solicitá-los corretamente, principalmente em casos de avaliação odontológica pré-operatória, nos pacientes com hipotireoidismo, em que ocorre uma diminuição dos hormônios T3 e T4 no sangue, ou hipertireoidismo, caracterizado pelo aumento dos hormônios T3 e T4 no sangue (LITTLE *et al.*, 2008).

O TSH é secretado pela adenohipófise, tendo como o principal efeito o de estimular a liberação de T3 e T4 no sangue. Os ensaios de TSH são utilizados no rastreamento da função

tireoideana como auxiliar no diagnóstico do hiper e hipotireoidismo e no monitoramento da terapia de substituição da tireóide, sendo que apresentam uma sensibilidade funcional ≤ 0,02 mUI/L. Se o nível de TSH está aumentado, pode estar associado ao hipotireoidismo, fase de recuperação da doença aguda e hipotireoidismo subclínico; se está diminuído, pode estar relacionado com o hipertireoidismo, hipertireoidismo subclínico, doença cirúrgica ou médicaaguda, hipotireoidismo hipofisário e alguns fármacos (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019).

Os valores de referência podem variar em função do método e reagente utilizado, portanto, esses valores devem estar claramente citados nos laudos de resultados de exames laboratoriais (RESENDE, VIANA, VIDIGAL, 2009).

Prematuros (28 a 36 semanas): 0,7 a 27 mUI/L

Até 4 dias: 1,0 a 39,0 mUI/L

2 a 20 semanas: 1,7 a 9,1 mUI/L

21 semanas a 20 anos: 0,7 a 6,4 mUI/L

21 a 54 anos: 0,4 a 4,2 mUI/L

55 a 87 anos: 0,5 a 8,9 mUI/L

Já o T4 livre corresponde a uma pequena fração (0,02-0,04%) da tiroxina total (T4) que se encontra não ligada a proteínas. Na fração metabolicamente ativa é precursora do T3 (triiodotironina). É este nível de hormônio não ligado ou livre que se correlaciona com o estado funcional da tireóide na maioria dos indivíduos, sendo útil no diagnóstico de hipo e hipertireoidismo (WILLIAMSON & SNYDER, 2016). Seu nível aumentado pode estar relacionado com hipertireoidismo, doença não tireoidiana e alguns fármacos; se diminuído, pode estar associado com hipotireoidismo, doença não tireoidiana e ao fármaco fenitoína. Os valores de referência variam entre 0,8-1,7 ng/dL (NICOLL; LU; MCPHEE, 2019).

TGO – AST

Transaminase oxalacética ou AST (aspartato aminotransferase) é uma enzima do tipo transaminase que é encontrada principalmente no coração, no fígado, no músculo esquelético e nos rins (NADAL & FRAMI, 2017).

TGP – ALT

Conhecido como transaminase pirúvica ou ALT (alanina aminotransferase), também é uma enzima da família das transaminases, porém esta ocorre principalmente no fígado e nos rins, com menores quantidades no coração e no músculo esquelético.

Valores de referência (NADAL & FRAMI, 2017):

AST:

– Até 1 ano de idade: 30 a 80 U/l.
– Mais de 1 ano de idade: 10 a 40 U/l.

ALT:

– Até 1 ano de idade: 5 a 50 U/l.
– Mais de 1 ano de idade: 10 a 40 U/l.

AST e ALT são utilizadas para: reconhecer alterações hepatocelulares agudas, em casos de icterícia, hepatite aguda tóxica, hepatite crônica, e para acompanhamento de tratamento medicamentoso (CAQUET, 2017).

GGT

Também conhecido por Gama GT ou gama glutamil transferase é uma enzima responsável pelo metabolismo extracelular da glutationa.

Sua dosagem está indicada para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento de alterações hepáticas, como teste de triagem para alcoolismo oculto, e para auxiliar no diagnóstico de doença hepática quando o paciente apresentar doença óssea, esteja em período de gravidez ou na infância.

Valores de referência (NADAL & FRAMI, 2017):

0 a 3 meses: 4 a 120 UI/ℓ
3 meses a 1 ano: 2 a 35 UI/ℓ
1 a 16 anos: 2 a 25 UI/ℓ
≥ 16 anos: 7 a 50 UI/ℓ

Algumas drogas podem aumentar a dosagem de GGT, sendo elas: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valpró-ico, contraceptivos orais. Também existem drogas que são capazes de diminuir a dosagem de GGT, entre elas podemos citar: azatioprina, clofibrato, estrógenos e metronidazol (RESENDE, VIANA, VIDIGAL, 2009).

BILIRRUBINA

A bilirrubina é o produto da degradação da hemoglobina nos macrófagos da medula óssea. (CAQUET, 2017). Sua dosagem está indicada para o diagnóstico e monitoramento de doenças hepáticas e biliares (colestase), além da avaliação efetiva da função hepática. Também está relacionada ao diagnóstico e monitoramento de doenças hemolíticas, incluindo pacientes neonatos (RESENDE, VIANA, VIDIGAL, 2009; NADAL & FRAMI, 2017).

Tradicionalmente, a bilirrubina é determinada em dois testes, a bilirrubina total e direta(conjugada). A bilirrubina indireta (não conjugada) é dada através da subtração da bilirrubina direta da total (NADAL & FRAMI, 2017).

- A Bilirrubina não-conjugada (indireta) está relacionada a:

Aumento da produção de bilirrubina: Eritropatias (defeitos nas membranas e defeitos metabólicos); Hemoglobinopatias e Valvulopatias.

Redução da conjugação: Hiperbilirrubinemia neonatal; Síndrome de Gilbert; Síndromes de Crigler-Najjar I e II (RESENDE, VIANA, VIDIGAL, 2009).

- Já a Bilirrubina conjugada (direta) está relacionada a:

Doenças hepáticas: Litíase biliar; Síndrome de Dubin-Johnson; Síndrome de Rotor; Colestase benigna; Cirrose biliar primária e Hepatites.

Doenças extra-hepáticas: Doença pancreática (ex: carcinoma); Tumor da ampola de Vater; Infiltrações do hilo hepático; Atresia das vias biliares e Ascaridíase ductal (RESENDE, VIANA, VIDIGAL, 2009).

Os valores de referência estão citados na **Tabela 13.4.**

VDRL E FTA-ABS

São testes sorológicos utilizados para o diagnóstico adequado da sífilis. Esta, é considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST) e apresenta classicamente três estágios de evolução: primário, secundário e terciário. Somente nos dois primeiros estágios um paciente acometido pela sífilis é altamente contagioso, porém as gestantes podem transmitir a bactéria para o feto também na fase de latência, e alterações clínicas decorrentes da infecção fetal são conhecidas como sífilis congênita. Apesar de incomuns, lesões

sifilíticas orais podem ocorrer em qualquer estágio (NEVILLE, 2016). Dessa forma, é de suma importância que o CD, ao suspeitar de uma lesão oral decorrente da sífilis, saiba solicitar os exames adequados, bem como interpretar os resultados para fechamento do diagnóstico e tratamento da doença.

O VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) é considerado um teste quantitativo não treponêmico e sem alta sensibilidade, de baixo custo, tornando-se reagente durante todo

Tabela 13.4. Valores da bilirrubina (mg/dL) direta e indireta em adultos e crianças.

Valores de referência para adultos:		
Bilirrubina direta		
- até 0,4 mg/dL		
Bilirrubina indireta		
- de 0,6 a 0,9 mg/dL		
Bilirrubina total		
- até 1,3 mg/dL		
Valores de referência para bilirrubina total em crianças:		
Idade	Á termo (mg/dL)	Prematuros (mg/dL)
RN (24 horas)	2,0 a 6,0	1,0 a 8,0
RN (48 horas)	6,0 a 7,0	6,0 a 12,0
3 a 5 dias	4,0 a 6,0	10,0 a 14,0
Acima de 1 mês	0,2 a 1,0	

Fonte: Adaptado de RESENDE, VIANA, VIDIGAL, 2009.

o período das duas primeiras fases da doença, após as três primeiras semanas iniciais da infecção. Esse teste detecta anticorpos anticardiolipina não específicos para os antígenos do T. pallidum (NADAL e FRAMI , 2007).

Os títulos do VDRL são considerados positivos quando 1/16 ou superiores; títulos inferiores são considerados falso-positivos quando os testes treponêmicos forem negativos. Por ser um teste quantitativo e pela tendência de se tornar negativo entre seis e doze meses, é um dos mais indicados para acompanhamento pós-terapêutico da doença (NADAL & FRAMI , 2007).

Já o FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption) é um teste treponêmico qualitativo com um custo mais elevado e altamente sensível, no qual se detecta anticorpos específicos produzidos contra os antígenos do T. pallidum em um microscópio fluorescente (AVELLEIRA & BOTTINO, 2006). Essa reação torna-se positiva a partir da segunda semana após o aparecimento da lesão primária, assim se mantendo em todas as fases evolutivas da sífilis, sendo que raramente tem resultado falso-positivo. Na maioria dos casos, permanece reagente por toda vida, mesmo após o tratamento e por isso não é indicado para o monitoramento da resposta ao tratamento (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

PCR

O PCR (Reação em cadeia da polimerase) é a maneira mais rápida para produzir cópias

ilimitadas de qualquer segmento de DNA e rapidamente. É um exame de sangue complementar muito importante e pedido com frequência quando o assunto é procurar algum tipo de inflamação, distinguir infecções bacterianas de infecções virais e quando o resultado é elevado, é um fator de risco para aterosclerose (acúmulo de gorduras nas paredes das artérias e dentro delas), doenças cardiovasculares, hipertensão e infarto do miocárdio.

O nome PCR é comumente conhecido como Proteína C-reativa, que é uma proteína produzida pelo fígado sob a ação de citoquinas pró-inflamatórias e está presente no sangue em pequenas quantidades quando se trata de um indivíduo saudável. Em episódios inflamatórios ou infecciosos agudos, a concentração de Proteína C- reativa pode aumentar em até mil vezes em menos de 24 horas e vai crescer no soro para tentar voltar à concentração normal e acabar com a infecção ou inflamação.

Observações a respeito da interpretação do exame

Devem ser feitas algumas considerações a respeito do PCR (Proteína C-reativa). Esse marcador é muito sensível e pode ser influenciado pela genética, idade, sedentarismo, estilo de vida, exposição a toxinas ambientais e estresse de um indivíduo. Seu aumento é causado pela presença de inflamações ou infecções agudas, por isso não devem ser interpretados sem que antes o profissional tenha conhecimento da história clínica completa do paciente. Outra consideração importante é que a presença de anticorpos heterófilos, que são as imunoglobulinas produzidas em resposta a antígenos não específicos, pode gerar um falso aumento na quantidade de proteína C-reativa total ao final do exame. Chega-se à conclusão que o PCR na verdade é um exame complementar a outros e não deve ser analisado isoladamente.

Doenças Cardiovasculares

O nível obtido no PCR fora de crises inflamatórias pode ser associado a uma maior ou menor chance de risco cardiovascular. Com base em estudos científicos, hoje em dia acredita-se que a doença cardíaca é o resultado final de uma relação entre pequenas alterações do endotélio cardiovascular e a resposta inflamatória produzida para combater essas alterações. Por isso, deve-se analisar se o indivíduo faz parte do grupo de risco de doenças cardiovasculares para que lhe possa ser ofertado o melhor tipo de tratamento com base em suas condições e o profissional possa trabalhar de maneira mais segura.

Os valores de referência e interpretação estão indicado nas **Tabelas 13.5** e **13.6**, respectivamente.

Tabela 13.5. Valore de referência PCR

Valores de referência	Valores limites de risco cardiovascular (CRPUs)
< 6 mg/L	Baixo risco: **< 1 mg/L** Risco moderado: **1-3 mg/L** Alto risco: **> 3 mg/L**

Tabela 13.6. Interpretações dos valores

Valores elevados	Valores inferiores ao normal
Inflamação aguda	Pacientes tratados com carboxipenicilinas
Doença intestinal inflamatória	Insuficiência Hepática
Doença cardiovascular, aterosclerose	

Fonte: Adaptado de WILLIAMSON & SNYDER, 2016.

CONCLUSÃO

Este trabalho visa ressaltar a importância dos exames laboratoriais para que o cirurgião-dentista compreenda as reais necessidades de um paciente e escolha com clareza e segurança os tratamentos mais adequados, identifique procedimentos e selecione medicações com base nas informações obtidas nos resultados finais. A interpretação desses exames é de extrema importância, porque muitas condições de saúde podem ser descobertas apenas ao realizá-lo e comprometem o andamento de um tratamento, demandando mais cautela nas etapas de pré e pós-operatório, por exemplo. Por esse motivo, podemos dizer que os principais objetivos para que o profissional de odontologia solicite avaliações complementares, são: assegurar a saúde integral dos pacientes; realizar um diagnóstico com mais precisão; fazer um planejamento para o tratamento com mais certeza; evitar complicações que poderiam ser causadas caso não tivesse conhecimento do estado de saúde da pessoa e acompanhar a evolução do caso clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, ED. Terapêutica Medicamentosa em Odontologia. São Paulo: Artes Médicas; 2014.

AVELLEIRA, J.C.R.; BOTTINO, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 81, n. 2, p. 111, 2006.

AZEVEDO, MR. A. Hematologia Básica: fisiopatologia e diagnóstico. Rio de Janeiro: Revinter; 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília, DF, p. 47-50; 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-atencao-integral-pessoas-com-infeccoes>. Acesso em: 20 jul. 2021.

CARVALHO, R. W. F., PEREIRA, C. U., LAUREANO FILHO, J. R., VASCONCELO, B. C. E. O paciente cirúrgico. Parte II. Revista Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, P.9-12, 2011.

CAQUET, R. 250 exames de laboratório: prescrição e interpretação. Rio de Janeiro: Thieme Revinter; 2017.

BRASIL. Exame Laboratorial Gasometria. 2020. Disponível em: < https://www.gov.br/pt-br/servicos-estaduais/exame-laboratorial-gasometria >. Acesso em: 21 jul. 2021.

LITTLE, JW *et al*. Manejo Odontológico do Paciente Clinicamente Comprometido. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.

NADAL, S.R. e FRAMI, V.M.S. Interpretação das reações sorológicas para diagnóstico e seguimento pós-terapêutico da sífilis. Revista Brasileira de Coloproctologia, v. 27, n. 4, 2007.

NEVILLE, BW *et al*. Patologia Oral e Maxilofacial. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.

NICOLL, D, LU CM, MCPHEE, SJ. Manual de exames diagnósticos. Porto Alegre: AMGH; 2019.

PINTO, J. M. A. *et al.* Gasometria arterial: aplicações e implicações para a enfermagem. AMAZÔNIA: SCIENCE & HEALTH, v. 5, n. 2, p. 33–39, 2017.

RADOS, P.V. *et al.* Citologia esfoliativa da cavidade bucal. Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre, v. 40, n. 1, p. 53-59, 1999.

RESENDE, L. M. H., VIANA, L. DE G., VIDIGAL, P. G. PROTOCOLOS CLÍNICOS DOS EXAMES LABORATORIAIS (VERSÃO PRELIMINAR -INSTRUMENTO SOB VALIDAÇÃO). 2009. Disponível em: < http://www.uberaba.mg.gov.br/portal/acervo/saude/arquivos/oficina_10/protocolos_exames_laboratoriais.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2021.

WILLIAMSON, MA, SNYDER LM. Wallach: Interpretação de Exames Laboratoriais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.

CAPÍTULO 14

A DEPENDÊNCIA QUÍMICA NO BRASIL: REVISÃO DE LITERATURA

ALLANA VICTÓRIA PEREIRA ALVES1
ANA RAÍSSA DE MELO ANDRADA LOUREIRO2
ANDREZZA MARIA SOUZA VIANA BARRETO BORBOREMA1
CAROLINA VENERANDA VIEIRA2
ELIZABETH FECHINE CRUZ2
FERNANDA SAMPAIO FEITOSA ROCHA3
FILIPPE DE SOUSA SANTOS4
GABRIEL TELES DE SOUZA SIQUEIRA1
IDEMAR LUÍS COVER FILHO2
ISADORA MAYSA DE SOUZA1
ÍTALO BRUNO FEITOSA COUTINHO BRAGA5
LARA CRONEMBERGER CRUZ DE ARAÚJO2
LAURA DE SOUZA LIMA2
LUIZ ANTÔNIO PEREIRA DE ANDRADE2
MARIA CECÍLIA ALENCAR DE AMORIM2

1DISCENTE DE MEDICINA DA FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA - FAMENE
2DISCENTE DO CURSO DE MEDICINA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MEDICAS DA PARAÍBA – FCM-PB
3DICENTE DO CURSO DE MEDICINA DA FACULDADE SANTA MARIA DE CAJAZEIRAS – FSM-PB
4DICENTE DO CURSO DE MEDICINA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO DE JOÃO PESSOA – UNIPÊ
5DICENTE DO CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG

PALAVRAS-CHAVE: DROGAS; DEPENDÊNCIA QUÍMICAS; OVERDOSE.

INTRODUÇÃO

Conforme descrito pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a dependência por drogas lícitas ou ilícitas é considerada uma doença crônica, já que, o uso abusivo de substâncias como álcool, cigarro, crack e cocaína é categorizado como um problema de saúde pública de ordem internacional, pois afeta valores culturais, sociais, econômicos e políticos em todo o mundo.

No Brasil, o uso de álcool e outras substâncias psicoativas estão entre os principais fatores de risco para a morte e incapacidade, em decorrência de sua ação no sistema nervoso central (PADRÃO *et al.*, 2021).

Drogas lícitas

Consistem em substâncias psicoativas ou psicotrópicas cuja produção, comercialização e consumo não constituem crime, destacando-se o álcool e o tabaco.

O alcoolismo é uma doença crônica caracterizada pelo consumo compulsivo de álcool, em que seu consumidor se torna progressivamente tolerante à intoxicação produzida pela droga e desenvolve sinais e sintomas de abstinência, quando a mesma é retirada. Além da já reconhecida predisposição genética para a dependência, outros fatores podem estar associados: ansiedade, angústia, insegurança, fácil acesso ao álcool e condições culturais, visto que, no Brasil, consumidor bebidas alcoólicas, como o vinho, é considerado um hábito sofisticado (BRASIL, 2021).

Drogas ilícitas

As drogas ilícitas são substâncias psicoativas ou psicotrópicas cuja produção e comercialização constituem crime, como por exemplo:

Maconha: Seu consumo constante está associado a problemas respiratórios, visto que os componentes químicos produzem fumaça tóxica com teor extremamente alto alcatrão, além de conter benzopireno e outras substâncias cancerígena.

Cocaína: Consiste em uma substância com efeito psicoativo, ao qual é consumida de diferentes formas, como por exemplo: aspirada, via intravenosa ou fumada (crack). Seu consumo em grande parte dos usuários aumenta progressivamente, sendo necessário consumir maiores quantidades da substância para atingir o efeito desejado.

Crack: Como descrito anteriormente, o crack equivale a mistura de cocaína, bicarbonato de sódio ou amônia e água destilada, resultando em grãos que são fumados em cachimbos. Contudo, consumo do crack é maior que o da cocaína, por não ser uma droga pura é mais barato e seus efeitos duram menos.

Anfetaminas: São drogas sintéticas de efeito estimulante do sistema nervoso central e só podem ser comercializadas sob prescrição médica. Um tipo de anfetamina ilícita não encontrada em farmácias é a droga conhecida como “êxtase”, que provoca dependência fazendo com que o usuário tenha de consumir maiores quantidades de comprimidos para obter os mesmos efeitos, similar à cocaína.

As doenças relacionadas à utilização das drogas ilícitas são, geralmente: hipertensão, asma, bronquite, cânceres, doenças cardíacas e doenças crônicas obstrutivas aéreas. No caso de pessoas com transtornos psicóticos (pré-existentes) pode ocorrer um agravamento do quadro, como a esquizofrenia, exigindo assim mudanças no tratamento da doença psiquiátrica

(FREITAS *et al.*, 2021). O uso regular acarreta problemas cognitivos como: comprometimento do rendimento intelectual, perda de memória, podendo também desencadear em óbito devido à overdose. Além disso, a abstinência de tais drogas causa: ansiedade, insônia, perda de apetite, tremor das mãos, sudorese, reflexos aumentados, bocejos e humor deprimido (QUEIROZ *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo foi descrever a dependência química pela população brasileira.

MÉTODO

Pesquisa bibliográfica

Este trabalho consiste em uma revisão de literatura realizada através da base de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), dos quais foram utilizando os descritores "álcool", "drogas ilícitas" e "overdose". Procurou-se por artigos apresentados na integra, com delimitação de tempo, publicados entre os anos de 2020 e 2021, sendo ambos de língua inglesa e|ou portuguesa. Foram encontrados sessenta e quatro artigos, dos quais, treze foram selecionados e apenas cinco artigos enquadravam-se nos critérios de seleção.

Pesquisa através de fontes oficiais

Além das referências bibliográficas foi utilizado dados fornecidos pelo Ministério da Saúde e pelo Governo Federal a respeito do tema overdose, consumo de álcool e consumo de drogas ilícitas no Brasil no respectivo ano de 2019.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme dados fornecidos pelo Relatório Mundial sobre drogas em 2019, evidenciou-se que 35 milhões de pessoas, em todo o mundo, são vítimas de transtornos psicossociais e psicossomáticos por uso de substâncias psicoativas como as drogas ilícitas, como por exemplo a cocaína; o crcak; e a maconha, e as drogas lícitas, como por exemplo o àlcool. Tais substâncias que agem no sistema nervoso central, alterando as sensações, o estado emocional, e até mesmo o nível de consciência (PADRÃO *et al.*, 2021).

Além disso, ainda em 2019, o Ministério da Saúde aponta que 17,9% da população adulta do Brasil fazem uso de bebidas alcoólicas de forma abusiva. Tal percentual apresentou aumento de 14,7% comparado aos dados registrados no país em 2006 (15,6%). Contudo, mesmo com o percentual menor, as mulheres (11%) apresentaram maior crescimento em relação aos homens (26%), no período de 2006 a 2018. Em 2006, o percentual entre as mulheres era de 7,7% e entre os homens, 24,8% (BRASIL, 2019).

Outrossim, dados a respeito da mortalidade no Brasil apontam que 1,45% do total de óbitos ocorridos entre os anos de 2000 a 2017 estão totalmente atribuídos à ingestão abusiva de bebidas, como doença hepática alcóolica. Alías, tais dados apresentam predominância entre o gênero masculino, uma vez que morrem aproximadamente nove vezes mais homens do que mulheres, por causas totalmente atribuídas ao álcool. Os óbitos excluem acidentes e violências e outras causas parcialmente atribuídas ao alcoolismo (BRASIL, 2019). Com isto, se deduz que as mortes vínculadas ao uso abusivo de álcool são bem mais corriqueiras do

que apontam os dados do Ministèrio da Saúde no ano de 2000 a 2017.

De acordo com a OMS, em todo o mundo, mais de 3 milhões de homens e mulheres morrem todos os anos pelo uso nocivo de bebidas alcoólicas. Ao todo, 5% das doenças mundiais são causadas pelo álcool (BRASIL, 2019).

Já em relação às drogas ilícitas, no Brasil, a cocaína é a substância mais utilizada pelos usuários de drogas injetáveis. Muitas dessas pessoas compartilham agulhas e seringas e expõem-se ao contágio de várias doenças como hepatite e Aids (BRASIL, 2021). Dessa forma, o Relatório Mundial sobre Drogas divulgou em 2020, através do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC), que cerca de 269 milhões de pessoas usaram drogas no mundo em 2018, aumento significativo de 30% em comparação com o ano de 2009. Além disso, mais de 35 milhões de pessoas sofrem de transtornos associados ao uso de drogas (UNODC, 2020).

Prevenção e tratamento

A prevenção e o tratamento são, prioritariamente, de responsabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS), cabendo aos usuários buscarem suporte ou aos profissionais de saúde, em específico o agente comunitário de saúde (ACS) levar o paciente às Unidades Básicas de Saúde (UBS), os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) e os Centros de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas III (CAPS AD). Tais serviços constam com campanhas, conforme descrito na figura 1, grupos de apoio comunitário, atendimentos e tratamentos clínicos e a base de medicamentos. Além disso, fornece uma equipes multiprofissional, compostas por médico psiquiatra, clínico geral, psicólogos, dentre outros (BRASIL, 2021).

Figura 14.1. Imagem do cartaz utilizado na campanha de prevenção contra a dependência química em 2014



Legenda: Cartaz utilizado campanha contra a dependência química em 2014. **Fonte:** Blog da Proteção, 2014

CONCLUSÃO

Nesse contexto, no Brasil e no mundo o uso abusivo de álcool por um longo período de tempo pode desencadear em sérias doenças, como a cirrose hepática, além disso, há também risco de perda das funções de alguns órgãos e até mesmo em morte pela overdose, situação clínica caracterizada pela ingestão excessiva de drogas lícitas ou ilícitas, em que o organismo do consumidor é incapaz de excretar determinada substância a tempo de evitar esta condição clínica (LIRA *et al.*, 2020).

Outrossim, por causarem alterações no sistema nervoso central, os usuários podem comprometer a segurança de outros indivíduos, em especial a das mulheres, que tornam-se mais susceptíveis a sofrerem algum tipo de abuso por não conseguirem se defender adequadamente sob o efeito das dorgas, ou quando são vítimas de violência por algum usuário que se torna mais violento quando submetido aos efeitos dessas subâncias (SILVA *et al.*, 2020)

REFERÊNCIAS BIBLIPGRÁFICAS

Blog da Proteção. Diga não as drogas, 2014. Disponível em: <https://blog-da-protecao.webnode.com/news/drogas/>. Acessado em 12 de julho de 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Consumo abusivo de álcool aumenta 42,9% entre as mulheres, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/consumo-abusivo-de-alcool-aumenta-42-9-entre-as-mulheres>. Acessado em 12 de julho de 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Dia nacional de combate as drogas e ao alcoolismo, 2021. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/20-02-dia-nacional-de-combate-as-drogas-e-ao-alcoolismo/>. Acessado em 12 de julho de 2021.

Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). Relatório Mundial sobre Drogas 2020: consumo global de drogas aumenta, enquanto COVID-19 impacta mercados, aponta relatório, 2020. Disponível em: https:<//www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2020/06/relatrio-mundial-sobre-drogas-2020_-consumo-global-de-drogas-aumenta--enquanto-covid-19-impacta-mercado.html>. Acessado em 14 de julho de 2021.

FREITAS, L. M. F.; SOUZA, D. P. O. Prevalência do uso de drogas e relações familiares entre adolescentes escolares de Cuiabá, Mato Grosso: estudo transversal, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2020, v. 29, n. 1, e2019118.

LIRA, L. S. S. P. *et al.* Percepção da Equipe de Saúde da Família sobre o cuidado a usuários de drogas. Saúde em Debate. 2020, v. 44, n. 125, p. 372-383.

PADRÃO, M. R. A. de V. *et al.* Educação entre pares: protagonismo juvenil na abordagem preventiva de álcool e outras drogas. Ciência & Saúde Coletiva. 2021, v. 26, n. 07, p. 2759-2768.

QUEIROZ, D. R. *et al.* Consumo de álcool e drogas ilícitas e envolvimento de adolescentes em violência física em Pernambuco, Brasil. Cadernos de Saúde Pública. 2021, v. 37, n. 4, e00050820.

SILVA, F. T. R. *et al.* Prevalência e fatores associados ao uso abusivo de Drogas em mulheres grávidas. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. 2020, v. 20, n. 4, p. 1101-1107.



CAPÍTULO 15

PARACETAMOL: O FÁRMACO SUBESTIMADO

BEATRIZ DIAS OLIVEIRA1
MARCELA MARINHO DE OLIVEIRA1
IASMINE PEREIRA RIBEIRO DE SENA SILVESTRE1
FLÁVIA PEIXOTO DA SILVA GUIMARÃES1
ARNALDO HIGOR DA ANUNCIAÇÃO BARBOSA1
SARA MOURA BORGES1
ESTHER DANZINGER DE OLIVEIRA1
LAVÍNIA ARRUDA SPÓSITO2
OROTIDES SILVESTRE CAMPO2
LORENA MOITINHO LEÃO TANAJURA3

1DISCENTE - MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE RIO VERDE CÂMPUS APARECIDA DE GOIÂNIA
2DISCENTE - MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE RIO VERDE CÂMPUS GOIANÉSIA
3DISCENTE - MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE RIO VERDE CÂMPUS FORMOSA

PALAVRAS-CHAVE: PARACETAMOL; INTOXICAÇÃO; METABOLISMO.

INTRODUÇÃO

O paracetamol, de nome químico N-acetil-p-aminofenol, também conhecido como acetaminofeno, é uma droga analgésica e antitérmica, pertencente à classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) (PINTO *et al.*, 2015). São agentes de primeira linha para tratamento de crises leves a moderadas de enxaqueca ou crises graves (BRASIL, 2012), resfriados, gripe, dores musculares, entorses, dores nas costas (incluindo dor lombar), dismenorreia, dores de artrite menor e dores de dente. Esse fármaco também é o medicamento de escolha para o tratamento secundário moderado, não inflamatório, condições em que os pacientes são propensos aos danos gástricos (VIEIRA & FRANÇA, 2015).

O paracetamol foi sintetizado em 1878 por Morse, e o primeiro usado clinicamente por Von Mering em 1887. Na década de 1950 nos Estados Unidos os estudos de Brodie e Axelrod levaram a "redescoberta" como um analgésico de substituição da fenacetina, "condenada" por sua nefrotoxicidade. No entanto, o acetaminofeno (paracetamol ou N-acetil-p-aminofenol) quando ficou conhecido como metabólito ativo da fenacetina e da acetanilida, passou a ser o medicamento mais usado do grupo, tornando-se uns dos medicamentos mais populares e amplamente utilizados no mundo para o tratamento da dor e febre, provavelmente o medicamento mais comumente prescrito em crianças (VIEIRA & FRANÇA, 2015).

O fármaco possui efeito analgésico e antipirético, porém apresenta efeito anti-inflamatório menos potente quando comparado com os membros pertencentes aos demais grupos. Essa fraca atividade anti-inflamatória tem sido explicada pela fraca ação inibitória do paracetamol sobre a COX-1 e COX-2 (SILVA, 2006). Além disso, o paracetamol está presente em diferentes dosagens e formas farmacêuticas, sendo que a maioria dos medicamentos não estão sujeitos à Receita Médica. Por outro lado, também existem formulações de paracetamol com outros fármacos, como o tramadol (MOREIRA, 2016). Apesar de ser considerado um fármaco com uma boa margem terapêutica e seguro, o paracetamol quando utilizado em superdosagens apresenta alta toxicidade e é responsável por desencadear Falência Hepática Aguda, devido à sua hepatotoxicidade (GHANEM *et al.*, 2016; BRET, 2005; ZANARDO *et al.*,2013). Assim, a intoxicação por paracetamol está entre as principais causas de falência hepática no mundo, sendo importante o diagnóstico precoce para o estabelecimento do tratamento adequado e consequente diminuição da mortalidade (ZANARDO *et al.*, 2013).

O objetivo deste estudo é abordar a intoxicação por paracetamol, analisando sua farmacocinética e farmacodinâmica, de forma que enfatize a hepatotoxicidade e nefrotoxicidade quando o fármaco estiver em alta dosagem. Somado a isso está a análise epidemiológica, o diagnóstico e o tratamento em superdosagens desse fármaco.

MÉTODO

Esse capítulo trata-se de uma revisão narrativa realizada no mês de junho de 2021 e finalizada no mês de julho do mesmo ano por meio de pesquisas nas bases de dados: SciELO e PubMed. Nessa pesquisa foram utilizados os descritores: Paracetamol e Toxicidade. Desta busca foram encontrados ao total 5.683 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português e Inglês publicados no período de 2011 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, sendo estudos do tipo revisão bibliográfica e meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram um total 286 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa e desses foram selecionados para o capítulo aqueles que abordavam o tema com mais clareza. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: descrever os subtítulos ou, com base na âncora teórica como: Sociedade Brasileira De Hepatologia, Ministério Da Saúde, Sociedade Brasileira de Farmacologia entre outros. Além disso, livros que fundamentam essas publicações também foram utilizados como fonte de pesquisa

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O paracetamol ou acetaminofeno é um fármaco de ação analgésica, antitérmica e anti-inflamatória mais utilizado no mundo, principalmente, por não necessitar de prescrição médica para seu consumo. Esse fator contribui para que sua toxicidade seja subestimada pela população, tornando a intoxicação por paracetamol a segunda causa mais comum para transplante de fígado no mundo (AGRAWAL & KHAZAENI, 2021). A dosagem terapêutica para adultos é de 650 mg a 1.000 mg a cada 4 a 6 horas, não excedendo 4 gramas / dia. Em crianças, a dose é de 15 mg / kg a cada 6 horas, até 60 mg/ kg/dia. A dosagem tóxica pode ser por ingestão igual ou superior a 140 mg/kg ou ≥ 200 mg/kg por crianças menores de 6 anos, superdose única de aproximadamente 150 a 250 mg/kg ou ingestão contínua do fármaco. A intoxicação crônica por paracetamol é definida como a ingestão de 10g/dia durante 2 dias por adultos e 150 mg/dia em crianças pelo mesmo período. (ZANARDO *et al.*, 2013; PARANÁ & WAKSMAN, 2011)

Epidemiologia

O paracetamol é um medicamento muito disponível e bastante subestimado por leigos. Está presente em inúmeros medicamentos e a falha em não reconhecer o medicamento em várias diferentes medicações ou não entender a dosagem pode propiciar a intoxicação. A hepatotoxicidade por este fármaco é uma das causas de insuficiência hepática aguda no Reino Unido e Estados Unidos e mais de 150 mortes anualmente no Reino Unido. No ano de 2011, tiveram 10.557 atendimentos referentes a intoxicação medicamentosa no Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul e o paracetamol foi a segunda medicação mais incidente é responsável por 595 casos com 62% deles foram intencionais (ZANARDO *et al.*, 2013).

Dados de 2017 mostram que, entre os Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs), o paracetamol é o mais prevalente entre os casos de intoxicação (CARVALHO, 2017). Além disso, a intoxicação por esse fármaco é a causa mais comum para transplante hepático nos Estados Unidos, dentre os hospitalizados 50% tiveram a overdose intencional. (AGRAWAL & KHAZAENI, 2021)

Falência hepática aguda é descrita em geral quando os sintomas duram no máximo 26 semanas, em pacientes sem cirrose pré-

existente, atingindo principalmente adultos jovens. O paracetamol ainda é o líder das causas de FHA nos EUA, bem como na maioria dos países da Europa Ocidental e Austrália, porém mais de 50% dos casos têm origem desconhecida (OLIVEIRA; ROCHA; ABREU, 2014).

Fatores de risco

Paracetamol é considerado um componente hepatotóxico dose-dependente e pode promover lesão hepatocelular devido à superdose (ingestão de doses superiores). Pois, ocorre a ativação excessiva do sistema citocromo P450 (CYP) e consequentemente a produção demasiada do metabólito tóxico N-acetil-pbenzoquinona imina (NAPQI), de forma que a Glutationa não terá a capacidade de neutralizá-lo (VIEIRA & FRANÇA, 2015). Esse mecanismo será descrito mais à frente.

Dessa forma, são fatores que irão influenciar na hepatotoxicidade do paracetamol ao diminuir o limiar da sobredosagem ou aumentar a probabilidade de insuficiência hepática: álcool, pois ocorre uma competição do álcool com o paracetamol para a metabolização e menor produção de NAPQI com provável efeito protetor. O uso crônico do álcool ativa a via metabólica CYP, depletam os níveis de glutationa aumentando a produção de NADPQI, sendo assim a hepatotoxicidade pelo paracetamol pode ocorrer em doses menores. A idade e o sexo também influenciam, visto que crianças apresentam normalmente altos estoques de glutationa, o esperado é que as mesmas fossem menos vulneráveis ao paracetamol; mas em estado de febre prolongada, diarreia, vômitos ou subnutrição, há diminuição dos níveis de glutadiona, tornando as crianças suscetíveis tanto quanto os adultos, podendo ocasionar danos hepáticos severos além da icterícia (ZHAO *et al.*, 2011). Também há o fator genético, já que polimorfismos ocorrem nas isoenzimas do CYP, levando a redução do metabolismo, ausência de metabolismo ou metabolização excessiva de determinado composto (VIEIRA & FRANÇA, 2015). Em doentes com doença hepática grave, o aumento na meia-vida de eliminação do fármaco foi associado com hipoalbuminemia e aumento do tempo protrombina. A Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado (AASLD) recomenda a prescrição de doses baixas de paracetamol para tratamento de dor e febre aos pacientes com doença do fígado (dose máxima de 2 g/dia) (ZHAO *et al.*, 2011). Além disso, o jejum promove a redução dos níveis de glicogênio no hepatócito, consequentemente ocorre à depleção de glutationa e a indução do CYP2E1, aumentando a toxicidade do paracetamol particularmente em pacientes etilistas crônicos (VIEIRA & FRANÇA, 2015). Os fármacos que estimulam a atividade do CYP podem incrementar os níveis de NAPQI favorecendo a hepatotoxicidade pelo paracetamol. A Administração concomitante de paracetamol com zidovudina leva a potencialização da toxicidade de ambas. Medicamentos capazes de ativar enzimas microssomais hepáticas, como fenobarbital e isoniazida, aumentam o efeito hepatotóxico do paracetamol (FIGUEIRÓ-FILHO *et al.*, 2011).

Há, assim, alguns fatores de risco que tornam alguns indivíduos com certos estados clínicos mais susceptíveis de desenvolverem hepatotoxicidade e/ou nefrotoxicidade devido à ingestão de uma dose excessiva de paracetamol nomeadamente como apresentar níveis de glutationa reduzidos, devido ao jejum, desnutrição e à doença hepática crónica e toma

concomitante de paracetamol e fármacos indutores das enzimas CYP450, como a isoniazida, a rifampicina e o fenobarbital (LANCASTER; HIATT; ZARRINPAR, 2014).

Metabolismo do Paracetamol

O paracetamol é rapidamente absorvido através do trato gastrointestinal. Quando usado de forma adequada, seu nível sérico ocorre entre 2 e 4 horas após a ingestão, já no caso de superdosagem, em 4 horas. A metabolização hepática do paracetamol ocorre por glucuronidação, sulfatação e parte é mediada pelo sistema enzimático do citocromo hepático P450. A glucuronidação torna as moléculas do fármaco mais hidrossolúveis, enquanto a sulfatação transfere para esse um grupo sulfo originado da 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (ZANARDO *et al.*, 2013; PARANÁ & WAKSMAN, 2011; CASTRO, 2014).

O citocromo hepático P450 possui a isoenzima CYP2E1, responsável pela produção do metabólito tóxico derivado do paracetamol, a N-acetil-pbenzoquinona imina (NAPQI). Esse metabólito é rapidamente captado pela Glutationa- responsável pela conjugação de radicais livres-, uma vez conjugados, ocorre a formação do ácido mercaptúrico, que será excretado por via renal (ZANARDO *et al.*, 2013; PARANÁ & WAKSMAN, 2011; MOREIRA, 2016).

É importante ressaltar que o metabolismo infantil realiza mais sulfatação, menos glucoronidação e possui menor quantidade da isoenzima CYP2E1, quando comparado ao adulto. Sendo assim, as crianças são menos propensas a sofrerem intoxicação por paracetamol (CASTRO, 2014; MOREIRA, 2016).

Mecanismos de Intoxicação

Numa situação de dosagem tóxica a intoxicação ocorre primeiramente por hepatotoxicidade e consequentemente nefrotoxicidade. A hepatotoxicidade é consequência do excesso nas reações de sulfatação e glucuronidação, o que leva a sobrecarga do sistema enzimático do citocromo hepático P450. A sobrecarga desse sistema faz com que a isoenzima CYP2E1 produza uma quantidade excessiva de NAPQI, a ponto de esgotar a reserva de Glutationa, permitindo assim que esse metabólito tóxico reaja com substituintes nucleofílicos presentes em macromoléculas. Logo, será iniciado a necrose centrolobular (Zona III), isso ocorre pela presença da isoenzima CYP2E1 nesse local (VIEIRA & FRANÇA, 2015; ZANARDO *et al.*, 2013; PARANÁ & WAKSMAN, 2011; MOREIRA, 2016).

A nefrotoxicidade ocorre em aproximadamente 25% dos casos de hepatotoxicidade e 50% dos casos de insuficiência hepática. Os mecanismos que levam a necrose tubular aguda ainda não estão totalmente elucidados, entretanto, em raros casos, pode haver esse tipo de lesão sem hepatotoxicidade prévia (CASTRO, 2014; MOREIRA, 2016).

Intoxicação Aguda

Sinais e Sintomas

A intoxicação aguda se apresenta em quatro fases, sendo elas:

Fase 1 - Ausência de Injúria Hepática (0,5-24 h): Nessa fase o paciente pode ser assintomático ou apresentar manifestações clínicas inespecíficas como náuseas, vômitos, diaforese, palidez e mal-estar. Os exames laboratoriais de função hepática vão se manter

normais, ou podem apresentar uma discreta elevação de transaminases (ZANARDO *et al.*,2013).

Fase 2 - Início da Injúria Hepática (24–72 h): A injúria hepática vai ocorrer entre 24 horas e 48 horas após a ingestão do fármaco e o paciente irá apresentar hematúria, proteinúria, elevação de ureia e creatinina que pode ocorrer principalmente devido a necrose tubular aguda. Enquanto que o aumento da creatinina ocorre 2 a 3 dias após a ingestão tendo o sétimo dia como o pico e ocorrerá sua normalização após um mês aproximadamente. Em casos raros o paciente pode apresentar oligúria havendo necessidade de diálise. Portanto, nessa segunda fase o paciente pode apresentar dor no quadrante superior direito e um aumento do fígado. Os sintomas que estão presentes na primeira fase irão melhorar. Além disso, haverá o início de hepatotoxicidade, de modo que Aspartato Aminotransferase (AST) será o marcador mais sensível para detectar o início dessa hepatotoxicidade e também irá ser notado início de evidências que sugerem disfunção hepática como o aumento do INR e de bilirrubinas e a perda da função renal também poderá ocorrer (ZANARDO *et al.*,2013).

Fase 3 - Hepatotoxicidade Máxima (72–96 h): Nessa fase os sintomas presentes na primeira fase vão ressurgir no paciente como os vômitos e as náuseas simultaneamente com o aparecimento da icterícia, junto a confusão mental devido à encefalopatia hepática e pode ser precedido de coma e hemorragia. Os níveis de AST e da Alanina Aminotransferase (ALT) vão ser maiores que 10.000 IU/L. A falência hepática fulminante pode ocorrer nessa fase. Caso o paciente sobreviva, ocorre resolução completa da disfunção hepática, sem sequelas (ZANARDO *et al.*,2013).

Fase 4 - Resolução (4 dias a 2 semanas): Nessa fase os pacientes que sobrevivem ao terceiro estágio vão entrar numa etapa de recuperação da sua função hepática. Essa recuperação histológica ocorre após a melhora clínica e pode demorar até três meses. Após este período não se encontram evidências de fibrose hepática (ZANARDO *et al.*,2013).

Tratamento

O tratamento nos casos de intoxicação aguda vai depender do tempo de ingesta. Em até 4 horas de ingesta ou quando este tempo é considerado indeterminado é indicado o uso de Carvão Ativado na dose de 1 g/kg (GOODMAN & GILMAN., 2007; HADDAD *et al.*, 2007).

Além disso, o antídoto N-Acetilcisteína (NAC) é indicado nos casos em que a concentração plasmática do paracetamol está acima ou na linha de risco possível no nomograma, suspeita de ingesta acima da dose tóxica, paciente com tempo de ingesta desconhecido e concentração sérica acima de 10mcg/ml, ou quando há história de danos hepáticos associado (BRENT, 2005). O uso deste antídoto é de suma importância, já que repõe os estoques de glutamina hepática, consequentemente levando ao aumento da conjugação da substância NAPQI levando a destoxificação (GOODMAN & GILMAN, 2007).

A administração do antídoto pode ocorrer tanto por via oral como por via endovenosa, não mudando sua eficácia, porém em casos de falência hepática deve-se realizar a administração endovenosa (ZANARDO *et al.*, 2013).

O esquema de administração via oral é de 72 horas, uma dose de ataque 140 mg/kg diluído a 5% em suco, e manutenção com 17

doses de 70 mg/kg, com intervalos de 4 horas (DART, 2004; GOODMAN & GILMAN., 2007).

A Via Endovenosa consiste em um esquema de 20 horas dividido por 3 fases, sendo estas fases: 150 mg/kg diluído em 200 mL SG 5%, administrado em 15 - 60 min; 50 mg/kg diluído em 500 mL SG 5%, administrado em 4 h; e 100 mg/kg diluído em 1L SG 5%, administrado em 16 h (BRENT, 2005; ZANARDO *et al.*, 2013).

Exames Complementares

A princípio, em casos de intoxicação deve ser feita a abordagem geral do paciente incluindo dados como a identificação para entender qual o agente que está envolvido, além disso, avaliação da gravidade, incluindo uma estimativa da dose ingerida, motivação do uso (suicida ou não) e qual o padrão do uso (agudo/crônico), tempo da ingesta e condições clínicas que possam predispor ao dano hepático (ZANARDO *et al.*, 2013)

Nos casos de intoxicação aguda deve ser solicitada a dosagem sérica de Paracetamol e AST. Se houver alteração, podem ser solicitados TP/INR, bilirrubinas, gama-GT, eletrólitos, fosfato, lactato, e exames de função renal. Nesta situação, deve-se acompanhar o estado do paciente a cada 24 horas, repetindo os exames de função hepática e o TP, até que os níveis de AST comecem a diminuir (DART, 2004).

Intoxicação Crônica

Sinais e Sintomas

As manifestações da intoxicação crônica ocorrem em um curso semelhante às da intoxicação aguda, porém são mais comuns as alterações de função renal. Assim, o curso clínico da intoxicação por acetaminofeno é dividido em quatro etapas, sendo que na primeira o paciente pode se encontrar assintomático ou apresentando êmese; essa fase tem duração de 30 minutos a 24 horas. Na segunda etapa, que pode ocorrer de 18 a 72 horas após o uso inapropriado do medicamento, há êmese, hipotensão e dor abdominal no quadrante superior direito. Entre 72 a 96 horas, considerado o tempo do terceiro estágio, há significativa disfunção hepática e insuficiência renal, além da possibilidade de coagulopatia, acidose metabólica, encefalopatia e reaparecimento dos sintomas gastrointestinais; a morte é mais comum nesse estágio. Por fim, na quarta etapa, que pode levar de 4 dias a 3 semanas, o paciente se recupera (ZANARDO *et al.*, 2013).

Exames complementares

O diagnóstico de intoxicação por paracetamol é feito com base nos níveis séricos da droga, mesmo que o paciente não esteja sintomático; um resultado maior que 140 µg/mL após 4 h desde a ingestão é considerado tóxico. Para ser considerado efetivo, a medição dos níveis séricos da droga deve ser realizada entre 4 e 24 h desde a sua ingestão. Outros exames laboratoriais que devem ser incluídos no manejo do paciente afetado pela intoxicação são o teste de função hepática, ou hepatograma, e testes de perfil de coagulação. Se a quantidade ingerida for demasiadamente grave, o teste de função hepática pode apontar aumento em 8 a 12 h, permanecendo elevado durante o segundo estágio (de 18 a 72 h após a ingestão) (ZANARDO *et al.*, 2013).

Nos casos de ingestão crônica, deve-se usar fatores de risco, valores de laboratório e suspeita clínica para determinar se houve ou

não ingestão significativa, uma vez que os níveis séricos de paracetamol podem não se correlacionar bem com o grau de overdose. Se os níveis de acetaminofeno estiverem maiores que 20 µg/mL ou se o teste de função hepática se apresentar elevado pode se suspeitar e tratar a overdose (ZANARDO *et al.*, 2013).

Tratamento

O tratamento é realizado administrando o antídoto N-Acetilcisteína (NAC) que repõe os estoques de glutationa hepática, aumentando a conjugação desta substância ao NAPQI e sua consequente destoxificação. O NAPQI (N-acetil-p-benzo-quinona imina) é um sub-produto tóxico produzido durante o metabolismo do paracetamol. O antídoto N-acetilcisteína (NAC) deve começar a ser administrado em pacientes com sensibilidade hepática, concentração sérica de paracetamol > 20 mcg/mL, e naqueles com concentração sérica > 10mcg/mL associada a história de ingesta excessiva e fatores de risco. O tratamento específico pode ser descontinuado quando AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) começarem a decrescer e o nível sérico do fármaco não for detectável (ZANARDO *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

O paracetamol é um fármaco amplamente utilizado no mundo todo, haja vista sua ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética e a sua facilidade de aquisição. Esses fatores contribuem para a intoxicação por paracetamol, normalmente decorrente de superdosagem, que pode provocar hepatotoxicidade e nefrotoxicidade.

A intoxicação aguda por paracetamol divide-se em 4 fases. Nessa intoxicação o paciente pode apresentar quadros assintomáticos ou manifestações inespecíficas, bem como injúria hepática. O tratamento inclui a administração de carvão ativado, quando o tempo de ingestão é de até 4 horas ou indeterminado e de N-Acetilcisteína (NAC), que atua elevando os níveis de glutationa.

A intoxicação crônica por paracetamol também se divide em 4 fases e o paciente pode apresentar êmese, hipotensão, dor abdominal no quadrante superior direito, disfunção hepática e alterações de função renal. O tratamento é realizado pela administração do antídoto N-Acetilcisteína (NAC).

Diante da gravidade dessa intoxicação, podendo causar insuficiência hepática e até morte, deve-se avaliar a facilidade de acesso da população ao fármaco, que não necessita de prescrição médica, bem como o desconhecimento acerca da superdosagem e sua toxicidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, S, KHAZAENI, B. Acetaminophen Toxicity. 2021 Jun 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 28722946.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso racional de Medicamentos: Temas Selecionados / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em:<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf >. Acesso em: 20 jul. 2021.

BRENT J, editor. Clinical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2005

CASTRO, P.L.P. Farmacocinética do paracetamol. 2014. Dissertação (Mestrado) – Universidade Fernando Pessoa, Portugal, 2014.

CARVALHO, A Fernandes de. Perfil epidemiológico dos casos de intoxicação por medicamentos registrados Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Distrito Federal entre 2011 e 2016. 2017. 64 f., il. Trabalho de Conclusão de Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) — Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

CHIEW AL, G C, BROK J, BUCKLEY, NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 23;2(2):CD003328. doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3. PMID: 29473717; PMCID: PMC6491303.

DART RC. Medical care toxicology. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2004

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A *et al.* Gestação e Analgesia. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, 31 de janeiro de 2011. Disponível em:<http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/gestacao_e_analgesia.pdf.> Acesso em 20 jul.2021.

FISHER, Erik S, and STEVEN C Curry. “Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity.” Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.*)* v. 85, p. 263-272, 2019

GHANEM, Carolina I *et al.* Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. Pharmacological Research. v. 109, p. 119-31, 2016.

GOODMAN L, GILMAN A. As bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

HADDAD LM, SHANNON MW, BORRON SW, *et al.* Haddad and Winchester's clinical management of poisoning and drug overdose. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.

LANCASTER, E.; HIATT, J.; ZARRINPAR, A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. Archives of Toxicology. v. 89, p.193–199, 2014.

SANTANA, L L B de *et al.* Extração do paracetamol e análise da dispersão da massa de comprimidos: comparando medicamentos genérico e de referência em laboratório de ensino. Química Nova, v. 43, p. 1326-1332, 2020.

MOREIRA, J. Intoxicações por paracetamol: Metabolismo, Mecanismos de Toxicidade e novas abordagens da terapêutica. Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade de Coimbra, p.33. 2016.

OLIVEIRA, A V C de; ROCHA, F T R; ABREU, S R O. Falência hepática aguda e automedicação. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), v. 27, p. 294-297, 2014.

PARANÁ, RAYMUNDO; WAKSMAN, Javier C. Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol. Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia: analgésicos, anfitérmicos, insumos vegetais, fitoterápicos, homeopáficos e AINEs, p. 10-13, 2011.

PINTO, N.Q.O.; SILVA, G.A.; SANTOS, E.C.G.; BRITO, N.J.N. Atuação do profissional farmacêutico frente ao uso de Paracetamol como medicamento de venda livre. FACIDER Revista Científica, p. 1-19, 2015.

SILVA, P. Farmacologia. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2006, p.441- 453.

VIEIRA, A L; FRANÇA, G G. As consequências no consumo indiscriminado do paracetamol e orientação farmacêutica à promoção ao uso racional. Revista Acadêmica Oswaldo Cruz. São Paulo, v. 6, n. 6, p. 1-12, 2015.

ZANARDO, C H *et al.* Intoxicação por Paracetamol. Acta médica. p. 6-6, 2013.

ZHAO, L *et al.* Paracetamol metabolism and related genetic difefeerences. Drug Metab Rev. 2011; 43 (1): 41-52.

WANNMACHER, L. Paracetamol versus Dipirona: como mensurar o risco? [S.l: s.n.], 2005. v. 2.

CAPÍTULO 16

EFEITOS AGUDOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE NA ESTEATOSE HEPÁTICA E REATIVIDADE VASCULAR DE RATOS SUBMETIDOS A DIETA HIPERLIPÍDICA

MARIELY MENDES FURTADO1
RENATO SAMPAIO MELLO NETO1
ANA VICTÓRIA DA SILVA MENDES1
JOANA ÉRICA LIMA ROCHA1
MAISA GOMES DA SILVA1
ALTAMIRO TEIXEIRA OSÓRIO1
ILMARA CECÍLIA PINHEIRO DA SILVA MORAIS1
ANA KAROLINNE DA SILVA BRITO1
GEOVANNI MORAIS LIMA1
LAYS ARNAUD ROSAL LOPES RODRIGUES1
LUCIANA MELO DE FARIAS1
ANA KARINA MARQUES FORTES LUSTOSA2
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS1
DANIEL DIAS RUFINO ARCANJO1

1LABORATÓRIO DE ESTUDOS FUNCIONAIS E MOLECULARES EM FISIOFARMACOLOGIA - LAFMOL, DEPARTAMENTO DE BIOFÍSICA E FISIOLOGIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ (UFPI) – TERESINA (PI), BRASIL.
2GALENO FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO, VIRGÍNIA REGINA FORTES CASTELO BRANCO E CIA. LTDA. - TERESINA (PI), BRASIL.

PALAVRAS-CHAVE: ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3; DIETA HIPERLIPÍDICA; DISFUNÇÃO VASCULAR; DISLIPIDEMIAS.

INTRODUÇÃO

O consumo de alimentos processados e ultra processados representa componente significativo da alimentação das sociedades modernas, nas quais é observada elevada ingestão de lipídeos como gorduras saturadas e colesterol (POTI; BRAGA; QIN, 2017). As dietas ricas em gorduras saturadas e colesterol aumentam substancialmente o risco de desenvolvimento de obesidade, diabetes, doença hepática gordurosa não alcóolica e aterosclerose, dentre outras. A aterosclerose é, por sua vez, considerada como a principal causa de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (LEE *et al.*, 2017). As doenças cardiovasculares compõem o principal grupo de causas de morte no mundo há mais de 15 anos, estima-se que essas doenças representam 31% de todas as mortes em nível global em 2016 (OPAS/OMS, 2020). Inúmeros motivos podem estar relacionados com o crescimento destas doenças, mas uma parcela importante pode ser atribuída ao controle inadequado, e por vezes em ascensão, dos fatores de risco associados ao seu desenvolvimento (BRASIL, 2006).

A dislipidemia, sobrepeso, elevação da pressão arterial sistêmica e da glicemia são considerados fatores de risco para o desenvolvimento e manutenção de doenças cardiovasculares (OPAS/OMS, 2020). Em relação à dislipidemia, ela é um distúrbio do metabolismo lipídico com impacto relevante, principalmente, em problemas relacionados à disfunção endotelial e, por esse motivo,é importante motivo de investigação e tratamento (TORRES *et al.*, 2015). Nesse contexto, a suplementação de ácidos graxos ômega 3 (n-3) é proposta como adjuvante no tratamento de dislipidemias, e atualmente é o suplemento não vitamínico não mineral mais vendido nos Estados Unidos, sendo seu uso bastante difundido em diversos países, onde é comercializado principalmente em cápsulas de óleo de peixe, com associação de ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA) (HILLEMAN; TEPLY; PACKARD, 2020). Apesar dos ácidos graxos ômega 3 serem recomendados como adjuvante no tratamento da hipertrigliceridemia, seus efeitos são controversos na redução de eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte por doença cardiovascular (FALUDI *et al.*, 2017).

Levando em consideração o uso sem aconselhamento especializado dos ácidos graxos ômega 3 por parcela considerável da população e a falta de evidências na melhoria dos desfechos cardiovasculares (FALUDI *et al.*, 2017; HILLEMAN; TEPLY; PACKARD, 2020), torna-se importante elucidar melhor os efeitos resultantes de sua suplementação. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da suplementação com óleo de peixe durante duas semanas sobre parâmetros clínicos e bioquímicos e de peroxidação lipídica, bem como na reatividade vascular de ratos submetidos à dieta hiperlipídica.

MÉTODO

Animais e dieta experimental

Vinte e um ratos da espécie *Rattus norvegicus* da linhagem Wistar machos (250 – 350 g, com 3-4 meses de idade) foram obtidos do Biotério Central do Centro da Universidade Federal do Piauí, e alojados em gaiolas padrão de polipropileno e mantidos em temperatura de 24 ± 2 ºC, ciclo claro-escuro de 12 horas e livre acesso à alimentação e água. Os animais

passaram por duas semanas de aclimatização antes de iniciar o experimento. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Piauí (CEUA/UFPI), Brasil (parecer nº 446/2018).

A dieta padrão (DP) para ratos e camundongos foi adquirida da empresa Presence® com a composição nutricional adequada para a espécie. A dieta rica em gorduras (HL) foi produzida pela empresa Prag Soluções Biociências (Jaú, SP, Brasil), com a seguinte composição: 20% de caseína, 0,30% de L-cistina, 5% de sacarose, 20% de amido dextrinizado, 34,84% de amido de milho, 10% de celulose micro cristalina, 2% de óleo de soja, 13% de gordura de coco, 0,10% de colesterol, 0,25% de bitartarato de colina, 3,50% de mix mineral (AIN 93G), 1% de mix vitamínico (AIN 93G) e 0,0024% de hidroxitoluenobutilado.

Drogas

O óleo de peixe contendo ácidos graxos poli insaturados ômega-3 (em cápsulas de1 g, Catalent, Lote: 100001748), apresentava, conforme informações do fabricante, as seguintes características: 10,7 Kcal; 0,2 g (14,3%) de proteínas; e 0,77g (54,8%) de gorduras totais, sendo: 0g trans, 0,27 g (19,1%) saturadas, 0,2 g (14,3%) monoinsaturadas e 0,3 g (21,4%) poli-insaturadas, onde 0,17 g (11,9%) e 0,13 g (9,5%) correspondiam aos teores de EPA e DHA, respectivamente.

Desenho experimental

Os animais foram distribuídos em três grupos (n = 7 por grupo): I) ratos alimentados com dieta padrão (DP) durante nove semanas, sendo as últimas duas semanas com tratamento diário de 1 mL de salina 0,9% via gavagem; II) ratos alimentados com dieta rica em gorduras (HL) durante nove semanas, sendo as últimas duas semanas com tratamento diário de 1 mL de salina 0,9% via gavagem; e III) ratos alimentados com dieta hiperlipídica (HL + n-3) durante nove semanas, sendo as últimas duas semanas com tratamento diário com 1 mL de óleo de peixe (0,3 g de n-3).

Análises clínicas e bioquímicas

Durante o período experimental, o peso corporal e a ingestão alimentar de cada grupo foram avaliados utilizando balança semianalítica com capacidade de 5.000 g (com precisão de 1,0 g) Western®, modelo KC-01. Após o término do período experimental, o fígado de cada animal foi removido, lavado, pesado em uma balança analítica eletrônica (precisão de 1 mg) Bioprecisa®, modelo Fa 2104n, e submetido a análise macroscópica. Amostras de sangue foram coletadas com EDTA e, em seguida, centrifugadas a 3.000 rpm por 10 minutos em centrífuga digital Centrilab Spinplus®, modelo CE1161, para obtenção do plasma. As concentrações plasmáticas de colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), proteínas totais, albumina, glicose de jejum foram determinadas usando kits comerciais em analisador automático (LabmaxPlenno; Labtest, Lagoa Santa, MG, Brasil). Para avaliação da peroxidação lipídica, as concentrações plasmáticas de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram determinadas conforme descrito por Ohkawa, Ohishi e Yagi (1978) com algumas modificações, baseado na determinação de malondialdeído (MDA). Os resultados foram expressos em nmol de MDA/mL de plasma.

Reatividade vascular em anéis de artéria aorta

Após eutanásia, a porção torácica da artéria aorta de cada animal foi isolada. Após remoção de tecido perivascular, as artérias foram seccionadas em anéis (3-4 mm), que foram mantidos em cubas de 10 mL contendo Solução de Mulvany (em mM: NaCl, [119]; KCl [4,7]; $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ [1,6]; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ [1,17]; $NaHCO_3$ [25]; KH_2PO_4 [1,18]; EDTA [0,026]; e glicose [5,5]), sobtensão de 1,0 g a 37 ºC, e aerados com mistura de CO_2 5%, O_2 21% e N2 74% (ARCANJO *et al.*, 2015; HEDEGAARD *et al.*, 2016). Os anéis foram suspensos por linhas de algodão e fixados a transdutores de força acoplados a um sistema de aquisição de dados para o registro das tensões isométricas (AQCAD 2.3.8., AVS Projetos, SP, Brasil). Após estabilização, a presença de endotélio funcional foi confirmada com a indução de pelo menos 70% de vaso relaxamento induzido por acetilcolina (10^{-6}M) sobre pré-contração induzida por fenilefrina (10^{-5}M).

Após lavagem e estabilização das preparações foram obtidas curvas concentração-resposta induzidas por fenilefrina (10^{-9}–10^{-5} M). Os resultados foram expressos em percentual da contração máxima induzida por fenilefrina em cada concentração. A partir da curva concentração-resposta foram calculados os valores de pD_2 (logaritmo negativo da EC_{50}) e E_{max} (efeito máximo) usando regressão não-linear.

Análise estatística

Os dados foram representados como média ± erro padrão da média (SEM). A análise estatística foi realizada por meio do Teste t de Student não-pareado ou Análise de Variância (ANOVA) de Duas Vias seguida do pós-teste de Bonferroni, quando cabível.

O nível de significância estabelecido foi de $p < 0,05$. Para todas as análises estatísticas, cálculos de pD_2, EC_{50} e plotagem das curvas utilizou-se o programa estatístico GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EUA).

RESULTADOS

Análises clínicas, bioquímicas e peroxidação lipídica

A **Tabela 16.1** mostra que o grupo HL apresentou média de ganho de peso significativamente menor ($p = 0,04$) que o grupo DP. O grupo tratado com óleo de peixe apresentou ganho de peso semelhante ao do grupo DP ($p = 0,67$). Por outro lado, quando se observa a ingestão alimentar média diária, percebe-se que ela é igualmente reduzida nos grupos HL ($p = 0,0005$) e óleo de peixe ($p = 0,0004$), em relação ao grupo DP.

Ademais, não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto ao peso relativo do fígado (**Tabela 16.1**), embora tenha sido observada diferenças entre os órgãos através da observação direta (**Figura 16.1**).

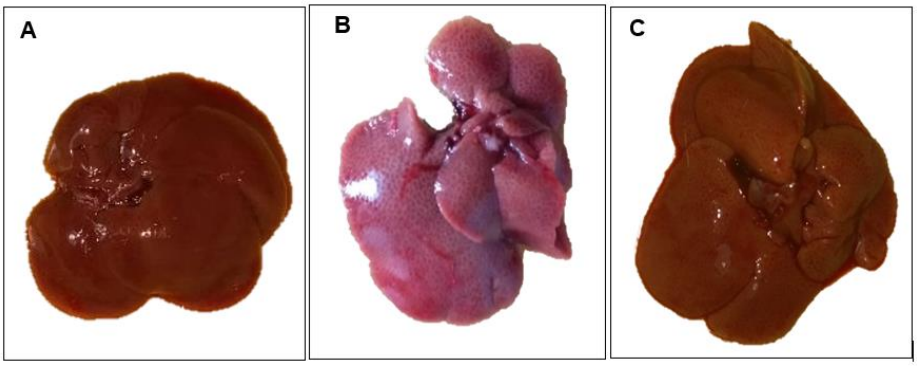
Na **Tabela 16.1**, observa-se que não houve diferenças entre os grupos quanto a: colesterol total, triglicerídeos, glicemia em jejum, enzimas hepáticas, proteínas totais, albumina e TBARS.

Tabela 16.1. Parâmetros Clínicos e Bioquímicos de ratos Wistar submetidos a DP, HL e HL + n-3

Parâmetro	DP	HL	HL+n-3
Ganho de peso (g)	42,5±5,74	25,83±4,36*	39,17±5,07
Ingestão alimentar (g/100gPC/dia)	6,21±0,29	4,08±0,37*	4,06±0,36*
Peso relativo fígado (g/100gPC)	2,71±0,18	2,64±0,14	2,92±0,17
Colesterol total (mg/dL)	67,6±7,17	73,5±8,99	61±6,66
Triglicerídeos (g/dL)	45,8±6,18	59,8±4,84	52,0±1,00
Glicemia em jejum (mg/dL)	136,6±19,34	130,3±2,60	150,0±20,52
Proteínas totais (g/dL)	6,71±0,25	7,36±0,27	6,93±0,80
Albumina (g/dL)	1,64±0,12	1,76±0,16	1,61±0,17
AST (U/L)	161,5±22,40	170,5±10,27	115,5±25,5
ALT (U/L)	66,5±8,73	58,5±14,03	48,5±2,5
TBARS (nM/mL)	6,330±0,137	7,066±0,602	7,167±0,344

Legenda: Dados apresentados com média ± SEM. *p<0,05 vs. DP. **DP:** grupo com dieta padrão; **HL:** grupo com dieta rica em gorduras; **HL+n-3:** grupo com dieta rica em gorduras e tratados com óleo de peixe. **PC**: peso corporal. **pD_2**: logaritmo negativo da EC50. **E_{max}**: efeito máximo.

Figura 16.1. Fígados dos animais dos grupos DP (A), HL (B) e HL + n-3 (C)

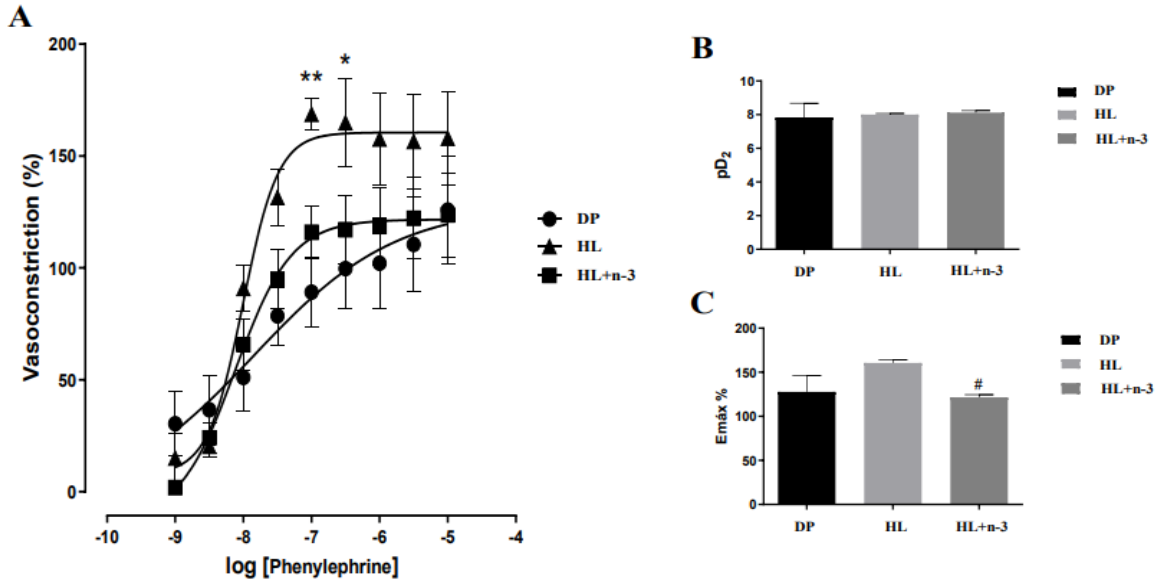


Reatividade vascular

Os anéis de aorta de animais do grupo HL [**Figura 16.2 (A)**] apresentaram resposta contrátil induzida pela fenilefrina significativamente maior em relação ao grupo controle (DP)e o tratamento com óleo de peixe (HL + n-3) produziu diminuição significativamente menor da resposta à fenilefrina ($p < 0,05$).

Não houve diferença significativa nos valores de pD_2 entre os grupos ($p > 0,05$) [**Figura 16.2 (B)**]. Com relação ao E_{max}% [**Figura 16.2(C)**], não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos HL e DP ($p > 0,05$). Já em relação ao grupo óleo de peixe, houve diminuição significativa do E_{max}% quando comparado ao HL ($p < 0,0001$).

Figura 16.2. Reatividade vascular de anéis da artéria aorta de ratos dos grupos DP, HL e HL+n-3 frente à concentrações cumulativas de fenilefrina (10^{-9}-10^{-5} M) (A), valores de pD_2(B) e $E_{máx}$ (C), demonstrando atenuação da resposta contrátil em animais HL suplementados com n-3 PUFA. Dados apresentados com média ± SEM. *p<0,05; **p<0,01 vs. DP. #p<0,05 vs. HL



DISCUSSÃO

Ao comparar o consumo alimentar entre os grupos, foi evidenciado menor consumo de ração rica em gorduras em relação à ração padrão. Além disso, o ganho de peso dos animais tratados com óleo de peixe foi semelhante ao do grupo DP. O que pode justificar isso é uma maior saciedade provocada pela dieta hiperlipídica e/ou uma menor palatabilidade da ração modificada associado com um maior consumo de calorias provenientes do óleo de peixe, resultando em menor ganho de peso do grupo HL e compensação no grupo n-3 (BORBA *et al.*, 2011).

Por promoverem uma modulação no metabolismo dos triglicerídeos, os ácidos graxos n-3 são associados à redução da esteatose hepática, que é uma consequência do acúmulo de lipídeos no fígado, principalmente de triglicerídeos. A ação dos ácidos graxos ômega 3 é associada ao aumento da síntese de enzimas envolvidas na oxidação dos lipídios (LEVY; CLORE; STEVENS, 2004; JUMP *et al.*, 2005). Castro *et al.* (2015) mostraram que a suplementação com ácidos graxos ômega 3 do óleo de peixe possui a capacidade de reverter o acúmulo hepático de triglicerídeos em um modelo de síndrome metabólica. Esses achados podem justificar, pelo menos em parte, os resultados obtidos neste trabalho de melhora no aspecto macroscópico do fígado de animais tratados com óleo de peixe. De modo diferente, os animais que receberam HL, ração com maior conteúdo de gorduras saturadas e colesterol, apresentaram coloração amarelada e aspecto macio, características que se assemelham da esteatose na doença hepática não alcóolica (TVEDEN-NYBORG *et al.*, 2016).

O modelo experimental de indução de dislipidemia utilizado neste trabalho foi

baseado na utilização de uma dieta rica em lipídios, sem interferência genética, para simular condições humanas típicas (DA SILVA *et al.*, 2020), e apesar da ausência de alterações nos marcadores bioquímicos, observou-se manifestações clínicas condizentes com o acúmulo inicial de lipídios no fígado e artéria aorta. Dentre os vários modelos experimentais não genéticos de indução de dislipidemia e/ou obesidade e/ou síndrome metabólica existentes, o da dieta rica em gordura é a mais reconhecida pela sua taxa de sucesso, porém depende da composição da dieta escolhida e do tempo de consumo. É fato que quanto maior a proporção de gordura na dieta e o tempo de consumo, mais eficiente é a indução. Como o objetivo deste trabalho era fazer uma avaliação de efeitos de suplementação em curto prazo, a ausência de alterações nos parâmetros bioquímicos não foi inesperada, a proporção de gordura na dieta e/ou o tempo de consumo não foram suficientes para a indução das características clássicas da dislipidemia e da síndrome metabólica (MELO *et al.*, 2019).

Outra manifestação de uma má alimentação é a elevação da glicemia (LEE *et al.*, 2017), que não foi encontrada nos grupos com dieta rica em lipídios. As enzimas hepáticas, proteínas totais e albuminas não mostraram alteração significativa entre os grupos experimentais, porém isso não exclui a possibilidade de algum dano hepático, como sugerido pela análise da macroscopia do fígado (DA SILVA BARBOSA & ALMEIDA, 2019).

A peroxidação lipídica está tradicionalmente relacionada com maior consumo de ácidos graxos insaturados, em que quanto maior o nível de insaturação, maior o estresse oxidativo causado. A quantificação do malondialdeído (MDA) constitui uma das formas de determinação da peroxidação lipídica (WANG *et al.*, 2017). Portanto, era esperado que a suplementação com óleo de peixe aumentasse o nível de peroxidação lipídica, porém foi observado que a administração aguda de óleo de peixe não apresentou aumento significativo nos níveis plasmáticos de MDA, significando que a suplementação não causa peroxidação lipídica significativa.

A dieta rica em gordura saturadas e colesterol é um fator de risco para a aterogênese, causando paralelamente inflamação e maior resposta à vasoconstrição (TORRES *et al.*, 2015). Na **Figura 16.2**, pode ser observado que as artérias aortas dos ratos HL apresentaram maior resposta contrátil induzida pela fenilefrina. Por outro lado, quando adicionado os ácidos graxos n-3 à dieta hiperlipídica, a resposta à fenilefrina é significativamente atenuada, promovendo um fator de proteção vascular. O óleo de peixe contendo EPA e DHA pode atuar como fator protetor específico para a aorta, mas esse efeito não pode ser generalizado para ambos os tipos de ácidos graxos, pois Limbu, Cottrell e McNeish (2018) concluíram em seu estudo que apenas o EPA produzia relaxamento da aorta, neste caso, dependente de endotélio. Em outro trabalho, foi visto que em ratos mais velhos, com 20 meses de idade, a proporção de EPA:DHA em 6:1 possuía efeito de vaso relaxamento dependente de endotélio maior do que em ratos mais jovens, sugerindo que há uma heterogeneidade da ação dos n-3 PUFA como fator cardioprotetor (FAROOQ *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que o óleo de peixe, empregado em tratamento agudo de duas semanas, reduziu a resposta vasoconstritora

induzida por fenilefrina em anéis de artéria aorta de ratos, melhorou o aspecto macroscópico de lesões hepáticas e não alterou o marcador de peroxidação lipídica MDA em ratos alimentados com ração hiperlipídica. Esses efeitos ocorreram sem que fossem observadas alterações bioquímicas, o que pode servir como subsídio para a investigação de efeitos agudos desses ácidos graxos em agravos à saúde causados pelo consumo de dieta rica em gorduras, relacionados à disfunção endotelial e danos hepáticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARCANJO, D. D. R. *et al.* A novel vasoactive proline-rich oligopeptide from the skin secretion of the frog Brachycephalus ephippium. PLoS One, v. 10, n. 12, p. e0145071, 2015.

BORBA, A. J. de *et al.* Dieta hiperlipídico-proteica utilizada para emagrecimento induz obesidade em ratos. Revista de Nutrição, v. 24, p. 519-528, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. -Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

CASTRO, G. S. *et al.* Dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid influence liver triacylglycerol and insulin resistance in rats fed a high-fructose diet. Marine drugs, v. 13, n. 4, p. 1864-1881, 2015.

DA SILVA BARBOSA, F.; ALMEIDA, M. E. F. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: um problema global de caráter reversível. Journal of Health & Biological Sciences, v. 7, n. 3 (Jul-Set), p. 305-311, 2019.

DA SILVA, T. M. *et al.* Uso de modelos animais na indução da obesidade e alterações fisiológicas. Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 9, p. 66278-66286, 2020.

FALUDI, A. A. *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 109, p. 1-76, 2017.

FAROOQ, M. A. *et al.* Intake of omega-3 formulation EPA: DHA 6:1 by old rats for 2 weeks improved endothelium-dependent relaxations and normalized the expression level of ACE/AT1R/NADPH oxidase and the formation of ROS in the mesenteric artery. Biochemical pharmacology, v. 173, p. 113749, 2020.

HEDEGAARD, E. R. *et al.* Involvement of potassium channels and calcium-independent mechanisms in hydrogen sulfide–induced relaxation of rat mesenteric small arteries. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 356, n. 1, p. 53-63, 2016.

HILLEMAN, D. E.; TEPLY, R.; PACKARD, K. A. Knowledge, perceptions, and patterns of fish oil use in cardiac patients. Journal of pharmacy practice, v. 33, n. 5, p. 580-585, 2020.

JUMP, D. B. *et al.* Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. The Journal of nutrition, v. 135, n. 11, p. 2503-2506, 2005.

LEE, K. S. *et al.* Deep sea water improves hypercholesterolemia and hepatic lipid accumulation through the regulation of hepatic lipid metabolic gene expression. Molecular medicine reports, v. 15, n. 5, p. 2814-2822, 2017.

LEVY, J. R.; CLORE, J. N.; STEVENS, W. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats. Hepatology, v. 39, n. 3, p. 608-616, 2004.

LIMBU, R.; COTTRELL, G. S.; MCNEISH, A. J. Characterisation of the vasodilation effects of DHA and EPA, n-3 PUFAs (fish oils), in rat aorta and mesenteric resistance arteries. PloS One, v. 13, n. 2, p. e0192484, 2018.

MELO, B. F. *et al.* Evaluating the impact of different hypercaloric diets on weight gain, insulin resistance, glucose intolerance, and its comorbidities in rats. Nutrients, v. 11, n. 6, p. 1197, 2019.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Analytical biochemistry, v. 95, n. 2, p. 351-358, 1979.

OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde – Doenças cardiovasculares. Disponível em: <http://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>. Acesso em: 27 de novembro de 2020.

POTI, J. M.; BRAGA, B.; QIN, B. Ultra-processed food intake and obesity: what really matters for health—processing or nutrient content? Current obesity reports, v. 6, n. 4, p. 420-431, 2017.

TORRES, N. *et al.* Nutrition and atherosclerosis. Archives of medical research, v. 46, n. 5, p. 408-426, 2015.

TVEDEN-NYBORG, P. *et al.* Diet-induced dyslipidemia leads to nonalcoholic fatty liver disease and oxidative stress in guinea pigs. Translational Research, v. 168, p. 146-160, 2016.

WANG, W. *et al.* Chemistry and biology of ω-3 PUFA peroxidation-derived compounds. Prostaglandins & other lipid mediators, v. 132, p. 84-91, 2017.

CAPÍTULO 17

SUPLEMENTAÇÃO PROTEICA E DANOS RENAIS: UM ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS WISTAR

DONIZETE TAVARES DA SILVA1
PEDRO JORGE LUZ ALVES CRONEMBERGER1
ROMEU BRENO PIEROTE DE SOUSA1
RENATO SAMPAIO MELLO NETO1
PRICILA DE SOUSA BARROS LIMA1
MARCOS HENRIQUE DE OLIVEIRA MORAIS1
JADDER MARDUC VIEIRA DE ARAUJO CASTRO1
CARLOS NUNES DE MELO2
NAYRA DANIELLY DOS SANTOS MARQUES3
PAULO HUMBERTO MOREIRA NUNES4
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS4

1DISCENTE – MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ, TERESINA, PIAUÍ.
2DISCENTE – MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ. TERESINA, PIAUÍ.
3DISCENTE – MEDICINA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI TERESINA, PIAUÍ.
4DOCENTE – DEPARTAMENTO DE BIOFÍSICA E FISIOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ, TERESINA, PIAUÍ.

PALAVRAS-CHAVE: DOENÇA RENAL; INGESTÃO PROTEICA; HISTOLOGIA.

INTRODUÇÃO

As dietas hiperproteicas tem se tornado progressivamente mais comuns, e o consumo de suplementos de proteínas com objetivo de hipertrofia muscular tem crescido amplamente, principalmente entre usuários de academias e praticantes de musculação em diversas regiões do Brasil (ROSSI`& TIRAPEGUI, 2016; RUANO & TEIXEIRA, 2020).

A relevância desse novo hábito na população brasileira surge a partir de evidências de que a ingestão proteica acima das necessidades orgânicas pode acarretar danos aos rins devido à sobrecarga de subprodutos do catabolismo proteico (PAIVA; ALFENAS; BRESSAN, 2007). Além disso. Foram demonstradas correlações entre consumo de dietas hiperproteicas e alterações nos rins, incluindo: hiperfiltração glomerular, hiperemia, agravo de doença renal crônica (DRC), poliúria associada a elevação da excreção de ácido úrico e eletrólitos (sódio e potássio), proteinúria (albumina), aumento na chance de ocorrência de litíase renal, além de diversas alterações de cunho metabólico (GRANQVIST *et al.*, 2020; JURASCHEK *et al.*, 2013).

Pesquisas utilizando modelos animais em ratos indicam correlação entre o consumo excessivo de proteínas e alterações, que incluem: aumento do tamanho e peso dos rins, e diminuição do diâmetro e densidade volumétrica glomerular. Atribui-se a tais modificações uma maior predisposição ao desenvolvimento de DRC (RIBEIRO *et al.*, 2016).

Tanto as alterações funcionais quanto as alterações morfológicas citadas acima podem contribuir para a diminuição da Taxa de Filtração Glomerular (< 90mL.min-1), principal indicador de prejuízo da função renal. Em longo prazo, esse processo pode estar relacionado com o desenvolvimento de DRC, doença em ocorre perda progressiva e irreversível da função renal (WEBSTER *et al.*, 2017).

Apesar da extensa descrição desse fenômeno, o mecanismo do comprometimento renal associado com dietas hiperproteicas permanece não elucidado. Alimentação com um elevado conteúdo protéico têm sido considerada como um fator de risco importante no desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética (GRANQVIST, *et al.*, 2020), mas seu papel como possível fator desencadeante ou agravante na progressão do acometimento renal ainda não está claro.

Entre os aspectos discutidos sobre o efeito de dietas hiperproteicas na função renal, tem sido referido: 1. que uma ingestão proteica aumentada, em curto prazo, pode alterar a hemodinâmica renal e a excreção de ácido úrico, sódio e albumina (FRANK *et al.*, 2009); 2. que uma ingestão calórica insuficiente combinada com ingestão proteica acima do recomendado leva a uma piora na taxa de filtração glomerular em pacientes com DRC (HUANG *et al.*, 2008); e 3. que embora não existam contraindicações claras para dietas hiperproteicas em indivíduos com função renal normal, elas têm potencial para causar danos em indivíduos com DRC e devem ser evitadas, se possível. Isso porque o consumo de dieta hiperproteica, sob várias condições, leva a:hiperfiltração glomerular e hiperemia; aceleração da DRC; aumento da proteinúria; diurese, natriurese e caliurese com alterações na pressão arterial; risco aumentado de nefrolitíase; e várias alterações metabólicas. (FRIEDMAN, 2004).

Cuidado especial deve ser tomado na utilização de dietas hiperproteicas em pacientes com DRC, visto que o consumo protéico acima do recomendado, nesses indivíduos, provoca piora nas taxas de filtração glomerular (KALANTAR-ZADEH; KRAMER; FOUQUE, 2020; KO *et al.*, 2020).

Há grande utilização de dietas hiperproteicas por grupos de indivíduos obesos que buscam perda de peso. A utilização de dietas hiperproteicas está embasada em estudos que recomendam a substituição de parte dos carboidratos da alimentação por proteínas ou por alimentos com teor protéico aumentado para promover redução da massa corpórea, do risco cardiovascular e melhora de diversos parâmetros que se constituem em fatores de risco para doenças doenças cardiometabólicas (SKYTTE *et al.*, 2019; ZHAO *et al.*, 2018). Outro fator indutor de um grande consumo de suplementos proteicos é a busca por rápida hipertrofia muscular com utilização de suplementos protéicos por indivíduos que frequentam academias, muitas vezes com utilização indiscriminada e sem o apoio técnico de um nutricionista ou clínico (PASIAKOS; MCLELLAN; LIEBERMAN, 2015).

É importante destacar que a incidência e a prevalência da DRC estão bastante elevadas, constituindo-se em um importante problema de saúde pública no Brasil (SESSO *et al.*, 2017). Os resultados de estudos sobre os efeitos da dieta hiperproteica sobre a função renal mostram-se contraditórios, incompletos ou não-conclusivos, principalmente quando considerados indivíduos previamente saudáveis. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar efeitos de dieta hiperproteica sobre parâmetros da função renal e do controle metabólico em ratas.

MÉTODO

Foram utilizados 28 ratos fêmeas Wistar, com peso corporal de 215,8±2,7 g, provenientes do Biotério do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí – UFPI, os quais foram aleatoriamente distribuídos em quatro grupos com 7 animais por grupo: grupo controle (GC), em que os animais foram alimentados com ração comercial padrão para ratos (Labina®); grupo experimental 1 (G1) – animais alimentados com ração comercial padrão para ratos (Labina®) com acréscimo de 5 g de caseína/100 g de peso final de ração (5 g %);, grupo 2 (G2) – animais alimentados com ração comercial padrão para ratos (Labina®) com acréscimo de 10 g de caseína/100 g ração (10 g %); e grupo 3 (G3) - – animais alimentados com ração comercial padrão para ratos (Labina®) com acréscimo de 15 g de caseína/100 g ração (15 g %) (**Figura 17.1**), levando em conta as necessidades nutricionais de roedores (REEVES; NIELSEN; FAHEY, 1993). Os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas individuais e submetidos a condições externas controladas em sala climatizada com temperatura ambiente de 25±1°C e ciclo de 12 h claro/12 h escuro. Tanto a ração quanto a água foram fornecidos aos animais ad libitum.

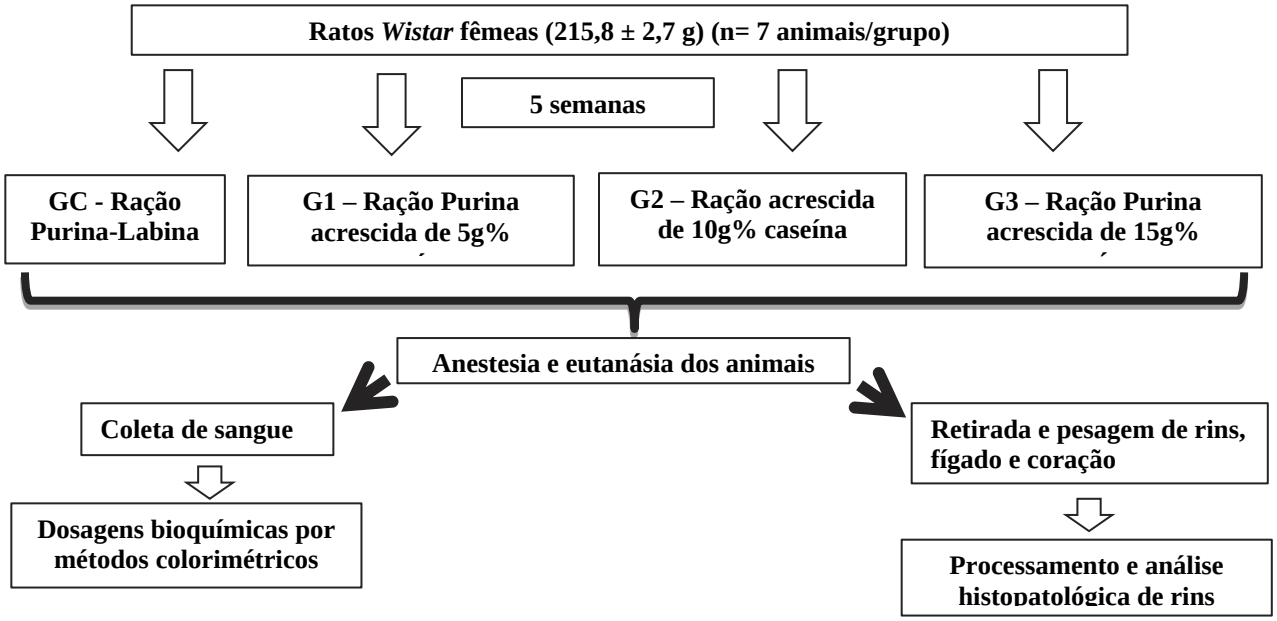
No início e no decorrer do experimento foram avaliadas a ingestão hídrica, ingestão alimentar e diurese de 24 h dos animais, a cada dois dias. O experimento teve duração de cinco semanas e, ao final desse período, os animais foram eutanasiados por administração de doses excessivas de tiopental sódico (100 mg/kg) por via intraperitoneal. Foram retirados os rins para pesagem e posterior análise histológica, além da coleta de amostras sanguíneas para dosagem

de albumina, creatinina e ácido úrico (**Figura 17.1**).

Após a retirada, os rins foram fixados em formalina a 10%, desidratados em álcool absoluto, impregnados e incluídos em parafina para a realização dos cortes em micrótomo. Os cortes foram desparafinizados, corados por hematoxilina-eosina (HE) e analisados.

Todos os procedimentos relacionados ao uso de animais foram realizados em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Experimentação Animal do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA e pela legislação nacional em vigor - Lei 11.794, de 08.10.2008 e Lei 9.605, de 12.02.98 (BRASIL, 2008; BRASIL, 1998). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário UNINOVAFAPI.

Figura 17.1. Fluxograma do modelo experimental utilizado no estudo



Para análise estatística dos resultados obtidos realizou-se teste "t" pareado para comparar diferenças dentro dos grupos e análise de variância – ANOVA – seguida de pós teste de Tukey para comparação entre os grupos. O nível de significância estabelecido foi $p<0,05$. Os resultados foram expressos em forma de média ± erro padrão da média (EPM).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Proteínas são moléculas biologicamente ativas responsáveis por inúmeras funções nos organismos vivos, tais como composição de estruturas celulares, hormônios e enzimas. A suplementação de proteínas na dieta é geralmente benéfica em períodos de exercício físico, visto que contribui para as respostas anabólicas no músculo esquelético, diminuindo a proteólise e permitindo uma melhor preservação e também ganho de massa muscular. Entretanto, vários estudos referem associação entre um consumo de dietas hiperproteicas e danos ao tecido renal. A agressão à função renal seria possivelmente resultante de sobrecarga aos glomérulos renais,

com aumento na pressão de filtração e taxa de filtração glomerular, decorrentes do aumento na necessidade de filtração de ureia, o principal produto do metabolismo proteico. Alterações tipicamente observadas nesse contexto são aumento da ureia plasmática e do débito urinário, hipercalciúria, hipocitratúria e diminuição do pH urinário (SILVA *et al.*, 2019; VASCONCELOS; BACHUR; ARAGÃO, 2021).

Neste estudo o consumo de dieta hiperproteica, com acréscimo de caseína, proteína de alto valor biológico, nas proporções utilizadas nos grupos G1, G2 e G3 (5, 10 e 15 g %), não produziu alterações no ganho de peso corporal, peso relativo de rins, fígado e coração em relação ao grupo controle (GC). Também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação à ingestão hídrica diária do início ao final do experimento, nem na diurese na 1ª semana do estudo. Entretanto, a ingestão diária de ração foi significativamente maior no grupo suplementado com maior percentual de caseína, diferenças que foram encontradas da 1ª até a 5ª semana. A diurese foi significativamente maior ($p<0,05$) na 5ª semana em G3 (11,7±3,1 mL/24h) quando comparada com GC (2,9±1,2 mL/24 h) e G1 (3,7±1,1 mL/24 h) (**Tabela 17.1)**.

Há relatos de que dietas hiperproteicas ou o uso de suplementos protéicos produzem hiperplasia renal, que pode ser revertida pela diminuição da ingestão proteica. Duas hipóteses são proposta para explicar o possível aumento da massa renal, que são a seguir apresentadas: I) a hiperplasia se deve à sobrecarga renal, por exemplo, pela maior filtração de metabólitos protéicos, como ureia e creatinina; e II) o aumento da ingestão de proteínas aumenta a secreção e a concentração circulante do hormônio do crescimento, o que aumenta o tamanho dos rins (RIBEIRO *et al.*, 2016). Neste esudo, apesar de ter sido encontrado aumento da diurese no grupo G3 no final do experimento, o maior consumo de proteínas relacionado à maior ingestão alimentar diária no período experimental com ração com maior teor de proteínas do que o existente na ração adequada para a nutrição de ratos (ração padrão), não produziu alteração nos pesos relativos dos órgãos avaliados (rins, coração e fígado), o que também aponta para a ausência de toxicidade sistêmica, que poderia produzir repercussões no peso do fígado. Destaca-se que na alimentação disponibilizada para os animais do grupo G3, com acréscimo de 15 g de caseína para peso final de 100 g de ração, o teor de proteína bruta estimado chega praticamente a dobrar em relação às necessidades nutricionais de roedores, que variam de 19,3% para animais em crescimento a 14% para manutenção, segundo o *American Institute of Nutrition* (AIN93) (REEVES; NIELSEN; FAHEY, 1993).

Ademais, dietas hiperproteicas induzem aumento das concentrações circulantes de corpos cetônicos, substâncias derivadas do metabolismo oxidativo de aminoácidos cetogênicos e de lipídios. Em relação à ingestão hídrica, as cetonas contribuem para o aumento da osmolalidade plasmática, o que, por sua vez, estimula o centro da sede no hipotálamo, promovendo maior ingestão hídrica. Além disso, ocorre maior filtração de cetonas na urina, aumento da osmolaridade do ultrafiltrado, levando a maior diurese e natriurese (RIBEIRO, *et al.*, 2016). Ressalta-se que, neste estudo, ao final do período experimental foi encontrada diurese maior no grupo G3 quando comparado com os grupos GC e G1. Contudo,

entre as limitações que dificultam uma análise mais aprofundada podem ser destacadas a não determinação de cetonúria e da excreção de sódio na urina.

Um dos principais mecanismos atribuídos à modulação da função renal em condições de consumo de dietas hiperproteicas é a hiperfiltração glomerular e aumento de fração de filtração provocada por um aumento do fluxo sanguíneo renal. A modificação na taxa de filtração glomerular (TFG) configura-se como uma adaptação ao estresse renal relacionado com a necessidade de maior depuração renal pelo aumento da concentração sérica de ureia, subproduto do metabolismo proteico que representa o principal soluto excretado na urina (APARICIO, 2010).

Tabela 17.1. Peso relativo dos rins, ingestão hídrica e diurese em ratas após 5 semanas alimentadas com ração padrão (GC) ou com acréscimo de 5, 10 ou 15 g de caseína para cada 100 g de peso final de ração (G1, G2, G3 respectivamente)

Parâmetro	GC	G1	G2	G3
Ganho de peso corporal (g)	15,2±3,7	14,6±8,2	10,4±4,6	15,4±11,8
Peso relativo dos rins (g/100 g)	0,65±0,03	0,68±0,02	0,71±0,04	0,73±0,05
Peso relativo de coração (g/100 g)	0,4±0,01	0,3±0,01	0,3±0,01	0,4±0,02
Peso relativo do fígado (g/100 g)	2,5±0,1	2,6±0,1	2,6±0,1	2,6±0,03
Ingestão de ração (g/dia) na 1ª semana	13,13±0,69	17,00±1,23	15,58±0,84	19,22±1,11[a]
Ingestão de ração (g/dia) na 5ª semana	13,13±0,91	18,79±1,88	18,73±1,59	20,98±1,97 [a]
Ingestão hídrica na 1ª semana (mL/dia)	29,7±4,2	31,0±2,6	25,5±4,3	26,7±3,3
Ingestão hídrica na 5ª semana (mL/dia)	29,9±1,3	37,4±3,1	37,4±8,4	39,4±5,2
Diurese na 1ª semana (mL/dia)	3,7±1,3	4,5±1,2	2,6±0,5	5,2±1,1
Diurese na 5ª semana (mL/dia)	2,9±1,2	3,7±1,1	7,9±2,0	11,7±3,1[a b]

Legenda: a: p<0,05 em relação a GC; b: p<0,05 em relação a G1, ANOVA one-way e teste de Tukey.

Alterações na hemodinâmica renal são associadas a diferentes taxas de excreção renal de substâncias como a creatinina e o ácido úrico, que são utilizadas na prática clínica como biomarcadores da função renal. No presente estudo não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação às concentrações séricas de creatinina e ácido úrico. De modo diferente, Frank *et al.* (2009), em estudo realizado com homens jovens saudáveis observaram que o consumo em curto prazo de uma dieta hiperproteica produziu aumento na concentração sérica de ácido úrico, embora, assim como neste estudo realizado com animais, conforme mostrado na **Tabela 17.2**, os autores também não tenham encontrado alterações na concentração de creatinina sérica nem nos componentes do perfil lipídico; e destacaram a necessidade de estudos de monitoramento da função renal em curto e longo prazo para determinar as consequências de dietas hiperproteicas.

No presente estudo, ao analisar os demais parâmetros bioquímicos apresentados na

Tabela 17.2, observou-se que o consumo de dieta hiperproteica com acréscimo de 10 e 15 g de caseína para cada 100 g de peso final de ração resultou em concentrações séricas de albumina significativamente maiores (G3= 2,7±0,1; G2= 2,9±0,1; GC= 2,2±0,1), mas não alterou as concentrações de proteínas totais nem os componentes de lipidograma avaliados. A dosagem de albumina sérica reflete a capacidade funcional hepática, uma vez que a albumina é uma proteína sintetizada exclusivamente no fígado, sendo a mais abundante proteína plasmática, e representando um total de 50% das proteínas totais do soro humano. O comprometimento hepático, doença renal crônica, inflamação desnutrição energé-tico-proteica, entre outros fatores, resulta em diminuição da concentração circulante de albumina. O metabolismo das proteínas no fígado é de extrema importância. Durante o catabolismo proteico ocorre a desaminação dos aminoácidos formando amônia, substância que apresenta elevada toxicidade e é eliminada através da sua conversão em ureia realizada, principalmente, no fígado (SCHINONI, 2006).

Tabela 17.2. Parâmetros bioquímicos séricos em ratas após 5 semanas alimentadas com ração padrão (GC) ou com acréscimo de 5, 10 ou 15 g de caseína para cada 100 g de peso final de ração (G1, G2, G3 respectivamente)

Parâmetro	GC	G1	G2	G3
Creatinina (mg/dL)	0,5±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1	0,3±0,04
Ácido úrico (mg/dL)	2,9±0,6	2,0±0,2	3,1±1,1	1,8±0,2
Albumina (g/dL)	2,2±0,1	2,5±0,1	2,9±0,2[a]	2,7±0,1[b]
Proteínas totais (g/dL)	7,5±0,3	6,8±0,2	7,2±0,2	7,0±0,3
Colesterol total (mg/dL)	70,7±5,3	69,6±5,8	80,3±7,7	77,4±6,0
HDLc (mg/dL)	41,5±3,4	32,8±3,9	47,6±4,5	42,2±3,5
Triglicerídeos (mg/dL)	55,3±7,9	69,6±12,6	69,8±16,4	66,9±14,8

Legenda: a: p<0,01 em relação a GC; b: p<0,05 em relação a GC. ANOVA one-way e teste de Tukey.

Dietas hiperproteicas podem levar a um aumento na produção de albumina, como foi verificado em G2 e G3. A albumina em excesso em G3 foi acompanhada por aumento na diurese ao final do experimento. Estudos com humanos ou animais demonstram que a albumina pode ter um papel na mediação de fatores imunológicos, tais como a proteína quimioatrativa específica para macrófagos (MCP-1) e fatores estimuladores da proliferação celular, os quais poderiam estar implicados na inflamação intersticial renal resultante da proteinúria e do declínio da função renal (SOUTO *et al.*, 2008; VIANNA *et al.*, 2013).

Neste estudo, a análise histológica dos rins revelou presença de infiltrado linfocítico intersticial (ILID) discreto 2,33 vezes mais frequente em G3 do que em G2 (28,6% dos animais de G2 e 66,7% de G3), além de focos de hemorragia intersticial (FHI) 3,5 vezes mais frequente em G3 do que em G2 (50% e 14,3% dos animais, respectivamente). Não foram observadas alterações histológicas renais em animais dos grupos GC e G1 (**Tabela 17.3** e **Figura 17.2**).

As alterações histológicas identificadas foram mais frequentes nos grupos com maior ingestão proteica, o que pode indicar possível um papel da ingestão excessiva de proteína em provocar danos renais. A infiltração linfocítica intersticial evidencia um caráter inflamatório no mecanismo de agressão renal devido à sobrecarga proteica, que é compatível com os mecanismos descritos na literatura para tal modelo experimental.

Tabela 17.3. Fotomicroscopia HE 200x. A) Corte histológico de rim de animal controle sem alterações histológicas; B) Corte histológico de rim com infiltrado linfocítico intersticial discreto (LIID) e foco de hemorragia intersticial (FHI); C) LIID de G3; D) FHI de G3

Achado Histológico Grupo	Infiltrado linfocítico intersticial discreto (%)	Foco de hemorragia intersticial (%)
GC (n=8)	0,0	0,0
G1 (n=8)	0,0	0,0
G2 (n=8)	28,6	14,3
G3 (n=8)	66,7	50,0

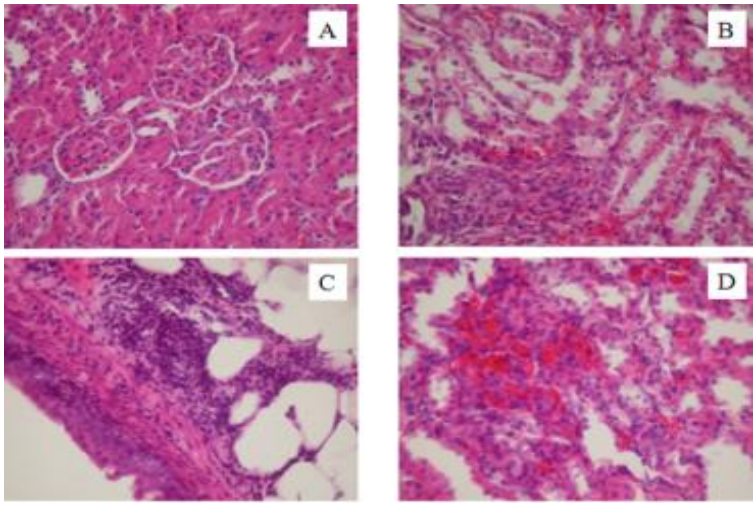


Figura 17.2. Fotomicroscopia HE 200x. A) Corte histológico de rim de animal controle sem alterações histológicas; B) Corte histológico de rim com infiltrado linfocítico intersticial discreto (LIID) e foco de hemorragia intersticial (FHI); C) LIID de G3; D) FHI de G3

Uma dieta com alto teor proteico causa hiperfiltração e hipertensão glomerular, resultando em deterioração progressiva da função renal, o que pode gerar nefropatia ou acelerar a progressão de perda de função renal, especialmente em caso de nefropatia diabética, como já foi demonstrado Nørgaard *et al.* (2019) em ratos. Uma hipótese proposta é a de que o dano renal seria consequência da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), em que o aumento da filtração de aminoácidos resulta em aumento de sua reabsorção. A maioria dos transportadores de aminoácidos são dependentes de sódio, e, portanto, a reabsorção de sódio aumenta concomitantemente com o aumento da reabsorção de aminoácidos e, a redução desse cátion na mácula densa estimularia a liberação

de renina, ativando o SRAA, levando à hipertensão glomerular (NØRGAARD *et al.*, 2019).

O consumo de dieta hiperproteica pode causar aumento da pressão arterial sistólica, além de morfologia renal anormal, diâmetro e densidade volumétrica glomerular reduzidos, e aumento da produção de interleucina-6, que é um importante marcador inflamatório. Dessa forma, segundo Ribeiro *et al.* (2016), a dieta hiperproteica leva a alterações no tecido renal, predispondo o indivíduo ao desenvolvimento de doença renal crônica.

Em revisão baseada em 11 trabalhos originais, realizada por Severo *et al.* (2018), foram referidos como efeitos de consumo de dieta hiperproteica um aumento das concentrações de vasopressina, combinadas com aumento da Taxa de Filtração Glomerular, da excreção de cálcio na urina e das concentrações séricas de ureia, mas não foram encontradas evidências de que uma dieta com alto teor proteico possa acarretar prejuízo na função renal em curto ou médio prazo, em indivíduos normais.

Por outro lado, um possível papel protetor de dietas hipoproteicas pode envolver múltiplos fatores, entre os quais estão: diminuição da pressão intraglomerular e da proteinúria; redução no consumo de oxigênio em consequência da menor excreção de amônia e fosfato; diminuição dos lipídios séricos e redução de fatores mitogênicos e de crescimento. A restrição proteica também é capaz de promover a redução da geração de produtos nitrogenados tóxicos e diminuição da concentração de íons inorgânicos, responsáveis pelos distúrbios clínicos e metabólicos característicos da uremia (APARICIO *et al.*, 2010). Além disso, a dieta hipoproteica pode contribuir na prevenção e no tratamento da acidose metabólica, da hipertensão arterial, do hiperparatireoidismo secundário, da hipercalemia e de outras desordens metabólicas (WESTERTERP-PLANTENGA & LEJEUNE, 2005).

No presente estudo, o consumo de dieta hiperproteica por acréscimo de proteína de alto valor biológico produziu alterações na função renal com elevação da diurese em longo prazo, assim como maior frequência de infiltrado linfocítico e focos de hemorragia intersticial renal, alterações que ossuem risco potencial para provocar doença renal.

CONCLUSÃO

O excesso de aporte proteico por meio de dieta hiperproteica em ratas normais resultou em comprometimento renal, evidenciado por alterações histológicas nos rins, de modo dependente da proporção de proteína suplementada. Estudos adicionais com maior tempo de acompanhamento, maior número de animais e incluindo outros parâmetros da função renal são necessários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APARICIO, V. A. *et al.* Efectos metabólicos, renales y óseos de las dietas hiperproteicas. Papel regulador del ejercicio. Revista Andaluza de Medicina Esportiva, v. 3, n. 4, p. 153-58, out. 2010.

FRANK, H. *et al.* Effect of short-term high-protein compared with normal-protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy young men. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 90, n. 6, p. 1509-16, dez. 2009.

FRIEDMAN, A. N. High-protein diets: Potential effects on the kidney in renal health and disease. American Journal of Kidney Diseases, v. 44, n. 6, p. 950-962, dez. 2004.

GRANQVIST, A. B. *et al.* High-protein diet accelerates diabetes and kidney disease in the BTBR ob/ob mouse. American Journal of Physiology-Renal Physiology, v. 318, n. 3, p. F763-71, jan. 2020.

HUANG, M. C. *et al.* Inadequate Energy and Excess Protein Intakes May Be Associated with Worsening Renal Function in Chronic Kidney Disease. Journal of Renal Nutrition, v. 18, n. 2, p. 187-94, mar. 2008.

JURASCHEK, S. P. *et al.* Effect of a High-Protein Diet on Kidney Function in Healthy Adults: Results from the OmniHeart Trial. American Journal of Kidney Diseases, v. 61, n. 4, p. 547-554, 1 abr. 2013.

KALANTAR-ZADEH, K.; KRAMER, H. M.; FOUQUE, D. High-protein diet is bad for kidney health: unleashing the taboo. Nephrology Dialysis Transplantation, v. 35, n. 1, p. 1-4, jan. 2020. doi: https://doi.org/10.1093/ndt/gfz216.

KO, G. J. *et al.* The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. Journal of the American Society of Nephrology, v. 31, n. 8, p. 1667-79, ago. 2020.

NØRGAARD, S. A. *et al.* Nephropathy in diabetic db/db mice is accelerated by high protein diet and improved by the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. European Journal of Pharmacology, v. 860, p. 172537, out. 2019.

PAIVA, A. C.; ALFENAS, R. C. G.; BRESSAN, J. Efeitos da alta ingestão diária de proteínas no metabolismo. Revista Brasileira de Nutrição Clínica. v. 22, n.1, p. 83-8. 2007.

PASIAKOS, S. M.; MCLELLAN, T. M.; LIEBERMAN, H. R. The effects of protein supplements on muscle mass, strength, and aerobic and anaerobic power in healthy adults: a systematic review. Sports Medicine, v. 45, n. 1, p. 111-31, 1 jan. 2015.

REEVES, P. G.; NIELSEN, F. H.; FAHEY, G. C. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: final report of the american institute of nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the ain-76a rodent diet. The Journal of Nutrition, v. 123, n. 11, p. 1939-51, 1 nov. 1993.

RIBEIRO, V. M.; PASCOAL, A. C.; CASTRO, E. S.; MEDEIROS JUNIOR, J.; BLONDET, V. A. A "dieta da proteína" reduz o diâmetro e a densidade volumétrica glomerular em ratas. Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde, v. 11, n. 2, p. 493-505, 30 mai. 2016.

ROSSI, L.; TIRAPEGUI, J. Exercise dependence and its relationship with supplementation at gyms in Brazil. Nutrición Hospitalaria, v. 33, n. 2, p. 431-36, mar. 2016.

RUANO, J.; TEIXEIRA, V. H. Prevalence of dietary supplement use by gym members in Portugal and associated factors. Journal of the International Society of Sports Nutrition, v. 17, n. 11, p. 1-8, 24 fev. 2020.

SESSO, R. C. *et al.* Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. Jornal Brasileiro de Nefrologia., v. 39, n. 03, p. 261-66, jul-set. 2017.

SEVERO, P. R. F. *et al.* Dieta hiperproteica e função renal: discutindo seus efeitos em adultos normais. Acta Medica (Porto Alegre). v. 39, n. 1, p. 247-58, 2018.

SCHINONI, M. I. Fisiologia Hepática. Gazeta Médica da Bahia. v. 76, Suplemento 1, p. S5-S9, 2006.

SILVA, A. J. S.; NAVARRO, A. C.; MARQUES, R. F.; MACÊDO, M. R. C.; NAVARRO, F. Efeitos do treinamento físico e da suplementação das whey proteins sobre a função renal em ratos e camundongos. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício, São Paulo, v. 13, n. 85, p. 895-925, out. 2019.

SKYTTE, M. J. *et al.* A carbohydrate-reduced high-protein diet improves HbA1c and liver fat content in weight stable participants with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia, v. 62, p. 2066-2078, jul. 2019.

SOUTO, M. F. *et al.* Immune mediators in idiopathic nephrotic syndrome: evidence for a relation between interleukin 8 and proteinuria. Pediatric Research, v. 64, n. 6, p. 637-42, dez. 2008.

VASCONCELOS, Q. D. J. S.; BACHUR, T. P. R.; ARAGÃO, G. F. Whey protein supplementation and its potentially adverse effects on health: a systematic review. Applied Physiology, Nutrition, And Metabolism, v. 46, n. 1, p. 27-33, jan. 2021.

VIANNA, H. R. *et al.* Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases. Pediatric Nephrology, v. 28, n. 3, p. 463-69, mar. 2013.

WEBSTER, A. C. *et al.* Chronic kidney disease. The Lancet, v. 389, n. 10075, p. 1238-52, 25 mar. 2017.

WESTERTERP-PLANTENGA, M. S.; LEJEUNE, M. P. G. M. Protein intake and body-weight regulation. Appetite, v. 45, n. 2, p. 187-190, out. 2005.

ZHAO, W. T. *et al.* High protein diet is of benefit for patients with type 2 diabetes: An updated meta-analysis. Medicine, v. 97, n. 46, p. 1-10, e13149, nov. 2018..

CAPÍTULO 18

AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA ATRAVÉS DO BIOENSAIO COM ARTEMIA SALINA LEACH E DETERMINAÇÃO DA GRAGILIDADE OSMÓTICA ERTITROCITÁRIA DE ESPECIMÉS VEGETAIS PERTECENTES À CAATINGA

JULIANA GONÇALVES SILVA 1
ELAYNE RAYANE DINIZ MELO 1
INGRID FLÁVIA CAVALCANTE DE SOUSA1
ERICA TERESINHA DA SILVA1
MARYANNE GABRIELLE SILVA CAMPOS1
PATRÍCIA VIEIRA DE ASSIS1
EDUARDA RODRIGUES DO NASCIMENTO1
LETÍCIA RAYANE BEZERRA DA SILVA1
MARIA LAURA SILVA SANTOS1
SARA MIRIAN FERREIRA SILVA1
JOÃO VICTOR BEZERRA GONÇALVES MELO1
SHAMARA ELOI ALVES1
RISONILDO PEREIRA CORDEIRO2

1DISCENTE – FARMÁCIA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO TABOSA DE ALMEIDA- ASCES-UNITA.
2DOCENTE- FARMÁCIA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO TABOSA DE ALMEIDA-ASCES-UNITA.

PALAVRAS-CHAVE: TOXICIDADE; MORTALIDADE; PLANTAS MEDICINAIS.

INTRODUÇÃO

A utilização de produtos naturais, particularmente da flora para finalidades medicinais, está presente na humanidade desde os tempos mais antigos. Indícios da utilização de plantas medicinais foram encontrados nas civilizações mais antigas, sendo considerada uma das práticas milenares empregadas pelo homem para cura, prevenção e tratamento de enfermidades, servindo como importante fonte de compostos biologicamente ativos (FIRMO *et al.*, 2011). Diversas plantas medicinais já tiveram sua eficácia e segurança comprovadas cientificamente, o que possibilita sua utilização frequente como um recurso terapêutico benéfico e indispensável à humanidade (REBOUÇAS, 2009).

A caatinga caracteriza-se por ser o quarto maior bioma brasileiro, ocupando aproximadamente 11% do território nacional, presente em todos os estados da região nordeste (BRASIL, 2014). Apesar do mesmo estar condicionado há escassez hídrica, apresenta grande riqueza tanto da fauna, quanto da flora, que em sua grande parte são espécies endêmicas. Junto a esta biodiversidade a caatinga detém de inúmeros recursos terapêuticos, no entanto, somente nas últimas três décadas é que ela vem sendo estudada, constatando-se sua relevância a partir do conhecimento da sua alta diversidade além de suas potencialidades terapêuticas (TROVÃO *et al.*, 2004).

O uso de plantas medicinais faz parte da prática da medicina popular, constituindo um conjunto de saberes internalizados provenientes de muitas gerações, especialmente pela tradição oral. Diante dessa abordagem, é possível constatar o grande interesse por plantas terapêuticas, tanto no âmbito nacional como no internacional, pois estas apresentam um potencial terapêutico e econômico, visado especialmente pelas indústrias farmacêuticas que realizam as prospecções de novos produtos (MORGAN, 1995; ALBUQUERQUE, 1997; MAIOLI-AZEVEDO & FONSECA- KRUEL *et al.*, 2007).

Com o passar dos anos viu-se a necessidade da compreensão desses recursos com o intuito de entender melhor suas características terapêuticas, bem como seu potencial toxicológico, surgindo assim a fitoterapia. Segundo a Secretaria de Vigilância Sanitária, em sua portaria n° 6 de 31 de janeiro de 1995, fitoterápico é "todo medicamento tecnicamente obtido e elaborado, empregando-se exclusivamente matérias-primas vegetais com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnóstico, com benefício para o usuário."

Para determinação toxicológica diversas técnicas podem ser adotadas, no entanto é frequente a utilização do bioensaio com camarão de salmoura (*Artemia salina* Leach) um crustáceo da ordem *Anostraca* que vive em lagos de água salgada e salinas de todo o mundo. O ensaio de toxicidade aguda com *Artemia salina* é um teste rápido, de baixo custo, eficiente e que requer uma pequena quantidade de amostra (2 – 20 mg). Por mais simples que seja, é descrito na literatura desde 1982 sendo bem aceita na comunidade científica até os dias atuais, que em razão da simplicidade de manuseio e baixo custo favorece seu uso em diversos estudos. (SIQUEIRA *et al.*, 1998).

Além deste, também foi escolhido como parâmetro toxicológico o teste de fragilidade osmótica de eritrócitos (FOE) que tem por objetivo medir a variação da resistência dos glóbulos vermelhos à hemólise, quando essas células eram expostas à ação de determinadas amostras (RODRIGUES; DUARTE-ALMEI-

DA; PIRES, 2010 ; SANT'ANA, 2001). O teste é também é simples e de baixo custo além de ser bem aceito. Foi baseado na técnica descrita por Dacie e Lewis (1975) que é consagrada e utilizada desde então.

Perante o exposto, o presente estudo teve como objetivo determinar o potencial toxicológico de espécies vegetais selecionadas da Caatinga, para contribuir com os estudos acerca do bioma da caatinga trazendo resultados que possam servir como base para futuros estudos que venham a beneficiar a população através de novos recursos terapêuticos, garantindo sempre a segurança dos usuários da medicina popular em geral.

MÉTODO

O estudo foi conduzido de acordo com um delineamento laboratorial experimental, utilizando o bioensaio com *Artemia salina* L. juntamente com a Fragilidade Osmótica Eritrocitária, para determinação da toxicidade dos extratos bruto seco das espécies da família Euphorbiacea *Croton heliotropiifolius* Kunth (Croton); *Cynophalla hastata (Jacq.) J. Presl* (Feijão bravo), da família Capparaceae; *Dipteryx odorata* (Aublet.) Willd (Cumaru), da família Fabaceae; *Geranium erodifolium* (L.) (Malva rosa) da família da Geraniaceae, por fim, *Operculina macrocarpa* (L.) *Urb*. (Jalapão) da família *Convolvulaceae*.

Coleta e identificação do material

Os materiais vegetais utilizados para obtenção dos extratos foram coletados na região agreste do estado de Pernambuco, no período de janeiro a dezembro de 2015. A identificação do material foi realizada pela pesquisadora Rita de Cássia Araújo Pereira, pesquisadora do Instituto Pernambucano de Agronomia (IPA). As espécies foram depositadas no HERBÁRIO DÁRDANO DE ANDRADE-LIMA, do IPA (Instituto Pernambucano de Agronomia) da cidade do Recife, Pernambuco, com os respectivos números de registros: Croton heliotropiifolius Kunth (Croton) - 89670, Cynophalla hastata (Jacq.) J. Presl - 91545, Dipteryx odorata (Aublet.) Willd - 91192, Geranium erodifolium (L.) – 91193 e Operculina macrocarpa (L.) Urb. – 91174.

Obtenção dos extratos

Cada material vegetal foi seco à sombra, durante o período de 24 h, em seguida colocados em estufa à 40ºC durante uma semana, sendo posteriormente reduzido a pó. Destes materiais, foram utilizados 3 kg para cada extração com solução hidroalcoólica a 99,3% (v/v). Após o período de 7 dias consecutivos em processo de maceração foram obtidos por filtração os extratos brutos fluidos de cada espécie vegetal. O filtrado foi colocado em evaporador rotativo à 40ºC, para obtenção dos extratos brutos secos, porém os extratos não chegaram à secura total, sendo necessário um procedimento adicional, que foi levar os extratos para o dessecador. Após 15 dias no dessecador foram obtidos os extratos brutos secos.

Preparação das amostras e ensaio toxicológico com *Artemia salina Leach*

Os metanáuplios de *Artemia salina* L. foram obtidos a partir da incubação de 50 mg / 5 mL em água marinha a pH = 8. Esse processo foi desenvolvido em recipiente plástico, com divisória perfurada uniformemente, para facilitar a separação das larvas de seus

respectivos resíduos de ovos. O recipiente de eclosão foi mantido sob temperatura ambiente e iluminação artificial (lâmpada de 40W) durante 48 h. A parte do sistema contendo os cistos foi coberta por papel alumínio, para que os organismos, ao eclodirem, migrassem para a região do sistema com maior incidência de luz (fototropismo). Essa etapa é determinante para obtenção de organismos em estágio de sensibilidade adequado para a realização do bioensaio.

Para o teste, os extratos foram solubilizados com Tween 80 a 5% em 5 mL de água marinha a pH = 8. Foram preparadas triplicatas das concentrações de 1000 µg/mL; 750 µg/mL; 500 µg/mL; 250 µg/mL; 100 µg/mL; e 50 µg/mL para cada extrato. Foi preparado também um controle em triplicata contendo apenas água do mar e *Artemia salina* L. Após a eclosão, cerca de 10 a 13 larvas de *Artemia salina* L., em estágio de desenvolvimento metanáuplios foram expostas as diferentes concentrações dos extratos, assim como tubos controles contendo apenas água marinha. As amostras em teste foram armazenadas sob iluminação artificial e temperatura ambiente durante 24 horas. Após esse período, realizou-se a contagem de animais vivos e mortos expostos a cada extrato. Foram considerados vivos os organismos que apresentaram movimento quando observados próximos à fonte luminosa durante dez segundos.

Preparação das amostras e ensaio toxicológico de Fragilidade osmótica eritrocitária

Para realização do teste foi utilizado o extrato bruto seco dos espécimes em questão, no qual, foram usados 50 mg juntamente com 2 mL de soro fisiológico 0,9% (solvente) adicionado com auxílio de uma pipeta graduada, a substância foi dissolvida e transferida para o balão volumétrico completando o volume final de 5 mL com o solvente já usado, sendo importante tampar e homogeneizar a solução. O teste foi realizado em duplicata, no qual foi retirado das soluções de 500, 375, 125, 50, e 25 µL que foram levadas para os tubos de ensaio que comportavam 5 mL de soro fisiológico e obtinham as concentrações devidas que correspondiam a 1000, 750, 500, 250, 100 e 50 µg/mL para cada extrato, posteriormente, foram adicionados 25 µg de sangue de carneiro nos tubos.

Para verificação da toxicidade dos extratos diante do sangue de carneiro, as amostras nos tubos foram levadas para centrífuga em uma força de 3500 rpm por 15 minutos. Após a centrifugação, o sobrenadante apresentou determinada quantidade de hemoglobina que é proporcional a lise do número de hemácias que foi causada. O sobrenadante foi lido em um espectrofotômetro bioplus com filtro 545 nm e assim foram determinados os valores de absorbâncias contidos em cada amostra. A obtenção da curva do percentual de fragilidade osmótica se baseia no valor de absorbância da hemoglobina do sobrenadante multiplicado pelo percentual total e dividido pelo valor de absorbância médio da hemólise completa dos eritrócitos.

Análise estatística

Os percentuais de organismos vivos foram obtidos a partir da média aritmética do número de larvas vivas da triplicata de cada concentração e proporcionalmente comparados ao número de larvas vivas da solução controle, o percentual de hemólise foi dado a partir das diferentes concentrações testadas. Os resulta-

dos obtidos foram plotados no aplicativo estatístico Microcal Origin 4.1®, obtendo-se o gráfico com eixos de concentração (µg/mL) por percentual de animais vivos (% de vivos). As Concentrações Letais médias $CL_{50,}$ foram obtidas pelo cálculo dos parâmetros de reta a e b, de acordo com a equação:

$$y = a + b.x.$$

A Toxicidade para *Artemia salina* (TAS) de uma amostra é determinada quando o valor de x obtido corresponde a TAS > 1000 µg/mL.

As informações obtidas serão calculadas por técnicas estatísticas descritivas através de distribuições absolutas, percentuais de medidas e técnicas de estatísticas inferenciais (Teste qui-quadrado e/ou Exato de Fischer). O software a ser utilizado será o Microsoft® Office Excel 2013 e Microcal Origin® 4.1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os extratos testados no bioensaio com *Artemia salina* Leach apresentaram valores de CL_{50} abaixo de 1000 µg/mL, no qual, o jalapão demonstrou potencial toxicológico mais acentuado com CL_{50} 346,622 µg/mL, bem como os demais mostrando-se praticamente tóxicos, com exceção da espécie *Cynophalla hastata (Jacq.) J. Presl* . que apontou 1.745,141 o qual demonstrou uma baixa toxicidade, visto que o valor determinante do potencial tóxico é próximo de zero. As demais espécies testadas foram consideradas atóxicas, de acordo com os valores apresentados na **Tabela 18.1**.

Tabela 18.1. Concentração Letal média do extrato bruto seco das espécies vegetais estudadas

FAMÍLIA BOTÂNICA	ESPÉCIE VEGETAL	NOME POPULAR	CL_{50} (µg/mL)
Euphorbiacea	*Croton heliotropiifolius* Kunth	Velame	637,298
Capparaceae	*Cynophalla hastata (Jacq.) J. Presl*	Feijão bravo	1.745,141
Fabaceae	Dipteryx odorata (Aublet.) Willd	Cumaru	632,505
Geraniaceae	*Geranium erodifolium* (L.)	Malva Rosa	700,966
Convolvulaceae	*Operculina macrocarpa* (L.) *Urb.*	Jalapão	346,622

Legenda: Nome científico das espécies da caatinga utilizadas no estudo de toxicidade com *Artemia salina* L. e respectivo valor numérico de CL_{50} em microgramas por mililitro (µg/mL).

Na Determinação da Fragilidade Osmótica eritrocitária realizada com as espécies em questão a *Geranium erodifolium* (L.) e *Operculina macrocarpa* (L.) Urb. apresentaram os maiores percentuais de hemólise, respectivamente com 25,61% e 29,32%. As demais espécies apresentaram moderado potencial tóxico, de acordo com os valores apresentados na **Tabela 18.2**.

Análise do *Croton heliotropiifolius* Kunth

Avaliação da toxicidade frente à *Artemia salina Leach* (Figura 18.1).

O extrato do *Croton Heliotropiifolius* kunth comumente conhecido como velame foi submetido a avaliação de toxicidade com a *Artemia salina* Leach. Após ser observados em

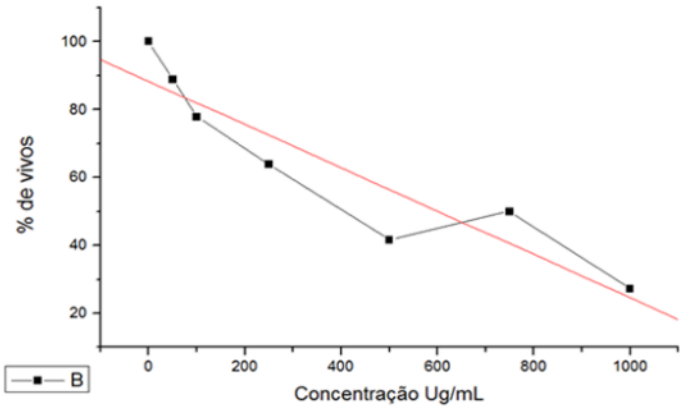
ensaios *in vivo*, os valores obtidos revelaram que o extrato da espécie é moderadamente tóxico. O resultado alcançado foi determinado por meio da CL50 de 637,298 possibilitando classificar Cróton como uma planta relativamente tóxica. Além disso, esta análise mostrou que os microcrustáceos apresentaram movimentos semelhantes com a do controle, excetuando-se as concentrações de 750 µg/mL e 1000 µg/mL que demonstraram movimentação lenta.

Tabela 18.2. Fragilidade Osmótica Eritrocitária do extrato bruto seco das espécies vegetais estudadas

FAMÍLIA BOTÂNICA	ESPÉCIE VEGETAL	NOME POPULAR	µg/mL
Euphorbiacea	*Croton heliotropiifolius* Kunth	Velame	2,95%
Capparaceae	*Cynophalla hastata (Jacq.) J. Presl*	Feijão bravo	4,31%
Fabaceae	*Dipteryx odorata* (Aublet.) Willd	Cumaru	1,89%
Geraniaceae	*Geranium erodifolium* (L.)	Malva Rosa	25,61%
Convolvulaceae	*Operculina macrocarpa (L.) Urb.*	Jalapão	29,32%

Legenda: Nome científico das espécies da caatinga utilizadas no estudo de toxicidade com Fragilidade Osmótica Eritrocitária (FOE) e respectivo valor numérico em microgramas por mililitro (µg/mL).

Figura 18.1. Curva de concentração – Resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco das cascas de *Croton Heliotropiifolius Kunth frente* a *Artemia salina*



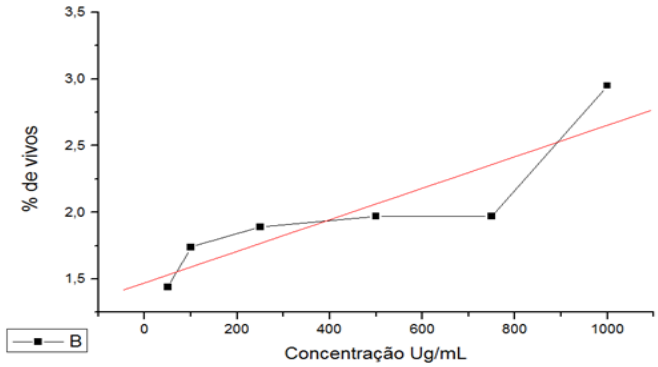
Legenda: Percentual de larvas de A. salina L. vivas de acordo com as concentrações do extrato bruto seco das cascas de Croton Heliotropiifolius Kunth.

Ao analisar o estudo de Da Silva *et al.* (2020) é possível corroborar as informações supracitadas, no qual o extrato etanólico da casca do caule de *Croton heliotropiifolius* foi testado nas concentrações de 50, 100, 250, 500, 750 e 1000 µg/mL e foram submetidas ao teste de *A. salina*. O extrato etanólico da casca do caule de *Croton heliotropiifolius* apresentou um rendimento de 8%. O mesmo, mostrou uma CL50 de 396,6 µg/ml classificada como toxicidade moderada. Desta forma, este estudo contribui para o aprofundamento dos conhecimentos relativo à composição química e toxicidade desta espécie.

Avaliação de toxicidade frente à Fragilidade osmótica eritrocitária (Figura 18.2)

Na avaliação do Cróton, para determinação da FOE foi utilizado o extrato bruto seco da casca da espécie. Foi calculado a média aritmética dos valores da duplicata de cada concentração para obter-se a média de absorbância, os valores obtidos do experimento apresentaram hemólise de apenas 2,95% na maior concentração, a de 1000 µg/mL. Apresentando baixa toxicidade, considerando que o percentual normal de hemólise é inferior a 1,32%. Segundo os resultados que obteve Silva (2017) na realização do ensaio de fragilidade osmótica o ensaio de fragilidade osmótica apresentou baixa atividade hemolítica e a morfologia dos eritrócitos manteve-se preservada. O que pode ser considerado um efeito fisiologicamente positivo, uma vez que não houve aparente perturbação na membrana celular eritrocitária.

Figura 18.2. Curva de concentração – Resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco das cascas de *Croton Heliotropiifolius Kunth.*



Legenda: Percentual de lise das hemácias de acordo com as concentrações do extrato bruto seco das cascas de *Heliotropiifolius Kunth* (Cróton).

Análise da *Cynophalla hastata* (Jacq.) J. Presl

Avaliação da toxicidade frente à *Artemia salina Leach* (Figura 18.3)

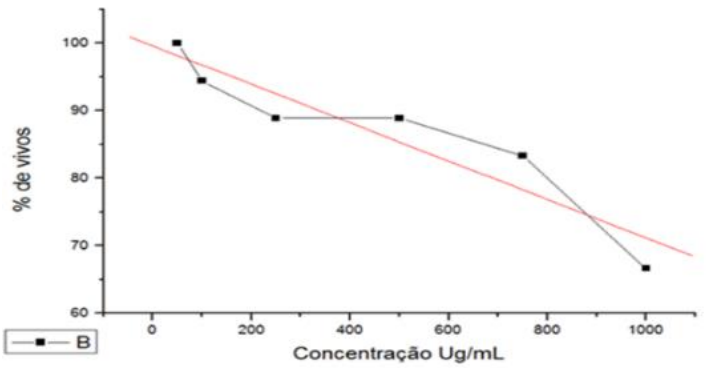
O extrato de *Cynophalla hastata (Jacq.) J. Presl* (Feijão bravo) foi obtido a partir das folhas de sua espécie. Na avaliação de toxicidade frente à *Artemia salina* Leach., observou-se um percentual de vivos considerável de 67% à concentração de 1000 µg/mL. A esquematização do gráfico e a determinação dos parâmetros a e b, para a obtenção do valor da Concentração Letal Média resultou em um valor de CL_{50} = 1.745,1415 µg/mL.

Os animais expostos às concentrações mais altas do extrato da planta 500 µg/mL e 1000 µg/mL não apresentaram movimento retardatário em relação ao controle, quando observadas em fonte luminosa durante dez segundos, não havendo alterações comportamentais referentes às altas concentrações do extrato. A **Figura 18.3** apresenta o gráfico com o percentual de mortalidade diretamente proporcional ao aumento da concentração do extrato.

Ao observar o único estudo acerca da espécie até o momento, realizado por Cordeiro (2017), os resultados da determinação da CL_{50}

da planta mostraram que os extratos são atóxicos nas concentrações testadas, pode-se concluir que diante dos valores alcançados no gráfico a espécie em questão não possui toxicidade relevante frente a *Artemia salina* nas condições e concentrações testadas.

Figura 18.3. Curva de concentração – Resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco das folhas de *Cynophalla hastata (Jacq.) J. Presl* (Feijão bravo) frente a *Artemia salina*

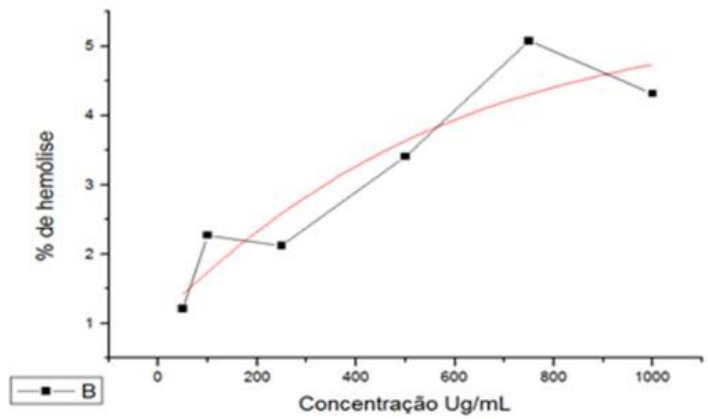


Legenda: Percentual de larvas de *A. salina* L. vivas de acordo com as concentrações do extrato bruto seco das folhas de *Cynophalla hastata (Jacq.) J. Presl* (Feijão bravo).

Avaliação de toxicidade frente à Fragilidade osmótica eritrocitária (Figura 18.4)

Para determinação da Fragilidade osmótica eritrocitária foi utilizado o extrato bruto seco da casca da *Cynophalla hastata (Jacq.) J. Presl*, popularmente chamado de Feijão bravo. Para a realização da técnica calculou-se a média aritmética dos valores da duplicata de cada concentração para obter-se a média de absorbância, os valores alcançados no experimento apresentaram hemólise de 4,31% na maior concentração, a de 1000 µg/mL. Apresentando moderado percentual de lise das hemácias diante dos parâmetros e condições testadas. Ao comparar com os resultados de Cordeiro (2017) foi visto que o extrato da casca promove considerável hemólise nas células sanguíneas e os extratos das folhas e da casca apresentaram atividades antimicrobianas positivas nas principais bactérias causadoras de infecção hospitalar como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactie* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Figura 18.4. Curva de concentração – Resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco das cascas de. *Cynophalla hastata (Jacq.) J. Presl* (Feijão bravo) frente a FOE



Legenda: Percentual de larvas de *A. salina* L. vivas de acordo com as concentrações do extrato bruto seco das folhas de *Cynophalla hastata (Jacq.) J. Presl* . (Feijão bravo).

Análise da *Dipteryx odorata* (Aublet.) Willd

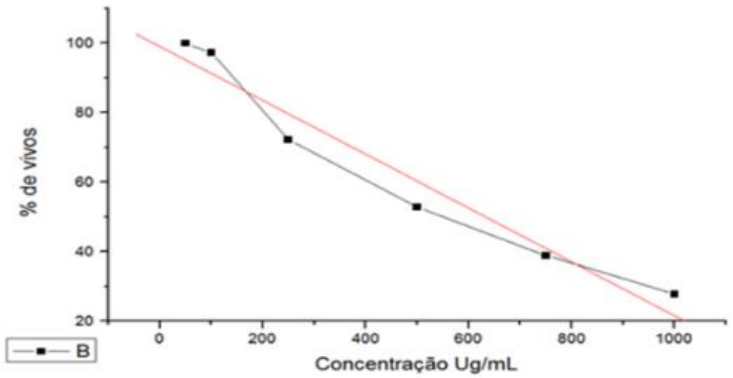
Avaliação da toxicidade frente à *Artemia salina Leach* (Figura 18.4)

No bioensaio com o extrato bruto seco de *Dipteryx odorata* (Aublet.) Willd (Cumaru), percebeu-se que as larvas expostas às concentrações mais altas 750 µg/mL e 1000 µg/mL demonstram movimentos mais lentos divergindo-se do controle. Entretanto, os que foram submetidos às concentrações mais baixas apresentam movimentos semelhantes ao do padrão. O resultado da função obtida a partir dos parâmetros a e b apresentou valor numérico de 632,505 µg/mL, o que corresponde ao valor de CL.

Quando comparado aos valores de referência de toxicidade frente à *Artemia salina* sendo eles, valores numericamente abaixo de 1000 µg/mL pode-se afirmar que nas condições testadas, o extrato bruto seco analisado evidencia-se como potencialmente tóxico aos microcrustáceos. Não sendo possível observar alterações comportamentais significativas da espécie em nenhuma das concentrações durante o período de exposição ao extrato no bioensaio.

Ao analisar o estudo realizado por Almeida (2006), foi possível observar que a mesma adotou uma metodologia diferente da adotada nesse trabalho, a mesma seguiu a metodologia proposta por Mc Laughlin, ao realizar os testes de citotoxicidade foi encontrada a dificuldade em solubilizar o bergapteno. Das moléculas analisadas, a mais ativa foi o psoraleno, pois a concentração de 50 µg/mL foi suficiente para matar totalmente as artemias, portanto este teste deverá ser repetido em menores concentrações a fim de calcular a DL50, desta forma, os testes de citotoxicidade frente às larvas de *Artemia salina* foram inconclusivos e precisam ser refeitos para mais conclusões.

Figura 18.4. Curva de concentração – resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco de *Dipteryx odorata (Aubl.) Willd* frente a *Artemia salina*



Legenda: Percentual de larvas de *A. salina* L. vivas de acordo com as concentrações do extrato bruto seco de *Dipteryx odorata* (Aubl.) Willd.

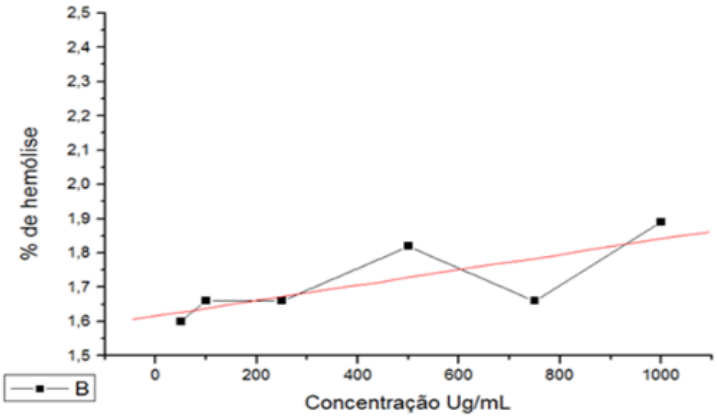
Avaliação de toxicidade frente à Fragilidade osmótica eritrocitária (Figura 18.5)

Na avaliação do Cumaru, para determinação da FOE foi utilizado o extrato bruto seco da espécie. Calculou-se a média aritmética dos valores da duplicata de cada concentração para obter-se a média de absorbância, os valores obtidos o experimento apresentou hemólise de apenas 1,89% na maior concentração, a de 1000 µg/mL. Apresentando baixo percentual de

lise das hemácias diante dos parâmetros e condições testadas.

Ao consultar a literatura, foi possível encontrar o estudo de Alves *et al.* (2015) que avalia o potencial citotóxico das cumarinas e relata a fragilidade osmótica de eritrócitos humanos, no qual foram capazes de induzir hemólise em eritrócitos humanos pertencentes aos três tipos sanguíneos do sistema ABO, entretanto em porcentagens muito baixas, desta forma, a composição química predominante na espécie não é capaz de modificar a fragilidade osmótica da membrana dos eritrócitos humanos.

Figura 18.5. Curva de concentração – resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco de *Dipteryx odorata (Aubl.) Willd* frente a FOE



Legenda: Percentual de lise das hemácias de acordo com as concentrações do extrato bruto seco das cascas dede *Dipteryx odorata (Aubl.) Willd* frente a FOE.

Análise da *Gernanium erodifolium* (L.)

Avaliação da toxicidade frente à *Artemia salina* Leach (Figura 18.6)

No bioensaio com o extrato bruto seco da *Geranium erodifolium* L., Malva Rosa, observa-se que os animais expostos as concentrações mais altas 750 µg/mL e 1000 µg/mL demonstram movimentos parecidos com a do controle. O resultado da função obtida a partir dos parâmetros a e b apresentou valor numérico de 700,966 µg/mL, o que corresponde ao valor de CL_{50}. Quando comparado aos valores de referência de toxicidade frente à *Artemia salina*, pode-se afirmar que nas condições testadas o extrato bruto seco apresentou-se com potencial tóxico aos microcrustáceos.

Não se observou alterações comporta-mentais significativas da espécie em nenhuma das concentrações durante o período de exposi-ção ao extrato no bioensaio. Recentemente Paixão *et al.*, (2017) também realizaram um bioensaio toxicológico utilizando os mesmos microcrus-táceos, no qual, o extrato da *G. erodifolium* é considerado moderadamente tóxico. O estudo ainda aborda que, no bioensaio da concentração letal, o número de larvas mortas foi proporcional ao aumento da concentração (PAIXÃO *et al.*, 2017), possibilitando, assim, o potencial tóxico ameno.

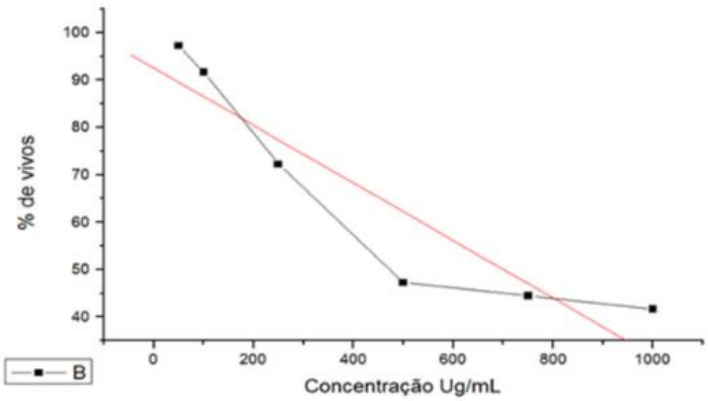


Figura 18.6. Curva de concentração – resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco de *Geranium erodifolium* (L.) (Malva Rosa) frente a *Artemia salina*

Legenda: Percentual de larvas de *A. salina* L. vivas de acordo com as concentrações do extrato bruto seco de *Geranium erodifolium* (L.) (Malva Rosa) frente a *Artemia salina*.

Avaliação de toxicidade frente à Fragilidade osmótica eritrocitária (Figura 18.7)

Na avaliação da Malva Rosa, para determinação da FOE foi utilizado o extrato bruto seco da espécie. Foi calculado a média aritmética dos valores da duplicata de cada concentração para obter-se a média de absorbância, os valores obtidos o experimento apresentou hemólise de 25,61% na maior concentração, a de 1000 µg/mL. Apresentando moderado percentual de lise das hemácias diante dos parâmetros e condições testadas. Em estudos recentes elaborados por Paixão *et al.*, (2017) utilizando esta técnica, o extrato bruto seco da *Geranium erodifolium* (L.) (Malva Rosa) mostrou um pequeno percentual de lise das hemácias, corroborando com os resultados obtidos nesta avaliação.

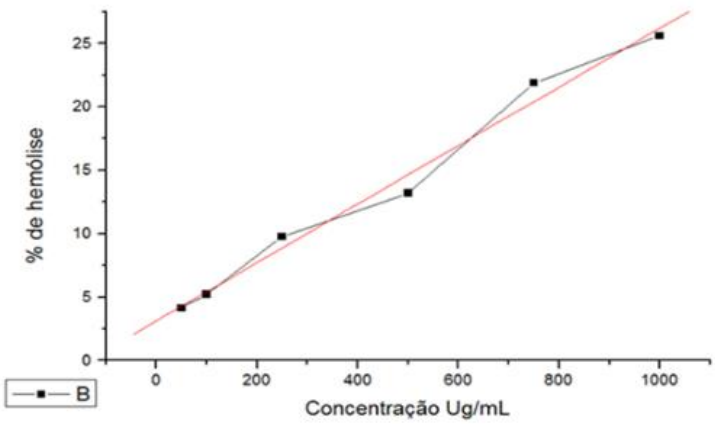


Figura 18.7. Curva de concentração – resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco de *Geranium erodifolium* (L.) (Malva Rosa) frente a FOE.

Legenda: Percentual de lise das hemácias de acordo com as concentrações do extrato bruto seco de *Geranium erodifolium* (L.) (Malva Rosa).

Análise da *Operculina macrocarpa* (L.) Urb.

Avaliação da toxicidade frente à *Artemia salina Leach* (Figura 18.8)

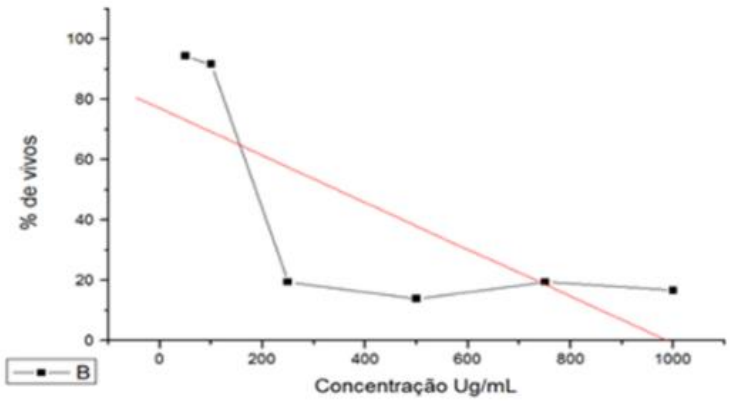
O extrato da *Operculina macrocarpa* (L.) *Urb*., popularmente conhecido como Jalapão foi submetido a avaliação de toxicidade utilizando a *Artemia salina Leach*. Após ser analisado em ensaios *in vivo*, os valores alcançados apresentaram uma toxicidade relevante. O resultado obtido foi determinado através da CL50 de 346,622 permitindo classificar o jalapão como uma planta tóxica. A esquematização da Figura X, apresenta o percentual de vivos em função da concentração.

Ao analisar o estudo de Luna *et al.* (2005), pode-se observar diferentes técnicas para determinação da toxicidade de algumas espécies, com isto, verificaram um potencial tóxico nos extratos dos tubérculos da mesma, indicando a necessidade do desenvolvimento de novas pesquisas acerca de plantas nativas da caatinga.

Avaliação de toxicidade frente à Fragilidade osmótica eritrocitária (Figura 18.9)

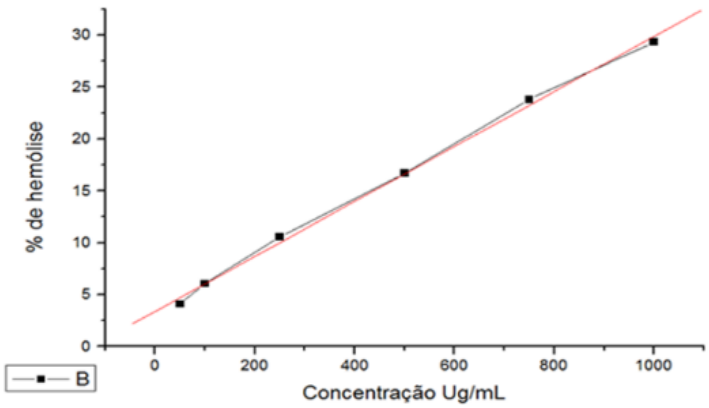
No estudo com o Jalapão, para determinação da FOE foi utilizado o extrato bruto seco da espécie. Foi calculado a média aritmética dos valores da duplicata de cada concentração. Apresentando moderado percen-tual de lise das hemácias diante dos parâmetros e condições testadas, apesar dos esforços para encontrar algum dado comparativo, não foi possível localizar uma literatura correspondente a pesquisa em questão, sugerindo a necessidade de novos estudos acerca da espécie.

Figura 18.8. Curva de concentração – Resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco de *Operculina macrocarpa* (L.) *Urb*. (Jalapão)



Legenda: Percentual de larvas de *A. salina* L. vivas de acordo com as concentrações do extrato bruto seco de *Operculina macrocarpa* (L.) *Urb*. (Jalapão).

Figura 18.9. Curva de concentração – resposta da toxicidade aguda do extrato bruto seco de *Operculina macrocarpa* (L.) *Urb*. (Jalapão) frente a FOE



Legenda: Percentual de lise das hemácias de acordo com as concentrações do extrato bruto seco de *Operculina macrocarpa* (L.) *Urb*. (Jalapão).

CONCLUSÃO

Os ensaios de toxicidade frente aos microcrustáceos de *Artemia salina* Leach e a fragilidade osmótica eritrocitária dos extratos vegetais pertencentes a Caatinga demonstraram que a espécie *Cynophalla hastata (Jacq.) J.* é atóxica, corroborando com os resultados de toxicidade aguda descritos na literatura.

As demais espécies utilizadas nos testes apresentaram-se como moderadamente tóxicas, com exceção da *Operculina macrocarpa* (L.) Urb, na qual, foi evidenciado um potencial tóxico mais acentuado, uma vez que sua CL_{50} procedeu em 346,6222 µg/mL. Os resultados alcançados na determinação da fragilidade osmótica eritrocitária também respaldam o da *A. Salina*, visto que, *Geranium erodifolium* (L.) e *Operculina macrocarpa* (L.) Urb. (Jalapão) apresentaram um maior percentual de hemólise respectivamente com 25,61% e 29,32%, entretanto as outras espécies em avaliação demonstram-se moderadamente tóxicas.

Em razão disso, faz-se necessário a realização de novos ensaios toxicológicos para melhor elucidação da toxicidade relatada da O*perculina macrocarpa* (L.) *Urb*. (Jalapão) neste trabalho, com a finalidade de validar, cada vez mais, o seu uso na medicina popular e na elaboração de futuros medicamentos fitoterápicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, U. P. Etnobotânica: uma aproximação teórica e epistemológica. Revista Brasileira de Farmacologia. v. 78, n. 3, p. 60-64, 1997

ALVES, R E *et al.* Investigação dos efeitos antibacteriano e citotóxico de cumarinas, 2015.

CORDEIRO, B A. Avaliação antimicrobiana e análise toxicológica a partir do extrato bruto seco das folhas e da casca de feijão-bravo (*Cynophalla hastata* (jacq.) J. Presl), 2017.

DACIE J. V, LEWIS S. M. Practical Hematology. 5th Edition. Churchill Livingstone. London. 629 pp. 1975

DA SILVA, Willams Alves *et al.* Perfil fitoquímico e avaliação toxicológica Croton Heliotropiifolius frente à Artemia Salina Leach. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 4, p. 10580-10590, 2020.

FIRMO, W.C.A. *et al.* Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. Caderno de Pesquisa, São Luís, v. 18, n. especial, p.90-95, 2011.

LUNA, J. de S. *et al.* A study of the larvicidal and molluscicidal activities of some medicinal plants from northeast Brazil. Journal of Ethnopharmacology, v. 97, n. 2, p. 199-206, 2005.

MAIOLI-AZEVEDO & FONSECA- KRUEL-AZEVEDO V.; FONSECA- KRUEL V. S. Plantas medicinais e ritualísticas vendidas em feiras livres no município do Rio de Janeiro, Brasil: estudo de caso nas zonas Norte e Sul. Acta Botanica Brasilica, v. 21, n. 2, p. 263-275. 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC Nº 26/2014 – Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2014.

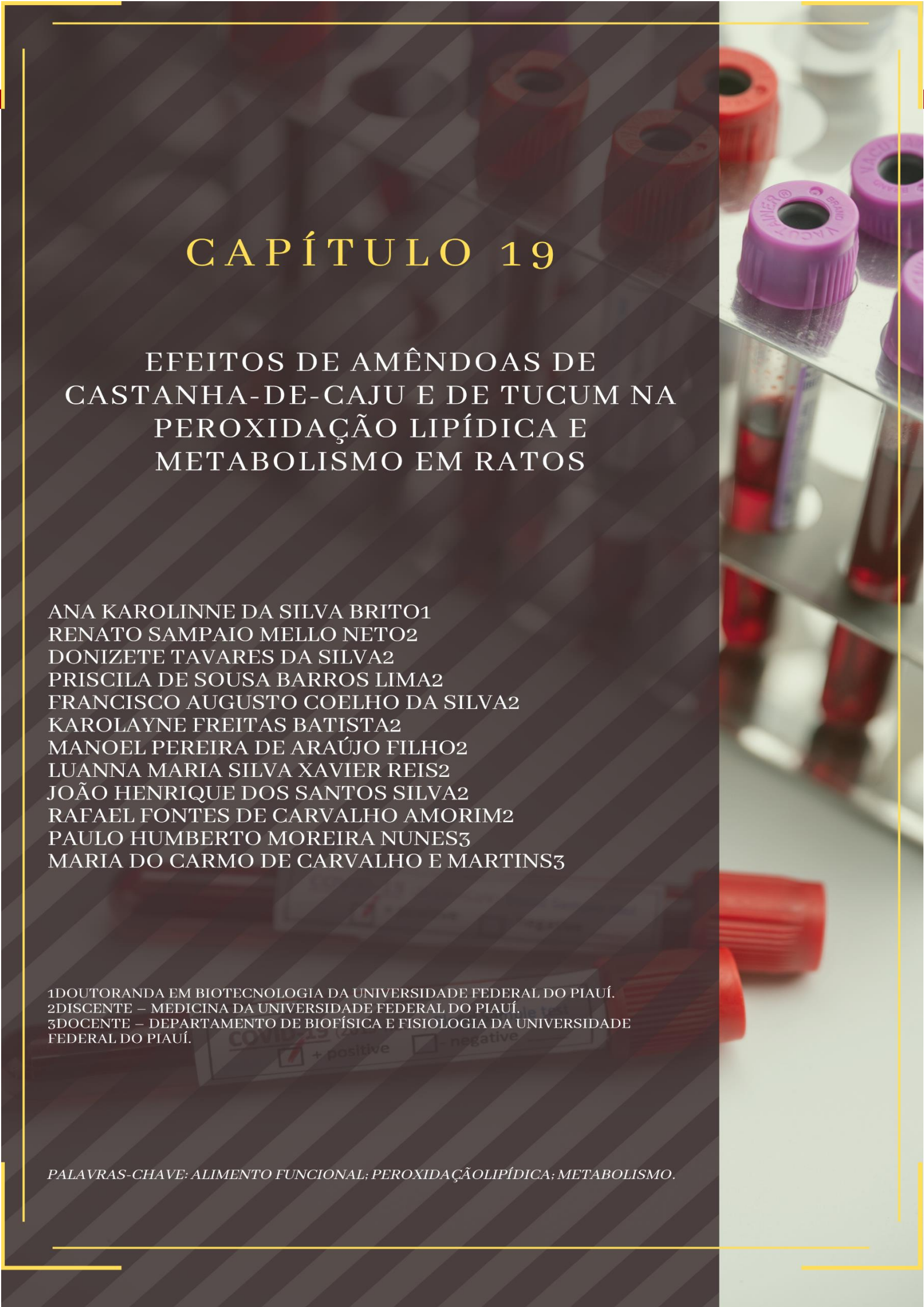
MORGAN, G. R. Geographic Dynamics and Ethnobotany. In: Ethnobotany: Evolution of a Discipline. Dioscorides Press. p. 250-257, 1995

REBOUÇAS, F.S. Cultivo in vitro de plantas medicinais: Ocimum basilicum L. e Cissussicyoides L. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Curso Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas. Área de concentração Fitotecnia. Cruz das Almas, 2009.

RODRIGUES E, DUARTE-ALMEIDA JM, PIRES JM. Perfil farmacológico e fitoquímico de plantas indicadas pelos caboclos do Parque Nacional do Jaú (AM) como potenciais analgésicas. Parte I. Revista Brasileira de Farmacognosia. v.20, n. 6, p. 981-991,2010.

SILVA, J A G. Investigação fitoquímica e biológica de folhas do Croton heliotropiifolius Kunth (Euphorbiaceae). Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco,2017.

TROVÃO, D. M. B. M. Fitossociologia e aspectos ecofisiológicos do componente lenhoso em fragmento de caatinga na sub-bacia hidrográfica do rio Bodocongó (tese)- João Pessoa; 2004.



CAPÍTULO 19

EFEITOS DE AMÊNDOAS DE CASTANHA-DE-CAJU E DE TUCUM NA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA E METABOLISMO EM RATOS

ANA KAROLINNE DA SILVA BRITO1
RENATO SAMPAIO MELLO NETO2
DONIZETE TAVARES DA SILVA2
PRISCILA DE SOUSA BARROS LIMA2
FRANCISCO AUGUSTO COELHO DA SILVA2
KAROLAYNE FREITAS BATISTA2
MANOEL PEREIRA DE ARAÚJO FILHO2
LUANNA MARIA SILVA XAVIER REIS2
JOÃO HENRIQUE DOS SANTOS SILVA2
RAFAEL FONTES DE CARVALHO AMORIM2
PAULO HUMBERTO MOREIRA NUNES3
MARIA DO CARMO DE CARVALHO E MARTINS3

1DOUTORANDA EM BIOTECNOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ.
2DISCENTE – MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ.
3DOCENTE – DEPARTAMENTO DE BIOFÍSICA E FISIOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ.

PALAVRAS-CHAVE: ALIMENTO FUNCIONAL; PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA; METABOLISMO.

INTRODUÇÃO

Os frutos regionais podem ser fonte de compostos bioativos importantes para a saúde que contribuem para redução do risco de desenvolvimento de doenças e agravos não-transmissíveis. (RIBEIRO, 2011).

Anacardium occidentale (Linaeus), pertencente à família *Anacardiaceae,* é uma árvore originária do Norte e Nordeste do Brasil, popularmente conhecida como cajueiro e, seu fruto, como caju. Prolongando-se ao fruto, existe um pedúnculo (ou pseudofruto), de cor amarela ou vermelha quando maduro, também comestível, que é maior e mais macio, e tem o tamanho de uma ameixa ou de uma pera (GAZZOLA *et al.*, 2006). O extrato da folha de cajueiro é usado na medicina popular para o tratamento de várias doenças na região Nordeste do Brasil. Além disso, o caju é usado há séculos como remédio popular na América do Sul e na África Ocidental (SALEHI *et al.*, 2020).

A casca, folhas e a castanha do caju possuem uma grande quantidade de taninos, que apresentam potencial antioxidante (RUFINO *et al.*, 2010). A espécie também contém uma expressiva quantidade de flavonoides com diversos efeitos fisiológicos comprovados (RODRIGUES *et al.*, 2019). O caju, seco e torrado, dá origem à castanha-de-caju, de onde se extrai a amêndoa da castanha-de-caju, que é rica em proteínas, lipídios, carboidratos, fósforo e ferro, e também contém zinco, magnésio, fibras e lipídios. O ácido oléico, ácido graxo monoinsaturado, é o principal ácido graxo do azeite de oliva e também da amêndoa de castanha-de-caju, representando 68,2 - 80,4% dos lipídios dessa amêndoa (GAZZOLA *et al.*, 2006).

A amêndoa da castanha de caju possui níveis elevados de proteínas e lipídeos, e em sua fração oleosa, predominam as gorduras insaturadas como o ácido graxo oléico (61,15%) e linoléico (16,88%). Além disso, a fibra do caju junto com o extrato da casca da castanha de caju possuem alto teor de ácidos anacárdicos, o que garante seu potencial uso em formulações de alimentos funcionais (VENKATACHALAM *et al.*, 2006).

Várias propriedades farmacológicas foram identificadas nessa planta, dentre as quais se destacam efeitos antimicrobianos, antioxidantes, antitumorais, anti-inflamatórios e antimaláricos, os quais têm despertado a atenção dos cientistas em estudos recentes, gerando um leque de possíveis usos clínicos de derivados do caju em um futuro próximo (FUSCO *et al.*, 2020; SALEHI *et al.*, 2020).

As espécies do gênero Astrocaryum são comumente denominadas de tucum, tucumã ou tucumãzeiro. Elas possuem ampla distribuição e ocorrem com frequência nas regiões Norte e Nordeste do Brasil. Seu fruto, tucum, é utilizado na alimentação humana e também de animais domésticos, sendo que o mesocarpo (polpa) considerado uma fonte alimentícia altamente calórica devido ao elevado conteúdo de lipídios, além de apresentar quantidade expressiva de pró-vitamina A (caroteno), fibras e vitamina E (FERREIRA *et al.*, 2009).

A espécie *Astrocarym vulgare* Mart. contém elevado teor de pró-vitamina A (caroteno), lipídios e energia, além de 46% de umidade, 5% de proteínas, 30% de lipídios, 9% de fibras e 3% de minerais (VIEIRA *et al.*, 2017). A amêndoa dos frutos de tucum tem em sua composição 58,31% de carboidrato, 8,27% de proteína, 13,3% de umidade e 7,5% de óleo.

Assim, o farelo da amêndoa possui um grande potencial nutricional (PESCE, 2009).

A polpa (mesocarpo) do fruto produz cerca de 37,5% de óleo amarelo e a amêndoa de 30 a 50% de óleo branco, sendo ambos comestíveis (CAVALCANTE, 1996). O óleo de tucum possui características organolépticas e nutritivas de alto valor para a indústria de alimentos e cosmética (FERREIRA *et al.*, 2009).

No Brasil, várias espécies não-tradicionais vêm sendo utilizadas pelas populações locais, com grande aceitação, em decorrência dos seus potenciais agrícola, tecnológico e para exploração no mercado de consumo *in natura* e/ou industrialização. Esses frutos têm sido consideravelmente estudados principalmente quanto à composição em nutrientes e carotenoides (RUFINO, 2008; RIBEIRO, 2011).

Outro destaque tem sido a busca por alimentos funcionais, os quais se caracterizam por oferecer vários benefícios à saúde, além do valor nutritivo inerente a sua composição química, podendo desempenhar um papel potencialmente benéfico na redução do risco de doenças crônicas degenerativas, como câncer e diabetes, por exemplo. A valorização dos alimentos funcionais traz consigo uma ressignificação para os produtos regionais e maior procura pelos mesmos, valorizando também a biodiversidade e a economia local (ZAMPIERI, 2018).

A utilização de matérias-primas regionais e/ou alternativas, como as amêndoas de castanha-de-caju e de tucum, *in natura* ou no desenvolvimento de produtos alimentícios, pode se constituir em uma fonte economicamente viável e nutritiva para a população local, bem como em estratégia de promoção de saúde. No entanto, estudos básicos e aplicados que avaliem seus efeitos, segurança e a sua utilização são necessários. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do consumo alimentar de castanha de caju (*Anacardium occidentale L.*) ou de amêndoa de tucum (*Astrocaryum vulgare*) em marcadores da peroxidação lipídica e de controle metabólico em ratos saudáveis.

MÉTODO

Animais e condições experimentais

Foram utilizados 16 ratos machos da espécie *Rattus norvergicus*, da linhagem *Wistar*, com idade de 90 dias, pesando em média 200 g. Cada grupo experimental foi composto por 5 a 6 animais que foram mantidos em gaiolas coletivas com dieta de manutenção (ração Labina-Purina®) e água *ad libitum*, em sala climatizada com temperatura ambiente de 25° C e fotoperíodo de 12 h de claro e 12 h de escuro desde o desmame (aos 21 dias) até o início dos experimentos, quando foram colocados em gaiolas metabólicas individuais, e passaram a receber ração conforme o grupo experimental em que estavam alocados. Todos os experimentos foram conduzidos no laboratório de pesquisa do Departamento de Biofísica e Fisiologia da Universidade Federal do Piauí (UFPI). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Piauí (parecer 080/12 CEEA/UFPI). Os procedimentos descritos seguiram os princípios éticos de experimentação animal definidos pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

Grupos experimentais e tratamentos

Os animais foram distribuídos de forma aleatória em três grupos: (1) Controle: animais normais alimentados com ração padrão para ratos (n = 5); (2) Caju: animais normais tratados

com ração enriquecida com castanha de caju a 10% (n = 6); (3) Tucum: animais normais tratados com ração enriquecida com castanha de tucum a 10% (n = 5).

Os experimentos foram iniciados quando os animais estavam com 84 dias de idade. Os animais foram acompanhados durante 30 dias, período em que foi realizada diariamente medida de peso corporal, utilizando balança tríplice escala. Ao final dos 30 dias de acompanhamento, os animais foram eutanásiados com sobredose de tiopental sódico (100 mg/kg) por via intraperitoneal após 8 h de jejum, seguida pela coleta de amostras de sangue para determinações bioquímicas.

Procedências das amêndoas castanha-de-caju e de tucum

As amêndoas de castanha-de-caju e de tucum foram obtidas na zona rural do município de Alto Longá (PI) e, posteriormente, selecionadas e trituradas em liquidificador industrial, sendo as farinhas de amêndoas armazenadas em recipientes hermeticamente fechados em geladeira. Para o preparo de ração a ser oferecida aos animais dos grupos experimentais, a farinha de amêndoas (castanha-de-caju ou tucum) foi acrescentada à ração comercial padrão para ratos (ração Labina-Purina®), também triturada, na proporção de 10 g de amêndoas para cada 100 g do peso total da ração. Diariamente, a mistura de ração com farinha de amêndoas de castanha-de-caju ou tucum foi colocada nos comedouros das gaiolas metabólicas, conforme grupo experimental. A quantidade ingerida de ração foi determinada pela diferença entre a quantidade de ração colocada no comedouro e a quantidade restante 24 h depois.

Parâmetros avaliados e análise estatística

As medidas de peso corporal, ingestão alimentar e ingestão hídrica foram realizadas diariamente utilizando balança tríplice escala. A gordura retroperitoneal foi coletada após a eutanásia e pesada em balança tríplice escala. Amostras de sangue foram utilizadas para dosagens das concentrações séricas de glicose, triglicerídeos, colesterol total (CT), HDL colesterol (HDL-c), proteínas totais, albumina, fosfatase alcalina, AST, ALT, ácido úrico, creatinina e ureia por meio de método enzimático colorimétrico, utilizando-se reagentes Labtest. A peroxidação lipídica foi avaliada por meio da concentração de MDA determinada pela medida da produção de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em amostras de plasma e fígado, de acordo com o método descrito por Ohkawa *et al*. adaptado por Andrade-Wharta (2007).

Os dados foram armazenados em planilhas do software Microsoft Excel 2010 e processados pelo software GraphPad Prism - 7ª versão. As variáveis foram apresentadas como média e erro padrão da média (EPM). A análise estatística foi realizada mediante aplicação do Teste Anova de 1 via com pós-teste de Tukey para comparação entre os grupos. O nível de significância estabelecido foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na **Tabela 19.1** são apresentados os valores referentes ao peso corporal e consumo alimentar dos animais de cada grupo experimental. Os animais foram distribuídos aleatoriamente conforme o peso no início do experimento e destaca-se que, ao final do tratamento, não houve diferenças entre os grupos quanto a este parâmetro. Em relação ao consumo alimentar, também não foram encontradas variações estatisticamente significativas.

O consumo alimentar médio diário de ração enriquecida com amêndoa de castanha-de-caju ou de tucum parece não contribuir para aumento do peso corporal e da adiposidade, achado reforçado pela ausência de diferenças

no peso relativo da gordura retroperitoneal entre os grupos. Este pode ser um resultado positivo ao considerar possíveis alimentos funcionais que não aumentem a adiposidade corporal.

Tabela 19.1. Peso corporal e da gordura retroperitoneal de ratos saudáveis alimentados com ração padrão para roedores (Controle) ou ração enriquecida com amêndoas de castanha-de-caju a 10% (Castanha) ou de tucum a 10% (Tucum) durante 30 dias

Parâmetro	Controle	Castanha	Tucum
Peso Inicial (g)	206,66 ± 12,43	189,25 ± 17,31	204,20 ± 13,20
Peso Final (g)	235,32 ± 16,22	235,67 ± 27,94	253,00 ± 17,55
Ganho de peso (g)	28,66 ± 4,77	46,42 ± 12,46	48,80 ± 6,44
Consumo alimentar diário (g/dia)	33,70 ± 1,72	28,87 ± 3,17	37,59 ± 2,33
Gordura retroperitoneal (g/100 g)	0,41 ± 0,06	0,50 ± 0,03	0,65 ± 0,12

Legenda: Os valores são apresentados como média ± erro padrão da média (EPM) de 5 a 6 animais/grupo. **Fonte:** os autores, 2021.

Os valores referentes à avaliação do perfil lipídico e da glicemia de jejum dos animais ao final do tratamento são apresentados na **Tabela 19.2**. Não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, indicando que as dietas utilizando ração enriquecida com tucum ou castanha não produziram alterações glicêmicas e lipídicas em comparação ao grupo controle.

A dislipidemia pró-aterogênica é caracterizada por redução de HDL-c combinada com elevação das concentrações de CT, TG e LDL, contribuindo para alterações degenerativas na parede das artérias, permitindo o depósito de lipídios na camada íntima da parede do vaso, promovendo a formação de placas de ateroma (GONDIM *et al.*, 2017). Mudanças no padrão alimentar constituem-se em fator de risco modificável com maior efeito na regulação do perfil lipídico e da oxidação lipídica. Assim, os hábitos alimentares fundamentais na avaliação dos fatores relacionados à obesidade (QUILES *et al.*, 2015).

Em trabalho de Baldissera *et al* (2017), avaliando as propriedades anti-hiperglicemiantes do óleo do tucum em roedores, a adição de óleo da amêndoa de tucum na dieta resultou em redução da glicemia e aumento das concentrações plasmáticas de insulina, além de evitar o desenvolvimento de sintomas do diabetes melittus, tais como poliúria e polidipsia, indicando um potencial efeito hipoglicemiante do tucum. No presente estudo não foram observadas alterações nas concentrações de glicose nos grupos alimentados com ração enriquecida com amêndoa de tucum. Entretanto, as diferenças podem ser, pelo menos, em parte atribuídas às variações das condições experimentais, pois neste estudo, de modo diferente ao trabalho referido acima, foram utilizados ratos saudáveis que receberam ração contendo 10% de amêndoa de tucum ao invés

de camundongos com diabetes induzido por aloxano tratados com óleo de tucum .

Tabela 19.2. Parâmetros do perfil lipídico e da glicemia de ratos saudáveis alimentados com ração padrão para roedores (Controle), ração enriquecidade com castanha de caju a 10% (Castanha) ou de tucum a 10% (Tucum) durante 30 dias

Parâmetro	Controle	Castanha	Tucum
Triglicerídeos (mg/dL)	48,60 ± 6,33	66,10 ± 6,60	62,60 ± 7,82
Colesterol total (mg/dL)	90,20 ± 5,38	91,30 ± 4,69	89,40 ± 5,94
HDLc (mg/dL)	26,80 ± 1,39	24,40 ± 0,98	20,96 ± 5,47
Glicose (mg/dL)	142,74 ± 13,64	146,40 ± 3,19	157,20 ± 3,25

Legenda: Os valores são apresentados como média ± erro padrão da média (EPM) de 5 a 6 animais/grupo. **Fonte:** os autores, 2021.

A amêndoa da castanha-de-caju é rica em proteínas, lipídios, carboidratos e fibras, além de fósforo, ferro, zinco e magnésio. Ademais, a fração lipídica do óleo dessa amêndoa apresenta elevada percentagem de ácidos graxos insaturados: ácido oleico, ácido linoleico e ácido linolênico (LIMA et. al, 2004; GAZZOLA *et al.* 2006). O óleo da amêndoa do tucum, por sua vez, contém 25,6% de ácidos graxos saturados e 74,4% de insaturados, compostos pelos ácidos graxos palmítico, esteárico, oléico e linoléico (MORAIS, 2012).

Os efeitos das ácidos graxos dependem não apenas da quantidade ingerida, mas também do tipo e, em especial, do tamanho e número de insaturações. Dentre os ácidos graxos, os poli-insaturados ômega-3 e os ômega-6 destacam-se por apresentarem efeitos benéficos à saúde humana (PERINI et. al, 2010). A exposição prolongada de adipócitos a ácidos graxos saturados causa resistência à ação da insulina nessas células, e a maior relação entre ácidos graxos ômega-6 e ômega-3 ingeridos na dieta aumenta a insulinemia de jejum, apontando para um efeito protetor dos lipídios poli-insaturados do tipo ômega-3 (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHA, 2003).

Segundo Gazzola *et al* (2006), os ácidos graxos insaturados presentes na composição da castanha de caju auxiliam na redução dos triglicerídeos, uma vez que estes diminuem a exposição de ácidos graxos não esterificados ao fígado, sendo esta atividade uma das principais vias de síntese de triglicerídeos.

Apesar de as amêndoas de castanha-de-caju e de tucum apresentarem elevados níveis de lipídios, com predomínio de gorduras insaturadas, o consumo da castanha de caju e do tucum não afetou as concentrações séricas de colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos dos animais. A ausência de efeitos no perfil lipídico pode, em parte, ser justificata pela curta duração do tratamento ou ao baixo percentual de adição de amêndoa de castanha-de-caju (10%) à ração.

Para a avaliação da peroxidação lipídica foram determinadas as concentrações de MDA (malondialdeído) plasmático e hepático. O MDA é um importante produto da peroxidação de ácidos graxos poli-insaturados, figurando

como um confiável biomarcador do estresse oxidativo (TUDORACHI *et al.*, 2021). Apesar de pouco reativo em condições fisiológicas e pH neutro, o MDA tem a capacidade de reagir com ácidos nucleicos e provocar danos ao material genético. Desse modo, a análise deste componente tem sido bastante empregada para a avaliação do estresse oxidativo, havendo vários indícios de sua participação na gênese de diabetes, doenças hepáticas, neurodegenerativas e neoplásicas (MALAEI *et al.*, 2018).

Não houve diferenças na concentração plasmática de MDA entre o grupo que recebeu ração com adição de amêndoa de castanha-de-caju e o grupo controle, contudo o MDA hepático foi significativamente maior (**Tabela 19.3**), o que parece indicar maior peroxidação lipídica no grupo que recebeu castanha-de-caju. É fato que a castanha de caju é um alimento rico em ácidos graxos poli-insaturados (FONSECA, 2010), e estes podem sofrer peroxidação e gerar subprodutos como o MDA. Além disso, o ferro, outro componente abundante nesse alimento, é um mineral bastante reativo em processos de óxido-redução, e que pode atuar como potente catalisador de reações que geram radicais livres (MORVARIDZADEH *et al.*, 2020).

Quanto ao grupo alimentado com ração acrescida de amêndoa de tucum, foram encontrados valores de MDA plasmático e hepático significativamente maiores quando comparados àqueles do grupo controle. O aumento de MDA pode ser parcialmente explicado pelo conteúdo elevado de lipídios presentes na amêndoa de tucum, o que poderia favorecer a lipoperoxidação e, consequentemente, a geração de MDA (TUDORACHI *et al.*, 2021).

Tabela 19.3. Parâmetros da peroxidação lipídica de ratos saudáveis alimentados com ração padrão para roedores (Controle), ração enriquecidade com amêndoas de castanha-de-caju a 10% (Castanha) ou de tucum a 10% (Tucum) durante 30 dias

Parâmetro	Controle	Castanha	Tucum
MDA plasmático (nmol/mL)	2,95 ± 0,72	4,92 ± 1,22	6,58 ± 1,06*
MDA hepático (nmol/g)	2,22 ± 0,28	3,77 ± 0,62*	4,54 ± 0,51*

Legenda: Os valores são apresentados como média ± erro padrão da média (EPM) de 5 a 6 animais/grupo. * p<0,05 quando comparado ao grupo Controle através do teste Anova de 1 via com pós-teste de Tukey. **Fonte:** os autores, 2021.

Os resultados referentes aos marcadores bioquímicos de função hepática são apresentados na **Tabela 19.4**. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados em nenhum dos parâmetros avaliados, o que é indicativo de ausência de toxicidade sistêmica das amêndoas de castanha-de-caju e de tucum nas proporções e tempo de tratamento utilizados neste estudo.

Esses achados podem ser considerados como evidências de que não houve alterações metabólicas desfavoráveis produzida por excesso alimentar relacionados aos alimentos testados. Uma das crescentes preocupações nos países desenvolvidos é a resposta hepática à supernutrição, uma vez que um componente chave de resposta metabólica patológica é a resistência à insulina no fígado, a qual está

intimamente associada ao diabetes mellitus tipo II, doença hepática gordurosa não alcoólica e doenças cardiovasculares (TREFTS; GANNON; WASSERMAN, 2017).

Tabela 19.4. Parâmetros da função hepática de ratos saudáveis alimentados com ração padrão para roedores (Controle), ração enriquecidade com castanha de caju a 10% (Castanha) ou de tucum a 10% (Tucum) durante 30 dias

Parâmetro	Controle	Castanha	Tucum
Albumina (g/dL)	2,77 ± 0,10	2,72 ± 0,08	2,71 ± 0,20
Fosfatase Alcalina (U/L)	225,20 ± 61,79	177,20 ± 41,47	175,40 ± 28,98
Proteínas totais (g/dL)	6,04 ± 0,20	5,86 ± 0,06	5,96 ± 0,29
AST (U/L)	82,80 ± 7,51	88,20 ± 8,91	94,20 ± 22,06
ALT (U/L)	74,40 ± 12,69	53,00 ± 9,23	58,00 ± 2,85

Legenda: Os valores são apresentados como média ± erro padrão da média (EPM) de 5 a 6 animais/grupo. **Fonte:** os autores, 2021.

Ainda em relação à investigação de possível toxicidade das amêndoas consumidas em percentual que representa 10% de toda a alimentação diária, foram avaliados parâmetros da função renal, visto que os rins são órgãos envolvidos na eliminação de resíduos do metabolismo e de toxinas, bem como na manutenção do volume, osmolaridade e pH do líquido extracelular, regulação da pressão arterial, entre outras funções. Há diversos marcadores de função e lesão renal, dentre os quais se destacam a ureia e a creatinina (SOUZA; SILVA *et al.*, 2019). Não houve diferenças significativas entre os grupos nos valores de ácido úrico, creatinina, ureia e na diurese. A análise resultados evidencia ausência de nefrotoxicidade relacionada à ingestão das amêndoas de castanha-de-caju e de tucum, indicando uma possível segurança quanto ao seu uso de forma frequente.

Os animais do grupo tratado com ração contendo castanha de caju apresentaram ingestão hídrica significativamente menor que os animais do grupo controle. Uma possível explicação para esse fato é que o acréscimo da castanha de caju, alterando a composição da ração, pode também ter modificado os mecanismos fisiológicos de regulação da homeostase hídrica, fazendo com que os animais reduzissem a ingestão de líquidos (CASTRO *et al.*, 2014).

Em estudo de toxicidade aguda do tratamento com extrato bruto de mesocarpo de tucum em dose única ou em doses repetidas por até 28 dias, o extrato de tucum foi classificado como seguro em toxicidade aguda, mas no estudo de doses repetidas Não foram observados sinais de mortalidade ou toxicidade durante os estudos. O CETP foi classificado como seguro (categoria 5, guia OECD), em toxicidade aguda. No estudo de dose repetida foram observadas alterações em alguns parâmetros bioquímicos, bem como dano oxidativo. Os achados histopatológicos mostraram dano renal em ratos machos, mas não em fêmeas, com doses mais altas (GUEX *et al.*, 2020).

Tabela 19.5. Parâmetros da função renal de ratos saudáveis alimentados com ração padrão para roedores (Controle), ração enriquecidade com castanha de caju a 10% (Castanha) ou de tucum a 10% (Tucum) durante 30 dias

Parâmetro	Controle	Castanha	Tucum
Ácido úrico (mg/dL)	1,56 ± 0,63	0,88 ± 0,18	0,86 ± 0,20
Creatinina (mg/dL)	0,67 ± 0,02	0,59 ± 0,02	0,60 ± 0,03
Ureia (mg/dL)	20,86 ± 8,21	33,40 ± 1,86	34,60 ± 1,57
Ingestão hídrica diária média (mL)	63,09 ± 4,85	45,01 ± 5,24*	58,31 ± 3,56
Diurese de 24 h (mL)	16,70 ± 2,97	11,40 ± 2,97	10,85 ± 2,32

Legenda: Os valores são apresentados como média ± erro padrão da média (EPM) de 5 a 6 animais/grupo. **Fonte:** os autores, 2021.

CONCLUSÃO

O consumo de ração enriquecida com amêndoas de tucum ou de castanha-de-caju não produziu repercussões desfavoráveis nos parâmetros de controle metabólico nem alterações indicativas de toxicidade sistêmica. Entretanto, o grupo alimentado com ração acrescida de amêndoas de tucum apresentou aumento na peroxidação lipídica, evidenciada por maiores concentrações plasmáticas e hepáticas de MDA, enquanto o grupo que recebeu amêndoas de castanha-de-caju apresentou alterações apenas no MDA hepático, bem como menor ingestão hídrica sem alterações dos parâmetros da função renal avaliados. Esses achados indicam possível ausência de prejuízos associados com a ingestão regular dos alimentos regionais testados. Contudo, estudos adicionais utilizando maior número de animais por grupo, diferentes proporções de amêndoas de castanha-de-caju ou de tucum, duração mais prolongada de tratamento, e incluindo outros marcadores de atividade antioxidante e/ou de estresse oxidativo são necessários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE-WARTHA, E.R.S. Propriedades antioxidantes de clones do pedúnculo de caju (Anacardium occidentale L.): efeito sobre a lipoperoxidação e enzimas participantes do sistema antioxidante de defesa do organismo animal. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, São Paulo, 2007.

BALDISSERA, M.D. *et al.* Antihyperglycemic, antioxidant activities of tucumã oil (Astrocaryum vulgare) in alloxan-induced diabetic mice, and identification of fatty acid profile by gas chromatograph: New natural source to treat hyperglycemia. Chemico-Biological Interactions, v. 270, p. 51-58, 2017.

CASTRO, B.B.A. *et al.* Padronização da avaliação da função renal de ratos (Rattus norvegicus) Wistar do biotério da Universidade Federal de Juiz de Fora. Brazilian Journal of Nephrology, v. 36, p. 139-149, 2014.

CAVALCANTE, P. B. Frutas Comestíveis da Amazônia. 6 ed.- Belém: CNPq/Museu Paraense Emílio Goeldi, 1996. Coleção Adolpho Ducke.

FERREIRA, E. S. *et al.* Caracterização físico-química do fruto e do óleo extraído de tucumã (Astrocaryum vulgare Mart). Alimentos e Nutrição. v. 19, p. 427-433, 2009.

FONSECA, A.V. Estabilidade do suco de caju (Anarcadium Ocidentale, L.) adicionando em embalagem de vidro ou de pet. Dissertação (Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Universidade Federal do Ceará; Fortaleza – CE, p. 31 – 38, 2010.

FUSCO, R. *et al.* Consumption of Anacardium Occidentale L. (Cashew Nuts) Inhibits Oxidative Stress through Modulation of the Nrf2/HO-1 and NF-kB Pathways. Molecules, v. 25, n. 19, 4426, 2020.

GAZZOLA, J. *et al.* A amêndoa da castanha-de-caju: composição e importância dos ácidos graxos-produção e comércio mundiais. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ECONOMIA E SOCIOLOGIA RURAL, 14., 2006, Anais. Fortaleza: SOBER, 2006. 14p. 1 CD-ROM.

GONDIM, T.M.; MORAES, L. E. P.; FEHIBERG, I.; BRITO, V. S. Aspectos fisiopatológicos da dislipidemia aterogênica e impactos na homestasia. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 49, n. 2, p. 20-26, 2017.

GUEX, Camille Gaube *et al.* Tucumã (Astrocaryum aculeatum) extract: phytochemical characterization, acute and subacute oral toxicity studies in Wistar rats. Drug and Chemical Toxicology, p. 1-12, 2020.

KIELISZEK, M. Selenium - Fascinating Microelement, Properties and Sources in Food. Molecules, v. 24, n. 7, 1298 2019.

LIMA, A.C., GARCIA, N.H.P., & LIMA, J.R. Obtenção e caracterização dos principais produtos do caju. Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos, v. 22, 2004.

MALAEI, R. *et al.* Analysis of malondialdehyde in human plasma samples through derivatization with 2,4-dinitrophenylhydrazine by ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction-GC-FID approach. Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, v. 1089, p.60-69, 2018.

MORAIS, L. R. B. Química de oleaginosas: valorização da biodiversidade amazônica. Tradução: Ekkhard Gutjahr. Câmara Brasileira do Livro. Belém - PA. 2012.

MORVARIDZADEH, M. *et al.* Effect of Cashew Nut on Lipid Profile: A Systematic Review and Meta-Analysis. Complementary Medicine Research, v. 27, p. 348-356, 2020.

PEREIRA, L.O., FRANCISCHI, R.P.D., & LANCHA JR, A.H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 47, p. 111-127, 2003.

PERINI, J.A.D.L *et al.* Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. Revista de Nutrição, v. 23, p. 1075-1086, 2010.

PESCE, C. Oleaginosas da Amazônia. 2. ed., rev. e atual. Belém: Museu Paraense Emilio Goeldi. Núcleo de Estudos Agrários e Desenvolvimento Rural, 2009. 334p.

QUILES, L. *et al.* Efectos a corto plazo en el perfil lipídico e la glucemia de una dieta vegetariana baja en grasa [Short term effects on lipid profile and glycaemia of a low-fat vegetarian diet]. Nutrición Hospitalaria, v. 32, p. 156-164, 2015.

RIBEIRO, D. M. Propriedades físicas, químicas e bioquímicas de Pequi (Caryocar brasiliense Camb.) de diferentes regiões do cerrado. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) - UNB/PPGNH. Brasília-DF, 2011. p. 11.

RODRIGUES, D. A. *et al.* Perfil Fitoquímico de Plantas Daninhas de Pastagens do Cerrado Brasileiro. Planta daninha, v. 37, 2019.

RUFINO, M. S. M. *et al.* Acerola and cashew apple as sources of antioxidants and dietary fibre. International Journal of Food Science & Technology, v. 45, n. 11, p. 2227–2233, 2010.

RUFINO, M.S.M. Propriedades funcionais de frutas tropicais brasileiras não tradicionais. Tese (Doutorado em Fitotecnia), Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró (RN), 2008.

SALEHI, B. *et al.* Antioxidant, Antimicrobial, and Anticancer Effects of Anacardium Plants: an Ethnopharmacological Perspective. Front Endocrinol, v. l1, p. 295, 2020.

SOUZA E SILVA, A. *et al.* Effects of Creatine Supplementation on Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Renal Nutrition, v. 29, p. 480-489, 2019.

TREFTS, E., GANNON, M. & WASSERMAN, D.H. The liver. Current Biology, v. 27, p. 1147-1151, 2017.

TUDORACHI, N.B. *et al.* The Implication of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Knee Osteoarthritis. Antioxidants (Basel). v. 10, p. 985, 2021.

VENKATACHALAM, M., & SATHE, S.K. Chemical Composition of Selected Edible Nut Seeds. Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 54, p. 4705-4714, 2006.

VIEIRA, L. M. *et al.* Estudo do potencial antioxidante da polpa do tucumã (Astrocaryum aculeatum) in natura armazenada em embalagens a vácuo. The Journal of Engineering and Exact Sciences, v. 3, n. 4, p. 672–677, 2017.

ZAMPIERI, T. C. A denominação da origem e a valorização dos métodos tradicionais de produção. Diretório USP. 2018

CAPÍTULO 20

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS COMO EFEITO ADVERSO DE MEDICAMENTOS

ANA LUIZA DE OLIVEIRA FILARETTI1
DAYANE EMELYN LIMA DA SILVA DUARTE1
GABRIELA LORENA DE OLIVEIRA1
GABRIELE CAROLINE DE OLIVEIRA MELO1
SARAH JHULI LOPES ARAÚJO1
VICTÓRIA PAULA DE ALMEIDA SOUZA1
LUCAS FERREIRA ALVES2
SUELLEN RODRIGUES MARTINS3

1DISCENTE - BIOMEDICINA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA.
2PROFESSOR ADJUNTO DO CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA/GUAJAJARAS E FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE MINAS GERAIS
3PROFESSORA ADJUNTA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA E BIOMÉDICA E ORIENTADORA

PALAVRAS-CHAVE: REAÇÕES ADVERSASA MEDICAMENTOS; ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS; DESORDENSSANGUÍNEAS.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são utilizados com intuito do alívio de dores e tratamentos de doenças. Cada fármaco age de uma forma específica, contribuindo para a melhora de quadros clínicos. Ao ingerí-los de uma forma inadequada e sem prescrição médica, podem ocorrer alterações hematológicas e metabólicas, além de efeitos colaterais graves. As interações entre o fármaco e as células hematopoiéticas podem ser causadas pela alteração hematológica induzida por medicamentos.

Ao receber variados fármacos durante uma hospitalização, um paciente pode desenvolver reações adversas a medicamentos (RAM), que é definida pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como "qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre em medicamentos em doses geralmente utilizadas para a profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para modificação de funções fisiológicas" (PEREIRA, 2015).

Os fármacos habitualmente mais utilizados como aspirina e outros analgésicos, anticoagulantes, diuréticos, antimicrobianos, esteroides, antineoplásicos e hipoglicemiantes orais são responsáveis por 90% das reações adversas.

Esse trabalho tem como objetivo realizar levantamentos de dados de interações e interferências hematológicas causadas por medicamentos para avaliar como o organismo age perante a presença deles e suas principais causas da intoxicação medicamentosa.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada entre maio e setembro de 2021. A busca por referencial teórico ocorreu nas plataformas digitais: Scielo, Google acadêmico e PubMed, bem como em livros científicos recentes da área relativa ao tema. Foram utilizados os descritores: 'uso de medicamentos'; "reações adversas a medicamentos"; "alterações hematológicas". Desta forma foram encontrados 17 artigos referentes à forma de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês, entre os períodos de 1999 a 2014, e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção sobraram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva e em figuras, divididos em categorias temáticas abordando: o uso de medicamentos; reações adversas a medicamentos; alterações hematológicas, neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia e leucopenias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uso de medicamentos

O uso de medicamentos está diretamente ligado à terapêutica de doenças ou dores em geral. Esta ação consiste em aplicação destes medicamentos visando uma melhoria em quadros clínicos de pacientes ou apenas sensações de dores (CAMARGO & SILVA, 2010).

Os medicamentos podem causar uma variedade de alterações hematológicas, através da interferência da hematopoese na medula

óssea ou danificando as células sanguíneas maduras por anticorpos (STÜBNER, 2004).

Uma ampla lista de medicamentos apresenta, entre os seus efeitos colaterais, alterações hematológicas. A relação de causa-efeito destas alterações encontradas nem sempre é fácil de ser identificada, pois podem ocorrer imediatamente após a administração de um medicamento ou vários dias depois. Também é comum os pacientes utilizarem mais de um medicamento no mesmo período de tempo (HAMERSCHLAK, 2005).

Cada medicamento tem uma função específica, trazendo benefícios para determinadas ocasiões. A utilização indiscriminada destes fármacos ou a automedicação sem uma prescrição médica pode implicar em alterações no metabolismo e, em alguns casos, alterações hematológicas, podendo levar até o desenvolvimento de doenças (CAMARGO & SILVA, 2010).

Segundo a ABIF (Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas), aproximadamente 80 milhões de pessoas aderem a automedicação. Esta ação é uma prática comum, uma vez que milhões de brasileiros não são adeptos de um plano de saúde. Desta forma, a automedicação é o meio mais acessível encontrado por algumas pessoas. Dentre as classes de medicamentos mais utilizadas estão os analgésicos (utilizados para auxiliar no alívio de dores relacionadas a doenças, lesões ou cirurgias), antitérmicos (utilizados para redução ou prevenção de febre) e anti-inflamatórios (utilizados para conter inflamações) (CAMARGO & SILVA, 2010).

O uso indiscriminado de medicamentos é proveniente da venda indevida destes fármacos sem a apresentação de uma prescrição médica ao farmacêutico ou vendedor. A falta de fiscalização desta venda ou distribuição de medicamentos, juntamenente a uma campanha de conscientização sobre as consequências deste uso irracional de fármacos sem prescrições influencia diretamente na crescente desta ação (CAMARGO & SILVA, 2010).

De acordo com um questionário realizado na cidade de São Domingos, em Santa Catarina. Das 100 pessoas entrevistadas, todas afirmaram já terem utilizados medicamentos sem prescrição médica (CAMARGO & SILVA, 2010).

Dentre as classes de medicamentos que mais causam intoxicações no país, estão os benzodiazepínicos que contém efeitos tóxicos consequentes de sua ação direta sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). Os antigripais também são grandes causadores de intoxicações, principalmente na época do inverno em que casos de gripe e resfriado são mais frequentes e, consequentemente, elevam o consumo da medicação sem orientação profissional. O uso indiscriminado desta medicação aumenta a pressão arterial, com risco de derrames e infartos (KERR, *et al.*, 2001).

A intoxicação por antidepressivos, em sua grande parte é ocasionada devido a suicídios ou tentativas de suicídio. Seu efeito tóxico se torna potente para o sistema cardiovascular e para o sistema nervoso central (CAMARGO & SILVA, 2010).

Reações adversas a medicamentos

As reações adversas a medicamentos podem ser definidas como uma consequência não intencional da ingestão de um fármaco e a ocorrência de uma alteração no organismo devido a interação do mesmo com o medicamento. Estas reações podem ocorrer de duas maneiras: através da ingestão acidental, quando

ingerido sem prescrição ou sem conhecimento das consequências e intencional quando há intenção de suicídio (CAMARGO&SILVA, 2010).

Muitos fármacos podem exercer efeitos tanto em pacientes, denominado *in vivo*, quanto em análises clínicas, denominado *in vitro*. Quando há alterações em um parâmetro biológico do organismo devido a mecanismos fisiológicos ou farmacológicos, temos uma interferência *in vivo* ou uma reação adversa do organismo a um medicamento. No entanto, se há alteração em alguma etapa analítica do fármaco ou de seu catabólito, pode ocasionar em uma reação entre as substâncias, podendo levar a um resultado falso durante a análise, tendo, desta forma, uma interferência in vitro ou analítica (FERREIRA, 2010).

De acordo com FERREIRA (2010), quando pacientes são hospitalizados, eles recebem em média dez fármacos diferentes e, quando maior a quantidade de drogas recebidas, maior a incidência de reações adversas a estes fármacos. Os fármacos mais comumente utilizados como aspirina e outros analgésicos, anticoagulantes, diuréticos, antimicrobianos, esteroides, antineoplásicos e hipoglicemiantes orais são responsáveis por 90% das reações adversas.

O estudo das RAMs (Reações Adversas a Medicamentos) é preocupação do campo conhecido como Farmacovigilância, que segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é definida como toda atividade que visa obter, aplicando indicadores sistemáticos, os vínculos de causalidade provável entre medicamentos e reações adversas de uma população. A Farmacovigilância tem colaborado para estabelecer o valor terapêutico dos medicamentos, ajudando na prescrição racional com conhecimento dos riscos e benefícios, contribuindo desta forma para formular decisões administrativas adequadas de fiscalização e controle (BISSON, 2007;).

Em 2002, a farmacovigilância foi definida pela OMS como “a ciência e as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado com medicamento” (BISSON, 2007).

Através do trabalho de Farmacovigilância, acompanha-se o desempenho dos medicamentos que já estão no mercado. Suas ações são realizadas de forma compartilhada pelas vigilâncias sanitárias dos estados, municípios e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar enfermidades, os produtos farmacêuticos podem acarretar efeitos indesejáveis, maléficos e danosos. Essa dualidade, às vezes trágica, é significativa para a saúde pública e a torna uma atividade indispensável à regulação sanitária em qualquer país. A farmacovigilância protege as populações de danos causados por produtos comercializados, por meio da identificação precoce do risco e intervenção oportuna (ANVISA, s.d.).

Segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox) os medicamentos são os principais agentes tóxicos causadores de intoxicação em seres humanos no Brasil, e vem ocupando o primeiro lugar nas estatísticas desde 1994. Os principais fatores que mantém o país no pódio são as tentativas de suicídio, ingestão acidental principalmente por crianças menores de cinco anos e automedicação (BORTOLETTO, 1999).

Alterações hematológicas

O sangue é um dos principais líquidos corpóreos. Devido à sua complexidade e ao fato

de ser composto por células que exercem funções específicas é, do ponto de vista funcional, designado de tecido. É tecido conjuntivo vivo, porção líquida do meio interno, de cor vermelha, que circula rápidamente dentro de um circuito fechado de vasos (sistema circulatório), que o mantém em movimento regular e unidirecional. É constituído por células e fragmentos de células, rodeadas por uma matriz líquida, o plasma (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2013; SEELEY, *et al*., 2007). Estas células são importantes para manutenção orgânica e execução de atividades como: coagulação, transporte de nutrientes e oxigênio para as células, controle da temperatura corporal, dentre outras (SOUZA, *et al.*, 2008).

Este tecido é produzido pelo processo de hematopoiése ou hemopoiése. Hematopoiése é a produção de células sanguíneas a partir de uma única população de células indiferenciadas, as células tronco. Estas são células precursoras com capacidade de se autorreplicarem produzindo células filhas capazes de se diferenciarem outros tipos de células maduras presentes no sangue periférico (SILVEIRA, 2000).

O sistema hematopoiético caracteriza-se por um aumento contínuo de células e um constante efeito reparativo, necessário para manter a população de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Ocorre no embrião e no feto em tecidos como saco vitelino, fígado, timo, baço, nódulos linfáticos e medula óssea vermelha. Depois do nascimento, alguns tecidos linfoides participam na produção de linfócitos, sendo a medula óssea vermelha, a principal configurada na produção das células sanguíneas (SEELEY, *et al*., 2007).

A medula óssea é um dos maiores órgãos do corpo humano, correspondendo de 4 a 5% do peso corporal total, nela ocorre a hematopoese. Na medula encontramos células primitivas, chamadas de células-tronco ou células-matriz, que quando estimuladas para a autoduplicação, iniciam o processo de diferenciação em células-tronco mielóide (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) ou linfoide (linfócitos T e B) (SMELTZER & BARE, 2004).

Portanto, alterações hematológicas é um termo para toda desordem sanguínea, em que qualquer um dos componentes do sangue fica, qualitativa ou quantitativamente, anormal. Sendo todas as alterações hematológicas a nível das três séries sanguíneas de maneira global (pancitopenia), ou em uma alteração seletiva de cada uma das séries: glóbulos vermelhos, plaquetas e glóbulos brancos (PEREZ, 2014). Logo, são modificações que podem ocorrer em células sanguíneas causando sua elevação, diminuição e até mesmo deformações das mesmas podendo ocasionar o desenvolvimento de algumas doenças.

As alterações hematológicas induzidas por medicamentos são causadas pela interação entre o fármaco e as células hematopoiéticas que contém receptores específicos para o mesmo. (VALLES & CALLOL, 2000). A supressão da medula óssea é provavelmente o mecanismo mais frequente para discrasias sanguíneas induzidas por fármacos (STÜBNER *et al*., 2004).

Os mecanismos fisiopatológicos podem ser por toxicidade direta sobre a medula óssea ou as células periféricas, por anomalias no metabolismo de alguns fármacos, por hipersensibilidade, por defeitos imunológicos secundários a infecções virais ou por mecanismos mistos ou desconhecidos. O risco de transtornos hematológicos por medicamentos é, em geral, remoto (VALLES & CALLOL, 2000).

Alguns indivíduos podem sofrer alterações hematológicas devido à ingestão de medicamentos ocasionando uma intoxicação. Alterações em hemogramas podem ser facilmente visualizadas e, caso o paciente não possua doenças relacionadas a estas modificações, pode se suspeitar de reações adversas devido ao consumo de medicamentos (CAMARGO & SILVA, 2010).

De acordo com Camargo e Silva (2010), os pacientes que fazem tratamentos com derivados pizarolônicos (dipirona e fenilbutazona) devem ser submetidos a exames hematológicos frequentemente para ser realizada uma checagem de seus leucócitos, uma vez que estes fármacos causam alterações em glóbulos brancos. Algumas alterações hematológicas são comuns em meio a hematologia e são denominadas como neutropenias, agranulocitoses, trombocitopenia e leucopenias.

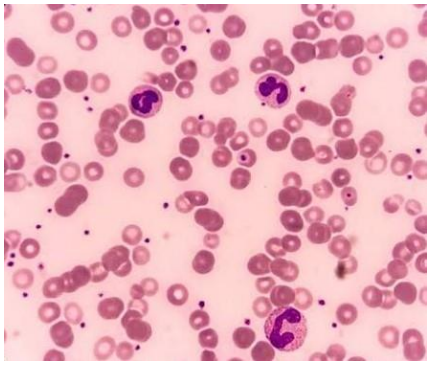
Neutropenia

As neutropenias são caracterizadas por uma diminuição da contagem de neutrófilos no sangue de acordo com os valores de referência estabelecidos por idade e raça. Em adultos brancos ela é caracterizada quando há menos de 1.800 neutrófilos/mm^3 de sangue e para adultos negros quando há menos de 1.500 neutrófilos/mm^3 de sangue (FERREIRA, 2010). De acordo com a **Figura 20.1**, temos a foto de uma lâmina feita atraves de um esfregaço sanguíneo representando a neutropenia.

Existem duas classes gerais de granulocitopenia induzidas por medicamentos. A primeira relaciona a interferência do medicamento com alguma atividade metabólica essencial à produção de neutrófilos na medula óssea. Esses efeitos podem ser mediados, por meio de conhecidos mecanismos farmacológicos padronizados, ou podem ser de um tipo idiossincrásico imprescindível, que provavelmente não tem origem alérgica. A segunda grande classe inclui as reações por alergia, das quais uma condição indispensável é a demonstração de anticorpo ativo (LUCCHETTI, *et al*., 2010). A neutropenia induzida por medicamentos, particularmente aquela em que os anticorpos antineutrófilos dependentes de antibióticos foram detectados, é um distúrbio raro (LEE, *et al*., 2009).

Estas neutropenias podem ocorrer devido a uma redução da produção de granulócitos, desvio de granulócitos do *pool* circulante para o marginal ou tecidual (mudança da corrente sanguínea para a parede ou tecidos), destruição periférica ou por uma combinação dos três mecanismos (FERREIRA, 2010).

Figura 20.1. Esfregaço sanguíneo caracteristico de uma Neutropenia, diminuição de neutrófilos no sangue



Legenda: Imagens obtidas no mês de março. **Fonte:** Aliouche, 2020.

Agranulocitose

Segundo Camargo & Silva (2010), a agrunulocitose é um transtorno hematológico grave que tem como característica uma grande redução dos neutrófilos circulantes, ou seja, aqueles presentes na circulação sanguínea, com

contagens abaixo de 500 neutrófilos/mm^{3,} podendo ocasionar um risco vital para o paciente. O exame de esfregaço sanguíneo presente na **Figura 20.2** mostra a incidência de uma agranulocitose.

A agranulocitose tem uma incidência rara, com índice de mortalidade entre 9 e 10%. Para que haja dados mais precisos é necessário estabelecer uma relação entre os medicamentos utitlizados pelo paciente (CAMARGO & SILVA, 2010).

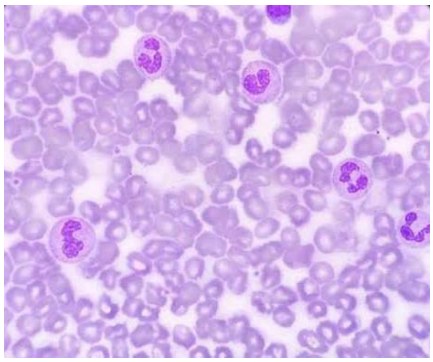
Apesar de grave, a reação adversa da agranulocitose induzida por medicamentes não é uma ação frequente. Uma das causas mais frequentes de agranulocitose é o uso dos fármacos pirazolônicos como a dipirona e fenilbutazona (CAMARGO & SILVA, 2010).

A agranulocitose pode ser induzida por mecanismo imunológico e depressão tóxica da hematopoiése. A indução por mecanismo imunológico ocorre através da produção de anticorpos estabelecidos por fármacos ao serem induzidos, reagem com granulócitos e seus precursores da medula. A depressão tóxica da hematopoiése é mais comum com o uso de fenotiazinas e é caracterizada pela supressão da diferenciação de células progenitoras destinadas às três linhas celulares da medula (mielóide, eritróide e megacariócito) (CAMARGO & SILVA, 2010).

Trombocitopenia

A trombocitopenia é caracterizada como uma contagem de plaquetas abaixo de 150.000/µl, sendo este valor válido para qualquer idade, desde o recém-nascido ao idoso. As manifestações clínicas da trombocitopenia são as petéquias (pequenos manchas avermelhadas na pele devido a vazamento de sangue dos vasos sanguíneos), equimoses (extravazamento de sangue dos vasos rompidos ocasionando uma mancha roxa na pele) e o sangramento de mucosas (FERREIRA, 2010).

Figura 20.2. Esfregaço característico de agranulocitose, baixas contagens de granulócitos no sangue.



Legenda: Imagens obtidas no mês de abril. **Fonte:** Lanvanguardia, 2019

A trompocitopenia (**Figura 20.3**) induzida por drogas contém uma prevalência alta, principalmente em pacientes que se encontram hospitalizados. No entanto, o diágnóstico e tratamento não é simples e requer critérios sejam atendidos para se atribuir a trombocitopenia a alguma droga, sendo eles:

1) A trombociopenia deve ter ocorrido após o início do tratamento com o fármaco;

2) Não pode ocorrer nenhuma outra razão para o desenvolvimento da trombocitopenia;

3) A contagem de plaquetas deve retomar o seu normal ou pelo menos se elevar aos níveis basais após a suspensão do medicamento;

4) O diagnóstico deve ser confirmado *in vitro*, na presença presença da droga (FERREIRA, 2010).

Segundo FERREIRA (2010), dentre os mecanismos mais significativamente envolvidos nas trombocitopenias induzidas por medicamentos estão:

1) A droga que se liga a um anticorpo no plasma, e o receptor para o fragmento Fc da imunoglobulina captura este imunocomplexo;

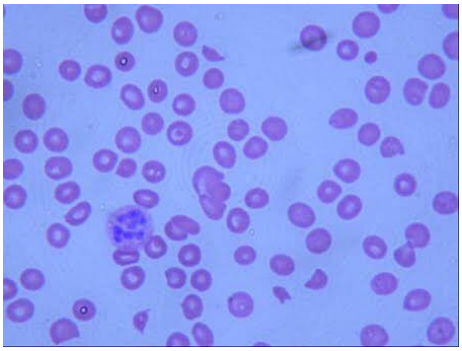
2) O anticorpo liga-se à droga que está adsolvida na superfície plaquetária, fazendo com que a droga concentre-se em si mesma;

3) A droga adsolvida à plaqueta pode sofrer modificação de conformação e se tornar imunogênica;

4) A ligação da droga à plaqueta pode mudar as conformações de constituintes normais da plaqueta;

5) O anticorpo pode reconhecer novos epítopos tanto na plaqueta quanto na droga adsolvida a ela.

Figura 20.3. Esfregaço característico de trombocitopenia, plaquetas abaixo do valor normal

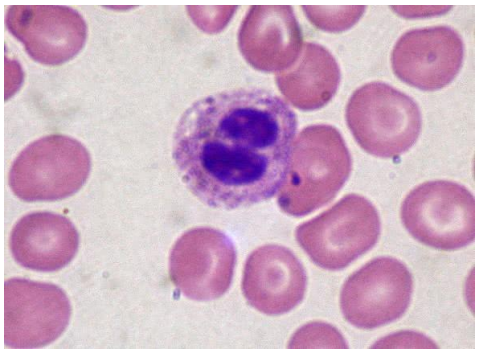


Legenda: Imagens obtidas no mês de abril. **Fonte:** Bmj, 2019.

Leucopenia

A leucopenia é definida como uma contagem de células brancas sanguíneas (neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monócitos, linfócitos) abaixo de 3.500/mm^3. A leucopenia pode ocasionar uma sepse neutropênica nos pacientes apresentando uma taxa de mortalidade de 3% a 4% nos pacientes afetados. Nos pacientes em que os leucócitos se encontram abaixo de 3.500/mm^3, deve-se manter uma checagem constante quinzenalmente para determinar ser uma neutropenia transitória ou aparecimento de agranulocitose (FERREIRA, 2010). O exame de esfregaço sanguíneo (**Figura 20.4**), mostra a incidência de uma leucopenia.

Figura 20.4. Esfregaço sanguíneo indicando leucopenia, contagem de células brancas do sangue (leucócito neutrófilo segmentado)



Legenda: Imagens obtidas no mês de abril. **Fonte:** Guia Médico Brasileiro, 2016.

Anemia hemolítica induzida por medicamentos

A Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI) é uma condição onde ocorre uma destruição das hemácias ocasionada pela fixação de imunoglobulinas ou complemento na superfície das hemácias (FERREIRA, 2010).

Alguns medicamentos podem induzir a produção de anticorpos pelo organismo e estes anticorpos podem gerar uma resposta contra o próprio fármaco que os originou ou contra antígenos intrínsecos das hemácias (FERREIRA, 2010).

O Teste de Coombs é um exame de sangue laboratorial que avalia a presença de anticorpos específicos que atacam as células vermelhas sanguíneas, ocasionando uma destruição das mesmas, podendo levar ao surgimento da anemia hemolítica. Este exame é dividido em **Teste de Coombs direto e indireto**. O teste

direto avalia diretamente as células sanguíneas verificando se os anticorpos presentes são originados do próprio organismo ou provenientes de transfusões de sangue, como mostra a **Figura 20.5**. O **indireto** (pedido geralmente para transfusões e avalia o soro sanguíneo, identificando os anticorpos presentes). Muitos medicamentos levam ao desenvolvimento de um Teste de Coombs direto (TCD) positivo, conforme quatro mecanismos:

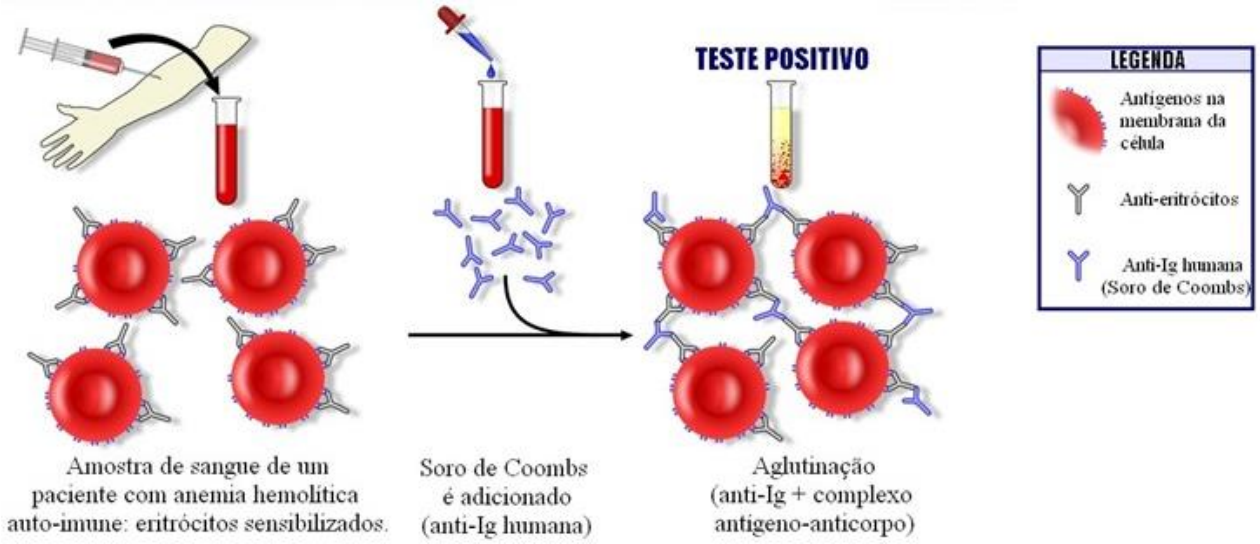
Indução de autoimunidade: o uso de α-metildopa ou procainamida induz a produção de autoanticorpos reagindo com os antígenos eritrocitários normlmente associados ao grupo sanguíneo Rh. A droga ao ser ingerida interfere em linfócitos T supressores fazendo com que os linfócitos B formem autoanticorpos eritrocitários (FERREIRA, 2010);

Adsorção na imunológica de proteínas: a cefalotina pode ligar-se a superfície da hemácia através de um mecanismo do grupo β-lactamato que se encontra livre para atrair as proteínas plasmáticas como a albumina, IgA, IgG, IgM, entre outras que são adsorvidas à superfície das hemácias (FERREIRA, 2010);

Adsorção de imunecomplexos: os anticorpos reagem com os fármacos (quinidina, fenacetina, cefalosporinas de terceira geração) formando imunecomplexos que serão absorvidos por receptores específicos nas hemácias, podendo ativar o sistema de complemento e desencadear uma hemólise intravascular (FERREIRA, 2010);

Adsorção da droga: aproximamente 3% dos pacientes que recebem doses muito altas de penicilina endovenosas desenvolvem o TCD positivo, porém menos de 5% destes pacientes apresentam anemia hemolítica. O medicamento, ao se ligar às proteínas da membrana eritocitária, formando anticorpos dirigidos contra a penicilina que está ligada às hemácias, porém não há ativação do complemento (FERREIRA, 2010).

Figura 20.5. Teste direto da antiglobulina (Coombs direto)



Legenda: Coleta e realização de teste de Coombs direto (imagens obtidas no mês de setembro). Fonte: Adaptado de Câmara, 2018.

CONCLUSÃO

O uso exacerbado e sem restrições de medicamentos e até mesmo a automedicação, propicia uma maior susceptibilidade dos pacientes a reações adversas, podendo aumentar o tempo de internação e o uso de outras classes de medicamentos para tratamento de tais reações.

Um tipo de reação induzida por medicamento que aparece frequentemente no quadro clínico de pacientes são as alterações hematológicas, que são causadas pela interação entre o fármaco e as células hematopoiéticas que contém receptores específicos para o mesmo. Elas podem ser do tipo neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia ou leucopenia. Deve-se ressaltar também que várias classes de medicamentos, além da possibilidade de causarem alterações sanguíneas, podem interferir em exames laboratoriais e, consequentemente, no diagnóstico clínico.

Portanto, este estudo indica que as alterações hematológicas induzidas por medicamentos podem ser evitadas através de medidas como monitoração de medicamentos, consistindo em uma prática da farmacovigilância, que é um meio de se conseguir evitar problemas futuros, como também se ter certeza da ocorrência, já que muitas vezes as alterações hematológicas associadas ao uso de medicamentos acontecem, porém não são identificadas e/ou notificadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALIOUCHE, Hidaya. Como a camomila pode prevenir a neutropenia em pacientes pediátricos com leucemia, 2020. Disponível em: <https://www.news-medical.net/life-sciences/How-Camomile-Could-Prevent-Neutropenia-in-Pediatric-Leukemia-Patients-(Spanish).aspx>. Acesso em 07 set. 2021

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. [s.d.]. Disponível em: < http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia>. Acesso em: 16 nov. 2010.

BISSON, M.P. Farmacovigilância. In: BISSON, M.P. Farmácia clínica e atenção farmacêutica. São Paulo: Manole, 2007. v. 2, p. 71-75.

BMJ. Púrpura trombocitopênica trombótica, 2019. Disponível em:< https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/715>. Acesso em 07 set. 2021

BORTOLETTO, M.E. & BOCHNER, R. Impacto dos medicamentos nas intoxicações humanas no Brasil. Cad. Saúde Pública, v. 15, p. 859-869, 1999.

BRAUNSTEIN, E. Visão geral da anemia hemolítica (2020). Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lise/vis%C3%A3o-geral-da-anemia-hemol%C3%ADtica>. Acesso em 22 ago. 2021

CAMARGO, F.A.R. & SILVA, J.O. Influências do padrão de consumo de antiinflamatórios não esteroidais nas alterações hematológicas. V. 4, p. 24-37, 2010.

FERREIRA, A.L. Alterações Hematológicas induzidas por medicamentos. V.1, p. 9-36, 2010.

JUNQUEIRA, L. C. & CARNEIRO, J.. Histologia básica (12ª edição). Rio de Janeiro: Guanabara. 2013

KERR, G.W. *et. al*. Tricyclic antidepressant overdose: a review. Emerg Med, v. 18, p. 236-241, 2001.

LANVANGUARDIA. O que é agranulocitose? Sintomas, causas e como tratar essa enfermidade, 2019. Disponível em: https://www.google.com.br/amp/s/www.lavanguardia.com/vida/salud/enfermedades-sangre/20190414/461641314222/neutrofilos-eosinofilos-basofilos-agranulocitosis-neutropenia-granulocitopenia-sangre-infecciones.html%3ffacet=amp>. Acesso em 07 set. 2021

LEE, YH; LEE HB, KIM JY, LIM YJ, SHIN SA, HAN TH. Antibiotic-induced severe neutropenia with multidrug dependent antineutrophil antibodies developed in a child with Streptococcus pneumoniae infection. J. Korean Med. Sci, 2009. 24: 975-978.

PEREIRA, J,G., Reações adversas a medicamentos. MedicinaNet, 2015. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/biblioteca/2545/reacoes_adversas_a_medicamentos.htm#politicaprivacidade>. Acesso em 07 set. 2021

PEREZ, I.T. Discrasias sanguíneas inducidas por fármacos. Universidade Privada Antonio Guillermo Urrello, 2014.

LUCCHETTI G, GRANERO AL, ALMEIDA LGC, BATTISTELLA VM. Pancitopenia associada ao uso de dipirona: relato de caso. Rev. Bras. Clin. Med., 2010 8: 72-76.

SAÚDE, Guia médico. Leucopenia, sintomas, causas, tratamentos, o que é? Disponível em: <www.guiamedicobrasileiro.com>. Acesso em 07 set. 2021

SEELEY, R. R., STEPHENS, T. D. & TATE, P.. Anatomia e Fisiologia (6ª edição). Barcelona: Lusociência. 2007

SILVEIRA, P. A. A. Hematopoese: alguns aspectos. Revista Brasileira de Nefrologia, 22:5-6. 2000.

SMELTZER, S.; *et. al.*: Tratado de enfermagem médico cirúrgica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 703p.

SOUZA, AB, *et. al*. Fatores contribuintes para a adesão à doação de sangue e medula óssea. Cadernos de cultura e ciência, 2008.

STÜBNER S, GROHMANN R, ENGEL R, BANDELOW B, LUDWIG WD, WAGNER G, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B, MÖLLER HJ, HIPPIUS H, RÜTHER E. Blood discrasias induced by psychotropic drugs.Pharmacopsychiatry., 37(1): S70-S78, 2004

	Capítulo
Abuso	8
Ácidos Graxos Ômega-3	16
álcoois tóxicos	10
Alimento Funcional	19
Alterações hematológicas	20
Aminoglicosídeos	12
Análise capilar	2
Anemia Ferropriva	6
Anfetaminas	8
Antibióticos	12
Antidepressivos	3
Antidepressivos Tricíclicos	3
Benefícios	8
Concerta	11
Dependência químicas	14
Desordens Sanguíneas	20
Diagnóstico	9
Diagnóstico diferencial	4
Dieta Hiperlipídica	16
Disbiose	5
Disfunção Vascular	16
Dislipidemias	16
Doença	2
Doença Renal	17
Drogas	2, 14
Fezes	7
Helicobacter pylori	6
Hemoglobina	6
Histologia	17
Infecção Hospital	1
Infecções por Clostridium	5
Ingestão proteínas	17
Intoxicação	3
Intoxicação	10, 15
Kit Diagnóstico	7
Leucemia Linfoide	4
Metabolismo	15
Metabolismo	19
Mortalidade	18
Neurologia	9

Odontologia 13
Ototoxicidade 12
Overdose 11, 14
Paracetamol 15
Peroxidação lipídica 19
Plantas Medicinais 18
Reações adversas a medicamentos 20
Respiração artificial 1
Ritalina 11
Síndromes neurotóxicas 9
Técnicas de Laboratório Clínico 7, 14
Técnicas e procedimentos diagnósticos 13
Testes diagnósticos de rotina 13
Toxicidade 18
Toxicologia 10
Transplante de microbiota fecal 5
Ventilador mecânico 1