



Revista Brasileira de Ciências Biomédicas

ISSN: 2675-3499 - V1 N1 - Abril 2020 - Revista eletrônica

A Revista Brasileira de Ciências Biomédicas (RBCBM) em seu primeiro número, exemplar, traz artigos importantes originados de TCC, apontando para a importância do início científico na formação acadêmica profissional, dando assim destaque à realização de um TCC com o máximo rigor científico exigido, e atendimento às normas e as condutas éticas de cada área da saúde.

EDITORIAL

Nesse momento de pandemia provocada pelo Coronavírus, nunca se falou tanto em pesquisa científica como forma de condução da sociedade.

Pesquisa científica é um conjunto de procedimentos sistemáticos, apoiado no raciocínio lógico e que usa métodos científicos para encontrar soluções para problemas pesquisados. É muito importante pois é responsável pela aquisição e produção de conhecimento.

Nesse editorial, citamos alguns tipos de pesquisa científica, como:

Trabalho Científico Original: Acontece quando os pesquisadores realizam a pesquisa com o objetivo de descobrir e trazer novos conhecimentos para a comunidade e para a sociedade. Traz resultados inovadores que contribuem para o progresso da ciência como um todo.

Resumo de Assuntos: Acontece quando o pesquisador não pretende trazer nada inovador, o objetivo desse tipo de pesquisa é apenas a aprendizagem. Trabalhos já publicados de outros pesquisadores são analisados, avaliados e tem seus resultados reunidos.

Pesquisa Bibliográfica: Pesquisa realizada de forma indireta, é feita utilizando fontes secundárias de informação, ou seja, livros, artigos, revistas e artigos científicos.

Pesquisa Documental: Também é considerada uma forma indireta de pesquisa que utiliza fontes primárias. Esse tipo de pesquisa utiliza como material fonte de informação, testamentos, leis, gravações, registros de nascimento e até fotografias.

Pesquisa de Campo: Considerado como sendo um tipo de pesquisa de forma direta, utiliza dados coletados no local (campo) onde um determinado fenômeno aconteceu, e ocorre em situação natural, espontaneamente.

Pesquisa de Laboratório: Pesquisa feita de forma direta, utiliza dados coletados no laboratório. Nesse tipo de pesquisa o investigador tenta produzir ou reproduzir determinado fenômeno em condições controladas. O pesquisador utiliza instrumentos específicos em um ambiente completamente controlado.

Pesquisa Quantitativa: Utilizando quando a pesquisa está interessada na quantificação, análise e interpretação de dados coletados a partir do estudo de algum fenômeno estudado. Nesse tipo de pesquisa os resultados são analisados utilizando estatística descritiva por meio de porcentagens, médias, mediana, moda, coeficiente de correlação, desvio padrão, análise de regressão, entre outros.

Pesquisa Qualitativa: Utilizada quando não tem ou não emprega estatística para analisar os dados. A pesquisa qualitativa é utilizada quando os números e estatísticas não

conseguem representar, como por exemplo: comportamentos, opiniões, atitude de indivíduos e grupos, etc.

Pesquisa Exploratória: Pesquisa realizada para aprimorar ideias, buscar informação sobre determinado fenômeno ou assunto, ou até mesmo descobrir algum problema de pesquisa. É comum utilizar esse tipo de pesquisa quando o pesquisador ainda não tem maturidade suficiente em um tópico de pesquisa e adquire a partir dos resultados desse tipo de pesquisa. Além de amadurecer a respeito daquele tópico, esse tipo de pesquisa serve também para definir e delimitar temas, hipóteses, objetivos geral e específico. É considerada como um estudo inicial para a realização de um outro estudo.

Pesquisa Descritiva: A pesquisa descritiva é uma maneira de descrever fenômenos ou estabelecer relações entre variáveis. O pesquisador vai observar, registrar, analisar e interpretar o fenômeno estudado, por meio de técnicas de coleta de dados como questionários e observações. Nesse tipo de pesquisa estudamos a relação entre variáveis de um fenômeno sem qualquer tipo de manipulação. Esse estudo constata e avalia essa relação entre variáveis que se manifestam espontaneamente. A pesquisa descritiva é muito solicitada por partidos políticos, organizações e empresas comerciais.

Pesquisa Explicativa: É considerada uma das mais complexas, pois busca o conhecimento mais profundo sobre um fenômeno e fundamenta seus resultados no conhecimento científico. O principal objetivo é entender o que faz com que determinado fenômeno aconteça e procura explicar as razões e causas dessa ocorrência. O método experimental é bastante utilizado para fazer a pesquisa explicativa, o pesquisador manipula variáveis e verifica o impacto dessa manipulação nos resultados.

Todos as pesquisas científicas citadas acima podem fazer parte de um trabalho de conclusão de curso (TCC). A Revista Brasileira de Ciências Biomédicas (RBCBM) em seu primeiro número, exemplar, traz artigos importantes originados de TCC, apontando para a importância do início científico na formação acadêmica profissional, dando assim destaque à realização de um TCC com o máximo rigor científico exigido, e atendimento às normas e as condutas éticas de cada área da saúde.



Prof. Dr. Carlos Jorge Rocha Oliveira
Biólogo – CRBio 19428/01D
Editor Chefe

EDITORIAL

In this moment of pandemic caused by the Coronavirus, there has never been so much talk about scientific research as a way of conducting society. Scientific research is a set of systematic procedures, supported by logical reasoning and that uses scientific methods to find solutions to researched problems. It is very important because it is responsible for the acquisition and production of knowledge. In this editorial, we mention some types of scientific research, such as:

Original Scientific Work: It happens when researchers carry out research in order to discover and bring new knowledge to the community and to society. It brings innovative results that contribute to the progress of science as a whole.

Subject Summary: It happens when the researcher does not intend to bring anything innovative, the objective of this type of research is only learning. Papers already published by other researchers are analyzed, evaluated and their results are gathered.

Bibliographic Research: Research carried out indirectly, is done using secondary sources of information, that is, books, articles, magazines and scientific articles.

Documentary Research: It is also considered an indirect form of research that uses primary sources. This type of research uses as source material of information, wills, laws, recordings, birth records and even photographs.

Field Research: Considered to be a type of research in a direct way, it uses data collected in the place (field) where a certain phenomenon happened, and occurs in a natural situation, spontaneously.

Laboratory Research: Research done directly, uses data collected in the laboratory. In this type of research, the researcher tries to produce or reproduce a certain phenomenon under controlled conditions. The researcher uses specific instruments in a completely controlled environment.

Quantitative Research: Using when the research is interested in the quantification, analysis and interpretation of data collected from the study of any phenomenon studied. In this type of research, the results are analyzed using descriptive statistics by means of percentages, means, median, mode, correlation coefficient, standard deviation, regression analysis, among others.

Qualitative Research: Used when you do not have or do not use statistics to analyze the data. Qualitative research is used when numbers and statistics are unable to represent, such as: behaviors, opinions, attitude of individuals and groups, etc.

Exploratory research: Research carried out to improve ideas, seek information about a particular phenomenon or subject, or even discover a research problem. It is common to use this type of research when the researcher is not yet mature enough in a research topic and I acquired it from the results of this type of research. In addition to maturing on that topic, this type of research also serves to define and delimit themes, hypotheses, general and specific objectives. It is considered as an initial study to carry out another study.

Descriptive Research: Descriptive research is a way of describing phenomena or establishing relationships between variables. The researcher will observe, record, analyze and interpret the phenomenon studied, using data collection techniques such as questionnaires and observations. In this type of research, we studied the relationship between variables of a phenomenon without any type of manipulation. This study finds and evaluates this relationship between variables that manifest spontaneously. Descriptive research is highly requested by political parties, organizations and commercial companies.

Explanatory Research: It is considered one of the most complex, as it seeks the deepest knowledge about a phenomenon and bases its results on scientific knowledge. The main objective is to understand what causes a certain phenomenon to happen and seeks to explain the reasons and causes of this occurrence. The experimental method is widely used to do explanatory research, the researcher manipulates variables and checks the impact of this manipulation on the results.

All the scientific research mentioned above can be part of a course conclusion work (TCC). The Brazilian Journal of Biomedical Sciences (RBCBM) in its first, exemplary number, brings important articles originating from CBT, pointing to the importance of scientific initiation in professional academic training, thus highlighting the realization of a CBT with the maximum scientific rigor required, and compliance with the standards and ethical conduct of each area of health.



Prof. Dr. Carlos Jorge Rocha Oliveira
Biólogo – CRBio 19428/01D
Editor Chefe



A **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas** (RBCBM) é um periódico interdisciplinar de graduação e pós graduação publicado pelo Health Sciences. É Eletrônica e destinada a publicação de artigos científicos e trabalhos acadêmicos.

EQUIPE EDITORIAL

Editor Chefe

Prof. Dr. Carlos Jorge Rocha Oliveira - Doutorado em Biologia Molecular pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). E-mail: profcj52@gmail.com - ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2577-8751>.

Editor Associado

Especialista William Villela de Carvalho - Graduado em Biomedicina e Especialista em Gestão Hospitalar. E-mail: william@biomedico.com.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0733-791X>.

Corpo Editorial

Prof. Dr. Carlos Rocha Oliveira - Doutorado em Biologia Molecular pela USP. Pós-doutorado pelo Instituto de Farmacologia e Biologia Molecular da Universidade Federal de São Paulo, Unifesp. E-mail: carlos.oliveira@laureate.com.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8634-2850>.

Prof. Dr. Silvio Luís Pereira de Souza - Doutorado em Epidemiologia Experimental e Aplicada as Zoonoses pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. E-mail: slpsouzas@gmail.com.

Prof^ª. Dra. Thaís Rossini de Oliveira - Doutorado em Biologia Buco-dental área de Microbiologia e Imunologia pela Universidade Estadual de Campinas. E-mail: oliveira.thaisrc@gmail.com - <http://orcid.org/0000-0001-5675-6067>.

Prof^ª. Ms. Vanessa Yuri Suzuki - Prof^ª. Coorientadora do Curso de Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Gestão aplicadas à Regeneração Tecidual da Universidade Federal de São Paulo, Unifesp. E-mail: contato@vanessasuzuki.com.br - E-mail: contato@vanessasuzuki.com.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9390-058X>.

Revisores Ad hoc

Prof. Dr. Anderson Fernandes de Carvalho - Doutorado em Ciências, área de concentração Imunologia pela Universidade de São Paulo (USP) - E-mail: afcarvalho1970@gmail.com - ORCID:

Periodicidade

Quadrimestral

Autor Corporativo

HEALTH SCIENCES REVISTAS CIENTÍFICAS

CNPJ: 34.903.444/0001-59

SUMÁRIO

EDITORIAL

Prof. Dr. Carlos Jorge Rocha Oliveira

ARTIGOS ORIGINAIS

ATENÇÃO AS AÇÕES COMUNITÁRIAS NA FORMAÇÃO DE BIOMÉDICOS	Página 1
AVALIAÇÃO DO EFEITO PREBIÓTICO DE HIDROLATOS SOBRE STAPHYLOCOCCUS SPP. PRESENTE NA MICROBIOTA CUTÂNEA	Página 7
DRUG-RELATED PROBLEMS: AN OBSERVATIONAL STUDY AT AN INTEGRATED HEALTH CENTER	Página 12

ARTIGOS DE REVISÃO

PERFIL DE CONTAMINAÇÃO DAS ÁGUAS E PEIXES POR METAIS PESADOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS PARA A SAÚDE HUMANA	Página 16
TRATAMENTOS ALTERNATIVOS AO USO DE CORTICOIDE NA DERMATITE ATÓPICA	Página 24
A IMPORTÂNCIA DOS PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA INTOLERÂNCIA À LACTOSE	Página 35
MARCADORES MOLECULARES TUMORAIS	Página 43

ARTIGO ORIGINAL

ATENÇÃO AS AÇÕES COMUNITÁRIAS NA FORMAÇÃO DE BIOMÉDICOS

AUTORES: YASMIN SALVADOR MARTINS¹; PALOMA LUIZA DUARTE DA SILVA¹; FERNANDO DE ARAUJO CRISTOVAM¹; WILIAM VILLELA DE CARVALHO^{1,A}; ANDERSON FERNANDES DE CARVALHO²

¹Discentes do Curso de Biomedicina da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo Brasil.

²Docente do Curso de Biomedicina da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo Brasil.

RESUMO

Os tradicionais conceitos metodológicos na formação de biomédicos e outros profissionais de saúde são obsoletos na atual conjectura social. A linearidade das atividades técnicas são insuficientes e impedem a indissociabilidade entre a teoria e a prática no âmbito social e laboral, elaborando um paradigma mecanicista que se sobrepõe aos aspectos sociais de saúde. O ensino diferencial em saúde pública permite desenvolver uma nova perspectiva de saúde e doença, à medida que se entende que esse processo é coletivo e consequência de aspectos biológicos resultantes de uma agressão externa de um meio social insalubre. A atual pesquisa de campo visa demonstrar a importância de se atuar ativamente em ações comunitárias em prol do desenvolvimento da atenção à saúde pública com atividades técnicas para diagnóstico laboratorial, através da análise coproparasitológica estatística e aplicação de medidas orientativas de saúde e higiene em público alvo de mesmo perfil socioeconômico, a partir de práticas educacionais que vinculem ações de promoção de saúde e prevenção de doenças decorrentes de intervenções periódicas definidas que atuem de formas estruturalmente distintas, otimizando as estratégias utilizadas em prol de um mesmo fim. Por meio de metodologia ativa autodidática, foram elaboradas estratégias de ações de prevenção a enteroparasitoses infantis para a prática avaliativa de coleta de materiais biológicos, analisados em laboratório pelos educandos através das técnicas de Hoffman, Pons & Janner e Ritchie, concomitantemente a criação de atividades lúdicas para a promoção de saúde, evidenciando os hábitos de bem-estar com aplicação supervisionada periódica, considerando-se a prática observacional das atividades, para posterior correlação de eficiência e eficácia dos métodos utilizados. As ações preventivas foram evidenciadas a partir dos dados obtidos, nos quais 34,6% das amostras foram positivas, sendo 12,5% infecções por helmintos e 87,5% por protozoários, estando em conformidade com a literatura científica, enquanto a percepção resultante da promoção à saúde permitiu inferir que o desenvolvimento de práticas de cunho profilático exercem mudanças nos hábitos quando há comunicação clara e didática, devidamente exposta e compreendida, impactando, assim, na rotina da população da região, contribuindo à construção de atividades colaborativas que antecedem a formação de indivíduos comportamental e analiticamente preparados para o dinamismo encontrado na saúde pública.

Palavras-chave: Saúde pública. Educação em saúde. Intervenção. Promoção de saúde. Prevenção de doenças.

^AAutor correspondente

William Villela de Carvalho - E-mail: william@biomedico.com.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0733-791X>

DOI: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v1i1.4>. Artigo recebido em: 31 de janeiro de 2020; aceito em 15 de fevereiro de 2020; publicado em 30 de abril de 2020 na Revista Brasileira de Ciências Biomédicas, abril 2020, disponível online em www.rbcm.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

ABSTRACT

Traditional methodological concepts in the training of biomedical and other health professionals are obsolete in the current social conjecture. The linearity of technical activities is insufficient and prevents the inseparability between theory and practice in the social and work spheres, creating a mechanistic paradigm that overlaps the social aspects of health. Differential teaching in public health allows the development of a new perspective on health and disease, as it is understood that this process is collective and a consequence of biological aspects resulting from an external aggression by an unhealthy social environment. The current field research aims to demonstrate the importance of actively acting in community actions in favor of the development of public health care with technical activities for laboratory diagnosis, through statistical coproparasitological analysis and application of health and hygiene guidance measures to target audiences. same socioeconomic profile, based on educational practices that link health promotion and disease prevention actions resulting from defined periodic interventions that act in structurally different ways, optimizing the strategies used for the same purpose. Using a self-taught active methodology, strategies for preventing childhood enteroparasitosis were developed for the evaluation of biological material collection, analyzed in the laboratory by students through the techniques of Hoffman, Pons & Janner and Ritchie, concurrently with the creation of recreational activities. for health promotion, showing well-being habits with periodic supervised application, considering the observational practice of activities, for later correlation of efficiency and effectiveness of the methods used. Preventive actions were evidenced from the data obtained, in which 34.6% of the samples were positive, being 12.5% infections by helminths and 87.5% by protozoa, being in accordance with the scientific literature, while the resulting perception health promotion allowed us to infer that the development of prophylactic practices exerts changes in habits when there is clear and didactic communication, properly exposed and understood, thus impacting the routine of the region's population, contributing to the construction of collaborative activities that precede the formation of behaviorally and analytically prepared individuals for the dynamism found in public health.

Keywords: Public health. Health education. Intervention. Health promotion. Prevention of diseases.

INTRODUÇÃO

O atual projeto de pesquisa surgiu da conformidade e integração das disciplinas de Saúde Pública e Práticas em Biomedicina IV do curso de graduação de Biomedicina da Universidade Anhembi Morumbi, através da análise reflexiva e ações propostas de interação de promoção e prevenção em saúde em âmbito comunitário por utilização da metodologia ativa como forma de aprendizagem. A fim de desmistificar a linearidade dos métodos tradicionais de ensino, os quais tornam-se obsoletos frente à atual conjectura social, inferiu-se assim, a real necessidade de promover a indissociabilidade entre a teoria e a prática no âmbito das competências biomédicas e social (Souza, Iglesias, Filho, 2014).

Com notoriedade alcançada em 1986 na Primeira Conferência Internacional sobre Promoção da Saúde realizada em Ottawa, um novo conceito de promoção e prevenção foi elaborado, evidenciando a importância de fornecer meios pelos quais as comunidades sejam capazes de melhorar sua saúde e mantê-la consequentemente (Souza, Colomé, Costa et. al., 2005). Desta forma o ensino

diferencial em saúde pública permite desenvolver uma nova perspectiva de saúde e doença, à medida que se entende que esse processo é coletivo e consequência de aspectos biológicos resultantes de uma agressão externa de um meio social insalubre.

Com base nas informações supracitadas e a partir de uma averiguação comprobatória vivenciada, o projeto de pesquisa permitiu uma atuação ativa dos alunos à medida que eram incumbidos, na matéria de Práticas em Biomedicina IV, a vivenciar fases próprias da realidade do analista clínico ao desenvolver uma campanha de qualidade de vida para uma comunidade de crianças, realizando concomitantemente uma análise parasitológica compondo um conjunto de ações práticas, habilidades técnicas, bem como o desenvolvimento sócio afetivo interligado ao cognitivo, culminando na aplicação singular de conhecimentos na área de atuação biomédica que provem de um processo de formação com um objetivo comum, evidenciando, enfim, a importância da implantação desse método de ensino-aprendizagem voltado a promoção e prevenção em saúde, no percurso de formação dos profissionais biomédicos (Mitre; Batista; Mendonça; *Et al.*, 2008).

Desta maneira, o atual projeto visa apresentar métodos de ensino em saúde para a formação complementar cognitiva, afetiva e psicomotora de profissionais biomédicos por meio da atuação ativa em ações comunitárias em prol do desenvolvimento da atenção à saúde pública com atividades técnicas para diagnóstico laboratorial, através da análise coproparasitológica e aplicação de medidas orientativas de saúde e higiene em público alvo de mesmo perfil socioeconômico, a partir de práticas educacionais que vinculem ações de promoção de saúde e prevenção de doenças decorrentes de intervenções periódicas definidas que atuem de formas estruturalmente distintas, otimizando as estratégias utilizadas em prol de um mesmo fim.

MÉTODOLOGIA

O projeto trata-se de um relato de experiência de ações de promoção e prevenção em saúde para enteroparasitoses em crianças, evidenciando resultados qualitativos e observacionais concomitante a uma análise quantitativa de casos de enteroparasitoses diagnosticados laboratorialmente. A ação ocorreu no ensino da rede pública na Escola Guerino Raso do bairro do Belém – São Paulo – SP com os devidos documentos comprobatórios e termo de livre esclarecimento.

A estruturação teórica, bem como, a realização prática da pesquisa de campo, transcorreu por meio da utilização e fundamentação de metodologia ativa correlacionada com pesquisa autodidática com base de dados de cunho científico, para oportunizar um processo educacional diferenciado abrangendo práticas que objetivam promoção, prevenção e intervenção em enteroparasitoses, através de ações educativas, sendo essas medidas profiláticas que são comprovadamente efetivas quando bem aplicadas e desenvolvidas (Rosa, Silva, Fernandes *Et al.*, 2009). Incumbiu-se, também, aos discentes a responsabilidade da estruturação e determinação do tema a ser abordado, local, cronograma pressuposto, métodos e materiais para análise laboratorial, medidas de intervenção em saúde, discussão e receptividade para com o público alvo, otimização das estratégias, verificação dos resultados, percepção da experiência vivenciada e encerramento da campanha.

Através da contextualização da pesquisa de campo e desenvolvimento a campanha, foram elaboradas estratégias de ações de prevenção a enteroparasitoses infantis para a prática avaliativa de coleta de materiais biológicos, analisados em laboratório pelos educandos através das técnicas de Hoffman, Pons & Janner e Ritchie, concomitantemente a criação de atividades lúdicas para a

promoção de saúde, evidenciando os hábitos de bem-estar com aplicação supervisionada periódica, considerando-se a prática observacional das atividades, para posterior correlação de eficiência e eficácia dos métodos utilizados, baseando-se na evidência de que novas metodologias educativas de ensino são coadjuvantes no processo de ensino aprendizagem permitindo uma maior interação entre o orientador e o aprendiz (Alves, 2013).

Em continuidade ao ciclo de aprendizagem e a realização da campanha, agora com o objetivo de visar estratégias e formas pelas quais conduzir o meio de intervenção em questão, encaminhou-se de forma a definir e estruturar conforme a realidade encontrada e constatada a metodologia a ser utilizada com o público alvo, a partir da teorização de necessidades e possibilidades atuais e próprias do local. Assim houve a execução de palestras orientativas voltadas tanto para as crianças, quanto aos seus responsáveis, abordando práticas de higiene e saúde, a fim de ensinar as principais maneiras de prevenir as enteroparasitoses e a prática correta de colheita biológica, teatros com temática de prevenção, jogos lúdicos, dinâmicas em grupos e questionamentos acerca do tema abordado, estando em conformidade com relatos de caso da literatura do ano de 2009 (Barbosa, Sampaio e Melo *Et al.*).

Além disso, a realização de atividades lúdicas e aulas expositivas acerca da temática permitiram uma maior interação entre os desenvolvedores da campanha e o público alvo, possibilitando dessa forma, avaliar de maneira observacional o aprendizado resultante dos métodos de intervenção realizados.

No contexto laboratorial, optou-se por fragmentar a prática laboral do percurso metodológico a fim de melhor organizar os conhecimentos obtidos e minimizar a probabilidade da ocorrência de erros durante a totalidade do período de análise, na perspectiva de um analista clínico. Assim, esse fracionamento configurado por meio de ordem cronológica organizada em ciclos compreendeu preliminarmente, na realização da triagem, na qual se preconizou a identificação e documentação de amostras reduzindo possíveis interferentes, prática de análises clínicas auto didática fundamentada através da literatura clínica, sem um resultado previamente estabelecido como encontrado na metodologia tradicional de ensino e elaboração e entrega de laudos laboratoriais em conformidade com a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC, nº. 302, de 13 de outubro de 2005 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e com a Universidade Anhembi Morumbi.

Além disso, logo ao ser exposto uma problemática em saúde pública pelo educador, na qual os educandos seriam

responsáveis pela organização, realização e desenvolvimento de estratégias ao longo do período, houve a mensuração do que a realização desta prática acarretaria para a formação curricular dos futuros profissionais biomédicos, assim viu-se que permitiria a formação de competências relacionadas com a atenção primária à saúde, com relevante ressalva ao cenário atual de saúde pública no Brasil.

Portanto, objetivou-se que ao final deste percurso ocorresse a denotação da relevante atuação em ações comunitárias de promoção e prevenção em saúde no perfil acadêmico de formação dos futuros profissionais biomédicos em complementação com o método de ensino tradicional, vertical e diferencial, a partir da experiência realizada durante a confecção deste projeto, o qual apresentava-se regularmente cadastrado na plataforma Brasil pelo orientador responsável pelo desenvolvimento do mesmo.

RESULTADO

Através da análise observacional da realidade vivenciada pode-se constatar que o público alvo adequa-se a um quadro de carência, com baixas condições socioeconômicas e uma gama de pluralidade de hábitos culturais, estando em conformidade com os fatores de risco que são precursores de doenças de âmbito social (Barbosa, Sampaio, Melo, 2009)

Foi elaborada uma série de ações segregadas de acordo com os objetivos previamente propostos sendo esses: explicação e definição de enteroparasitoses e seus principais métodos preventivos, higiene corporal, higiene das mãos e dos alimentos, além da pediculose, sendo esse último um pedido dos responsáveis da Escola em questão. A partir das aulas expositivas dialogadas, das atividades lúdicas e das avaliações realizadas com os alunos, foi possível verificar um resultado semelhante ao de Nascimento et. al. em 2013, evidenciando que as atividades lúdicas despertam nos alunos uma maior motivação, deixando a aula mais dinâmica e agradável resultando em uma melhor compreensão sobre a temática e maior eficácia do processo de ensino e aprendizagem.

Além disso, foi possível constatar a veracidade das categorias do domínio cognitivo proposto por Bloom, Englehart, Furst, Hill e Krathwohl, revisada e atualizada por Anderson, Krathwohl e Airasian, no ano de 2001, através da vivência e dos resultados obtidos durante a realização e conclusão das atividades propostas, nas quais observou-se uma sequência sucessiva de acontecimentos: lembrar; entender; aplicar; analisar; sintetizar; e criar, mostrando a aplicabilidade do método de aprendizagem.

Somado a esses fatos, a compreensão por parte dos

alunos sobre as medidas educativas aplicadas sobre transmissão e prevenção de enteroparasitoses pode ser constatada por meio da observação da participação dos mesmo nas atividades realizadas, atuando ativamente em questionamentos e dinâmicas demonstrando domínio sobre a temática abordada e confirmando que a educação juntamente com a implantação de medidas de saneamento básico e programas assistenciais são fundamentais para a redução da prevalência de enteroparasitoses quando promove como resultado uma mudança comportamental (Rosa, Silva Fernandes, et. al., 2009)

Já em menção a colheita de material biológico e o diagnóstico laboratorial que foram obtidos através da análise por meio dos graduandos desenvolvedores da pesquisa, juntamente com o apoio do professor orientador e os técnicos de laboratório da Universidade Anhembimorumbi evidenciaram que 34,6% das amostras se mostraram positivas a presença parasitária sendo, desta, 83,4% infecções monoparasitárias, representadas por 93,4% de *Giardia lamblia* e 6,6%, *Hymenolepis nana*; 16,6% apresentaram poliparasitismo, sendo 66,6% *Giardia lamblia* com *Entamoeba coli* e 33,4% *Giardia lamblia* com *Enterobius vermiculares*. Os dados se mostraram semelhantes aos observados por Machado, Santos & Costa-Cruz em 2008 e a maior intensidade de parasitismo por *Giardia lamblia*, semelhante a Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade em 2009.

DISCUSSÃO

A considerar, primordialmente, os fatores relacionados a infecção parasitológica dos indivíduos estudados durante o período, condições ambientais e hábitos de higiene são as principais causas de sua disseminação. Unido a precariedade de informações referentes ao assunto, infere-se que a ocorrência parasitológica da região se dá conforme os riscos se fazem presentes no cotidiano dos mesmos, levando ainda em consideração o contato direto de indivíduos, especialmente, em ambientes fechados, como instituições de ensino, em que se partilham diversos objetos pessoais entre o público infantil (Barbosa, Sampaio, Melo, 2009).

A real importância das ações de saúde pública em âmbito profilático se mostra na forma da educação contínua, que se faz presente na convivência social e é disseminada pelos mesmos espontaneamente. A promoção de saúde se deu a partir da intervenção realizada no local em questão, por meio de palestras orientativas aos pais e atividades lúdicas ao público infantil, alertando-os quanto aos perigos possíveis enquanto eram apresentados métodos saudáveis a serem

inseridos no cotidiano. Concomitante a isso, a atenção a prevenção de doenças se deu conforme as amostras foram coletadas e analisadas clinicamente a fim de diagnosticar a possível presença de parasitoses.

Os dados coletados foram ponderados e posteriormente discutidos para estimação conceitual do que foi observado na fase de promoção e do que foi documentado analiticamente na fase em que ocorreu a prevenção. A reflexão que se obteve compactua com o que pregou Queiroz no ano de 2006, a partir do conceito de utilização do imaginário social, expresso a partir das atividades construídas e colocadas em prática com o público, unido a forma de ensino junto ao cuidado, atrelando vínculos de confiança na construção do conhecimento.

A união que se deu a partir do cuidado mediado pela saúde pública com a análise clínica da parasitologia resultou não somente na promoção de saúde de uma determinada região junto a prevenção de doenças possibilitadas por fatores ambientais e sociais, mas influenciou a construção de competências profissionais no âmbito de saúde em relação aos biomédicos em formação que direcionaram o bom andamento do projeto anteriormente descrito. A idealização deste projeto juntamente a sua implementação permitiu que a aferição de medidas de ação e adaptação de métodos e estratégias fosse vivenciado, conforme o esperado se fazia presente assim como fatores interferentes se mostravam possíveis no período estudado.

De acordo com o que foi observado por Cota, Maia, Magalhães, Marques *et. al.* em um estudo do ano de 2007, a educação é a principal fonte provedora de desenvolvimento social, contribuindo à instrução de profissionais para que estes possam suprir a demanda da população à medida que forma cidadãos conscientes e comprometidos com sua função, capazes de compreender e refletir sobre sua posição na sociedade. A realização de um projeto com atenção a monitoração de ocorrência parasitológica de uma região desenvolvido por estudantes de saúde permite a associação da atuação da cidadania e vocação assim que são implementadas as políticas públicas em prol da prevenção de doenças e promoção de saúde.

A variedade com que se mesclam inserções de metodologias em instituições de ensino que se utilizem de práticas autodidáticas permitem ao discente a liberdade junto a responsabilidade de lidar com a realidade em que o profissional se insere no mercado de trabalho, fazendo com que o mesmo possa perceber a complexidade da carreira e lidar com as adversidades impostas pelo ambiente (Souza, Iglezias, Filho, 2014). De alta importância, ainda, se encontra a supervisão realizada por parte da docência, que

deve garantir o bom aproveitamento deste processo, zelando pela segurança e conformidade do ato que contribuirá a produção de conhecimento. É importante a ressalva de que o método de avaliação utilizado na metodologia ativa baseada na realização de projetos deve estar centrado na atuação do aluno de acordo com o aprendizado adquirido, levando em consideração fatores que se refiram a grau de comprometimento, participação e aproveitamento.

Em síntese, a utilização do período letivo de formação de profissionais biomédicos pode se fazer aproveitável em cenários diversos e proporcionar ao discente a experiência da realidade de sua vocação enquanto preza pela atenção a saúde pública. Ações que visem a promoção de saúde com a realização de palestras orientativas e atividades educativas que esclareçam fatores essenciais a profilaxia e manutenção do bem-estar são práticas simples de grande efeito a população. Da mesma forma, o ato de diagnóstico clínico em visão a prevenção de doenças e atenção a medidas preventivas prepara o aluno ao ambiente profissional a que pretende inserir-se e desenvolve no mesmo a aptidão de responsabilizar-se pelo próprio processo ensino-aprendizagem enquanto atende a sociedade de acordo com a demanda local.

Em vista dos benefícios conhecidos, não há dúvidas de como a idealização de um projeto de intervenção pode ser realizado da maneira devida quando há a exposição clara de informações posteriormente inseridas no cotidiano do público, em prol de medidas de atenção à saúde pública concomitante a formação cidadã do profissional biomédico alinhado a atualidade, preparado para a realidade do mercado de trabalho de sua vocação, auto provedor de seu próprio conhecimento.

CONCLUSÃO

Conforme o conteúdo apresentado anteriormente, tem-se que a prática de ações em promoção e prevenção em saúde, tanto nas enteroparasitoses, como em outras patologias de âmbito social, seja uma medida educacional fundamentada, que forneça meios para que se alcance progressivamente êxito nas informações retratadas refletidas em uma possível minimização ou até erradicação de tais patologias, inferindo-se ainda a real necessidade da continuidade desse ciclo de métodos educacionais profiláticos a fim de se obter uma qualidade total e atingir os objetivos propostos em saúde pública e aqueles pregados na Constituição Federal, na qual afirma no artigo 196 que:

“A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que

visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.” (Constituição da República Federativa do Brasil de 1988, Art. 196)

Em suma, a prática em saúde pública possibilitou aos profissionais biomédicos, a edificação de competências que envolvem a capacidade de integrar fatores em promoção e prevenção de saúde e doenças, execução técnica de ensaios, interpretação, análise crítica dos resultados e gestão de serviços laboratoriais, orientados conforme a ética profissional vigente, a partir de conceitos bioéticos benevolentes, não maleficientes, com respeito a autonomia e justiça, agindo convenientemente para com a sociedade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, R. M. M.; **Estratégia lúdica na prevenção das parasitoses intestinais entre escolares de Campina Grande- SP**. [Monografia]. Campina Grande - PB; Universidade estadual da paraíba, curso de Ciências Biológicas, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - Departamento de Biologia; 2013.

BARBOSA, L. A.; SAMPAIO, A. L. A.; MELO, A. L. A.; *Et al.* (2009). **A educação em saúde como instrumento na prevenção de parasitoses**. Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde. Fortaleza, 22(4): 272-278.

BLOOM, B. S., Hastings, J. T., & MADAUS, G. F. (1971). **Handbook on formative and summative evaluation of student learning**. New York: McGraw-Hill.

BLOOM, B. S., & *Et al.*, (1956). **Taxonomy of Educational Objectives**. New York: David McKay.

BRASIL, **Constituição Federal de 1988, Seção II - Da Saúde - Art. 196**. Promulgada em 5 de outubro de 1988. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm> Acesso em: Ago. 2016.

COTTA, R. M. M.; Maia, T. M.; MAGALHÃES, K. A.; MARQUES, E. S.; *et al.* (2007). **Pobreza, injustiça e desigualdade social: repensando a formação de profissionais de saúde**. Revista Brasileira de Educação Médica, 31(3):278-286.

MACHADO, E. R., SANTOS, D. S., & COSTA-CRUZ, J. M. (2008). **Enteroparasites and commensals among children in four peripheral district of Uberlândia, State of Minas Gerais**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 581-585

MINISTÉRIO DA SAÚDE. RESOLUÇÃO RDC Nº 302, DE 13 DE OUTUBRO DE 2005. **Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos**. Disponível em: <<http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/>

index.php/legislacao/item/rdc-302-de-13-de-outubro-de-2005> Acesso em Ago. 2016.

MITRE, S. M.; BATISTA, R. S.; MENDONÇA, J. M. G.; *et al.* (2008). **Metodologias ativas de ensino-aprendizagem na formação profissional em saúde: debates atuais**. Revista Ciência & Saúde Coletiva, 13(Sup 2):2133-2144.

NASCIMENTO, A. M., JUNIOR, W. D., SANTOS, R. L., & DOLABELLA, S. S. (2013). **Parasitologia Lúdica: O jogo como agente facilitador na aprendizagem das parasitoses**. Scientia Plena.

QUEIROZ, M. V.; JORGE, M. S. (2006). **Estratégias de educação em saúde e a qualidade do cuidar e ensinar em pediatria: A interação, o vínculo e a confiança no discurso dos profissionais**. Interface - Comunicação, saúde, educação, 9(18):117-130.

ROSA, A. P. P.; SILVA, F. C. A.; FERNANDES, M. S. P.; *Et al.* (2009). **Prevalência de enteroparasitas em crianças de uma comunidade carente do município de Guaratinguetá/SP**. XIII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e IX Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba. Out. 15-16. Univap - Urbanova.

SBMFC, S. B. (2009). **Abordagem das parasitoses intestinais mais prevalentes na infância**. Projeto Diretrizes.

SOUZA, A. C.; COLOMÉ, I. C. S.; COSTA, L. E. D. *Et al.* (2005). **A educação em saúde com grupos na comunidade: uma estratégia facilitadora da promoção da saúde**. Revista Gaúcha de Enfermagem, Porto Alegre-RS; ago.; 26 (2): 147-53.

SOUZA, C. S.; IGLESIAS, A. G.; FILHO, A. P. (2014). **Estratégias inovadoras de ensino**. Revista de Medicina (Ribeirão Preto) 2014;47(3):284-92.

ARTIGO ORIGINAL

AVALIAÇÃO DO EFEITO PREBIÓTICO DE HIDROLATOS SOBRE STAPHYLOCOCCUS SP. PRESENTE NA MICROBIOTA CUTÂNEA

AUTORES: MARCO AURÉLIO DA SILVA¹; JULIANA DE OLIVEIRA SOARES¹;
LEONARDO MENDES BELLA^{1,2}; CARLOS ROCHA OLIVEIRA^{1,2,A}

¹Grupo de Fitocomplexos e Sinalização Celular, Escola de Ciências da Saúde, Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, Brasil.

²Instituto de Osmologia e Óleos Essenciais, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

As plantas ao sintetizar metabólitos secundários, também conhecidos como princípios ativos, que podem agir de forma diferente sobre outros seres vivos, despertam cada vez mais o interesse das indústrias farmacêutica e cosmética, uma vez que podem desenvolver formulações contendo prebióticos, substâncias que auxiliam no controle do microbioma cutâneo. Neste trabalho foram avaliados os efeitos prebióticos dos hidrolatos de alecrim, erva cidreira, lemongrass, lavanda e menta. A taxa de crescimento da cepa *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), foi significativamente menor (* $p < 0,05$), quando comparada a cepa de *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), após tratamento com os hidrolatos de alecrim, menta e erva cidreira. Em relação aos resultados do co-cultivo, foi observado qualitativamente, que a cepa de *S. aureus* não conseguiu atingir crescimento satisfatório na presença de *S. epidermidis* associado aos hidrolatos, uma vez que o ponto de “viragem” do ágar manitol não foi alcançado plenamente, sugerindo que estes subprodutos da extração de óleos essenciais pode apresentar efeito prebiótico.

Palavras-chave: Hidrolatos, prebiótico, microbiota, pele.

ABSTRACT

By synthesizing secondary metabolites, also known as active ingredients, which can act differently on other living beings, they are increasingly attracting the interest of the pharmaceutical and cosmetic industries, since they can develop formulations containing prebiotics, substances that help in the control of the cutaneous microbiome. In this work, the prebiotic effects of rosemary, lemongrass, lemongrass, lavender and mint hydrolates were evaluated. The growth rate of the *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) strain was significantly lower (* $p < 0.05$), when compared to the *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) strain, after treatment with rosemary, mint and herb hydrolates lemon balm. Regarding the results of co-cultivation, it was observed qualitatively that the strain of *S. aureus* failed to achieve satisfactory growth in the presence of *S. epidermidis* associated with hydrolates, since the “turning point” of mannitol agar was not reached fully, suggesting that these by-products from the extraction of essential oils may have a prebiotic effect.

Keywords: Hydrolates, prebiotic, microbiota, skin.

^AAutor correspondente

Carlos Rocha Oliveira - E-mail: carlos.oliveira@laureate.com.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8634-2850>

DOI: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v1i1.7>. Artigo recebido em: 31 de janeiro de 2020; aceito em 15 de fevereiro de 2020; publicado em 30 de abril de 2020 na Revista Brasileira de Ciências Biomédicas, abril 2020, disponível online em www.rbcm.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

INTRODUÇÃO

A diversidade de substâncias ativas encontradas em plantas com emprego terapêutico tem sido objeto de interesse das indústrias cosmética e farmacêutica (1).

Neste sentido, os óleos essenciais, que constituem a fração volátil de plantas aromáticas, destacam-se por apresentarem diversas funções necessárias à sobrevivência vegetal, além de demonstrarem importante ação antimicrobiana (2).

Os hidrolatos, também conhecidos como água floral ou Hidrossol, são subprodutos obtidos a partir do processo de destilação de óleos essenciais, contendo substâncias aromáticas, que são utilizadas pela indústria cosmética (3).

A microbiota da pele apresenta papel fundamental na manutenção e na proteção da pele. O contato diário com cosméticos e medicamentos, bem como com outros agentes químicos, físicos e microbiológicos, pode alterar o equilíbrio da microbiota cutânea, reduzindo a população de bactérias saudáveis, tornando necessário a sua recomposição (4,5).

Sendo assim, há aumento do interesse no desenvolvimento de cosméticos contendo prebióticos em sua formulação, uma vez que controlam o microbioma cutâneo ao atuarem contra os microrganismos indesejáveis ao mesmo tempo que contribui para manutenção da microbiota ao estimular o crescimento das bactérias saudáveis da pele (6).

Na cosmetologia, o termo prebiótico é usado em um contexto mais amplo, ou seja, como substâncias que podem ser exploradas por bactérias benéficas ou como substâncias produzidas por microrganismos (como mencionado acima, também são frequentemente chamados de ingredientes probióticos em relação aos cosméticos) (7, 8)

Dessa forma, o presente trabalho avaliou efeito prebiótico de diferentes hidrolatos em cepas de *Staphylococcus* spp.

MATERIAL E MÉTODOS

Reagentes, Químicos e Cepas

As amostras de hidrolatos de Menta, Lemon Grass, Lavanda, Erva Cidreira e Alecrim, foram gentilmente cedidos pela empresa WNF Ind. Com. LTDA. Foram utilizadas cepas de *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) cultivadas nos meios Manitol, *Brain Heart Infusion* (BHI), *Tryptone Soya Agar* (TSA) e Muller Hinton. Todos os reagentes e as cepas foram gentilmente cedidos pela Escola de Ciências da Saúde, da Universidade Anhembi Morumbi. Todos os experimentos foram realizados laboratório biomédico da mesma instituição.

Estudo da taxa de crescimento por espectrofotometria

Para distinguir a taxa de crescimento de duas linhagens, medimos o número de colônias para cada vez. 1×10^6 UFC/mL de *S. epidermidis* foi inoculado em PBS com 0,5% de cada hidrolato em condições estéreis e contado o número de colônias após 24h pelo teste de profundidade *pour plate* em ágar. Além disso, as bactérias foram inoculadas em 15 ml de caldo Muller Hinton (MHB, Sigma-Aldrich, Ottawa, Canada, EUA) e cultivadas durante a noite a 37°C. O crescimento celular foi determinado medindo a densidade óptica a 600 nm utilizando um espectrofotômetro.

Teste de sensibilidade dos microrganismos aos hidrolatos

Em tubos de ensaio contendo 3,5 mL de salina, as cepas dos microrganismos avaliados foram inoculadas e incubadas por 24 h, à 37°C, afim de promover o crescimento das bactérias. Após isso, foi preparado o inóculo bacteriano e vertido o ágar relativo à cepa ensaiada. Após a solidificação do ágar BHI, foram realizados orifícios utilizando cânulas de vidro (6 mm de diâmetro) devidamente esterilizadas, de modo que nestas cavidades foram depositados 10, 15 e 20 microlitros (μ L) de cada hidrolato.

Teste de crescimento microbiano – pour plate

As cepas de *S. aureus* e *S. epidermidis* foram inoculadas em dois tubos de ensaio contendo solução salina. Em seguida, foi transferido 0,1 mL dos tubos contendo as cepas para outro tubo com 9,9 mL realizando a diluição de (1:10) em seguida deste mesmo tubo foi transferido 0,9ml outro tubo com 9,9 mL (1:100) em seguida foi realizada uma nova diluição transferindo 0,1 mL do tubo anterior para outro tubo contendo 9,9 mL de solução salina (1:1000), após realizar as diluições foi realizado o plaqueamento das diluições retirando 1ml de cada diluição e misturado com 10 μ L de diferentes hidrolatos. Após isso, o volume foi transferido para placas de petri estéreis, em seguida colocou-se de 15 a 20 mL de ágar BHI fundindo em cada uma das placas realizando movimentos circulares (formato de 8) para dispersar o máximo possível as diluições. Por fim, as placas foram levadas para a estufa e mantida a 37°C por 24 horas para que fosse realizada a contagem de unidades formadoras de colônias (UFC/mL).

Avaliação da ação prebiótica dos hidrolatos por meio de co-cultivos em ágar manitol

Para verificarmos a eficácia prébiótica dos hidrolatos em contato com as cepas bacterianas em meio ágar manitol foram realizados alguns testes para verificar a possível inibição da cepa bacteriana de *S. aureus* em relação ao hidrolatos e as cepas de *S. epidermidis*. Para isso, foram inoculadas as cepas bacterianas juntas em um tubo de ensaio contendo o ágar manitol. Em seguida, com o auxílio de uma alça bacteriológica, foram inoculados os hidrolatos em tubos de ensaio contendo as duas cepas que, posteriormente, foram incubadas em estufa a 37°C por 24 horas.

Análise Estatística

Foi utilizado o teste *t* de Student para amostras em triplicata. Valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As plantas sintetizam muitos metabólitos secundários, também conhecidos como princípios ativos, que podem agir de forma diferente sobre outras espécies (9). O presente trabalho avaliou o possível efeito prebiótico de alguns hidrolatos, comparando a taxa de crescimento das cepas de *S. aureus* e *S. epidermidis*. Assim, foi verificado que a cepa de *S. aureus* tratada com os hidrolatos de alecrim, menta e erva cidreira apresentaram redução significativa ($p < 0,05$) nas UFC/mL, quando comparado à cepa de *S. epidermidis* (Figura 1).

O mesmo padrão de resultado foi observado na análise quantitativa do crescimento bacteriano, quando foram comparadas as taxas de crescimento das cepas na presença dos hidrolatos. Assim, corroborando os dados de UFC/mL apresentados na figura 1, foram observadas aumento significativo ($p < 0,05$) no percentual de crescimento da cepa de *S. epidermidis*, quando comparado à cepa de *S. aureus* após tratamento com os hidrolatos de alecrim, menta e erva-doce (Figura 2). Também foi possível observar que a cepa de *S. aureus* tratada com hidrolatos de lavanda e lemongrass, apresentou aumento na taxa de crescimento quando comparada à cepa de *S. aureus* não tratada.

Em seguida, foram realizados co-cultivos em ágar manitol para verificarmos a capacidade de inibição do crescimento de *S. aureus* por parte do *S. epidermidis*, na presença dos hidrolatos avaliados neste estudo.

Os ensaios de co-cultivo em ágar manitol com *S. aureus* e *S. epidermidis*, na presença de diferentes hidrolatos, mostraram que alguns hidrolatos como erva cidreira, alecrim, menta e gerânio, foram capazes de interferir na “viragem”

do indicador do meio manitol quando comparado ao tubo contendo apenas cepas testadas e meio manitol, sugerindo que esta ação seja consequência de maior crescimento da cepa *S. epidermidis* (na presença do hidrolatos), que foi capaz de criar um ambiente de competição e inibir o crescimento de *S. aureus*.

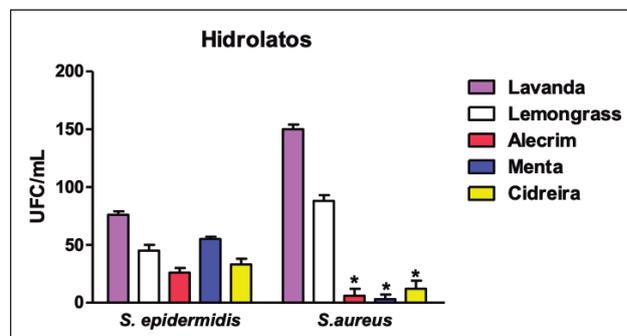


Figura 1: Número de UFC/mL após tratamento das cepas com diferentes hidrolatos. Período de incubação e contagem, 24 horas.

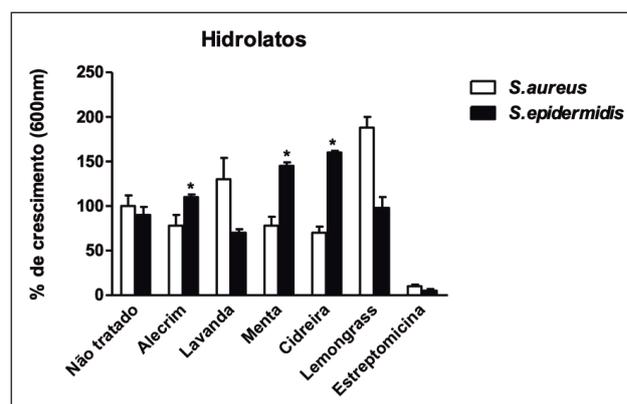


Figura 2: Porcentagem de crescimento das cepas avaliadas após tratamento com diferentes hidrolatos. Período de incubação e contagem, 24 horas.

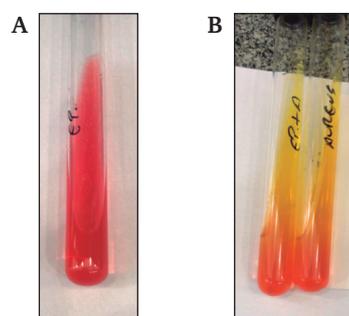


Figura 3: (A) Imagem contendo apenas *S. epidermidis*. (B) Imagem dos tubos contendo ágar manitol e co-cultivados com *S. aureus* e *S. epidermidis*.

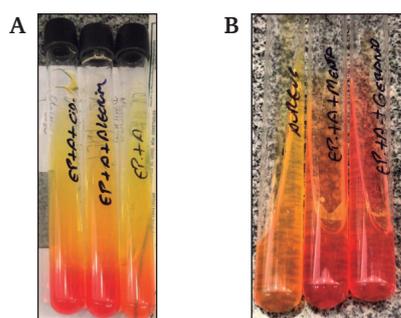


Figura 4: Imagem dos tubos contendo ágar manitol e co-cultivados com *S. aureus* e *S. epidermidis*, na presença de diferentes hidrolatos. (A) Note a presença dos hidrolatos de Erva Cidreira e Alecrim, reduzindo a “viragem” do indicador do meio manitol quando comparado ao tubo contendo apenas cepas testadas e meio manitol. (B) De modo semelhante, os hidrolatos de menta e gerânio também reduziram a o ponto de “viragem” do indicador do meio manitol quando comparado ao tubo contendo apenas cepas testadas e meio manitol.

A disbiose da pele é definida como um estado de desequilíbrio no microbioma da pele (10,11). Evidências crescentes indicam que bactérias probióticas no microbioma da pele podem mediar a fermentação (12) para conter o crescimento excessivo de patógenos oportunistas (13,14). As espécies estafilocócicas coagulase-negativas, como *S. epidermidis* e *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*) são espécies bacterianas que predominantemente colonizam a pele humana normal (15), enquanto *S. aureus* frequentemente colonizam a pele em desequilíbrio/doente (16). Recentemente, cepas de *S. epidermidis* e *S. hominis* reintroduzidas em pacientes com dermatite atópica, promoveram redução na colonização de *S. aureus* (17). Evidências de que espécies comensais de *Staphylococcus* fornecem defesa do hospedeiro também foram observadas em estudo onde a colonização nasal com uma cepa de *S. epidermidis*, capaz que produz uma enzima serino protease, ou ainda, uma cepa de *Staphylococcus lugdunensis*, que produz um peptídeo cíclico contendo tiazolidina, inibiram a colonização nasal por *S. aureus* (13, 18).

Desta forma, com as evidências que o microbioma cutâneo tem um papel importante na promoção da defesa do hospedeiro, e a partir dos nossos resultados, sugerimos que os hidrolatos aqui avaliados e que apresentaram resultados satisfatórios, possam ser utilizados como prebióticos em formulações cosméticas.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos sugerem que alguns hidrolatos avaliados neste estudo podem apresentar efeito prebiótico, uma vez os testes realizados mostraram a redução na taxa de crescimento das cepas de *S. aureus*, na presença de cepas de *S. epidermidis* associado à esses hidrolatos, demonstrado tanto pelos testes quantitativos, como pelos testes qualitativos. Esses achados lançam luz sobre a utilização de alguns hidrolatos como agentes prebióticos, dentro de um raciocínio ecologicamente sustentável, utilizando um subproduto da obtenção de óleos essenciais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- FRANZENER, G.; MARTINEZ-FRANZENER, A.S.; STANGARLIN, J.R.; CZEPAK, M. P.; SCHWAN-ESTRADA, K.R.F Maria Eugênia Silva Cruz. Atividades antibacteriana, antifúngica e indutora de fitoalexinas de hidrolatos de plantas medicinais. Semina: Ciências Agrárias, Londrina, 28(1):29-38, 2007.
- 2- ARAÚJO, J.C.L.V.; LIMA, E.O.; CEBALLOS, B.S.O.; FREIRE, K.R.L.; SOUZA, E.L.; SANTOS FILHO, L. Ação antimicrobiana de óleos essenciais sobre microrganismos potencialmente causadores de infecções oportunistas. Rev. Patol. Trop. 33: 55-64, 2004.
- 3- SIQUI, A.C.; SAMPAIO, A.L.F.; SOUSA, M.C.; HENRIQUES, M.G.M.O.; RAMOS, M.F.S. Óleos essenciais - potencial anti-inflamatório. Biotecnologia, Ciência e Desenvolvimento 16: 38-43, 2000.
- 4- MORO, G.; ARSLANOGLU, S.; STAHL, B. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. Arch Dis Child. 91:814-819, 2006.
- 5- GRUBER C, VAN STUJVENBERG M, MOSCA F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immuneactive prebiotics among low-atopy-risk infants. J Allergy Clin Immunol. 126:791-797, 2010.
- 6- KANTOR, R., & SILVERBERG, J. I. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. Expert review of clinical immunology, 13(1), 15-26, 2017. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1212660>
- 7- SIMMERING R, BREVES R. Pre- and probiotic cosmetics. Hautarzt. 60(10):809-14, 2009. doi: 10.1007/s00105-009-1759-4.
- 8- MARLIES, W.; CARSTEN, L.; FRANS, C. The Danish Environmental Protection Agency/ Survey of cosmetic products with “probiotic” or “prebiotic” claims. Survey of chemical substances in consumer products N°. 171

November 2018.

9- ANGÉLICO, E.C.; COSTA, J.G.M.; GALVÃO, F.F.R.; SANTOS, F.O.; RODRIGUES, O.G. Composição química do óleo essencial das folhas de *Croton heliotropiifolius* Kant (Sinônimo *C. rhamnifolius*): resultados preliminares. *Revista de Biologia e Farmácia*, 7(1), 2012.

10. KAUR N., CHEN C.-C., LUTHER J., KAO J.Y. Intestinal dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2011; 2:211–216. doi: 10.4161/gmic.2.4.17863

11. GRICE E.A., SEGRE J.A. The human microbiome: Our second genome. *Annu. Rev. Genomics Human Genet.* 2012; 13:151–170. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163814.

12. REN T., GLATT D.U., NGUYEN T.N., et al. 16 S rRNA survey revealed complex bacterial communities and evidence of bacterial interference on human adenoids. *Environ. Microbiol.* 2013; 15:535–547. doi: 10.1111/1462-2920.12000.

13. IWASE T., UEHARA Y., SHINJI H., TAJIMA A., et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp. inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature*. 2010; 465:346. doi: 10.1038/nature09074.

14. NAIK S., BOULADOUX N., WILHELM C., et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*. 2012; 337:1115–1119. doi: 10.1126/science.1225152.

15. W. E. KLOOS, M. S. MUSSELWHITE. Distribution and persistence of *Staphylococcus* and *Micrococcus* species and other aerobic bacteria on human skin. *Appl. Microbiol.* 30, 381–385 (1975).

16. A. L. BYRD, C. DEMING, S. K. B. CASSIDY, O. J. HARRISON, et. al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.* 9, eaal4651 (2017).

17. T. NAKATSUJI, T. H. CHEN, S. NARALA, K. A. CHUN, A. M. TWO, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.* 9, eaah4680 (2017)

18. A. ZIPPERER, M. C. KONNERTH, C. LAUX, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature* 535, 511–516 (2016).



ORIGINAL ARTICLE

DRUG-RELATED PROBLEMS: AN OBSERVATIONAL STUDY AT AN INTEGRATED HEALTH CENTER

AUTORES: DANTE FERREIRA OLIVEIRA¹; VICTOR CAVALARO¹; CARLOS ROCHA OLIVEIRA^{1,A}

¹Anhembi Morumbi University, School of Health Science, São Paulo-SP, Brazil.

²Institute of Osmology and Essential Oils, Minas Gerais, Brazil.

ABSTRACT

Failure in drug therapy can cause damage to the patient's health, becoming a real public health problem. The aim of this study was to evaluate a prevalence of DRP in patients of the Integrated Health Center of the University Anhembi Morumbi, São Paulo, Brazil. Medical records of twenty-eight patients were assessed using the Dáder Method from March to September 2019. Gender, age, weight, height, lifestyle and drug therapy were used to profile these patients. The highest concentration of patients aged 54 to 78 years old and the gender profile was 85.2% female and 14.8% male. The proportional ratio was verified when evaluating the profiles of the patients with some report of DRP being, 78.6% female and 21.4% male. The greatest number of prescriptions were observed in neurology and rheumatology, being 50.0% prescriptions of neurology and 32.0% of rheumatology. The specialties with more prescriptions with any identified DRP, with 21.4% were neurology and rheumatology. The DRP1 was the most recurrent in the prescriptions evaluated, followed by DRP5 and DRP6, followed by general practitioner. Further studies are needed to assist in the development of new instruments for the classification and prevention of risks related to medicines, especially in places where there is no pharmacotherapeutic segment, an important practice in reducing medication errors.

Keywords: Drug-related problems; Prescriptions; Dáder; Pharmacist; Pharmacotherapeutic segment.

INTRODUCTION

Drug therapy when misdirected, acting on the patient or drug use generates a major public health problem, negatively affecting the treatment and costs involved in health sector management. Drug-related problems (DRP), related to events directly interfering with drug therapy outcomes, associated in turn with hospitalizations until symptoms develop^{1,2}. Thus the DRP, first defined by Strand et al, in 1990³ and incorporated through the first Granada Consensus (1998) defined 6 categories of DRPs based on the need for medication, efficacy and safety⁴⁻⁶.

Errors during drug prescribing, dispensing, administration, and storage General drug-related issues, duplication, and misuse or misuse of medications that also impact adherence to pharmacotherapy can lead to serious patient outcomes, helping to increase their health problems, ie morbidity and mortality. In the adult-elderly population, due to the increasing number of chronic diseases, polypharmacy exposes these patients to negative health outcomes, as well as increasing health risks^{2,3,7-10}.

Thus, an observational study evaluating prescriptions in patients attended by the integrated health center of the university Anhembi Morumbi was conducted in order to

^ACorrespondence should be addressed to:

Prof. Dr. Carlos Rocha Oliveira - E-mail: carlos@iooe.org.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8634-2850> - University Anhembi Morumbi, School of Medicine, Avenida Deputado Benedito Matarazzo 6070, São José dos Campos - SP, Brazil, 12230-002. Phone: +55 12 99733-7376

DOI: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v1i1.9>. Article received on: January, 31, 2020; accepted February 15, 2020; published on April, 30, 2020 in the Brazilian Journal of Biomedical Sciences, April, 2020, available online at www.rbcm.com.br. All authors contributed equally to the article. The authors declare no conflict of interest This is an open access article under the CC - BY license: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

observe and identify age groups and drug-related problems of that specific population, as well as the origins and most prescriptive medical specificities.

MATERIALS AND METHODS

From March to September 2019, an exploratory observational study was conducted in the city of São Paulo, State of SP, Brazil with the population attending at the Integrated Health Center (IHC) from Anhembi Morumbi University (AMU). During this period, a pharmacist and students from AMU performed pharmaceutical care in order to evaluate the history and therapy employed of 28 patients. Gender, age, weight, height, lifestyle and drug therapy were used to profile these patients. Regarding drug therapy, the last name information of the drugs, dosage and method of use were analyzed. The protocol study were approved by the local Ethics Committee (3.218.183)

The Dáder method⁴ and the DRP assessment followed the classification of the Second Granada Consensus (2002), Table 1, were used in the organizational and evaluative process of patient information. Thus, following an analysis focusing on the process of drug use, the DRP rich patients were exposed to were evaluated. At this time the results of therapy were not evaluated nor were pharmaceutical interventions performed regarding the therapeutic processes.

Table 1 – Drug-Related Problem Classification (DRP)⁵

DRP	Necessity
1	The patient has a health problem by not using a medication that uses.
2	The patient has a health problem from using a medicine that does not need
3	The patient presents a health problem due to non-quantitative ineffectiveness of the medication.
4	The patient presents a health problem due to a quantitative ineffectiveness of the medication.
5	The patient has a health problem due to non-quantitative drug insecurity.
6	The patient presents a health problem due to a quantitative insecurity of a drug.

Source: de Consenso, C. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados con la medicación (RNM). *Ars Pharm.* Internet 48, 5–7 (2007).

In assessing the risk of DRP, we sought to base on the parameters of the existence of therapeutic duplication, according to the Anatomical Therapeutic-Clinical classification (ATC) according to the World Health Organization (WHO, 1996); existence of underdose or overdose; Drug interactions were also evaluated the medical specialties that most prescribed drugs with some DRP and the prevalence between the sexes and thus the data related to the study of drug use and risk of RRP were analyzed by descriptive statistics.

RESULTS AND DISCUSSION

Twenty-eight patient medical records were analyzed aged between 6 to 85 years old. The highest concentration of patients aged 54 to 78 years old can be verified, according to the constant normal distribution in the study **Figure 1**.

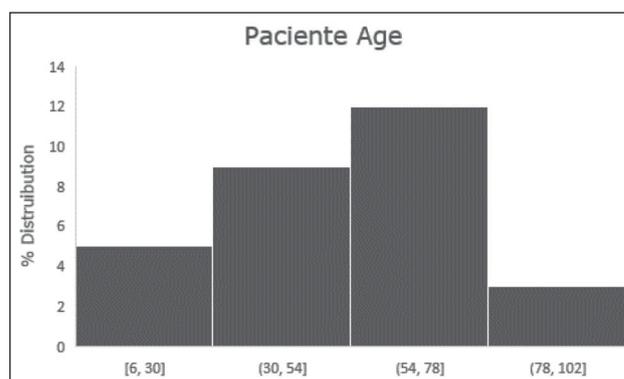


Figure 1 - Graphical analysis of the normal distribution of the age profile of the patients analyzed.

Within this normal distribution age profile, it was also verified the gender profile being 85.2% female and 14.8% male, this proportionality ratio was also verified when evaluating the profiles of the patients with some report of DRP being, 78.6% female and 21.4% male, shown according to **Figure 2**.

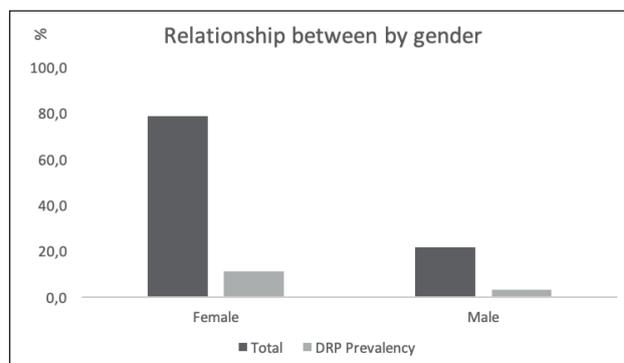


Figure 2 – Evaluation of the prevalence profile of DRP distributed by gender of the evaluated patients.

The specialties evaluated were rheumatology, neurology, endocrinology and general practice. Of these, the most prescribed drugs were neurology and rheumatology, being 50.0% prescriptions of neurology and 32.0% of rheumatology. The specialties where there were more prescriptions with any identified DRP, with 21.4% for neurology and rheumatology, as shown in **Figure 3**. By better evaluating the graphical analysis it is possible to verify that all prescriptions found in the general practice had some evidenced DRP

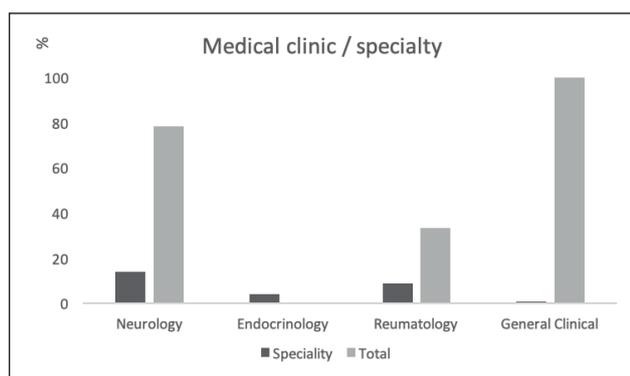


Figure 3 - Comparative prescriptions for specificity versus identified DRP; it can be seen that the highest indices are of neurology and endocrinology, and in relation to the percentage of validated prescriptions the general practitioner presented 100% in relation to their prescriptions.

At the end, it was possible to identify the highest DRP indices by medical specialty (**Figure 4**), indicating DRP1 as the most recurrent in the prescriptions evaluated, followed by DRP5 and DRP6. It was also possible to verify that neurology and rheumatology together had the highest DRP, followed by general practitioner.

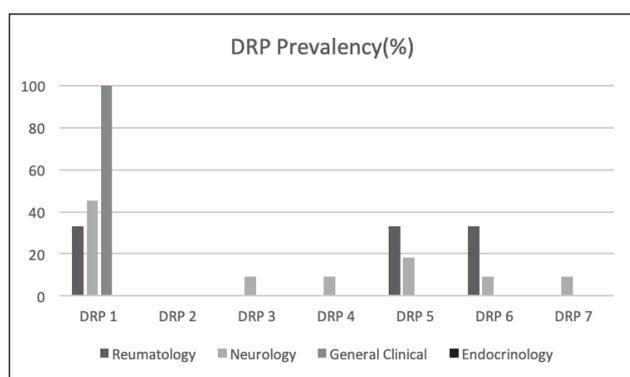


Figure 4 - Graphical analysis of DRP distribution by medical specialty.

DISCUSSION

Life expectancy has increased considerably in recent decades. At least in part, we can attribute these achievements to the evolution of medicines available to the population. The data analyzed showed that the risks of drug problems in patients evaluated at the IHC-AMU, there was a high rate of DRP 1 for general practice, neurology and rheumatology and DRP 5 and 6 for neurology and rheumatology. Thus, it may be suggested to develop an assessment of prescribing processes with the pharmacist's integration, through pharmaceutical interventions or other appropriate tooling, increasing the chance of results positive therapies and benefits for patients.

The involvement of a clinical pharmacist¹¹⁻¹³ in the team can increase the quality of service provided, no interference with multi-professional skills. However, the participation of pharmacists in clinical activities is still infrequent in Brazil and the small participation in educational health promotion activities indicates little integration of pharmacists with the health team¹⁴.

Further studies in this field are needed in order to achieve greater external validity and the development of new risk classification and risk prevention instruments drug-related problems in places where no pharmacotherapeutic segment.

CONCLUSIONS

Modern drugs avoid most causes of premature death, as well as relieving symptoms and controlling disease, however, they do not always produce positive results for the patient. Further studies are needed to assist in the development of new instruments for the classification and prevention of risks related to medicines, especially in places where there is no pharmacotherapeutic segment, an important practice in reducing medication errors.

REFERENCES

1. Helper, C. D. & Strand, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 47, 533-543 (1990).
2. Rodrigues, J. P. V. et al. Analysis of clinical pharmacist interventions in the neurology unit of a Brazilian tertiary teaching hospital. *PLoS One* 14, e0210779 (2019).
3. Strand, L. M., Morley, P. C., Cipolle, R. J., Ramsey, R. & Lamsam, G. D. Drug-related problems: their structure and function. *Diap* 24, 1093-1097 (1990).
4. Machuca, M., Fernández-Llimós, F. & Faus, M. J.

Método Dáder. Guía Seguim. Farmacoter. Granada GIAF-UGR 189–194 (2003).

5. de Consenso, C. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm. Internet* 48, 5–7 (2007).

6. Foppa, A. A., Chemello, C., Vargas-Peláez, C. M. & Farias, M. R. Medication therapy management service for patients with Parkinson's disease: a before-and-after study. *Neurol. Ther.* 5, 85–99 (2016).

7. Hayes, B. D., Klein-Schwartz, W. & Barrueto Jr, F. Polypharmacy and the geriatric patient. *Clin. Geriatr. Med.* 23, 371–390 (2007).

8. Hanlon, J. T., Lindblad, C. I. & Gray, S. L. Can clinical pharmacy services have a positive impact on drug-related problems and health outcomes in community-based older adults? *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2, 3–13 (2004).

9. Sánchez, T. et al. Results of the implementation of a pharmaceutical care programme for patients with multiple sclerosis. *Eur J Hosp Pharm* 21, 248–250 (2014).

10. Strand, L. M., Cipolle, R. J., Morley, P. C. & Frakes, M. J. The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in the ambulatory practice setting: twenty-five years of experience. *Curr. Pharm. Des.* 10, 3987–4001 (2004).

11. Losada-Camacho, M., Guerrero-Pabon, M. E., Garcia-Delgado, P. & Martínez-Martinez, F. Impact of a pharmaceutical care programme on health-related quality of life among women with epilepsy: a randomised controlled trial (IPHIWWE study). *Health Qual. Life Outcomes* 12, 162 (2014).

12. Hepler, C. D. & Strand, L. M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 47, 533–543 (1990).

13. Marques, L. A. M., Galduróz, J. C. F. & Noto, A. R. Pharmaceutical care to patients treated with antidepressants. *Rev. Calid. Asist.* 27, 55–64 (2012).

14. Araújo, PS, Costa, EA, Acurcio, FA, et al. Pharmaceutical care in Brazil's primary health care. *Revista de Saúde Pública*, 51(Suppl. 2), 6s. Epub November 13, 2017. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2017051007109>



ARTIGO DE REVISÃO

PERFIL DE CONTAMINAÇÃO DAS ÁGUAS E PEIXES POR METAIS PESADOS E SUAS CONSEQUÊNCIAS PARA A SAÚDE HUMANA

AUTORES: MARIA KAPEPA MWALIKENGA^{1A}; FERNANDO ANTÔNIO CHAVES VITAL²

¹Discente do curso de Biomedicina pelo Centro Universitário UniFacisa, Paraíba, Brasil.

²Docente do curso de Biomedicina pelo Centro Universitário UniFacisa, Paraíba, Brasil.

RESUMO

Pode haver contaminação crescente da água e dos peixes por conta dos metais pesados que tem origem no descuido da natureza. Essa contaminação não só prejudica o meio ambiente, mas também acaba contaminando o ser humano, que ingere os metais através da alimentação. Como esses metais não são digeridos no organismo humano, isso traz como consequências doenças congênitas, abortos, infertilidade, entre outras doenças. Esse trabalho tem como objetivo levantar as consequências dos metais pesados no ser humano que ingere peixes contaminados, a partir do estudo da contaminação da água e dos peixes. Esse trabalho trata-se de uma pesquisa exploratória, por meio de uma revisão bibliográfica, feita a partir do levantamento de referências teóricas já analisadas. O nível elevado dos metais pesados comprovado pelas pesquisas feitas na água e nos peixes que podem acumular metais tóxicos a partir de um ambiente poluído. Observaram que a acumulação de íons metálicos na musculatura corporal e no intestino dos peixes seguiu a ordem: Zn > Fe > Mn > Cu > Pb > Hg > Cd e Fe > Zn > Cu > Pb > Hg > Mn > Cd, respectivamente. Esses metais quando entram no organismo humano atingem os órgãos provocando disfunção nos rins, fígado, cérebro, podendo causar infertilidade, atravessar a placenta e causar anomalias congênitas. Com base nesse resultado podemos concluir que os metais pesados podem se acumular no organismo dos peixes e trazer consequências graves no organismo dos seres vivos através da alimentação.

Palavras-chave: Bioacumulação. Metais pesados. Peixes. Poluentes químico da água.

ABSTRACT

The presence of heavy metals can lead to an increase in fish and water contamination due to the presence of heavy metals that originate in the neglect of nature by human beings. This contamination not only damages the environment, but also ends up contaminating human beings who ingests metals through food consumption. Since these metals cannot be digested in the human body, their presence in the human organism results in congenital diseases like abortions, infertility, among other diseases. Through the study of contamination of water and fish, this research aims at raising the different consequences of heavy metals in human beings who consumes contaminated fish. This work is an exploratory

^AAutor correspondente

Maria kapepa Mwalikenga - E-mail: mkapepa@yahoo.fr – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-8906>

DOI: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v1i1>. Artigo recebido em: 31 de janeiro de 2020; aceito em 15 de fevereiro de 2020; publicado em 30 de abril de 2020 na Revista Brasileira de Ciências Biomédicas, abril 2020, disponível online em www.rbcm.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

research, through a review, made from the collection of theoretical references already analysed and of transversal character. The high level of heavy metals proven by research done on water and fish that can accumulate toxic metals from a polluted environment. They observed that the accumulation of metallic ions in the body muscles and in the intestine of fish living in contaminated water followed the following order: Zn > Fe > Mn > Cu > Pb > Hg > Cd and Fe > Zn > Cu > Pb > Hg > Mn > Cd, respectively. These metals, when they enter the human organism and reach the organs, they can cause dysfunction in the kidneys, liver and brain, leading to infertility and if it penetrates into the placenta, it may cause congenital anomalies. Based on these results, we can conclude that heavy metals can accumulate in the body of fish and consequently bring serious problems in the organisms of all living beings that eat food originating from polluted water.

Keywords: Heavy Metals. Fish. Chemical water pollutant.

INTRODUÇÃO

A sobrevivência na Terra necessita de água em quantidade suficiente para todos os seres vivos, porém nem todas as pessoas têm acesso. O crescimento demográfico e uma má política ambiental são uns dos fatores que fazem com que o desperdício aumente a cada ano, ocasionando a diminuição desse recurso em qualidade e em quantidade, o que preocupa o mundo em relação a sobrevivência atual e a continuidade da vida do planeta. A poluição gerada pelas indústrias e as atividades agropecuárias, ademais, podem prejudicar a vida marítima comprometendo a qualidade da água, tornando-a imprópria para o consumo e aumentando sua escassez (CSUROS, 2002b; REBOUÇAS, 2002; UNESCO *et al.*, 2006).

Para lidar com esse problema, muitas cidades do Nordeste brasileiro constroem no meio da cidade reservatórios (açudes) para abastecimento da população, porém, com o tempo, acabam perdendo a sua função inicial por conta do crescimento urbano, levando ao comprometimento da qualidade da água. O que se percebe, nesta realidade, é que os encanamentos das águas da chuva são drenados para os açudes, da mesma maneira acontece com água do esgoto, necessitando-se de maior eficiência na prestação dos serviços de saneamento básico, influenciando a qualidade das águas que, em geral, apresentam-se poluídas (ZAGATTO, 2006).

O termo saneamento básico abrange os serviços de coleta e tratamento de esgoto, abastecimento de água potável, coleta de lixo e limpeza das vias públicas. A mediocridade dos serviços e a falta de um Plano de Saneamento fazem com que as cidades sejam afetadas pela presença de águas poluídas, comparadas ao esgoto a céu aberto. Um dos problemas atrelados a estes cenários está diretamente ligado à saúde da população, visto que, a transmissão de agentes infecciosos através da água pode ocorrer pelo contato com a pele e pela ingestão (MORAIS, 2016).

Nestes açudes, muitas vezes, a criação de peixes está

vulnerável aos poluentes acumulados na água, como, por exemplo, os metais pesados. Os peixes têm a capacidade de absorver metais essenciais e não essenciais a partir da sua alimentação e acumular esses metais nos seus tecidos musculares (PEREIRA *et al.*, 2010; JABEEN *et al.*, 2012; MERT *et al.*, 2014).

A população carente que muitas vezes consome este tipo de alimento, acaba também sendo contaminada por tais poluentes, necessitando de um olhar mais cuidadoso por parte do setor público, sendo necessária uma análise mais precisa sobre todo o mecanismo de contaminação, utilizando-se para tanto uma análise rigorosa da água (BURGER *et al.*, 2002; LIMA *et al.*, 2002; YI, 2012).

A importância de fazer o estudo nessa área é que não só ajuda a medir o risco ecológico e a saúde pública, mas também leva a pensar sobre a educação ambiental que está sendo prejudicada (FLOTEMERSCH *et al.*, 2006).

Metais que tem uma densidade proporcionalmente alta e tóxica inferior à quantidade permitida são considerados “metais pesados”. Eles podem entrar no corpo humano em pequenas quantidades através da comida, água e ar e se acumulam no organismo. Apesar de alguns metais pesados serem micronutrientes essenciais, eles têm seus efeitos tóxicos em organismos vivos via interferência metabólica e mutagênese. Até mesmo os elementos químicos que ajudam na manutenção e no equilíbrio da saúde, quando em excesso, tornam-se nocivos, podendo comprometer gravemente o bem-estar dos organismos. Tais efeitos tóxicos dos metais pesados incluem redução na aptidão, náusea, vômito, interferência na reprodução, podendo levar ao carcinoma e à morte (MORAES, 2002).

Muitas pesquisas direcionadas à preservação do meio ambiente do modo geral e particularmente da água mostram o quanto há aumento do nível de contaminação da água e do solo por metais pesados, assim observa-se que isso prejudica não só a vida marítima, mas também a vida humana que consome produtos contaminados capazes de

provocar doenças graves além de malformações congênitas e problemas neurológicos que isso pode causar no futuro (IGWILO *et al.*, 2006; LANDRIGAN *et al.*, 2007).

Em relação a área de biomedicina, esse tema é importante porque tem a ver com estudo do meio ambiente que é uma das capacidades da área e pode abordar exames de imagem como a tomografia, onde a contaminação e intoxicação por metais pesados afeta a parte neurológica, como foi citado antes. Outra importância é na análise laboratorial, precisamente na parte da imunologia na qual será detectado os metais no sangue do paciente contaminado (BRASIL, 2003).

Sendo assim, esse trabalho foi realizado levantando dados a partir das pesquisas já realizadas sobre as consequências dos metais pesados no ser humano que ingere peixes contaminados, a partir do estudo da contaminação da água e dos peixes.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa exploratória, de natureza básica, com procedimentos de pesquisa bibliográfica seguindo os preceitos do estudo exploratória que é uma pesquisa que visa, através dos métodos e dos critérios, oferecer informações e orientar a formulação das hipóteses do estudo, por meio de uma revisão, feita a partir do levantamento de referências teóricas e de pesquisas publicadas (PRODANOV, 2013).

Para tanto, foram realizados levantamento bibliográfico em bancos de dados como LILACS, SCIELO, PUBMED. Além de bases de dados, foram utilizadas legislações atuais disponíveis em websites de organizações oficiais como a CONAMA (Conselho Nacional do Meio Ambiente), Conselho Regional de Biomedicina, Ministério da Saúde e a Unesco (Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciências e a Cultura).

Os artigos pesquisados foram publicações entre os anos 2002 e 2019. Foram utilizados trabalhos em português e inglês. Os descritores utilizados foram: Bioacumulação, metais pesados; poluentes químicos da água; contaminação de peixes.

RELATO DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Foram pesquisados 124 artigos, sendo 39 usados porque traziam informações relacionadas ao tema e ao objetivo da pesquisa e 85 excluídos porque falava por exemplo da contaminação do solo por metais pesados porém não relacionava que esses metais depois das chuvas podia entrar

no rio e contaminá-la da mesma forma, também teve artigo que falava das contaminação da água porém não relacionava com a contaminação dos seres marítimos.

A noção de que a água é um bem esgotável e que a vida na terra depende dela, tem que fazer com que as pessoas tenham consciência em relação ao consumo da mesma para evitar escassez (REBOUÇAS, 2002). Porque mesmo com a tentativa de fazer reservatório como no caso do nordeste brasileiro, a água acaba sendo contaminada por conta dos esgotos que são despejados dentro e o crescimento da cidade também contribui no comprometimento da qualidade da água, piorando cada vez mais a situação da população e do planeta (CSUROS, 2002b; REBOUÇAS, 2002; UNESCO *et al.*, 2006). Sendo assim, é possível verificar que não são todos os países que conseguem ter água potável, em certas regiões mesmo com açudes ou poços, há racionamento por dias ou meses, isso deve alertar a sociedade em relação a economia do bem maior da terra que é a água, porque sem ela não tem vida.

Hoje em dia os açudes são considerados esgotos a céu aberto por conta dos despejos que vem das cidades e localidades vizinhas. Esses poluentes contêm elementos orgânicos e provavelmente metais pesados que impactam consideravelmente no meio ambiente e no equilíbrio do ecossistema, contaminando diretamente ou indiretamente a água superficial e do lençol freático, provocando consequências adversas nos seres humanos, como doenças neurológicas e câncer (MORAES, 2002). A sociedade reclama da poluição, porém, isso é o dever de todos, se cada um fizer a sua parte, haveria um equilíbrio no ecossistema e diminuiria consideravelmente a poluição na Terra. A Terra precisa da contribuição de cada um para se manter em equilíbrio.

Os metais pesados são chamados também “elementos traço”, eles são encontrados em pequena quantidade na natureza e no organismo humano. Esses metais são classificados em dois grupos, essenciais e não essenciais. Os metais essenciais são aqueles que fazem bem à saúde de modo geral quando é usado em pequena quantidade, porém se ultrapassar a quantidade, tornam-se prejudiciais à saúde humana e da natureza (MARTINS *et al.*, 2010). Os metais não essenciais são aqueles que se acumulam no organismo, seja humano ou dos animais, provocando efeito tóxico. Entre esses metais temos prata, mercúrio, bário, arsênio, cobre, ouro, cádmio, zinco, níquel, manganês, cromo, cobalto, chumbo entre outros (CSUROS, 2002a).

Esses metais quando entram no organismo humano, atingem os órgãos provocando disfunção nos rins, fígado, cérebro, podendo causar infertilidade, atravessar a placenta

e causar anomalias congênitas (QUEIROZ, 2006). Diferente dos compostos orgânicos tóxicos, os metais pesados não são degradáveis e quando se encontram no organismo humano, acabam se acumulando (OGA, 2012).

De acordo com os dados de pesquisa de Machado e Prata Filho (1999), “estima-se que mais de cinco milhões de pessoas morrem por ano, no mundo inteiro, devido às enfermidades relacionadas com resíduos urbanos”. Os resíduos domésticos e industriais sem destino adequado acabam sendo levados pela água da chuva, virando os principais poluentes de recursos hídricos (PHILIPPI, 2005). A taxa da mortalidade é cada vez maior e uma das causas é o resultado de tudo que comemos. O fato de a sociedade estar poluída influencia diretamente na qualidade da nossa vida e da nossa saúde, uma água potável sem nenhuma poluição evitaria a contaminação dos animais marinhos e o ambiente em que o ser humano está inserido.

Assim, para poder fazer uma análise sobre a qualidade da água potável, precisa seguir a resolução nº 357 do CONAMA (Conselho Nacional do Meio Ambiente) e os parâmetros de potabilidade determinados pela portaria do Ministério da Saúde PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 5, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017 (BRASIL, 2017). Onde são utilizados testes espectrofotométricos, microbiológicos, físico-químicos, analíticos e outros, conforme técnicas preconizadas (EATON *et al.*, 2005).

Os resultados encontrados durante a análise da concentração dos metais pesados na água dependem de muitos fatores como o clima, a estação e o nível da água. A existência das indústrias no local não interfere muito quando os restos dos resíduos são bem despejados.

[...] Os metais pesados prejudicam a saúde humana pois podem provocar stress oxidativo celular (Cd, Cr, Pb e As), lesões neurológicas (Pb e Hg), lesões ao nível do DNA (As, Cr e Cb), alterações no metabolismo da glicose (As) ou do cálcio (Cd e Pb), e também podem interferir com alguns elementos essenciais (Cd e Hg). Segundo alguns estudos epidemiológicos acerca da exposição ambiental e ocupacional aos metais, esta pode estar relacionada com o aparecimento de várias doenças a nível do sistema pulmonar, imunológico, neurológico, renal, endócrino, cardiovascular e reprodutor; um dos fatores mais importantes na retenção de um metal no organismo é a sua semivida biológica, entendendo-se por esta o tempo que o organismo demora a excretar metade da quantidade tóxica acumulada, dependendo do órgão/tecido ao qual o metal se associou. A exposição sistemática a estes compostos potenciais processos de inflamação crónica que consequentemente induzem o stress oxidativo e carcinogênese (LEITE, 2015).

Os peixes são mais consumidos no mundo por eles possuírem maior valor proteico. Quando a água está contaminada mesmo em pequena quantidade, acaba contaminando os peixes. Com a contaminação dos peixes, os seres humanos que utilizam os mesmos para a sua alimentação acabam se contaminando por metais pesados através da cadeia alimentar (BURGER *et al.*, 2002; LIMA *et al.*, 2002; YI, 2012).

A concentração dos metais pesados no organismo dos peixes pode ser mais elevada do que na água, isso acontece pela absorção através da pele e das escamas, pela via respiratória, através das brânquias e tegumento e pela alimentação do sedimento que tem a maior concentração em metais. O acúmulo dos metais pesados no organismo dos peixes depende do seu tipo, sua alimentação, do tamanho, peso e comprimento (BJERREGAARD, 2007).

Uma vez que os metais pesados se instalam no organismo dos peixes, eles se acumulam nos órgãos, nos músculos e nos ossos, esse acúmulo pode trazer como consequências nos peixes diminuição de crescimento, problemas nos rins, no fígado e na reprodução (VITEK *et al.*, 2007). As consequências da contaminação da água refletem se na saúde dos peixes dos rios que acabam sendo contaminados e acumulando os produtos tóxicos.

Segundo Marrugo - Negrete *et al.* (2008), a concentração dos metais nos músculos dos peixes depende da estação em que foi pescado, quanto mais chuvas, menor a concentração dos metais no organismo dos peixes e vice versa, por isso que os resultados da concentração dos metais pesados no organismo dos peixes diferem a cada cidade, com o mesmo metal a concentração pode ser maior em uma cidade e ser menor em outra.

Exemplo da pesquisa feita no rio Piracicaba, onde fizeram uma análise comparativa de acúmulo dos metais na água e em espécimes dos peixes. Os resultados da concentração em metais do rio Piracicaba foram maiores comparado com os dos outros rios, como a do rio Caiapó (GO), (TELES *et al.*, 2008), onde detectaram concentração bem menor do que a do rio Piracicaba. Da mesma forma aconteceu também com os rios da Pampulha (MG) (VEADO *et al.*, 2007) e Paraíba do sul (COUTO *et al.*, 2005), onde todos tiveram resultados menores do que a do rio Piracicaba.

Esse nível elevado dos metais pesados no organismo dos peixes é preocupante, pois, futuramente pode ter efeitos nocivos no organismo do ser humano que consome esse tipo de peixe (SOUZA, 2016).

A pesquisa feita em Londrina (PR), no Lago Igapó sobre a qualidade da água e dos peixes comprovaram que são contaminados por chumbo, também teve outras pesquisas

na Bacia do Ribeirão Cambé, onde se localiza o Lago Igapó e foi confirmado a presença de produtos tóxicos (BISINOTTI, 2004; ISHIKAWA *et al.*, 2009; TORREZANI, 2013), depois do resultado foi realizada uma entrevista com os pescadores onde 70% confirmaram que consumiam os peixes desse lago (MANGILI, 2013). Segundo também a avaliação de Maruyama (2007) no rio Tietê (São Paulo, Brasil), onde analisou os aspectos estruturais, socioeconômicos e de produção pesqueira, comprovou que 90% das famílias dos pescadores locais tem como fonte proteica o peixe “com um consumo médio diário variando de 128g per capita/dia”.

Considerando o nível elevado dos metais pesados comprovado pelas pesquisas feitas na água e nos peixes, onde segundo Ayandiran *et al.* (2016), “descreveram que *Clarias gariepinus* pode acumular metais tóxicos a partir de um ambiente poluído. Observaram que a acumulação de íons metálicos na musculatura corporal e no intestino dos peixes seguiu a ordem: Zn > Fe > Mn > Cu > Pb > Hg > Cd e Fe > Zn > Cu > Pb > Hg > Mn > Cd, respectivamente”. Podemos concluir que os metais pesados podem se acumular no organismo dos peixes e trazer consequências graves através da alimentação. No quadro 1 podemos observar a associação do metal com o desenvolvimento de patologias e órgãos que são afetados pelos mesmos.

O íon bromato (BrO₃⁻) é considerado como carcinogênico, porém a sua presença na água é ajudar na ozonização no tratamento da água (QUINONES *et al.*, 2007). “Na ozonização, o agente desinfetante é o gás ozônio (O₃) que origina bromatos pela oxidação dos íons brometo (Br⁻) presentes de forma natural nas águas a serem tratadas” (GONÇALVES *et al.*, 2004).

O consumo de peixes contaminados pelo chumbo afeta os órgãos e sistemas e traz como consequências a diminuição do coeficiente intelectual (QI) e cognitiva, ele age no sistema nervoso, sistema renal e se acumula na medula óssea, pode causar parto prematuro ou a criança nascer com baixo peso, em adultos como crianças podem desenvolver encefalopatia crônica ou aguda (Stewart *et al.*, 2002), o chumbo afeta também os espermatozoides, diminuindo a sua densidade, motilidade, viabilidade e aumenta a morfologia da cabeça do espermatozoide (TELISMAN *et al.*, 2000 *apud* QUEIROZ, 2006).

O zinco, como é um metal essencial, o consumo dentro do limite não vai trazer nenhum malefício a saúde, porém o uso contínuo pode levar às consequências desagradáveis, como problemas pulmonares, supressão da resposta imune, diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) e à redução das concentrações de cobre no plasma (JEN, 2010).

Como o Zinco, o manganês também é um metal essencial

a saúde, porém seu consumo em grande quantidade pode trazer malefício como deficiência intelectual nas crianças, e mortalidade infantil, pode trazer também doença de Parkinson (CSUROS, 2002a; HAFEMAN *et al.*, 2007; FINKELSTEINS *et al.*, 2008; STEPENS *et al.*, 2008).

Estudos comprovaram que o consumo por um longo tempo de arsênio pode levar aos abortos, natimortos ou prematuros e crianças abaixo do peso, além da anormalidade metabólica e diminuição de crescimento. Alguns estudos também mostraram que o Arsênio pode provocar no organismo das pessoas mutações oncogênicas que pode afetar algumas enzimas que faz a replicação e reparo do DNA (OGA, 2012).

O mercúrio afeta os microtúbulos dos neurônios em feto, caso a quantidade ingerida for maior, isso pode levar ao nascimento de bebê com baixo peso, aborto ou pode nascer morto. Em outros casos pode ocorrer também problemas neurológicos, cardiovascular e criança nasce com pressão sanguínea aumentada (OGA, 2012). “*No Mal de Minamata, foram evidenciados transtornos na mastigação, deglutição, fala, marcha, coordenação motora e presença de movimentos involuntários. Essas alterações eram sempre bilaterais*” (GONÇALVES *et al.*, 1999; ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AOS POLUENTES, 2006 *apud* BUENO *et al.*, 2011; EKINO, 2007 *apud* CANO, 2014). Além disso pode afetar também os espermatozoides diminuindo a motilidade, a falta de maturação e alongamento do mesmo, pode causar também lesão obstrutiva do epidídimo superior (QUEIROZ, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Analisando as pesquisas feitas por outros autores, podemos constatar o nível elevado de contaminações por metais pesados nas águas e nos peixes analisados. Em algumas análises foram encontrados resultados dos metais pesados na água e nos peixes acima do limite de tolerância pelo Ministério da Saúde e da CONAMA. Esses resultados mostraram o quanto a saúde dos peixes está sendo prejudicadas.

Os dados mostraram que os metais pesados são acumulados nos músculos, fígados, brônquias, testículos e ossos dos peixes. Para os seres humanos que consomem esses peixes, há acúmulo nos órgãos e sistema correndo risco de desenvolver várias doenças. Algumas famílias que mesmo sabendo do nível de contaminação, continuam comendo esses peixes por falta de opção de recurso proteico e também chegam a vender para complementar a renda familiar, contaminando outras pessoas.

Quadro 1 - Consequências dos metais pesados no organismo humano e os órgãos onde se depositam.

METAIS	ÓRGÃO	CONSEQUÊNCIAS
BROMO	Células, cérebro, tireoide	Câncer, distúrbios de memória, tremores, hipotireoidismo
CHUMBO	Células, cérebro, rins, sistema reprodutor e ósseo	Diminuição de QI, déficit de atenção, baixo peso ao nascer ou prematuro, danos renais, dores nos ossos, aumento da morfologia da cabeça dos espermatozoides.
ZINCO	Pulmão e sistema imunológico, células	Imune e pulmonar, crescimento do tumor
MANGANES	Sistema nervoso	Deficiência intelectual, mortalidade infantil, doença de Parkinson
ARSENIO	Sistema, órgãos	Nervoso, câncer, mortalidade infantil, afeta o DNA, respiratório, cardiovascular, imunológico, reprodutivo, gastrointestinal
MERCURIO	Sistema e órgãos	Nervoso, colapso cardiovascular, espermatozoide, danos gastrointestinais severos, falha renal
CADMIO	Sistema e órgãos	Necrose ovariana e dos testículos, danos no fígado, gastrointestinal, disfunção dos rins, doenças nos ossos, câncer, doença pulmonar
CROMO	Sistemas reprodutor, urinário, nervoso e imunológico, pulmão, coração, estomago e intestino.	Câncer de pulmão e da bexiga, mortalidade infantil, afeta as enzimas da replicação e reparo do DNA, cardiovascular, inibição dos espermatozoides, atrofia dos testículos, gastrointestinal

Fonte: Próprio autor, 2019.

Para se estudar os riscos que determinada população pode estar correndo, faz-se necessidade pesquisas aprofundadas sobre a contaminação do meio ambiente e da população, a fim de se ter uma ideia sobre o nível do estrago causado pela poluição. É importante informar as autoridades responsáveis em relação aos lixos domésticos e industriais, esgotos e outras fontes de poluição para que possam tomar as medidas cabíveis, evitando assim que esses lixos cheguem aos rios sem tratamento adequado.

Precisa de uma conscientização também da parte da população para que não joguem os lixos nos rios porque as consequências quando afetar o meio ambiente, vai atingir elas também por meio de consumo de peixes contaminados. Para a população supostamente contaminadas por metais pesados, precisam de um acompanhamento de saúde para prevenir e diminuir os efeitos a longo prazo causado pelo consumo dos peixes contaminados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AYANDIRAN, T. A.; DAHUNSI, S. O. Toxicological

assessment of fish (*Clarias gariepinus*) from bitumen-polluted River Oluwa, Nigeria. **Springer**, [s. l.], p.1-18, jan. 2016.

BISINOTI, M. C.; YABE, M. J.; GIMENEZ, S. M. N. Avaliação da influência de metais pesados no sistema aquático da bacia hidrográfica da cidade de Londrina-PR. **Revista Analytica**, Santa Catarina, v.8, p.22-17, 2004.

BJERREGAARD, P.; ANDERSEN, O. Ecotoxicology of metals – sources, transport, and effects in the ecosystem. In: NORDBERG, G. F. et al. (Ed.). **Handbook on the toxicology of metals**. 3. ed. California: Elsevier, p.251-280, 2007.

BRASIL. **Diretrizes Curriculares Nacionais dos Cursos de Graduação em Biomedicina**. Governo Federal, 2003.

BRASIL. PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 5, DE 29 DE SETEMBRO DE 2017 Do Controle e da Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano e seu Padrão de Potabilidade. **Ministério da Saúde**, 2017.

BUENO, P. C. et al. Exposição humana a mercúrio: subsídios para o fortalecimento das ações de vigilância em saúde. **Caderno Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.19, n.4, p.443-447, 2011.

- BURGER, J. et al. Metal levels in fish from the Savannah river: potential hazards to fish and other receptors. **Environmental Research**, [s. l.], p.85-97, 2002.
- CANO, T. M. Efeitos deletérios e teratogênicos da exposição ao mercúrio - Revisão da literatura. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, Brasília, v.3, n.3, 2014.
- CONAMA, Conselho Nacional do Meio Ambiente. Resolução nº357, Classificação Dos Corpos de água e Diretrizes Ambientais. **Ministério do Meio Ambiente**. 2005. Disponível em: [HTTP://www.mma.gov.br/conama/res/res35705.pdf](http://www.mma.gov.br/conama/res/res35705.pdf). Acesso em: 23 mai. 2019.
- COUTO, G. R. M. et al. Concentração de metais pesados na ictiofauna atingida pelo acidente da cataguazes de papeis: resultados preliminares. **VII Congresso de Ecologia do Brasil**, caxambu, v.1, p.380-384, 2005.
- CSUROS, M.; CSUROS, S. Introduction to Metals. In: **Environmental Sampling and Analysis for Metals**. Boca Raton: CRC, p. 413, press, 2002 a.
- CSUROS, M.; CSUROS, S. Introduction to Metals. In: **Environmental Sampling and Analysis for Metals**. Boca Raton: CRC Press, cap. 1, p.1-12, 2002 b.
- EATON, A. D. et al. Standard Methods for Examination of Water & Wastewater: Centennial Edition (Standard Methods for Examination of Water and Wastewater). Washington, **American Public Health Association**, 2005.
- FINKELSTEIN, Y. et al. Differential deposition of manganese in the rat brain following subchronic exposure to manganese: a T1- weighted magnetic Resonance imaging Study. Israel, **The Israel Medical Association journal**, 2008.
- FLOTEMERSCH, J. E. Concepts and Approaches for the Bioassessment of Non-wadeable Streams and Rivers. Ohio, **USEPA**, 2006.
- GONÇALVES, M. E. P. et al. Validação do método de determinação simultânea dos íons brometo e bromato por cromatografia iônica em águas de consumo humano. São Paulo, **Química Nova**, v.27, n.3, p.503-507, 2004.
- HAFEMAN, D. et al. Association between manganese exposure through drinking water and infant mortality in Bangladesh. [s. l.]. **Environmental Health Perspectives**, v.115, n. 7, p. 1107-1112, 2007.
- IGWILO, I. O. et al. Toxicological Study of the Anam River in Otuocha, Anambra State, Nigeria. Washington, **Archives of Environmental & Occupational Health**, v.61, n.5, p.205-208, 2006.
- ISHIKAWA, D.N. et al. Avaliação do risco ambiental em sedimento dos lagos do Riacho Cambé, em Londrina, pela distribuição de metais. São Paulo, **Química Nova**, v.32, n.7, p.1744-1749, 2009.
- JABEEN, G.; Javed, M.; Azmat, H. Assessment of heavy metals in the fish collected from the river Ravi, Pakistan. [s. l.], **Pakistan Veterinary Journal**, p. 107-111, 2012.
- JEN, M.; YAN, A.C. Syndromes associated with nutritional deficiency and excess. California, **Elsevier**, v.28, n.6, p.669-685, 2010.
- LANDRIGAN, P. J. et al. Principles for prevention of the toxic effects of metals. In: NORDBERG, G. F. et al. (Ed.). **Handbook on the toxicology of metals**. Cap. 16, p.319-337, 3.ed. California: Elsevier, cap. 16, p.319-337, 2007.
- LEITE, A.; SILVA, R.; CUNHA, E. Aplicação de um caso prático de doenças profissionais: relevância médico-legal metais pesados e carcinogênese. Porto, **Arquivos de Medicina**, v.29, n.4, p.93-97, 2015.
- LIMA Jr, R.G.S et al. 2002. Evaluation of heavy metals in fish of the Sepetiba and Ilha Grande bays. Rio de Janeiro, **Environmental Research**, p.171-179, 2002.
- MANGILI, F.B. **Calibração do modelo de decaimento da DBO 5,20 associado à qualidade da água do Lago Igapó I em Londrina/PR**. 2013. 118 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina, 2013.
- MARRUGO-NEGRETE, J.; BENITEZ, L. N.; OLIVERO-VERBEL, J. Distribution of Mercury in several environmental compartments in an aquatic ecosystem impacted by gold mining in Northern Colombia. [s. l.], **Archives of environmental contamination and toxicology**, v.55, p.305-316, 2008.
- MARTINS, C. A. S. et al. **A DINÂMICA DE METAIS-TRAÇO NO SOLO**. 2010. Disponível em: <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/CAST/article/view/2072>. Acesso em: mai. 2016.
- MARUYAMA, L.S.; CASTRO, P. M.; PAIVA, P. Structural and socioeconomic aspects of the artisanal fishery in the Middle and Low Tietê River, São Paulo. São Paulo, **Boletim do Instituto de Pesca**, v. 35, n. 1, p. 61 – 81, 2018.
- MELLO, S. C. A.; FRUCHTENGARTEN, L. Riscos químicos ambientais à saúde da criança. Rio de Janeiro, **J. Pediatria**, v.81, n.5, p.205-S211, 2005.
- MERT, R.; Alas, A.; Bulut, S.; Özcan, M.M. Determination of heavy metal contents in some fresh water Fishes. [s. l.], **Environmental Monitoring and Assessment**, p.8017–8022, 2014.
- MORAES, D. S. de L; JORDÃO B. Q. Degradação de recursos hídricos e seus efeitos sobre a saúde humana. São Paulo, **Revista Saúde Pública**. v.36, n.3, 2002.
- MORAIS, L. M. M. **Avaliação da qualidade das águas do Açude Velho em Campina Grande/PB**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Campina

Grande, 2016.

MUNIZ, D.H.F.; OLIVEIRA-FILHO, E.C. Metais pesados provenientes de rejeitos de mineração e seus efeitos sobre a saúde e o meio ambiente. [s. l.] **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 4, n. 1/2, p. 83-100, 2006.

OGA, S.; CAMARGO, Márcia M. A.; BATISTUZZO, J. A. **O. Fundamento de Toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

PEREIRA, P; Pablo, H.; Pacheco, M. Vale The relevance of temporal and organ specific factors on metals accumulation and biochemical effects in feral fish (*Liza aurata*) under a moderate contamination scenario. [s. l.], **Ecotoxicology and Environmental Safety**, p.805-816, 2010.

PHILIPPI JR., A.; MARTINS, G. Águas de Abastecimento. In: PHILIPPI JR., A. (ed.) **Saneamento, Saúde e Ambiente**. São Paulo: Manole, 2005.

PRODANOV, C. C.; FREITAS, E. C. D. Metodologia do trabalho científico: Métodos e Técnicas da Pesquisa e do Trabalho Acadêmico. 2ª. ed. Novo Hamburgo: **Universidade Freevale**, 2013.

QUEIROZ, E. K.; WAISSMANN, W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. São Paulo, **Cadernos de Saúde Pública**, 2006.

QUINONES, O. et al. Perchlorate assessment of the Nakdong and Yeongsan watersheds, Republic of Korea. Pensacola, **Environ. Toxicol. Chem**, v.26, n.7, p.1349-1354, 2007.

REBOUÇAS, A. C. Água doce no mundo e no Brasil. In: REBOUÇAS, A. C.; BRAGA, B.; TUNDISI, J. G. (Org.). **Águas doces no Brasil: capital ecológico, uso e conservação**. 2.ed. São Paulo: Escritores Editora, cap.1, p.01-37, 2002.

SOUZA, V. **Avaliação da contaminação do solo por metais tóxicos (cádmio, cromo, chumbo e alumínio) em estandes de tiro no estado do Paraná/Brasil**. 2016. Monografia (Doutorado) – Curso de Ambiente e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado, 23 set. 2016. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10737/1202>>. Acesso em: mai. 2019.

STEPENS, A. et al. Parkinsonian syndrome in methcathinone users and the role of manganese. [s. l.], **The New England and Journal of medicine**, v. 358, n. 10, p. 1009-1017, 2008.

TELES, L. T. et al. Elementos traço em peixes de interesse comercial do rio caiapó (Goiás, Brasil) em área sob impacto ambiental. Goiás, **Estudos**, v.35, n 11\12, p.1055-1067, 2008.

TORREZANI, N. C. et al. Contaminação por elementos traço na Bacia do Ribeirão Cambé, localizado no centro urbano do município de Londrina-PR. Bonito/MS,

Congresso Brasileiro de Limnologia, 2013.

UNESCO .Water Development Report 2 – Water, A Shared Responsibility. Paris: **UNESCO**, 2006. p.116.

VEADO, M. A. R. et al. Metalspollutants in fish tissues Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) in Pampulha lake, Belo Horizonte, **Jornal of Radio analytical and Nuclear chemistry**, v. 272, n. 3, p. 511-514, 2007.

VITEK, T. et al. Heavy metal contamination of the Loucka River water ecosystem. Brno, **Acta Vet**, cap.76, p.149-154, 2007.

YI, Y.; ZANG, S. Heavy metal (Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Zn) concentrations in seven fish species in relation to fish size and location along the Yangtze river. [s. l.], **Environmental Science and Pollution Research**, cap. 19, p.3989-3996, 2012.

ZAGOTTO, P. A.; BERTOLETTI, E. **Ecotoxicologia Aquática – Princípios e Aplicações**. Rima Editora, São Carlos, SP, 2006, 478p.



ARTIGO DE REVISÃO

TRATAMENTOS ALTERNATIVOS AO USO DE CORTICOIDE NA DERMATITE ATÓPICA

AUTORES: GABRIELLE GOMES VIEIRA^{1,A} ; VINICIUS DE ANDRADE OLIVEIRA²

¹Discente da Universidade Anhembi Morumbi / SP, Brasil.

²Docente da Universidade Federal do ABC / SP, Brasil.

RESUMO

As doenças autoimunes ocorrem quando há uma desregulação do sistema imunológico do indivíduo e uma resposta inflamatória é desencadeada a partir do reconhecimento dos antígenos próprios do indivíduo. A dermatite atópica (DA) é uma doença hereditária, alérgica, autoimune que acomete a pele. Ela ocorre principalmente na infância e pode desaparecer até a adolescência. Quando não ocorre, a DA é considerada crônica. Apesar de hereditária, fatores externos como estresse, alimentação, suor entre outros podem agravá-la. A DA é caracterizada por pele seca, ocasionando lesões facilmente, e coceira. Seu tratamento baseia-se em hidratantes para os casos menos graves, enquanto os mais graves com surgimento de feridas são tratados com produtos à base de corticoide, antifúngico e antibactericida. É sabido que o tratamento prolongado à base de corticoide está diretamente associado à diminuição da sensibilidade à insulina, acúmulo de gorduras na região abdominal, rosto e costas, inibição da reabsorção de cálcio, podendo desencadear outros tipos de doenças como diabetes, osteoporose e até depressão. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi buscar na literatura métodos alternativos que poderiam ser utilizados no tratamento. Para tanto, nós realizamos uma busca na base de dados do Pubmed utilizando-nos de palavras-chave que abrangessem o tema autoimunidade, dermatite atópica, tratamento e corticoide. Foram achados vários estudos nos últimos 10 para alternativas de tratar a DA, desde estudos com base genética como na Filagrina, medicamento alternativo, como o aspartame. Porém, o único tratamento bem-sucedido foi com o Dupilumabe, que em 2019 passou a ser aceito no Brasil, sendo menos prejudicial quando comparado ao corticoide. Até então, devido ao seu recente uso, não há muitos dados sobre seus efeitos a longo prazo. Espera-se que o Dupilumabe seja uma alternativa ao corticoide, e que possa tratar a doença sem piorar o organismo, ou que não seja tão agressivo silenciosamente.

Palavras-chaves: autoimunidade, dermatite atópica, tratamento, corticoide e alternativo.

ABSTRACT

Autoimmune diseases occur when there is a deregulation of the host's immune system and an inflammatory response is triggered upon recognition of the self-antigen. Atopic dermatitis (AD) is an inherited autoimmune allergic disease that affects the skin. It occurs mostly in childhood and may disappear during young and young adult period. When

^AAutor correspondente

Gabrielle Gomes Vieira - E-mail: gabriellegomesvieira@gmail.com - ORCID:

DOI: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v1i1.5>. Artigo recebido em: 31 de janeiro de 2020; aceito em 15 de fevereiro de 2020; publicado em 30 de abril de 2020 na Revista Brasileira de Ciências Biomédicas, abril 2020, disponível online em www.rbcm.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

it does not occur, AD is considered chronic. Although it is hereditary, external factors such as stress, dietary habits, sweating among others may exacerbate it. The AD is featured by dry skin, which causes itchy and skin lesion easily. Its treatment relies on moisturizers for less serious cases, while the more severe wounds are treated with a single treatment with corticoid, antifungal and anti-bacterial creams and ointments. It is known that prolonged corticoid treatment is directly associated with decreased insulin sensitivity, accumulation of fats in the abdominal region, in the face and in the back, inhibition of calcium reabsorption, and may disclose other types of diseases such as diabetes, osteoporosis and even depression. Based on that, the objective was to seek in the literature methods that could be applied alternatively to the corticoid treatment. Thus, we performed a search in the Pubmed database using keywords that cover the topic autoimmunity, atopic dermatitis, treatment and corticoid. Several studies have been found over the past 10 years for alternatives to treating AD, from genetically based studies such as Filagrina, to alternative drug such as aspartame. However, the most promising treatment was with Dupilumab, which in 2019 was accepted in Brazil, being less harmful when compared to corticosteroids. So far, there is no data regarding long-term impact of this drug due to recent administration for this purpose. Dupilumab is expected to be an alternative to corticosteroids, and to be able to treat the disease without worsening the body or not being so aggressively silent.

Keywords: autoimmunity, atopic dermatitis, treatment, alternative and corticoid.

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico, responsável pela homeostasia do corpo, é composto por inúmeras moléculas, células e órgãos que tem uma de suas funções defender o corpo contra “microrganismos patogênicos e substâncias estranhas não infecciosas” [1]. Dentre as células imunes que compõe este sistema encontram-se as células TCD4+ (T helper), compostas pelos subtipos Th1 e Th2. As células Th1 são responsáveis pela defesa contra bactérias intracelulares, respostas pró-inflamatórias, autoimunes e pela secreção de interleucina 2 (IL-2), Interferon γ (IFN- γ) e do fator de necrose tumoral (TNF). Já as Th2 são responsáveis pelas defesas contra os helmintos e bactérias extracelulares, desencadeiam respostas atópicas e anti-inflamatórias, também produtoras de citocinas (IL-4, IL-5, e IL-13), além da produção de IgE pelos plasmócitos e ativação dos eosinófilos. [2] As respostas do padrão Th1 e Th2 são antagônicas, de tal forma que o IFN- γ , modula negativamente a resposta do Th2, já as IL-4 e 10, a do Th1. O sistema imune também é importante na restauração dos tecidos [3], principalmente pelos macrófagos residentes, que realizam, por exemplo, o *clearance* de células apoptóticas, eliminando-as. Outro cenário importante desempenhado pelo sistema imune no controle da homeostase do hospedeiro [4] está na interação entre as células do sistema imune e a microbiota do hospedeiro, sendo está localizada sempre na região de mucosas, como intestino, pulmão, trato genitário e na pele. Desse modo, distúrbios que comprometam a homeostase tecidual diretamente afetam o sistema imunológico, desencadeando processos inflamatórios em diversas doenças. [5]

A tolerância imunológica determina a quais antígenos o

corpo irá reagir. Ela pode ser dividida em central e periférica. Na tolerância central, que ocorre nos órgãos linfoides primários, especialmente no timo, os linfócitos que ainda estão imaturos e reagirem com alta afinidade aos antígenos próprios via MHC (*Major Histocompatibility Complex*), sofrem apoptose. Os que irão para a periferia são os linfócitos T (LT) que reagirem com baixa afinidade (seleção negativa) a antígenos próprios. No caso da tolerância periférica, os linfócitos que eventualmente escaparem e, reconhecerem aos antígenos próprios com alta afinidade, estarão submetidos a mecanismos essenciais para que estas células não sejam ativadas, e resultam de diferentes interações. Os mecanismos de tolerância periférica podem originar-se de uma inatividade funcional da célula ou do apoptose, inclusive por poderem ser ativados repetidamente (mecanismo de exaustão). Pode resultar também na anergia de linfócitos, que ocorre nas células que não receberam os estímulos necessários para serem ativadas quando da sua primeira ativação. Neste último caso, as células apresentadoras de antígenos (APCs) residentes não vão expressar moléculas que auxiliem na estimulação ótima do LT, e desse modo, não ativam os LT. Alguns linfócitos também podem ter uma ligação fraca, e com isso, mesmo migrando para a periferia continuarão ignorantes. As células T reguladoras também podem impedir a ativação desses LT auto reativos na periferia. Os LT que reagem contra os auto antígenos podem ainda apresentar um receptor chamado Fas (CD95), que é um receptor de morte e seu ligante (FasL), portanto, expressa Fas/FasL, ligação gerada devido ao aumento da atividade do LT pela sua ativação, e em uma reação de *feedback* negativo, estimulam uma cascata de caspases e controla a ativação linfocitária. Neste caso, este controle ocorre independentemente da

natureza do antígeno ao qual o linfócito reconheceu e foi ativado. Quando ocorre uma inflamação ou infecção, as APCs podem expressar moléculas co-estimuladoras que auxiliam na ativação ótima dos LT, o que pode acontecer em casos de autoimunidade. Sendo assim, as doenças autoimunes, ainda que multifatoriais, podem ser geradas por uma falha na apoptose ou na inativação desses linfócitos T que apresentam reação contra as substâncias do próprio organismo, por uma exposição a antígenos sequestrados, por falha na seleção negativa via MHC ou na indução dos LT reguladores (T regs), o que leva a danos teciduais. [6];[7]. A autoimunidade é, portanto, quando células T do indivíduo reconhecem antígenos próprios (ex. antígenos da célula B pancreática produtora de insulina, antígenos da bainha de mielina no sistema nervoso) com alta afinidade, pela desregulação no controle da ativação e geração das células T auto reativas, produzindo citocinas inflamatórias e consequentemente lesão tecidual. A extensão do processo inflamatório e/ou a demora no tratamento da doença leva a uma celeridade no processo de perda de função do órgão afetado. Quando os mecanismos acima descritos estão desregulados e, portanto, não desempenham o controle da ativação de células T que reconhecem antígenos próprios com alta afinidade, têm-se instaurada a autoimunidade. Embora se tenha uma literatura extensa acerca das doenças autoimunes, o que provoca a desregulação dos mecanismos e consequente ativação de células T autoreativas ainda não é compreendido. A geração de células T autoreativas está associada a diversas doenças, como por exemplo ao Diabetes Tipo I, Esclerose Múltipla, Lúpus e na Dermatite Atópica.

A dermatite atópica (DA) está no grupo de doenças atópicas, junto a rinite e a asma, e desencadeia produção de anticorpos específicos, como o IgG1 e IgG4.[1];[8] É uma doença crônica inflamatória da pele, multifatorial [9], que tem como característica erupções pruriginosas [10]. A DA também afeta pessoas que já possuem predisposição genética para a doença, e que, portanto, já possuem em seu organismo certa hipersensibilidade por conta do fator genético. Além disso, ela pode ser agravada ou desencadeada pelos alérgenos externos, influenciada pela quantidade de antígeno a que for exposto, a duração da exposição e o ambiente durante a exposição.[1] A DA é presente em qualquer faixa etária, porém 60% dos casos são no primeiro ano de vida, e tem aumentado sua dominância nos últimos 30 anos. [11];[12] Ela pode ser causada como uma reação tardia a algum alérgeno alimentar, ambiental, tecidos como a lã, cosméticos, corantes, produtos em geral, suor e até mesmo o estresse emocional pode desencadear uma crise. Na América Central, a prevalência da DA é de aproximadamente 18,2%, já na Europa, de 14,2%. [13]. Outro fator que influencia a suscetibilidade à DA é a alteração no gene que

codifica a Filagrina (FLG). [14];[15] A Filagrina é uma proteína essencial para a estrutura do envelope cornificado e alinhamento da queratina. Ela é responsável por produzir metabólitos participantes do Fator de Hidratação Natural (FHN), importante para a hidratação do estrato córneo. Com a degradação da Filagrina, tem-se a liberação de moléculas como aminoácidos e derivados, principalmente o ácido urocânico (UCA) e o ácido pirrolidona carboxílico (PCA), que compõem e fazem a manutenção do FHN, assim mantendo o pH ácido.[9] Portanto são fundamentais para a manutenção da barreira cutânea, e como consequência, na hidratação da pele [16];[17]. De 20 a 50% pacientes com DA possuem mutação no gene da Filagrina. [16];[18];[19]. Com isso, conclui-se que pacientes com mutações genéticas na FLG têm um risco maior em desenvolver a DA, com gravidade proporcional a mutação. As alterações nos lipídios não possuem relação com a mutação na Filagrina, mas também influenciam na gravidade da doença.[9]

Como citado acima, a barreira cutânea é um dos fatores determinantes na causa da DA, já que é comum que na doença, ela apresente uma disfunção. A barreira cutânea tem a função de proteger a pele da entrada de substâncias possíveis de causar alguma irritação ou infecções.[9] Está localizada no estrato córneo, que é composto por corneócitos e lipídios.[17] O corneócito é composto por proteínas como por exemplo a Filagrina, e dos lipídios, as ceramidas são as principais responsáveis por reter água no meio extracelular, estas estão em menor quantidade na DA [20]. A causa pode ser tanto o aumento da atividade enzimática ou por conta da baixa produção de ceramidas pelos queratinócitos. [17] O tipo de sabonete, cloro, água quente e tecidos podem acentuar a disfunção da barreira cutânea, e assim, piorar o quadro de DA. Nela, principalmente citocinas inflamatórias derivadas da resposta de célula Th2 e de mastócitos, como por exemplo TNE, IL-4 e outras citocinas, geram uma inflamação nas células endoteliais. As células do tipo Th2, por secretarem IL-4, interagem com linfócitos B e auxiliam no processo de diferenciação de plasmócitos produtores de anticorpos IgE específico aos antígenos. Além disso, a produção de IgE aumenta a atividade de mastócitos, através da ligação dos anticorpos IgE nos receptores FC expressos nos mastócitos, culminando com a sua degranulação e consequente exacerbação e persistência do processo inflamatório, gerando as características clínicas da doença, como a pele extremamente seca com erupções e vermelhidões que coçam. Podem gerar rachaduras, alterações na cor e bolhas. No estágio agudo, A DA apresenta edema e vesículas com vermelhidão na pele (eritema). Na fase crônica torna-se uma placa eritematosa descamativa, com variação quanto a liquenificação.[9] Diferente de outras dermatites, as manifestações não necessariamente

vão aparecer no local de contato com o que gerar a irritação, e podem também não aparecer tão imediatamente como em outras crises alérgicas, que não sofrerão inibição pelos anti-histamínicos. [21];[22]

O tratamento comum para a DA é o uso de corticoides ou corticosteroides há mais de 50 anos. Esses medicamentos são hormônios produzidos naturalmente no córtex adrenal, que se dividem em cortisol, aldosterona e androgênios. As modificações na estrutura do cortisol geram os outros glicocorticoides (naturais ou sintéticos). [23] Essa produção aumenta com a luz, ou seja, sofre influência do ciclo circadiano, fazendo com que ocorra um pico de cortisol quando se acorda. Por exemplo, foi observado que pela manhã, um aumento da intensidade da luz fraca de dentro de casa para luz exterior num dia com nuvens, provocou um aumento significativo dos níveis de cortisol (de 110 para 140 nmol/L). [24] No caso dos corticoides, a estrutura é modificada para que a ação e sua função sejam potencializadas, podendo possuir uma ação curta, como no caso da cortisona, que suprime o Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) de 8 a 12 horas, ou longa como no caso da dexametasona, que dura de 36 a 72 horas. [24]

Eles são indicados principalmente para reduzir a reação inflamatória, já que são capazes de inibir a síntese e a secreção de citocinas, além de outros mediadores inflamatórios, ao mesmo tempo que aumentam as citocinas anti-inflamatórias. [25] O corticoide tem aspectos positivos no tratamento de transplante, porque diminui a probabilidade de rejeição e além disso, suprime a produção de citocinas inflamatórias e, neste caso, pode reduzir os efeitos inflamatórios locais. [26] Entretanto, o seu uso contínuo pode ser negativo por deixar a pessoa mais propensa a infecções por bactérias ou fungos. [27] Quando se avalia o sistema neurológico, existem alterações significativas neuropsiquiátricas em pacientes com uso crônico de corticoide, dentre elas o aumento de pacientes com quadro de depressão e tendência para suicídio, aumento do risco de delírio e manias. [28] Além disso, um estudo feito em 2018 mostrou que mais da metade dos pacientes com DA possuem problemas para dormir, depressão e ansiedade, demonstrando como a doença afeta a qualidade de vida das pessoas [29]. Desse modo, há necessidade de um tratamento não prejudicial e funcional que não agrave o quadro. Para isso, foi visto como a doença ocorre e o que poderia ser utilizado para interromper a crise, de uma forma menos agressiva e prejudicial ao organismo em comparação com o tratamento convencional. Neste trabalho, nós propusemos a realização de uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de verificar se há tratamentos alternativos ao uso de corticoide para indivíduos com DA, que possuam os mesmos benefícios contra a inflamação trazidos pelo uso de corticoides, mas

menores efeitos colaterais no longo prazo. Para isso, nós realizamos uma busca na literatura na base de dados do Pubmed, utilizando as palavras-chave [“atopic dermatitis”] AND [“treatment”] AND [“autoimmunity”] combinadas ou não dos artigos publicados nos últimos dez anos. Dessa maneira, nós esperamos que este trabalho traga métodos alternativos de tratamento ao uso de corticoide tanto para a DA como para outras doenças autoimunes, e que no futuro eles possam ser considerados para estudos clínicos como tratamento terapêutico nos pacientes acometidos por essas enfermidades, com diminuição dos seus efeitos colaterais.

OBJETIVO

Avaliar terapias, através da busca na literatura, de alternativas ao tratamento com corticoide para a DA com menores efeitos colaterais.

MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi realizado a partir da busca de artigos científicos na base de dados do PubMed (disponível em: www.ncbi.nlm.gov/PubMed) dos últimos 10 anos. A busca foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave “atopic dermatitis” AND “autoimmunity” AND “corticoid” AND “treatment” AND “alternative” combinadas entre si.

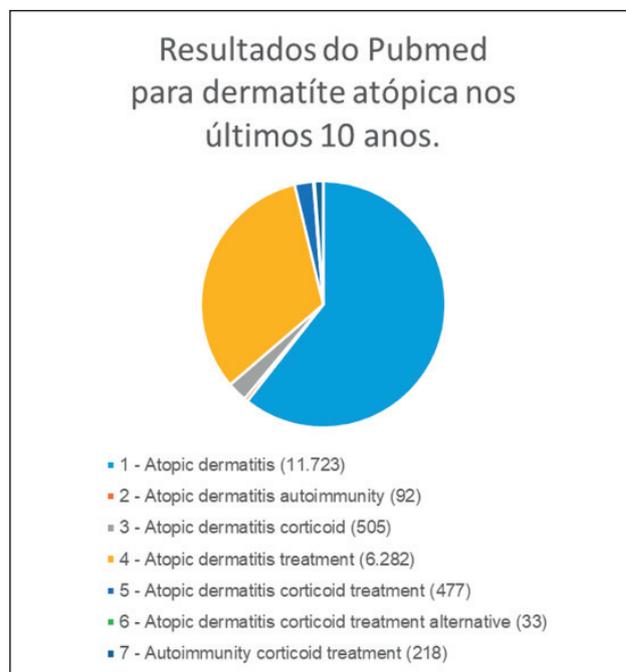


Gráfico 1. Quantidade de Resultados em cada filtro utilizado como pesquisa no PubMed. A quantidade numérica respectiva a cada cor aparece entre parênteses na legenda de cores.

O refinamento da pesquisa para encontrar tratamentos alternativos foi realizado utilizando os seguintes critérios: artigos em inglês com testes em camundongos e/ou humanos nos últimos 10 anos, e estudos teóricos da literatura. Assim, observando os benefícios de cada proposta e as consequências positivas e negativas para o organismo, em comparação ao corticoide. À busca realizada, foram adicionados estudos com o recente tratamento aprovado no Brasil, o Dupilumabe, e analisado da mesma forma. A busca foi realizada no período de janeiro até setembro de 2019.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Foi feita uma busca de dados com as palavras-chave e os critérios de seleção. Após o refinamento, chegou-se em 5 artigos. Dentre estes, 3 foram em animais, 2 humanos. Um resumo com a quantidade de artigos em cada modelo, experimental e humano, está demonstrado no gráfico 1. Os estudos abrangeram diversos componentes para tratamento da DA, desde pesquisas envolvendo a genética, como no caso da Filagrina e da proteína antimicrobiana, passando por estudos com inibição de proteassoma pelo MG132, utilizando o aspartame como medicamento, até chegar no Dupilumabe, o tratamento mais recente, com inibição de interleucinas. Um resumo dos principais tratamentos está demonstrado no **quadro 1**.

Terapias utilizadas em modelos experimentais (camundongos)

Encontramos em modelos de camundongos tratamentos com diversos compostos, os quais descrevemos abaixo:

Inibidor de Proteassoma MG132

O estudo feito em 2018 consistiu em repetidas aplicações de 2,4- dinitrofluorobenzeno (DNFB) em camundongos NC/Nga, para causar uma reação de hipersensibilidade parecida com a que a DA causa em humanos, para observar se o MG132 apresentava efeito terapêutico para ser utilizado na DA. O MG132 é um inibidor de proteassoma, que demonstrou ser capaz de inibir a apoptose com interrupção mitocondrial, via caspase 9. [30] Ele havia sido testado em doenças intestinais anteriormente como um agente inflamatório. [31]

A aplicação do DNFB gerou um aumento de uma molécula mutante na maturação de células dendríticas (CD), e induziu a produção de IFN- γ pelas células TCD8+, gerando um aumento de Th1 e Th17 nos camundongos. Com isso, avaliaram o progresso da doença pelo escore de inflamação, a histopatologia e os níveis séricos de IgE. A DA

evoluiu nos camundongos de 3 a 20 dias, e melhorou por volta do 14º dia com a administração do MG132, mas no 20º dia já não se notava diferença entre os tratados e não tratados, pois houve um pico no progresso nos edemas e erupções.

O resultado com a administração *in vivo* de MG132 foi uma diminuição na superprodução de IgE sérico e da migração dos mastócitos nos camundongos. Também reduziu a quantidade de células Th17, mas manteve as de Th1. Isso resultou em alívio das lesões.

Na administração *in vitro*, houve indução na produção de IFN- γ pelas células TCD8+ auto reativas, mas não pelas TCD4+.

A conclusão obtida foi que, o MG132 aliviava as reações causadas pelo DNFB. Entretanto, poderia gerar imunopatogenese, fazendo com que a DA se torne crônica por conta do efeito colateral causado em aumentar os níveis de Th1 e mantê-los elevados. [32];[33] Diante disso, ele não seria um substituto eficiente ao corticoide já que poderia transformar uma DA moderada em crônica, fazendo com que a administração do corticoide acabasse sendo necessária. Ainda assim, se fosse possível fazer algumas mutações e interferências na administração, de forma que reduzisse o Th1, o MG132 poderia ser considerado novamente como uma alternativa para tratamento.

Aspartame

Utilizando o mesmo modelo citado anteriormente, ou seja, administração de DNFB em camundongos susceptíveis a indução de DA experimental, (linhagem NC/Nga), foi aplicado o aspartame para avaliar o seu efeito terapêutico. É importante ressaltar que o aspartame, além de ser utilizado como adoçante artificial, também possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias parecidas com as de medicamentos não esteroides. [34]

Após a aplicação de aspartame nas doses de 0.5 $\mu\text{g kg}^{-1}$ e 0.5 mg kg^{-1} , o inchaço causado pelo DNFB foi reduzido, assim como os sintomas da DA e os níveis séricos de IgE, além de inibir a infiltração de células inflamatórias e suprimir a produção de citocinas como a IL-4 e IFN- γ , inibiu também a degranulação e a infiltração de mastócitos. [35]

Nos exames que foram feitos, foi notado que o aspartame aplicado *in vivo* não apresentou alterações genéticas em células progenitoras e maduras da medula óssea ou nas células espermatogonais dos camundongos em doses até 1600 mg kg^{-1} em relação ao peso corporal. [36] Nas doses de 25, 50 e 100 mg kg^{-1} obtiveram efeito analgésico e anti-inflamatório em modelo de monoartrite em outros estudo feito em 2001. [34]

Quadro 1.

Comparação entre os Tratamentos Alternativos ao Corticoide				
Tratamento	Resultados	Reações negativas	Substitui o corticoide?	Referências
Inibidor de Proteassoma MG132	Alívio nas reações causadas pelo DNFB. Diminuição: nível de IgE; migração de mastócitos. Reduziu células Th17. Induziu produção de IFN- γ	Níveis elevados de Th1. Poderia causar imunopatogenese, o que tornaria a DA crônica.	Não.	OHKUZU-TSUKADA, K.; ITO, D.; TAKAHASHI, K.; The Role of Proteasome Inhibitor MG132 in 2,4-Dinitrofluorobenzene-Induced Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice.
Proteína Antimicrobiana S100A12	Maior frequência de reatividade de pacientes com DA grave a S100A12. Sugere interferência na reatividade para prevenir ou curar a DA.	Testes insuficientes para maiores conclusões.	A princípio, não.	MIKUS, M. et al.; The antimicrobial protein S100A12 identified as a potential autoantigen in a subgroup of atopic dermatitis patients
Aspartame	Reduziu: inchaço causado pelo DNFB; sintomas da DA; IgE. Inibiu: células inflamatórias; degranulação; infiltração de mastócitos. Supressão de citocinas. Efeito analgésico e anti-inflamatório	Aumento: TGO e TGP; lesões hepáticas; risco de doenças cardíacas; diabete; derrame; depressão; Alzheimer; esclerose múltipla; câncer... Reduziu: nível de mRNA; proteínas catalíticas	Não.	GUN-DONG, K. et al. Aspartame Attenuates 2,4-Dinitrofluorobenzene Induced Atopic Dermatitis-Like Clinical Symptoms in NC/Nga Mice.
Filagrina	Modelo de epiderme humana: penetração no estrato granuloso, (possui a deficiência de FLG). In vivo feita em camundongos: restauração do fenótipo natural.	Testes insuficientes para maiores conclusões.	A princípio, não.	CARDILI, R.N. et al.; Dermite atópica e filagrina: restaurando barreiras para o controle da doença
Dupilumabe	Anticorpo monoclonal; inibe a sinalização de IL-4 e IL-13. Via injeção subcutânea a cada 15 dias. Sem reação adversa grave.	Reações adversas no local da injeção: conjuntivite; inflamação na parte externa da pálpebra e herpes oral.	Sim	YANG, Ariana; MALLOZI, Márcia; MÓSCA, Ana; GOLDFLUS, Suely. Chega novo remédio contra dermatite atópica. Conheça o problema.

Apesar de parecer um tratamento promissor, o uso do aspartame é muito debatido por ter vários efeitos colaterais. Um estudo publicado em 2017, comparou camundongos Nc/Nga que foram tratados diariamente por 90 dias só com o aspartame com um grupo que foi tratado com aspartame + n-acetilcisteína (NAC). O grupo com tratamento crônico teve um aumento na alanina transaminase (TGP) e do aspartato aminotransferase (TGO), lesões hepáticas, níveis hepáticos de glutathione mais baixos que o normal, assim como o da maioria dos metabólitos, por exemplo a cisteína. Também reduziu o nível de mRNA e proteínas catalíticas. Quando tomado junto com NAC, a lesão hepática não ocorreu, assim como manteve os níveis plasmáticos de TGP, glutamato e das proteínas catalíticas, mas não é indicado o uso frequente da medicação. [37]

Outros estudos também mostram que o aspartame pode aumentar o risco de doenças cardíacas, diabetes e derrame. Também pode causar depressão, Alzheimer, esclerose múltipla, câncer... [38];[39];[40] Ou seja, diante dos malefícios que podem ser causados pelo uso do aspartame, inclusive o aparecimento de outras doenças autoimunes, não valeria a pena investir nesse tratamento diante da forma com que o organismo metaboliza o aspartame, fazendo com que ele possa ser considerado até pior do que o corticoide.

Filagrina

Como citado anteriormente, uma alteração no gene da Filagrina (FLG) é um dos fatores que contribuem para o surgimento da DA. O estudo feito em 2013, diz também que a histamina e algumas citocinas, como por exemplo a IL-4, podem diminuir a produção de FLG ou reprimir a expressão do gene. [41]

Recentemente testaram a construção de monômero de FLG ligado a peptídeo com penetração celular na epiderme. Quando aplicado *in vitro* em um modelo de epiderme humana, teve penetração no estrato granuloso, onde possui a deficiência de FLG. [42] Já a aplicação *in vivo* feita em camundongos flaky tail, que se caracterizam por terem uma mutação autossômica recessiva causadora de pele seca e escamosa, também deficientes em FLG, obtiveram restauração do fenótipo natural. Com isso, pode-se acreditar que é possível criar um tratamento com base no gene FLG para restaurar a barreira cutânea, resultando em um método mais eficiente que o atual. A interferência pelo gene da FLG para evitar, curar ou reduzir a DA é bastante interessante, já que a biologia molecular tem apresentado muitos avanços, considerando que esse gene é realmente um fator relevante nos casos da DA. São necessárias mais

pesquisas para observar as consequências do tratamento a curto e longo prazo. [43]

Terapia utilizada em testes com humanos

Proteína Antimicrobiana S100A12 (proteína de ligação ao cálcio):

Em 2019 foi realizado um estudo com plasma de 40 pacientes na Suécia que apresentavam DA grave e moderada e 40 controles saudáveis. Depois foi projetado um perfil com um grupo de 50 pacientes com DA grave, 123 moderada e 84 controles saudáveis, que não apresentam sintomas clínicos ou histórico de doenças de pele, contra 148 fragmentos de proteína produzida no Human Protein Atlas [44] que representou 96 proteínas únicas.

49% dos pacientes com um aumento na reatividade de IgG à proteína associada a queratina, choque térmico e de ligação ao cálcio. Os pacientes (66%) com DA grave apresentaram uma reatividade com uma maior frequência, principalmente a S100A12, que possui um peptídeo antimicrobiano. Viram que os autos anticorpos IgG poderiam fazer parte de remoção de detritos. [45]

Acreditam que algum auto anticorpo ligue-se à S100A12 e prejudique a proteína, fazendo com que ela não consiga ter seu perfeito funcionamento e aumente as infecções de pele. O estudo sugere uma estratégia precoce que impeça essa ligação como tratamento alternativo, para reverter ou interromper a DA crônica. [46]

Assim como a interferência pela FLG, se conseguissem desenvolver uma metodologia para interferir nessa reatividade de IgG, poderia ser uma forma de prevenção ou de cura da DA. Também é necessário mais estudos para observar como essa intervenção agiria, se teria reações e consequências negativas, e como seria a curto e longo prazo.

Dupilumabe

Já utilizado na Europa e Estados Unidos, em 2017 o medicamento Dupilumabe foi aprovado no Brasil. [47] O Dupilumabe é um anticorpo monoclonal IgG, que atua na cadeia alfa comum da IL-4 e IL-13. Ambas interleucinas que atuam no perfil de resposta imunológica das células Th2. [48] O medicamento inibe a sinalização excessiva da IL-4 no receptor Tipo I e IL-13 no Tipo II. [21];[29];[49];[50];[51]

Estudos mostram que o medicamento não possui nenhum efeito grave adverso, como lesões hepáticas ou alterações séricas de enzimas e bilirrubina. É importante dizer que as proteínas recombinantes sofrem metabolismo em suas próprias células. As que vão para o fígado são pequenos

peptídeos ou aminoácidos, que podem ser reutilizados. Não tem estudos que provem qualquer tipo de toxicidade ou que sejam imunogênicos.

Também não foi encontrado nos estudos alguma consequência grave da inibição de sinalização das interleucinas. O único efeito que pode ser causado seria a reativação do vírus do herpes oral. [52]

É encontrado com o nome de Dupixent®, e administrado via injeção subcutânea na coxa ou abdômen com dose inicial de 600 mg (2 injeções) em adultos a cada 15 dias.

As reações adversas apresentadas na bula são reações no local da injeção, conjuntivite, inflamação na parte externa da pálpebra e herpes oral.[53]

O medicamento tem mostrado ser muito eficaz e realmente a melhor solução alternativa ao corticoide, já que não possui nenhuma consequência negativa. O principal problema do Dupilumabe é ser financeiramente inacessível. No Brasil o preço médio do medicamento é de R\$ 8.500,00 para apenas duas seringas de 300mg, ou seja, 1 dose. Existem poucos casos de pessoas que conseguiram o fornecimento pelo SUS devido à recente aprovação, mas com ela isso deverá ser facilitado. Ainda não existe a medicação genérica, sendo a patente da empresa Sanofi.

O Dupilumabe, atualmente, é o tratamento ideal para a DA. Nos acompanhamentos de casos clínicos que utilizaram o medicamento, ele se mostrou eficaz, e tem a seu favor o fato de não causar reações negativas para o paciente, diferente do corticoide.

Não existem estudos sobre o efeito do Dupilumabe a longo prazo, porque ainda é um tratamento muito recente.

Um possível questionamento que se pode fazer é diante da consequente imunossupressão das IL-4 e IL-13, já que essas células não estão restritas apenas a DA. As células Th2, das quais essas interleucinas fazem parte, são responsáveis também pelas respostas fagocitárias, como por exemplo de parasitas. O fator positivo diante da inibição pelo tratamento é o fato dessas infecções serem menos frequente quando comparadas a bactérias e vírus.

Por conta disso, ainda é possível recomendar o tratamento, já que a DA grave ou crônica é uma situação incurável, e muito desagradável para quem tem. Mas vale deixar como observação esse risco. Uma boa comparação é que pacientes transplantados estão mais propensos a ter doenças bacterianas e oportunistas, e ainda sim, o custo benefício é melhor.

No geral, todos os medicamentos terão um efeito colateral, e quando comparado ao que pode ser causado na ingestão crônica de corticoide, as consequências que podem ser causadas pelo Dupilumabe são poucas e menos

agravantes. Por isso é necessário acompanhamento médico durante o tratamento e exames com certa frequência, para garantir que o organismo não está escondendo possíveis infecções.

CONCLUSÃO

Nos últimos 10 anos de pesquisa sobre a DA, teve bastante pesquisas sobre como tratar alternativamente a doença, já que os males causados pelo corticoide ficaram mais expostos, mas a maioria não obteve sucesso. Em 2017, no Brasil foi aprovado pela ANVISA o Dupilumabe, que atua inibindo a cadeia alfa da IL-4 e IL-13, podendo assim substituir o corticoide. É necessário, porém, continuar observando os casos que estão recebendo o novo medicamento para obter uma conclusão a longo prazo, já que por ser muito recente, ainda não se tem esses resultados. Estudando como a ação do Dupilumabe poderia afetar, percebe-se que seus efeitos negativos parecem menos prejudiciais quando comparados aos do corticoide. Ainda é válido ressaltar que deveriam ser desenvolvidas mais pesquisas para tentar abranger a questão genética envolvida e tentar chegar a uma cura. Achar uma alternativa ao corticoide para a DA, pode ajudar a achar também uma base para tratamentos diferentes em outras doenças em que ele é utilizado como tratamento principal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil Medicina. In: CASTRO, F. F. M., Seção VII: Princípios de imunologia e Inflamação, 23.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap.42, p.299.
2. VAZ, A.J.; MARTINS, J.O.; TAKEI, K.; BUENO, E.C. Imunoensaios: Fundamentos e aplicações. 2a Ed.; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. cap. 29, p.351
3. UFJF [página na internet]; Aula de medicina; Inflamação; Disponível em: <<http://www.ufjf.br/immunologia/files/2010/08/Aula-inflama%C3%A7ao-Medicina-Sandra-.pdf>> [acesso em 6 de junho de 2019].
4. CRUVINEL, W.M. et al.; Sistema Imunitário – Parte I fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória; Rev. Bras Reumatol.; 2010;50(4):434-61.
5. SOUZA, A.W.S. et al.; Sistema Imunitário – Parte III O delicado equilíbrio do Sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade; Rev. Bras Reumatol.; 2010;50(6):665-94.
6. RIBEIRO, S. B. Autoimunidade, Doenças Autoimunes, UFJF, Disponível em: <<http://www.ufjf.br/immunologia/>>

[files/2010/08/Aula-Autoimunidade-Atualizada-.pdf](#)> [Acesso em: 5 jun. 2019].

7. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, Odontologia, Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3598802/mod_resource/content/1/odonto%20%20%20autoimunidade.pdf> [Acesso em: 5 jun. 2019].

8. VAZ, A.J.; MARTINS, J.O.; TAKEI, K.; BUENO, E.C. Imunoensaios: Fundamentos e aplicações. 2a Ed.; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. cap. 29, p.355

9. ANTUNES, A.A. et al.; Guia prático de atualização em dermatite atópica – Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria; Arq Asma Alerg Imunol; Vol.1; 2; 2017;1(2):131-56.

10. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.H., PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. In: NISHIKAKU, A., Imunidade Especializada em Barreiras Epiteliais e em Tecidos Imunologicamente Privilegiados, 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap.14, p.715.

11. WILLIAMS, H. et al. and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC); Is eczema really on the increase worldwide? ; J Allergy Clin Immunol. 2008; 121:947-54.

12. DECKERS, I.A. et al.; Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies; PLoS One; 2012; 7:e39803.

13. DRAAISMA, E. et al.; A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life; Pediatr Allergy Immunol; 2015; 26(4):359-66.

14. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.H., PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. In: CORDEIRO, N. M., Alergia, 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap.20, p.984.

15. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.H., PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. In: CORDEIRO, N. M., Alergia, 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap.20, p.990-991.

16. VAN SMEDEN, J.; BOUWSTRA, J.A.; Stratum corneum lipids: their role for the skin barrier function in healthy subjects and atopic dermatitis patients; Curr Probl Dermatol; 2016;49:8-26.

17. HON KL, LEUNG AK, BARANKIN B.; Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. Am J Clin Dermatol. 2013;14(5):389-99.

18. KANTOR, R.; SILVERBERG, J.I.; Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatites; Exp Rev Clin Immunol; 2017;13(1):15-20.

19. CASTRO, A.P.M. et al.; Guia Prático para o Manejo

da Dermatite Atópica - opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria; Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.; 2006; 29 (6): 268-82.

20. KATAYAMA, I.; et al.; Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017; Japanese Society of Allergology; Allergol Int; 2017;66(2):230-47. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893016301721>> [acesso em 5 de junho de 2019].

21. YANG, Ariana; MALLOZI, Márcia; MÓSCA, Ana; GOLDFLUS, Suely. Chega novo remédio contra dermatite atópica. Conheça o problema. [Entrevista concedida a] Diogo Sponchiato. Abril, 12 dez. 2017. Disponível em: <<https://saude.abril.com.br/medicina/novo-tratamento-contradermatite-atopica-chega-ao-brasil/>> [Acesso em: 1 jun. 2019].

22. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA; SBD; Dermatite Atópica; Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/dermatite-atopica/59/>>, [Acesso em 31 maio 2019].

23. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA [Página na internet]. CORTICOTERAPIA EM DOENÇAS REUMÁTICAS - Departamento de Reumatologia Pediátrica. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/img/documentos/CORTICOSTER%C3%93IDESSCHERING2.doc> [acesso em 4 de junho de 2019].

24. LEPROULT, R. et al. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 86.1. 1, p. 151-157, janeiro 2001.

25. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil Medicina. In: ATTA, J. A., Seção V: Farmacologia Clínica, 23.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap.33, p.224.

26. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil Medicina. In: In: ATTA, J. A., Seção V: Farmacologia Clínica; 23.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011; cap.33; p.224-226.

27. SIMÃO, H. M. L.]; Publicação na web]; Dermatite Atópica; Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2015/02/daportalsbp-helio2014.pdf> [acesso em 6 de junho de 2019].

28. PINTO, J. G.; Corticoesteróides e Problemas Psiquiátricos. Porto, Portugal: FMUP; 2010. Arquivos de Medicina. Tese (Mestrado Integrado em Medicina), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, abr. 2010; Disponível em <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53427/2/Corticoesteroides%20e%20Problemas%20Psiquitricos.pdf>> [acesso em 31 maio 2019].

29. PASSOS, L.; Medicamento inédito para dermatite já está disponível no Brasil; Veja [publicação online]; 15

de Abril de 2019; Disponível em: <<https://veja.abril.com.br/saude/medicamento-inedito-para-dermatite-ja-esta-disponivel-no-brasil/>> [acesso em 22 de julho de 2019].

30. NENCIONI, A. et al.; Proteasome inhibitor-induced apoptosis in human monocyte-derived dendritic cells; *Eur J Immunol*; 2006;36:681-689.

31. FRITSCH FREDIN, M. et al.; The application and relevance of ex vivo culture systems for assessment of IBD treatment in murine models of colitis; *Pharmacol Res*; 2008;58:222-231.

32. OHKUSU-TSUKADA, K.; ITO, D.; TAKAHASHI, K.; The Role of Proteasome Inhibitor MG132 in 2,4-Dinitrofluorobenzene-Induced Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice. *International Archives of Allergy and Immunology* 176 (2) 2018.

33. OHKUSU-TSUKADA, K. et al. Low expression of a Ddm7/Ldm7-hybrid mutant (D/Ldm7) in the novel haplotype H-2nc identified in atopic dermatitis model NC/Nga mice. *Genes and Immunity* 2017; dezembro. (Acesso em 3 de junho de 2019).

34. LABUDA, C.J.; FUCHS, P.N.; A comparison of chronic aspartame exposure to aspirin on inflammation, hyperalgesia and open field activity following carrageenan-induced monoarthritis. *Life Sci*, 2001, 69:443-54.

35. GUN-DONG, K. et al. Aspartame Attenuates 2,4-Dinitrofluorobenzene Induced Atopic Dermatitis-Like Clinical Symptoms in NC/Nga Mice. *Journal of Investigative Dermatology*; 2015; julho; 135, 2705-2713.

36. BOWLES, C.A.; (1970) Mutagenic Study in Rats SC-18862. Final Report. Hazelton Laboratories: Falls Church, VA Falls Church, VA, 700-234.

37. FINAMOR, I. et al.; Chronic aspartame intake causes changes in the trans-sulphuration pathway, glutathione depletion and liver damage in mice; 2017; Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231716304104>> [acesso em 12 de setembro de 2019].

38. LILLIS C.; What are the side effects of aspartame? - *Medical News Today*; 2019

39. AMERICAN CANCER SOCIETY. Does Aspartame Cause Cancer?; 2019; Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/aspartame.html>> [acesso em 3 de agosto de 2019].

40. SWITHERS, S.E.; Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements; 2013; Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(13\)00087-8](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(13)00087-8)> [acesso em 9 de setembro de 2019].

41. CZARNOWICKI, T.; KRUEGER, J.G.; GUTTMAN-

YASSKY, E.; Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications; *J Allergy Clin Immunol Pract*; 2014;2(4):371-9.; Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)30665-6/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)30665-6/pdf)> [acesso em 9 de junho de 2019].

42. STOUT, T.E. et al.; Recombinant filaggrin is internalized and processed to correct filaggrin deficiency; *J Invest Dermatol.*; 2014;134(2):423-9.

43. CARDILI R.N. et al.; Dermatite atópica e Filagrina: restaurando barreiras para o controle da doença; *Braz J Allergy Immunol.*; 2013;1(5):239-242.; Disponível em: <http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=656>. [acesso em 4 de junho de 2019].

44. UHLEN M, FAGERBERG L, HALLSTROM BM, LINDSKOG C, OKSVOLD P, MARDINOGLU A, et al.; Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419.

45. NAGELE, E.P. et al.; Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in humans era, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS ONE*. 2013;8(4): e60726.

46. MIKUS, M.; The antimicrobial protein S100A12 identified as a potential autoantigen in a subgroup of atopic dermatitis patients. *Clin Transl Allergy* v.9, 2019; Janeiro [Publicação na web]; Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15418573>>; [acesso em 19 de maio de 2019].

47. G1 [página na internet]; Anvisa aprova novo tratamento para inflamação crônica de pele; Disponível em: <<https://g1.globo.com/bemestar/noticia/anvisa-aprova-novo-tratamento-para-inflamacao-cronica-de-pele.ghtml>>; [acesso em 29 de maio de 2019].

48. SIMPSON, E.L.; Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis; *N Engl J Med*; 2017;376(11)1090-1.

49. CORREN, J. et al.; Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.*; 12 de Setembro de 2019; pii: S2213-2198(19)30775-5; Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31521831>> ; [Acesso em 6 de agosto de 2019].

50. HARB, H.; CHATILA, T.A.; Mechanism of dupilumab. [Publicação na web]: 2010; Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31505066>>; [Acesso em 15 de outubro de 2019].

51. PORTAL ANVISA [Página da web]. Dermatite tem tratamento inédito com produto biológico. 2017. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/>

[asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/dermatite-tem-tratamento-inedito-com-produto-biologico/219201/pop_up?inheritRedirect=false](#)> [Acesso em 16 de junho de 2019].

52. LIVERTOX: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Dupilumab; Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548055/>>.

53. MATHIAS, F.T.; Consulta Remédios; Disponível em: <<https://consultaremedios.com.br/dupilumabe/bula>>; [Acesso em 18 de setembro de 2019].

ARTIGO DE REVISÃO

A IMPORTÂNCIA DOS PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA INTOLERÂNCIA À LACTOSE

AUTORES: QUÊNIA FERNANDES LEÃO¹; DANIELA PONTES ANDRADE LIMA VITAL^{2,A}

¹Graduada em Biomedicina pela UNIFACISA.

²Professora orientadora, docente da UNIFACISA.

RESUMO

Introdução: A intolerância à lactose (IL) consiste na deficiência ou ausência da enzima lactase, assim o indivíduo apresenta dificuldade na digestão da lactose. Quando há má absorção desse carboidrato, o intolerante apresenta sinais e sintomas como diarreia, flatulências, dor abdominal. Uma alternativa considerável para atenuar os sinais e sintomas dos pacientes é a utilização de probióticos. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo analisar a importância dos probióticos no tratamento da intolerância à lactose. **Metodologia:** Realizou-se um estudo bibliográfico, a partir de artigos publicados nas bases de dados SciELO, Periódicos Capes e PubMed, incluindo publicações em livros do acervo institucional, utilizando os seguintes descritores: intolerância à lactose e probióticos. Como critério de seleção, os artigos deveriam evidenciar o uso de probióticos no tratamento da intolerância à lactose. Foram excluídos os artigos que não foram publicados entre o ano de 2009 até 2019. **Resultado e discussão:** Os probióticos são microrganismos vivos que proporcionam benefícios ao hospedeiro como, dificultar a colonização por bactérias patogênicas e minimizar os sinais e sintomas da IL. A melhor digestão da lactose deve-se, por exemplo, à atividade da enzima lactase microbiana. Os probióticos mais utilizados são as bactérias do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. **Considerações finais:** De acordo com a literatura, o uso de probióticos tem se mostrado útil para o alívio dos sinais e sintomas da intolerância à lactose. Contudo, são necessários mais estudos para melhor compreensão da relação dos probióticos com o distúrbio em questão e para a garantia dos efeitos positivos da sua administração.

Palavra-chave: Lactose. Lactase. Probióticos.

ABSTRACT

Introduction: Lactose intolerance consists of the deficiency or absence of the enzyme lactase, so the individual presents difficulty in lactose digestion. When there is malabsorption of this carbohydrate, the intolerant presents signs and symptoms such as diarrhea, flatulence and abdominal pain. A considerable alternative to attenuate the signs and symptoms of patients is use of probiotics. **Objective:** This study aimed to analyze the importance of probiotics in the treatment of lactose intolerance. **Methodology:** A bibliographic study was carried out, from published articles in the SciELO database, Periódicos Capes and PubMed, including publications in books of the institutional collection, using

^AAutor correspondente

Daniela Pontes Andrade Lima Vital - E-mail: danipontesl@yahoo.com.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0940-3466>

DOI: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v1i1.6>. Artigo recebido em: 31 de janeiro de 2020; aceito em 15 de fevereiro de 2020; publicado em 30 de abril de 2020 na Revista Brasileira de Ciências Biomédicas, abril 2020, disponível online em www.rbcm.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

the following descriptors: lactose intolerance and probiotics. As selection criteria, articles should get highlight the use of probiotics in the treatment of lactose intolerance. Were excluded the articles that were not published between 2009 to 2019. **Result and discussion:** Probiotics are live microorganisms that provide benefits to the host as, hinder colonization by pathogenic bacteria and minimize the signs and symptoms of IL. The best digestion of lactose is due to the activity of the microbial lactase enzyme. The probiotics most used are bacteria of the genus *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. **Concluding considerations:** According to the literature, the use of probiotics has been shown to be useful for relieving the signs and symptoms of lactose intolerance. However, further studies are needed to better understand the relationship of probiotics with the disorder in question and to ensure the positive effects of their administrations.

Keywords: Lactose. Lactase. Probiotics.

INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde¹, intolerância à lactose não é uma doença e consiste na deficiência ou ausência da enzima lactase, assim o indivíduo apresenta dificuldade na digestão da lactose. Constantemente a intolerância é confundida com a alergia ao leite. Porém, são condições diferentes entre si. A alergia ao leite é desenvolvida quando o organismo reconhece as proteínas do leite como antígenos e desencadeia uma resposta imunológica².

A intolerância à lactose foi descoberta aproximadamente 400 a.C. pelo considerado “Pai da Medicina”, Hipócrates, porém apenas nos últimos 25 anos, e principalmente na atualidade que o conhecimento sobre esse distúrbio digestivo vem se tornando evidente. Sabe-se que a atividade da lactase tem sua alta durante a amamentação e seu nível decresce com o avançar da idade, a ação da enzima no adulto é de 10 a 20 vezes menor que no recém-nascido. Além disso, possivelmente, as populações que a criação de gado não se destaca e o desábito de consumo de leite após o desmame influenciam na prevalência de intolerantes^{3, 4, 5}.

Cerca de 75% da população mundial apresenta algum sinal ou sintoma desse distúrbio; na população brasileira, acomete aproximadamente de 35 a 40 milhões de pessoas. 70% dos descendentes de africanos e 95% dos asiáticos são intolerantes, por outro lado apenas 10% dos americanos brancos apresentam o distúrbio^{2, 3}. Esse predomínio de descendentes africanos e asiáticos intolerantes reflete as condições que seus ancestrais viviam, pois nas suas regiões era inviável a criação de vacas devido ao clima quente e as doenças que afetavam o gado³.

Há três tipos de intolerância à lactose, sendo a deficiência primária ou ontogênica a condição mais comum². A má digestão desse carboidrato causa como principais sintomas: diarreia, gases, dor e inchaço abdominal⁶. Para confirmação da intolerância à lactose são realizados exames como o teste de hidrogênio expirado (padrão ouro), teste de tolerância

oral à lactose, biópsia intestinal, teste de pH fecal, entre outros³.

Após diagnosticada, inicialmente recomenda-se evitar a ingestão de alimentos contendo lactose. Dessa forma, é necessário acompanhamento profissional para evitar exclusão total dos produtos lácteos, o que pode resultar em prejuízos nutricionais e acarretar outros problemas de saúde, como redução de cálcio, fósforo, proteínas e vitaminas importantes para o bom funcionamento do organismo e para o crescimento e desenvolvimento infantil^{7, 8}.

Uma alternativa considerável para atenuar os sinais e sintomas dos pacientes é a utilização de probióticos, que consistem em microrganismos vivos que proporcionam benefícios ao hospedeiro. Os probióticos mais utilizados são as bactérias do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*⁹.

Portanto, o presente estudo teve como objetivo analisar a importância da microbiota intestinal no tratamento da intolerância à lactose.

MATERIAL E MÉTODO

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura do tipo descritivo e qualitativo, realizada por meio de artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados nas bases de dados SciELO, Periódicos Capes, MEDLINE e PubMed, datados entre o ano de 2009 até 2019, utilizando os seguintes descritores: intolerância à lactose e probióticos. Também foram incluídos publicações em livros do acervo institucional e dados de institutos governamentais do Brasil. Além desses, foi utilizada a Instrução Normativa nº 46, de 23 de outubro de 2007, pois não há publicação mais recente que a substitua.

Foram excluídos os artigos em que não havia associação dos probióticos com a intolerância à lactose, escritos em idioma diferente de português, inglês ou espanhol e que não se enquadrava no período estabelecido. Já como critério de inclusão, o artigo deveria evidenciar o uso de probióticos no

tratamento da intolerância à lactose; também foram eleitos artigos apenas sobre intolerância à lactose.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Inicialmente foram escolhidos 30 artigos, e após análise com base nos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 17 artigos. Também foram utilizados três livros do acervo institucional, duas cartilhas e dados de institutos governamentais.

Intolerância à lactose

A lactose, que está presente no leite e derivados (Quadro 1), é bastante importante para a indústria alimentícia, também chamada de “açúcar do leite”; trata-se de um carboidrato formado por dois monossacarídeos, a glicose e a galactose, formando um dissacarídeo. Sintetizada nas células epiteliais das glândulas mamárias, sua produção depende de duas enzimas, a alfa-lactalbumina e a N-acetil-galactosil-transferase. A quantidade de lactose no leite é diferente em cada espécie, constituindo aproximadamente 7% do leite humano^{10, 5}.

Quadro 1: Concentração de lactose em alguns produtos lácteos.

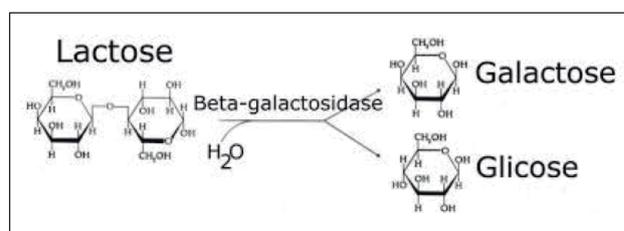
Alimento	% de lactose por peso
Leite de vaca integral	4,6
Leite de vaca desnatado	4,8
Leite de vaca em pó desnatado	52,9
Leite condensado	12,3
Creme de leite	2,2
Queijo brie/muçarela/creme cheese	Traços
Queijo cheddar	0,1
Queijo parmesão	0,9
Sorvete de creme	4,8

Fonte: DANI, PASSOS¹¹ (Adaptado).

Para ser hidrolisada e assim ser absorvida, é necessária a ação da enzima β -galactosidase, conhecida como lactase, que é produzida na zona superficial das microvilosidades do intestino delgado (enterócitos) e possui alta atividade no jejuno. À vista disso, a lactase age sobre a lactose e a converte em glicose e galactose, que são absorvidas pela mucosa intestinal (Figura 1). Essa reação utiliza apenas

uma molécula de água. Por sua vez, a glicose permanece no pool de glicose, uma reserva localizada no intestino. Já a galactose é transformada em glicose no fígado, e posteriormente é armazenada também no pool de glicose para servir como fonte de energia. A galactose não utilizada é eliminada através da urina^{3, 4, 8}.

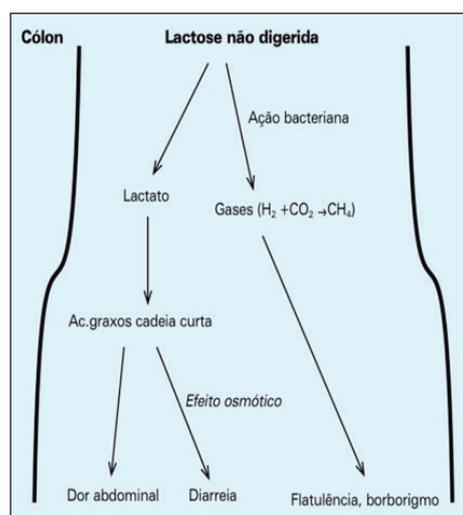
Figura 1. Reação da hidrólise da lactose.



Fonte: VIEIRA¹².

No quadro de intolerância à lactose, esse carboidrato não é absorvido e se acumula no cólon, sofrendo a ação da microbiota intestinal (figura 2). A fermentação resultará na formação de gases (metano, dióxido de carbono e hidrogênio) e ácidos graxos de cadeia curta (ácidos acético, propiônico e butírico), que por sua vez são responsáveis por flatulências, distensão e dor abdominal, náuseas, entre outros. Já o ácido lático também produzido, osmoticamente, direciona água para o intestino, causando diarreia. É importante atentar-se ao quadro clínico, pois pode evoluir para desidratação e acidose metabólica. Vale lembrar que, o surgimento desses sinais e sintomas pode surgir de 30 minutos a 2 horas após ingestão do produto contendo lactose e eles podem variar, uma vez que depende da quantidade de lactose consumida e o grau de deficiência da enzima de cada indivíduo³.

Figura 2: Fisiopatologia da má absorção de lactose.



Fonte: Sociedade de Pediatria de São Paulo¹³.

Há três tipos de intolerância à lactose: 1) Primária ou ontogênica: a mais comum, na qual ocorre a diminuição da produção da enzima lactase com o passar da idade, sendo esse um processo natural do organismo; 2) Secundária ou adquirida: a intolerância é consequência de outras doenças que resultam na morte das células da mucosa intestinal (Quadro 2) que produzem a lactase.

Essa condição pode ser revertida, se ocorrer a cura da lesão; 3) Congênita: é uma herança genética rara de caráter autossômico recessiva, em que há mutações no cromossomo 2q21. Nesse tipo, o indivíduo já nasce sem a capacidade de produzir a lactase. Consequentemente, acomete os recém-nascidos, já que o leite materno contém lactose^{3, 11}.

Quadro 2: Causas secundárias de intolerância à lactose.

Intestino delgado	Multissistêmica	Iatrogênica
Doença celíaca	Síndrome carcinoide	Quimioterapia
Doença de Crohn	Fibrose cística	Radioterapia
Doença de Whipple	Enteropatia diabética	Cirurgias
Parasitoses (giardíase)	Alcoolismo	Colchicina
Enteropatia do HIV	Deficiência de ferro	Neomicina
Síndrome do intestino curto	Síndrome de Zollinger- Elisson	Canamicina

Fonte: DANI, PASSOS¹¹.

Para confirmação da intolerância à lactose, os exames mais utilizados são o teste de tolerância oral à lactose e o teste de hidrogênio expirado, sendo esse considerado padrão ouro.

A técnica do teste de hidrogênio expirado consiste basicamente na detecção do hidrogênio no ar expirado, que foi produzido a partir da fermentação da lactose não absorvida pela microbiota intestinal. O hidrogênio produzido é lançado na corrente sanguínea e direcionado até os pulmões para ser eliminado através da respiração. Para a realização do exame, o paciente sopra o basal e em seguida, ingere uma alta quantidade de lactose em jejum, e assim é avaliado o ar expirado em intervalos de 30 minutos por 3 horas. O teste é considerado positivo se há um aumento da concentração de H₂ em 20 ppm (partes por milhão) comparado ao valor basal^{10,14,13}.

Já o teste de tolerância à lactose é realizado através da curva glicêmica e baseia-se na dosagem da glicemia basal e em intervalos de 30, 60 e 90 minutos após a ingestão da lactose. O paciente deve estar em jejum e é administrada oralmente lactose pura na concentração de 2g/kg, até no máximo 50 gramas. Se paciente for intolerante, haverá um aumento da glicose de menos de 20 mg/dL, contraposto ao paciente normal, que haverá aumento de mais de 34mg/dL na glicemia. Além desses, outros testes também podem ser realizados como, a biópsia intestinal e teste de pH fecal¹⁴.

Para o tratamento, é recomendado evitar na dieta alimentos com lactose, ingestão da lactase exógena com os produtos lácteos ou consumir alimentos no qual a lactose foi excluída industrialmente⁴. Além disso, o uso de probióticos vem sendo uma alternativa para o tratamento desse distúrbio digestivo¹⁴. De acordo com Pimentel, 2019⁹, pesquisas demonstram que o uso de culturas probióticas melhoram os sinais e sintomas apresentados pelos intolerantes.

Probióticos

Conforme a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁵, probióticos são “microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefício à saúde do hospedeiro”.

Esses microrganismos “do bem” foram observados no início do século XX pelo pesquisador russo Metchnikoff, do Instituto Pasteur (França). Ele relacionou a saúde dos búlgaros com consumo de leite fermentado, dando origem a Teoria da Longevidade, que afirmava que as bactérias presentes no leite fermentado inibiam a ação de bactérias que produzia toxinas, que diminuía o tempo de vida humana. A palavra probiótico é de origem grega e significa “para a vida” e foi utilizada pela primeira vez em 1965 por Lilly e Stillwell^{9, 16}.

Um microrganismo para ser utilizado como probiótico deve obedecer aos seguintes requisitos: ser reconhecido

internacionalmente, resistir à acidez gástrica e a sais biliares na passagem gastrointestinal, apresentar adesão ao muco ou epitélio intestinal, oferecer benefícios tanto *in vivo* quanto *in vitro* por dose conhecida, garantia de segurança e viabilidade por toda vida útil^{17,18}.

Os probióticos mais empregados são as bactérias do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Tabela 1). Essas bactérias são ácido-láticas, Gram-positivas, não formadoras de esporos e não flageladas. O gênero *Lactobacillus* compreende 56 espécies e são encontrados em alimentos vegetais e nos tratos genital e gastrointestinal. Já o gênero *Bifidobacterium* inclui 30 espécies, que se apresentam em formato de “Y”, conhecida como forma “bífida” e como o passar do tempo, a sua população intestinal tende a diminuir¹⁴.

Tabela 1: Espécies principais de microrganismos usadas como probióticos.

<i>Lactobacillus ssp.</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>L.acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>
<i>L. paracasei</i>	<i>B. bifidum</i>
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. infantis</i>
<i>L. rhamnosus</i>	<i>B. lactis</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>B. thermophilum</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>B. breve</i>
<i>L. helveticus</i>	
<i>L. bulgaricus</i>	

Fonte: PIMENTEL⁹; STÜRMER, CASASOLA, GALL, GALL¹⁷; WENDLING, WESCHENFELDER¹⁸.

Os probióticos estão inclusos em alimentos como leite fermentado, a exemplo de: iogurte, leite cultivado ou fermentado, leite acidófilo, coalhada, *kefir*, *kumys*; sendo que a principal diferença entre eles é o tipo de microrganismo inoculado (Quadro 3)^{18,19}. Logo, os leites fermentados são produtos lácteos obtidos por coagulação e diminuição do pH através da fermentação de microrganismos específicos, podendo ou não apresentar adição de outros produtos lácteos ou outras substâncias alimentícias. Esses microrganismos devem ser viáveis, ativos e abundantes até

o final da validade do produto²⁰. Os probióticos também são comercializados como formulações farmacêuticas na forma de pó, cápsulas ou suspensão em flaconete¹⁴.

Quadro 3: Microrganismos utilizados na produção de leites fermentados.

Tipos de Leite Fermentado	Microrganismos Utilizados
Iogurte	<i>L. bulgaricus</i>
Leite fermentado ou cultivado	<i>L.acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Bifidobacterium sp.</i>
Leite acidófilo	Exclusivamente <i>L. acidophilus</i>
<i>Kefir</i>	<i>L. casei</i> , <i>Bifidobacterium sp.</i>
<i>Kumys</i>	<i>L. bulgaricus</i>

Fonte: BRASIL²¹ (Adaptado).

O microrganismo *L. casei* (Linhagem Shirota) é utilizado na produção do Yakult, o leite fermentado de origem japonesa de consumo significativo mundialmente. Seu preparo é a partir do leite desnatado, glicose e extrato de *Chlorella* (alga). Posteriormente, ocorre a inoculação do *L. casei* (Shirota) e a fermentação dura quatro dias, a 37°C^{17,22}.

No Brasil, para utilização de probióticos em alimentos é necessário uma avaliação da ANVISA de acordo com os requisitos da Resolução RDC ANVISA nº 241, de 27 de julho de 2018. A avaliação considera, principalmente, três elementos: comprovação da identidade da linhagem do microrganismo, sua segurança e seus benefícios²³. A concentração mínima de bactérias probióticas deve ser de 10⁸ a 10⁹ UFC (Unidade Formadora de Colônias) por porção do produto^{9, 18}.

Esses microrganismos, através dos seus mecanismos de ação, conferem ao seu hospedeiro benefícios como: fortalecimento do sistema imunológico^(*); atuam na síntese de vitaminas do complexo B e vitamina K; auxiliam no equilíbrio da microbiota intestinal, após o uso de antibióticos e reduzindo também a ocorrência e duração de diarreias; ajudam no controle do colesterol e da pressão arterial; possuem atividades anticarcinogênicas e antimutagênicas; previnem vaginites; aderem à mucosa intestinal formando uma barreira e produzem substâncias bacteriostáticas ou bactericidas, e, assim, dificultam a colonização por bactérias patogênicas e minimizam os sinais e sintomas da

intolerância à lactose^{18,22}.

(^o) Devido à estimulação do sistema imunológico, a ingestão de bactérias probióticas pode apresentar riscos para pessoas com distúrbios autoimunes, agravando o quadro da doença²².

Probióticos e intolerância à lactose

O uso de probióticos auxilia a minimizar os sinais e sintomas causados pela má absorção da lactose. Isso ocorre devido à redução da lactose no alimento pela fermentação das bactérias, convertendo o carboidrato em ácido láctico. A melhor digestão da lactose deve-se também a atividade da enzima lactase bacteriana. A β -galactosidase microbiana resiste à acidez gástrica e realiza a quebra da lactose no intestino delgado; o *L. acidophilus*, por exemplo, é uma bactéria que produz essa enzima. Além disso, produtos semissólidos, como o iogurte, propiciam menor velocidade de esvaziamento gástrico, contribuindo para a melhor tolerância da lactose, pois retarda a exposição da lactose no intestino^{3, 9,17,19,24}.

De acordo com [24], *L. reuteri* e *L. acidophilus* são satisfatórios para os intolerantes, pois é de uso fácil e seu efeito dura após a interrupção da administração. E a β -galactosidase, produzida por essas bactérias, em estudos realizados foi encontrada em amostras de aspirados duodenais, assegurando a eficácia da atividade microbiana da lactase para digestão do dissacarídeo. *L. bulgaricus* e *B. longum* também demonstraram resultados equivalentes, trazendo melhoras no teste de H₂ e nos sinais e sintomas.

Em um estudo realizado por [25], que contou com 60 intolerantes, também confirma-se a ação positiva de *L. reuteri* para o tratamento da intolerância à lactose. Logo, os pacientes foram distribuídos em 3 grupos de 20 pessoas: grupo tilactase, grupo probiótico e grupo placebo. O probiótico em questão foi utilizado durante 10 dias antes do exame respiratório de lactose, e houve melhoria significativa nos resultados dos testes e nos sintomas associados devido à adesão da bactéria no intestino e à realização de sua função pela lactase. Nessa pesquisa também foi testada a suplementação com a enzima exógena (realizada 15 minutos antes do teste de H₂ expirado), a Tilactase, que se mostrou mais eficaz do que o probiótico. Os autores não sabem explicar ao certo o porquê desse resultado, supondo que a variação do grau da deficiência da enzima dos pacientes seja uma possível explicação. Assim, os autores supõem que os intolerantes com maior nível de deficiência da lactase utilizam a enzima exógena, enquanto os intolerantes com deficiência leve utilizam os probióticos.

Entretanto, o uso de probióticos apresenta vantagens em relação à suplementação com a enzima exógena, visto que a lactase exógena deve ser calculada de acordo com a quantidade de lactose ingerida e seu tempo de efeito é limitado, sendo preciso tomar a enzima sempre que for consumir produtos com lactose. Por outro lado, o probiótico é administrado em dose padrão, independentemente da quantidade de lactose ingerida e seu efeito persiste juntamente com o período da colonização intestinal [25].

Já em uma pesquisa realizada por [26], relata-se sobre 23 pacientes tratados por 30 dias com *B. longum* e *L. rhamnosus* associado com vitamina B6, no qual foi avaliado inchaço e dor abdominal, medidos pela escala visual analógica (EVA) e movimentos intestinais, utilizando a escala de forma de fezes de Bristol. Os resultados revelam que esses probióticos também são úteis para aliviar as manifestações clínicas apresentadas pelos intolerantes. O inchaço foi o sinal mais reduzido e a constipação também manifestou melhora, mesmo com uma menor ingestão de fibras (durante o estudo a ingestão de fibras foi inferior a quantidade recomendada de consumo diário). Já sobre a dor abdominal não houve melhora satisfatória, porém esse sintoma não acomete a totalidade dos pacientes. Bem como, a administração de *B. longum* e *L. rhamnosus* ainda resultou na mudança positiva na composição microbiana intestinal, que está associado à tolerância à lactose. Os autores afirmam, ainda, que segundo pesquisas recentes, formulações contendo *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *B. breve*, *B. longum* e *B. infantis* melhoram a flatulência e o inchaço.

Além do que já foi exposto, um estudo realizado com 11 voluntários intolerantes apresentado no artigo de [14], também demonstra significativa melhora nos sintomas da intolerância, com o uso de suplementação de cápsulas contendo *B. longum* e iogurtes probióticos (*B. animalis* e *L. bulgaricus*).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A intolerância à lactose é um distúrbio digestivo de prevalência mundial que acomete crianças e adultos. O tipo mais comum que afeta a população consiste na diminuição natural na produção da enzima lactase. Assim, não existem tratamentos que levem a cura da intolerância. Dessa forma, o intolerante deve buscar por medidas que melhorem sua qualidade de vida, minimizando seus sinais e sintomas. Para isso, é importante o acompanhamento profissional para evitar prejuízos nutricionais, como deficiência de cálcio, aumentando o risco de osteoporose e prejudicando o desenvolvimento e crescimento infantil.

O uso de probióticos tem se mostrado favorável para minimizar os sinais e sintomas da intolerância a lactose. Vale lembrar também que, o tratamento com a suplementação probiótica, além dessa melhoria das manifestações clínicas, também traz outros benefícios pelo consumo desses microrganismos. Contudo, sabe-se que existem poucos estudos sobre a terapia probiótica para a intolerância à lactose, sendo necessárias mais pesquisas para melhor compreensão da relação dos probióticos com o distúrbio em questão e a para a garantia dos efeitos positivos da sua administração.

Portanto, devido ao número significativo e crescente de intolerantes e à associação da intolerância à lactose com os probióticos ser pouco conhecida e explorada, é notória a importância do estudo sobre esse tema, contribuindo para disseminação da informação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Ministério da Saúde/Biblioteca Virtual em Saúde [página na internet]. Intolerância à lactose. [aceso em 16 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/dicas-em-saude/2199-intolerancia-a-lactose>.
- [2] Branco MSC, Dias NR, Fernandes LGR, Berro L, Simioni PU. Classificação da intolerância à lactose: uma visão geral sobre causas e tratamento. *Revista de Ciências Médicas* [revista em Internet] 2017 setembro- dezembro. [acesso em 16 de agosto de 2019]; 26(3): 117-125. Disponível em: <https://seer.sis.puccampinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/3812>.
- [3] Bacelar Júnior AJ, Kashiwabara TGB, Silva VYNE. Intolerância à lactose – revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* [revista em Internet] 2013 setembro- novembro. [acesso em 16 de agosto de 2019]; 4(4): 38-42. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20131101_095645.pdf.
- [4] Batista RAB, Assunção DCB, Penaforte FRO, Japur CC. Lactose em alimentos industrializados: avaliação da disponibilidade da informação de quantidade. *Ciência e Saúde Coletiva* [revista em Internet] 2018. [acesso em 05 de agosto de 2019]. 23(12): 4119-412. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v23n12/1413-8123-csc-23-12-4119.pdf>.
- [5] Pereira AS. Deficiência de dissacaridases. Federação Brasileira de Gastroenterologia. *Condutas em gastroenterologia*. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.
- [6] Guerra PVP, Fagundes EDT, Melo CG, Alves FL. Intolerância à lactose. Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, 2018. [acesso em 05 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://site.medicina.ufmg.br/gastroped/wpcontent/uploads/sites/58/2018/07/GASTROPED-intolerancia-a-lactose-31-07-2018.pdf>.
- [7] Mattar R, Mazo DFC. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. *Revista da Associação Médica Brasileira* [revista em Internet] 2010. [acesso em 14 de setembro de 2019]. 56(2): 230-236. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n2/a25v56n2.pdf>.
- [8] Victor ACSS, Rocha MS. Deficiência de lactase: um estudo das consequências que podem afetar o desenvolvimento na primeira infância. *Revista Acadêmica Oswaldo Cruz* [revista em Internet] 2017 outubro-dezembro. [acesso em 16 de agosto de 2019]. 4(16). Disponível em: http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_16_VICTOR_Ana_Cristina_Soares_Silva.pdf.
- [9] Pimentel TC. Probióticos e benefícios à saúde. *Revista Saúde e Pesquisa* [revista em Internet] 2011 janeiro-abril. [acesso em 10 de agosto de 2019]. 4(1): 101-107. Disponível em: <http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1276/1209>.
- [10] Mathiús LA, Montanholi, CHS, Oliveira LCN, Bernardes DNA, Pires A, Hernandez FMO. Aspectos atuais da intolerância à lactose. *Revista Odontológica de Araçatuba* [revista em Internet] 2016 janeiro- abril. [acesso em 05 de agosto de 2019]. 37(1): 46-52. Disponível em: <https://apcdaracatuba.com.br/revista/2016/01/trabalho6.pdf>.
- [11] Dani R, Passos MCF. *Gastroenterologia essencial*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
- [12] Vieira DC. Imobilização da enzima β -galactosidase de *Kluyveromyces fragilis* em agarose e quitosana utilizando diferentes protocolos de ativação. Dissertação de mestrado em Engenharia Química. São Paulo: Universidade Federal de São Carlos, 2009. [acesso em 14 de setembro de 2019]. Disponível em : <https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/4009/2277.pdf?sequence=1>.
- [13] Galvão LC. Intolerância à lactose. *Recomendações: Atualizações de condutas em pediatria/ Sociedade de Pediatria de São Paulo*, ago/2012. [acesso em 05 de agosto de 2019]. Disponível em: http://www.spsp.org.br/site/asp/recomendacoes/Rec_61_Gastro.pdf.
- [14] Pinto LPS, Almeida PC, Baracho M, Simioni PU. O uso de probióticos para o tratamento do quadro de intolerância à lactose. *Revista Ciência & Inovação-FAM* [revista de Internet] 2015 dezembro. [acesso em 05 de agosto de 2019]. 2(1): 56-65. Disponível em: <file:///C:/Users/WIN7/Downloads/229-Texto%20do%20artigo-324-1-10-20180809.pdf>.
- [15] FAO/WHO. Probiotics in food: health and

nutritional properties and guidelines for evaluation. Food and Nutritional Paper, 2006. [acesso em 04 de setembro de 2019]. Disponível em: <http://www.fao.org/3/aa0512e.pdf>.

[16] Oliveira JL, Almeida C, Bomfim NS. A importância do uso de probióticos na saúde humana. Unesco & Ciência [revista em Internet] 2017 janeiro- junho. [acesso em 10 de agosto de 2019]. 8(1):7-12. <https://pdfs.semanticscholar.org/d21f/47781563268023981b780007f060ae19509e.pdf>.

[17] Stürmer ES, Casasola S, Gall MC, Gall MC. A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana. Revista Brasileira de Nutrição Clínica [revista em Internet] 2012. [acesso em 05 de agosto de 2019]. 27(4): 264-274. Disponível em: http://biomepharma.com.br/files/bxdxshyew_596.pdf

[18] Wendling LK, Weschenfelder S. Probióticos e alimentos lácteos fermentados- uma revisão. Revista Instituto Laticínios Cândido Tostes [revista em Internet] 2013 novembro- dezembro. [acesso em 10 de agosto de 2019]. 68(395): 49-57. <https://www.revistadoilct.com.br/rilct/article/view/50/56>.

[19] Carneiro CS, Cunha FL, Carvalho LR, Carrijo KF, Borges A, Cortez MAL. Leites fermentados: histórico, composição, características físico químicas, tecnologia de processamento e defeitos. PUBVET [revista em Internet] 2012. [acesso em 12 de outubro de 2019]. 6(27), ed. 214, Art. 1424. Disponível em: <http://pubvet.com.br/uploads/c13748843820239654f9d6caafc4bd37.pdf>.

[20] Brasil. Decreto Nº 9.013, DE 29 de março de 2017. Decreta o regulamento da inspeção industrial e sanitária de produtos de origem animal. República Federativa do Brasil, Brasília. 31 jul. 2017. [acesso em 03 de novembro de 2019]. http://www.agricultura.gov.br/assuntos/inspecao/produtos-animal/arquivos/decreto-n-9013-2017_alt-decreto-9069-2017_pt.pdf.

[21] Brasil. Instrução Normativa nº 46, de 23 de outubro de 2007. Aprova o Regulamento Técnico de Identidade e Qualidade de Leites Fermentados. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento .Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 24 out. 2007. Seção 1, p. 4. [acesso em 03 de novembro de 2019]. <http://www.cidasc.sc.gov.br/inspecao/files/2012/08/instru%C3%87%C3%83o-normativa-n%C2%BA-46-de-23-de-outubro-de-2007.pdf>.

[22] Forsythe SJ. Microbiologia da segurança dos alimentos. Tradução: Andréia Bianchini et al. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

[23] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia para instrução processual de petição de avaliação de probióticos para uso em alimentos. n. 21, versão 1, 2019.

[acesso em 03 de novembro de 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5280930/21.pdf/1c99eeb1-7143-469a-93ff-7b2b0f9187c0>.

[24] Castro MJ, Arias I, Barboza F, Duque DL, Villalobos D. Uso clínico dos probióticos: mal absorção da lactose, cólica doença inflamatória intestinal, enterocoliteneocrosante, Helicobacter pylori. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría [revista em Internet] 2016 março. [acesso em 05 de agosto de 2019]. 79(1). Disponível em: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000406492016000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es.

[25] Ojetti V, Gigante G, Gabrielli M, Ainora ME, Mannocci A, Lauritano EC, et al. O efeito da suplementação oral com Lactobacillus reuteri ou tilactase em pacientes intolerantes à lactose: estudo randomizado. Revista Europeia de Ciências Médicas e Farmacológicas [revista em Internet] 2010. [acesso em 30 de setembro de 2019]. 14(3): 163-170. <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/719.pdf>.

[26] Vitellio P, Celano G, Bonfrate L, Gobbetti M, Portincasa P, Angelis M. Efeitos de Bifidobacterium longum e Lactobacillus rhamnosus na microbiota intestinal em pacientes com intolerância à lactose e sintomas gastrointestinais funcionais persistentes: estudo randomizado, duplo-cego e cruzado. Nutrients [revista em Internet] 2019 abril. [acesso em 30 de setembro de 2019]. 11(4): 1-15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520754/pdf/nutrients-11-00886.pdf>.



ARTIGO DE REVISÃO

MARCADORES MOLECULARES TUMORAIS

AUTORES: JOYCE DE CASSIA ROSA DE JESUS¹; CARLOS JORGE ROCHA OLIVEIRA^{2,A}

¹Discente do curso de Biologia da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, Brasil.

²Professor do curso de Biologia da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Introdução: Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células que invadem órgãos e tecidos podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. A identificação dos estágios iniciais das doenças crônicas pode reduzir taxas de morbidade e mortalidade, o que pode ser realizado por meio de três níveis de programas de prevenção. Cunhou-se o termo biomarcador para qualquer molécula ou característica biológica que possa ser detectada e medida revelando processos biológicos normais, patológicos ou a resposta farmacológica após intervenção terapêutica. A incidência do câncer cresce no Brasil, como em todo o mundo, num ritmo que acompanha o envelhecimento populacional decorrente do aumento da expectativa de vida. Esta Revisão de Literatura objetiva realizar um levantamento dos marcadores tumorais utilizados na detecção, diagnóstico e prognóstico dos tipos de câncer mais incidentes na população brasileira. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento bibliográfico integrou livros e periódicos nacionais e internacionais indexados em bases de dados online - Bireme, PubMed e SciELO. **Conclusão:** O câncer é um problema de saúde pública em todo o mundo, portanto, métodos diagnósticos capazes de prevê-lo são realmente muito significativos. Marcadores tumorais são macromoléculas presentes no sangue ou em outros líquidos corporais, cuja presença geralmente está associada ao aparecimento de um tumor. Exames laboratoriais geralmente são solicitados a fim de fazer a triagem para prevenir uma doença, estabelecer um diagnóstico, orientar o tratamento ou avaliar o prognóstico. Sendo assim, apesar de possuir limitações, os marcadores tumorais cumprem essas finalidades. A literatura nacional disponível sobre o assunto “marcadores tumorais” ainda é muito limitada. Conhecer mais sobre o câncer ajudaria a evitá-lo ou, em último caso, orientaria as pessoas a procurar auxílio desde o início.

Palavra-chave: proliferação e ciclo celular, câncer, histórico do câncer, biologia molecular do câncer, oncologia molecular, marcadores tumorais, carcinogênese, epidemiologia e câncer.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the name given to a group of more than 100 diseases that have in common the disordered growth of cells that invade organs and tissues and can spread to other regions of the body. The identification of the early stages of chronic diseases can reduce rates of morbidity and mortality, which can be accomplished through three levels of prevention programs. The term biomarker was coined for any molecule or biological characteristic that can

^AAutor correspondente

Carlos Jorge Rocha Oliveira – E-mail: profcj52@gamil.com.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2577-8751>

DOI: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v1i1.8>. Artigo recebido em: 31 de janeiro de 2020; aceito em 15 de fevereiro de 2020; publicado em 30 de abril de 2020 na Revista Brasileira de Ciências Biomédicas, abril 2020, disponível online em www.rbcm.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

be detected and measured revealing normal, pathological biological processes or the pharmacological response after therapeutic intervention. The incidence of cancer grows in Brazil, as in the rest of the world, at a pace that accompanies the aging population due to the increase in life expectancy. This Literature Review aims to survey the tumor markers used in the detection, diagnosis and prognosis of the most common types of cancer in the Brazilian population. **Methodology:** A bibliographic survey was carried out, including books and national and international journals indexed in online databases - Bireme, PubMed and SciELO. **Conclusion:** Cancer is a public health problem worldwide, therefore, diagnostic methods capable of predicting it are indeed very significant. Tumor markers are macromolecules present in the blood or other body fluids, whose presence is usually associated with the appearance of a tumor. Laboratory tests are usually ordered to screen for disease, to establish a diagnosis, to guide treatment or to assess prognosis. Thus, despite having limitations, tumor markers serve these purposes. The national literature available on the subject "tumor markers" is still very limited. Knowing more about cancer would help prevent it or, ultimately, guide people to seek help from the start.

Keywords: proliferation and cell cycle, cancer, cancer history, molecular cancer biology, molecular oncology, tumor markers, carcinogenesis, epidemiology and cancer.

INTRODUÇÃO

O termo "marcador tumoral" se refere a substâncias produzidas pelo tumor ou em resposta à sua presença, que podem ser medidas em amostras biológicas. Inicialmente, foram utilizados no rastreamento e diagnóstico precoce de neoplasias (por exemplo, câncer de ovário e próstata), mas entraves foram encontrados. Apesar de suas limitações, os marcadores tumorais ainda são muito requisitados. Nessa revisão de literatura, nos limitaremos aos marcadores tumorais séricos, com suas especificidades e aplicações, relacionados aos tipos de câncer mais incidentes no Brasil.

Alguns aspectos do câncer

Câncer é um conjunto de doenças que tem em comum o crescimento celular desordenado e a capacidade de invadir órgãos adjacentes ou à distância (metástase). As causas para o seu aparecimento são inúmeras, podendo ser externas (meio ambiente, hábitos e costumes culturais) ou internas (genéticas)¹.

A doença é conhecida há séculos, e o modo como é percebida foi mudando através deles. Foi descrita como uma "massa dura e fria ao toque" pelo médico egípcio Imhotep, séculos antes de Cristo. Os gregos a consideravam como um "desequilíbrio de fluidos", e era motivo de vergonha. No século XIV, o médico alemão Rudolf Virchow, descrevendo o caso de uma paciente com o baço tomado por glóbulos brancos, nomeou uma doença recém descoberta (leucemia) e lançou os fundamentos para a biologia celular (*omnis cellula e cellula*, ou seja, uma célula sempre surge de outra), vinculando o câncer às células e ao processo de mitose².

Acredita-se que o câncer é um flagelo da modernidade.

Porém, a verdade é que por muito tempo não se sabia nada sobre a doença e os médicos eram incapazes de evitar as mortes ou mesmo de aliviar as dores. Em uma sociedade afligida por um grande número de doenças infectocontagiosas, o câncer não era notado. Às vítimas, restavam o sofrimento e isolamento social, pela suspeita de que o câncer pudesse ser causado por vírus. No entanto, o maior conhecimento da doença e o surgimento de novos tratamentos só ampliaram a compreensão da extensão do mal e do quão longe a ciência estava distante de subjuga-la².

O câncer em termos moleculares

O ciclo celular corresponde ao intervalo entre cada divisão celular e consiste em quatro fases ordenadas com durações diferentes: G1 (gap 1), S (replicação de DNA), G2 (gap 2) e M (separação dos cromossomos e divisão celular). As fases G1 e G2 são fases de crescimento. O controle do ciclo celular é executado sobretudo na fase G1, por uma rede de genes^{3,4}.

Milhões de células se dividem no organismo todos os dias. O aparato celular conta com diversos mecanismos que asseguram que cada célula-filha receba o número de cromossomos compatíveis com a integridade e sobrevivência das células⁵. Mudanças no microambiente celular estimulam a transcrição de genes que conduzem à divisão ou à morte celular⁴. Através de pontos de checagem, erros que ocorreram durante a replicação são retificados, para que cada célula-filha receba uma cópia exata do genoma da célula-mãe^{3,4}. A cada divisão celular, podem ocorrer erros acidentais que, se não corrigidos, podem se acumular e levar a mutações, que podem mudar o fenótipo de uma célula normal para tumoral⁶. Sistemas de reparo inoperantes ou

malfuncionantes em qualquer etapa do ciclo celular pode resultar no acúmulo de células com defeitos genéticos; tais células tornam-se instáveis e aptas a acumular outros defeitos genéticos^{3,4}.

Baseado em experimentos animais, há um modelo que divide a formação de tumores em dois períodos, iniciação (em que a exposição a um agente cancerígeno leva a mutações e desarranja o ciclo celular) e promoção (formação de clones celulares com acúmulo de alterações)⁷. Entretanto, no que concerne à formação de um tumor clinicamente observável, esse é um fenômeno fortuito, pois, para que isso ocorra, a célula necessita violar e/ou ignorar todas as vias de sinalização que garantem a homeostase e ainda escapar à vigilância do sistema imune⁸.

Estamos expostos a inúmeros fatores carcinogênicos, com efeitos aditivos ou multiplicativos. A predisposição genética tem contribuição na resposta final, mas é impossível definir como influencia a relação entre dose/tempo e resposta à exposição. A carcinogênese pode ser espontânea ou produto da ação de carcinógenos (químicos, físicos ou biológicos), que causam, ou não, alterações genéticas ou mudanças no funcionamento dos genes⁹. Os tipos de pressões ambientais que atuam sobre os genes são:

Carcinogênese química: é um processo dividido em duas fases, iniciação e promoção. A iniciação requer um fator que cause dano ou mutação celular, que podem ser reprimidos até que um segundo evento (promoção) atue, estimulando o crescimento da célula portadora da anomalia. Os fatores de promoção podem ser químicos (p. ex. sílica), inflamação, hormônios ou responsáveis pelo crescimento celular normal. É importante salientar que os efeitos de um agente promotor podem ser revertidos, caso a exposição a ele seja suspensa, o que é decisivo para as ações preventivas do câncer⁹.

Carcinogênese física: as radiações solares e ionizantes são as mais importantes⁹. Seus efeitos sobre as células são observados através da apoptose ou incapacidade de iniciar o ciclo celular⁴.

Carcinogênese biológica: alguns tipos de vírus (Papilomavírus humano, hepatites B e C, vírus Epstein-Barr) e bactéria (*Helicobacter pylori*) estão implicados na oncogênese⁹.

Quando os danos excedem a capacidade da célula em repará-los, torna-a suscetível a alterações estruturais (translocação, perda de material cromossômico, ampliações ou duplicações de genes, substituições de pares de bases). A gravidade dos danos se correlaciona com o grau de diferenciação do tumor e determina pior prognóstico⁵.

Caracterização dos tipos de câncer mais incidentes no Brasil

O câncer figura entre as quatro principais causas de morte antes dos 70 anos de idade na maioria dos países. O aumento da incidência e mortalidade por câncer no mundo se deve ao envelhecimento e crescimento populacional e mudanças na distribuição e prevalência dos fatores de risco, especialmente IDH (Índice de Desenvolvimento Humano), que mede o grau de desenvolvimento de um país com base nas variáveis educação, saúde e renda. No mundo, o tipo de câncer mais incidente é o de pulmão, seguido pelo de mama, colorretal e próstata¹⁰.

O Brasil passa por uma transição epidemiológica no câncer, com diminuição no número de tipos associados a infecções (relacionados a condições socioeconômicas desfavoráveis, como os de cavidade oral e colo uterino) e aumento dos tipos relacionados a melhores condições socioeconômicas (pela incorporação de hábitos e atitudes relacionadas à urbanização)¹⁰.

Estima-se que o Brasil terá, para cada ano do triênio 2020-2022, 450 mil novos casos (excluindo os novos casos de câncer de pele não melanoma). Tumores com maior número estimado de casos novos (Fig. 1) são de mama e próstata (66 mil novos casos cada), colorretal (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil). Os tumores mais incidentes no sexo masculino são os de próstata (29,2%), colorretal (9,1%), pulmão (7,9%), estômago (5,9%) e cavidade oral (5,0%). No sexo feminino, os mais incidentes são tumores de mama (29,7%), colorretal (9,2%), colo do útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%)¹⁰.

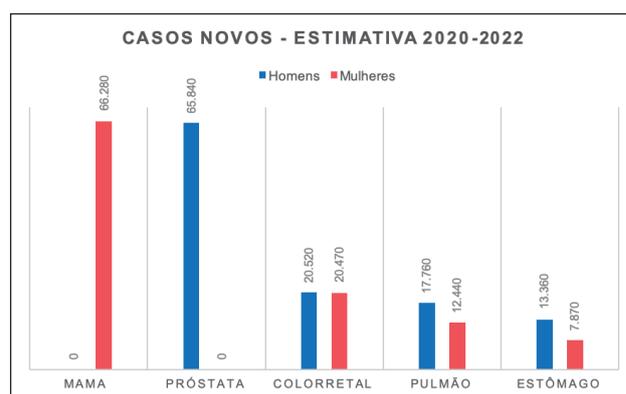


Figura 1. Tipos de cânceres mais incidentes na população brasileira. Fonte: INCA¹⁰.

A seguir, a relação e caracterização sucinta dos tipos mais incidentes de câncer no Brasil, correlacionando-os depois com os marcadores tumorais utilizados na prática clínica.

Câncer de Mama

O câncer de mama é o tipo de câncer mais frequente entre as mulheres no mundo, correspondendo a 11,6% do total de casos novos. O número de casos novos estimados para o Brasil entre 2020-2022 é de 66.280, com um risco estimado de 61,61 novos casos a cada 100 mil mulheres. Sua incidência independe da condição socioeconômica, ocupando a primeira posição entre as neoplasias femininas¹⁰.

Idade igual ou maior a 50 anos é o principal fator de risco. Alterações genéticas nos genes BRCA1 e BRCA2 e histórico de câncer ovariano familiar, menopausa tardia, obesidade, sedentarismo e exposições a radiações ionizantes também concorrem para o risco de desenvolver a doença¹⁰.

Câncer de Próstata

O câncer de próstata é o segundo mais frequente (7,1% dos casos) entre os homens no mundo. O número de casos novos estimados para o Brasil entre 2020-2022 é de 65.840, com um risco estimado de 62,95 novos casos a cada 100 mil homens¹⁰.

Em alguns países, como Reino Unido e Japão, ainda se observa a influência da medição do PSA nas taxas de incidência; nos EUA, há um declínio, devido à diminuição do uso do PSA no rastreamento de câncer de próstata¹⁰.

Fatores de risco que podem contribuir para o seu surgimento são idade igual ou maior 50 anos, histórico familiar e mutações hereditárias (genes BRCA1 e BRCA2), tabagismo e alto índice de massa corporal e exposições a contaminantes ambientais, como derivados de petróleo¹⁰.

Câncer Colorretal

O número de casos novos estimados para o Brasil entre 2020-2022 é de 20.520 em homens (risco estimado de 19,63 novos casos) e 20.470 em mulheres (risco estimado de 19,03 novos casos). A estimativa mundial mais recente aponta a ocorrência de 1 milhão de casos novos, sendo o terceiro tipo de tumor mais incidente¹⁰.

A forma mais frequente da doença é a esporádica (ou seja, sem histórico familiar ou hereditário), comum nas pessoas com mais de 50 anos. O tipo hereditário aparece em indivíduos que herdaram alteração genéticas (polipose adenomatosa familiar, polipose juvenil familiar, Síndrome de Lynch). A terceira forma é o Câncer Colorretal Familiar, cuja frequência é alta o bastante para não ser considerada esporádica, mas também não segue um padrão hereditário. Obesidade, sedentarismo, tabagismo, alcoolismo, alto

consumo de carne vermelha e baixo de frutas e vegetais são outros fatores de risco¹⁰.

Câncer de Pulmão

O número de casos novos estimados para o Brasil entre 2020-2022 é de 17.760 em homens (risco estimado de 16,99 novos casos) e 12.440 em mulheres (risco estimado de 11,56 novos casos). O câncer de pulmão é o tipo mais comum de câncer no mundo. Observa-se declínio nas taxas de incidência desse câncer em homens, enquanto, nas mulheres, há um aumento, demonstrando os padrões de adesão e cessação do tabagismo¹⁰.

Os fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de neoplasia são tabagismo, exposição passiva ao fumo e ocupacional a agentes físicos e químicos, como sílica e radônio¹⁰.

Câncer de Estômago

O número de casos novos estimados para o Brasil entre 2020-2022 é de 13.360 em homens (risco estimado de 12,81 novos casos) e 7.870 em mulheres (risco estimado de 7,34 novos casos). No mundo, é o quarto tipo mais frequente entre os homens e o sétimo entre as mulheres¹⁰.

O principal agente etiológico do câncer de estômago é a bactéria *Helicobacter pylori*. Também contribuem para o seu aparecimento a obesidade, sobrepeso, consumo de alimentos em conserva, baixa ingestão de frutas, verduras e vegetais, tabagismo e alcoolismo, exposição ocupacional e fatores hereditários¹⁰.

Marcadores tumorais: caracterização e usos

O sistema público de saúde no Brasil é organizado por ordem crescente de complexidade, seguindo diretrizes propostas pela Organização Mundial da Saúde, e compreende 3 níveis de atenção: primária (prevenção da ocorrência de doenças), secundária (diagnóstico precoce) e terciária (prevenção de deformidades, recidivas e mortes)¹¹.

Os marcadores tumorais surgiram na tentativa de estabelecer ferramentas para o diagnóstico precoce¹². O termo marcador tumoral se refere a substâncias produzidas pelo tumor ou pelo organismo em resposta à sua presença, geralmente secretadas no sangue, mas que podem ser medidas em qualquer outro fluido biológico. Tais substâncias podem ser enzimas, antígenos oncofetais, antígenos de glicoproteínas ou de carboidratos, hormônios e receptores

de hormônios, alterações genéticas^{12,13}.

O marcador tumoral ideal deve ser sensível, específico e refletir a carga tumoral; seus níveis aumentam com a progressão ou recidiva da doença, diminuem em resposta ao tratamento e voltam ao normal com a remissão. Suas aplicações clínicas devem abranger o rastreamento de indivíduos assintomáticos, confirmar diagnóstico, estabelecer prognóstico, monitorar resposta ao tratamento e doença residual e detectar recidiva. Nenhum marcador tumoral até o momento apresenta todas essas características. Diferentes marcadores de tumor são encontrados em diferentes tipos de câncer, e os níveis de um mesmo marcador tumoral podem estar alterados em mais de um tipo de câncer, ou mesmo em algumas condições benignas ou relacionadas ao uso de certos medicamentos¹²⁻¹⁴. Sua utilização para rastreamento de pessoas assintomáticas não é um recurso factível nem eficaz, devido à baixa sensibilidade e especificidade em combinação com a baixa prevalência da maioria dos cânceres^{12,14}. A despeito disso, alguns marcadores tumorais são indicados por agências internacionais de controle do câncer para uso como ferramentas diagnósticas, devendo ser interpretadas junto com outros achados clínicos^{13,14}. Alguns marcadores, como CEA e PSA, foram incorporados ao sistema de estadiamento tumoral (TNM)¹⁵. Os marcadores tumorais mais utilizados atualmente são:

CA 15.3

CA 15.3 é uma glicoproteína de alto peso molecular, produzida por células epiteliais glandulares. É um dos produtos do gene MUC1¹⁶.

CA 15.3 raramente se encontra elevado em cancer de mama *in situ* ou em estágios precoces; elevação contínua se correlaciona com progressão tumoral¹⁷. CA 15.3 não é recomendado para uso diagnóstico¹⁶. CA15.3 e CEA são combinados para monitorar a progressão do câncer de mama^{16,18}. Há controvérsias quanto ao uso do CA 15.3 sozinho na vigilância de recidiva de câncer de mama¹⁹.

Níveis de CA 15.3 também podem estar aumentados em câncer de ovário, pulmão, colo uterino, hepatocarcinoma e linfomas²⁰.

CEA (Antígeno Carcinoembriogênico)

CEA é uma glicoproteína, membro da família das imunoglobulinas^{13,16}, identificado em 1965 a partir de extratos de tecidos do trato gastrointestinal²¹. É considerado inespecífico, seus níveis séricos podem estar aumentados tanto na presença de neoplasias (cancer de mama, pulmão

e trato gastrointestinal) quanto em condições como tabagismo, cirrose, gastrite, doença inflamatória intestinal, diverticulite¹³.

CEA não é usado no rastreamento nem diagnóstico do câncer colorretal, por sua inespecificidade para doença precoce; mas, em pacientes com diagnóstico confirmado da doença, é indicado para estadiamento e planejamento cirúrgico. Níveis séricos pré-operatórios superiores a 5 ng/ml estão associados a pior sobrevida e considerado como fator prognóstico. No período pós-operatório, elevação pode indicar doença metastática¹³. Estudos indicam medições regulares de CEA em conjunto com avaliação clínica e por imagem, após o tratamento cirúrgico de câncer colorretal para avaliar a resposta terapêutica¹⁹.

CEA fornece informações adicionais sobre a histologia do adenocarcinoma pulmonar²².

No período pré-operatório do cancer gástrico, ajuda a determinar o estágio tumoral, o risco de metástase peritoneal e fatores prognósticos (CEA encontra-se aumentado em pacientes com metástase hepática)²³.

CA 125

É uma glicoproteína de elevado peso molecular, também conhecido como MUC 16, produzida por células mesoteliais. Utilizado no manejo de pacientes com cancer de ovário²⁴. Os cânceres de mama, cólon e pulmão também podem expressar níveis elevados de CA 125¹³.

CA 125 fornece informações adicionais sobre o tipo histológico do adenocarcinoma pulmonar e câncer de pulmão de grandes células²². Pode indicar carcinomatose peritoneal quando a doença não é detectada em exames de imagem^{12,19}. Pode ser usado como indicador de mau prognóstico no câncer pulmonar²⁴.

CA 19.9

CA 19.9 é uma glicoproteína de superfície celular, com alto peso molecular, sendo também conhecido como antígeno de Lewis. Não é um marcador tecido-específico, podendo estar elevado nos cânceres de estômago, pulmão, cólon, mama e pâncreas. Pode gerar resultados falso-negativos para câncer de pâncreas avançado em alguns pacientes e falso-positivos para pancreatite, cirrose, colangite ou icterícia obstrutiva¹³.

Níveis séricos elevados no pré-operatório foram propostos como um marcador de pior prognóstico em pacientes com câncer colorretal²⁵. Concentração de CA 19.9 pós-quimioterapia pode indicar o prognóstico de pacientes com câncer colorretal metastático²⁶.

CA 19.9 é considerado impreciso como marcador diagnóstico no câncer de estômago. Porém, quando combinado CEA, auxilia no planejamento terapêutico do câncer gástrico avançado ²⁷.

PSA (Antígeno Prostático Específico)

É uma enzima secretada pelo epitélio da próstata, encontrada no sêmen, onde ajuda a liquefazer o líquido seminal. Apesar de ser relativamente específico, seus níveis podem estar elevados na presença de prostatite e hipertrofia prostática benigna ^{13,14}.

Seu uso diagnóstico tem limitações, sendo utilizado junto com biópsia guiada por ultrassom para confirmar o cancer de próstata. A combinação de níveis séricos de PSA, toque retal, biópsia e Score de Gleason é utilizada no estadiamento clínico da doença. PSA tem valor prognóstico em casos confirmados de câncer de próstata; nesse caso, quanto maiores os níveis de PSA, maior a probabilidade de doença metastática ^{13,14}.

Medir a fração livre de PSA e calcular sua razão (fPSA/PSA) pode ajudar no diagnóstico de doença oculta ¹².

Perspectivas futuras

Se os marcadores tumorais não são tecido-específicos, possuem baixas especificidade e sensibilidade, por que ainda são utilizados? A resposta não é única nem simples. Cada neoplasia é uma entidade única, com origens, mutações e subtipos diferentes. Não há dois tumores iguais, por isso, é altamente improvável encontrar um único marcador que esteja elevado em todos os tipos de cânceres. Isso sem levar em conta aspectos como as variações genéticas e a resposta imunológica, o microambiente tumoral e o meio ambiente de cada paciente.

Sempre houve restrição quanto ao emprego isolado de marcadores tumorais. Seus resultados devem ser interpretados com outros achados clínicos. A indicação ou contra-indicação de marcadores tumorais séricos em *guidelines* se devem em parte a conclusões discrepantes entre pesquisas. Mas, às vezes, é a única ferramenta disponível ao médico para avaliar a resposta do paciente ao tratamento. Atualmente, é difícil encontrar estudos concentrados em apenas um tipo de marcador tumoral; o uso de uma combinação ou painel de marcadores mostram melhores resultados.

Os avanços nas ferramentas diagnósticas na oncologia – marcadores imunohistoquímicos, avaliação da expressão gênica por reação em cadeia de polimerase (PCR), perfis

moleculares, proteômica, detecção de ploídias de DNA por citometria de fluxo, pesquisa de instabilidade de microssatélites, DNA/RNA circulantes, entre outros – não vão tornar os marcadores tumorais obsoletos. Marcadores tumorais séricos tem seu valor na oncologia clínica, pois são facilmente medidos com mínimo desconforto para o paciente, os resultados saem rápido, tem um custo relativamente baixo e ajuda a indicar a melhor estratégia de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). O que é Câncer? Disponível em <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acessado em 16/03/2020.
2. Teixeira LA, Fonseca CO. De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil. Ministério da Saúde, 172 p., 2007.
3. Barnum KJ, O'Connell MJ. Cell Cycle Regulation by Checkpoints. *Methods Mol. Biol.*, 2014; 1170: 29-40.
4. Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature*, 432; 2004: 316-23.
5. Levine MS, Holland AJ. The impact of mitotic errors on cell proliferation and tumorigenesis. *Genes Dev*, 2018; 32 (9-10): 620-38.
6. Alekseenko IV, Kuzmich AI, Pleshkan VV, Tyulkina DV, Zinovyeva MV, Kostina MB, Sverdlov ED. The Cause of Cancer Mutations: Improvable Bad Life or Inevitable Stochastic Replication Errors? *Molecular Biology*, 2016, Vol. 50, No. 6, pp. 799–811.
7. Squire JA, Whitmore GF, Phillips RA. Genetic basis of cancer. In: *The Basic Science of Oncology* (I.F. Tannock & R.P. Hill, ed.), pp.48-78, 3rd ed. New York: *McGraw-Hill*, 1998.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011; 144: 646-674.
9. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: INCA, 2008.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
11. Antunes RCP. Recomendações atuais na prevenção do câncer no Brasil. *Prática Hospitalar*, 25: 25-30, 2003.
12. Holdenrieder S, Pagliaro L, Morgenstern D, Dayyani F. Clinically Meaningful Use of Blood Tumor Markers in Oncology. *BioMed Research International*, 2016, Article ID 9795269.

13. Reiter MJ, Costello JE, Schwoppe RB, Lisanti CJ, Osswald MB. Review of Commonly Used Serum Tumor Markers and Their Relevance for Image Interpretation. *J Comput Assist Tomogr*, 2015; 39: 825-34.
14. Handy B. The Clinical Utility of Tumor Markers. *LABMEDICINE*, 2009, 40 (2): 99-103.
15. Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours 8th Edition. Eds.: James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. Wiley, 2017.
16. Fu Y, Li H. Assessing Clinical Significance of Serum CA15-3 and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels in Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*, 2016; 22: 3154-62.
17. Chu WG, Ryu DW. Clinical significance of serum CA15-3 as a prognostic parameter during follow-up periods in patients with breast cancer. *Ann Surg Treat Res*, 2016; 90 (2): 57-63.
18. Solétormos G, Nielsen D, Schiøler V, Mouridsen H, Dombernowsky P. Monitoring different stages of breast cancer using tumour markers CA 15-3, CEA and TPA. *European Journal of Cancer*, 2004; 40: 481-486.
19. Duffy MJ. Tumor Markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancers. *Med Princ Pract*, 2013; 22: 4-11.
20. Almeida JRC, Pedrosa NL, Leite JB, Fleming TRP, Carvalho VH, Cardoso AAA. Marcadores Tumoriais: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2007; 53 (3): 305-16.
21. Gold P, Freedman SO. Specific Carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med*, 1965; 122 (3): 467-81.
22. Liu L, Teng J, Zhang L, Cong P, Yao Y, Sun G, Liu Z, Yu T, Liu M. The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer. *BioMed Research International*, 2017; Article ID 2013989, 9 pages.
23. Kotzev AI, Draganov PV. Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, and Carbohydrate Antigen 72-4 in Gastric Cancer: Is the Old Band Still Playing? *Gastrointest Tumors*, 2018, 5 (1-2): 1-13.
24. Isaksson S, Jönsson P, Monsef N, Brunnström H, Bendahl PO, Jönsson M, Staaf J, Planck M. CA 19-9 and CA 125 as potential predictors of disease recurrence in resectable lung adenocarcinoma. *PLoS ONE*, 2017; 12 (10): e0186284.
25. Shin JK, Kim HC, Lee WY, Yun SH, Cho YB, Huh JW, Park YA, Chun H-K. High preoperative serum CA 19-9 levels can predict poor oncologic outcomes in colorectal cancer patients on propensity score analysis. *Ann Surg Treat Res*, 2019; 96 (3): 107-15.
26. Hashizume R, Kawahara H, Ogawa M, Suwa K, Eto K, Yanaga K. CA19-9 Concentration After First-line Chemotherapy Is Prognostic Predictor of Metastatic Colon Cancer. *In vivo*, 2019; 33: 2087-93.
27. Han ES, Lee HH, Lee JS, Song KY, Park CH, Jeon HM. At Which Stage of Gastric Cancer Progression Do Levels of Carcinoembryonic Antigen and Carbohydrate Antigen 19-9 Increase? Application in Advanced Gastric Cancer Treatment. *J Gastric Cancer*, 2014; 14 (2): 123-28.