

PLEIADE

Publicação Técnico-Científica do Centro Universitário Descomplica UniAmérica

VOL. 19 – N. 46 – JAN. / MAR. - 2025

- 03 **Editorial** – Reflexões sobre o I Simpósio Internacional em Doenças Tropicais e Inovações Translacionais
Marcelo Renato Guerino
- 07 **Avaliação da Funcionalidade e Sintomas Depressivos em Idosos Durante o Isolamento Social na Pandemia por Covid-19**
Evaluation of Functionality and Depressive Symptoms in Elderly People During Social Isolation in Covid-19 Pandemic
Camila M.M. Nascimento, Jéssica M.N. de Souza Jmn, Mariana P. V. da Silva, Eduardo J. N. Montenegro, Maria das G. R. de Araújo e Maria G. Paiva
- 17 **Avaliação Anatomopatológica e Microbiológica de Lesões Suspeitas de Pielonefrite Observadas no Exame Necroscópico**
Anatomopathological and Microbiological Evaluation of Suspicious Pyelonephritis Lesions Observed in The Autopsy
Cristiane Lira Ferreira, Iago Alves Miranda Santos, José Ricardo Alves de Lima e Mário Ribeiro de Melo-Júnior
- 27 **Efeitos do Tratamento Manipulativo Osteopático nas Manifestações Musculoesqueléticas da Fase Crônica da Febre Chikungunya: Ensaio Clínico Randomizado**
Effects of Osteopathic Manipulative Treatment on Musculoskeletal Manifestations in The Chronic Phase of Chikungunya Fever: Randomized Clinical Trial
Leonora C. Tenório, Katianny S. D. de Mello, Maurício S. Maia, Andryelle R. O. de C. Valença, Ângela L. B. P. Duarte, Rogério A. Queiroz e Claudia D. L. Marques
- 42 **Correlações entre Tabagismo e Etilismo Associados à Lesões Tumoriais Prostáticas em Pacientes do Sertão de Pernambuco, Brasil**
Correlations between Smoking and Alcoholism Associated with Prostatic Tumor Lesions in Patients from Sertão de Pernambuco, Brazil
Marcos Cezar Feitosa de Paula Machado, Mikhael Dantas Aquino, Priscila Maria de Barros, Pauliana Valéria Machado Galvão, José Wesley Bezerra e Mario Ribeiro de Melo-Júnior
- 46 **Atividade Anti-Hemolítica de Tiosemicabazona diante da α -Hemolisina de *S. Aureus***
*Anti-Hemolytic Activity of Thiosemicabazone against α -Hemolysin from *S. Aureus**
Mayse M.F.V. Leal, Wyndly D.C. Gaião, Cláudio G. Rodrigues, Janilson J. Silva Júnior, Dijannah C. Machado, Diego S. C. Marques, Iranildo J. Cruz Filho e Maria C.A. Lima

- 50 **Efeitos da Aplicação da Corrente Contínua na Sudorese e Qualidade de Vida em Mulheres com Hiperidrose Primária**
Effects of Direct Current Application on Sweating and Quality of Life in Women with Primary Hyperhidrosis
Thaís Pedrosa de Aragão e Marcelo Renato Guerino
- 54 **Avaliação Multidisciplinar do Lavado Broncoalveolar em Pacientes com Suspeita Clínica de Lesão Neoplásica Pulmonar**
Multidisciplinary Evaluation of Bronchoalveolar Lavage in Patients with Clinical Suspected Lung Neoplastic Lesion
Helbert G. Silva, Julliano M.L. Maux, Emmanuel N. T. Arruda, Isa C. Silva, Júlia J. Espírito Santo, Gabriel J.M. Leão, Romildo L. Silva e Jacinto C. Silva Neto
- 58 **Análise do Potencial Antimarário *in vitro* de Ligninas Alcalinas Obtidas a Partir das Plantas *Protium puncculatum*, *Buchenavia viridiflora* e *Scleronema micranthum***
*Analysis of the *in vitro* Antimalarial Potential of Alkaline Lignins obtained from the plants *Protium puncculatum*, *Buchenavia viridiflora* and *Scleronema micranthum**
Carolina Á.A. Santos, Josué F.O.M. Miranda, Karla C.C. Santos, Lisandra S. Lima, Diego S.C. Marques, Maria C.A. Lima e Iranildo J. Cruz Filho
- 62 **Análise Antimicobacteriana e Citotóxica *in vitro* de Análogos à Esfingosina-1-Fosfato frente ao *Mycobacterium Tuberculosis***
*In vitro Antimycobacterial and Cytotoxic Analysis of Sphingosine-1-Phosphate Analogs against *Mycobacterium Tuberculosis**
Anna C.X. Silva, Giovanna G.P. Rodrigues, Danielle M.S. Rodrigues, Renata I.S. Tejo, Esther Olmo, Samara A.R.N. Alcantara, Lílian M.L.M. Pimentel e Luanna A.C. Sousa
- 66 **Análise Comparativa da Atividade Antimicrobiana das Ligninas Extraídas de *Morinda citrifolia*, *Caesalpinia ferrea*, *Buchenavia viridiflora* e *Caesalpinia pulcherrima***
*Comparative Analysis of the Antimicrobial Activity of Lignins Extracted from *Morinda citrifolia*, *Caesalpinia ferrea*, *Buchenavia viridiflora* and *Caesalpinia pulcherrima**
Josué Filipe de Oliveira Moraes Miranda, Karla Crystina Costa dos Santos, Carolina Ávila dos Anjos Santos, Lisandra da Silva Lima, Diego Santa Clara Marques, Maria do Carmo Alves de Lima e Iranildo José da Cruz Filho
- 70 **Avaliação da Atividade Antifúngica de Compostos Tiazólicos em Cepas de *Candida sp.***
*Evaluation of the Antifungal Activity of Thiazole Compounds in *Candida sp.* Strains*
Arthur L.A. Pereira, Maria C.A. Lima, Diego S.C. Marques, Wyndly D.C. Gaião e Iranildo J. Cruz Filho
- 74 **Rinosporidiose Ocular: Revisão Sistemática e Análise Comparativa de Casos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco**
Ocular Rhinosporidiosis: Systematic Review and Comparative Analysis of Cases from the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco
Hannah V.V. Silva, Reginaldo G. Lima-Neto, Fernanda L. Didjurgeit, Nathália L.I. Ribeiro, Will E. Marinho, Marcos L.C. Valdivino, Bru o P. Barros e Daniela M. Takano
- 78 **Potencial Esquistossomicida de *Rhizophora mangle* no Tratamento da Esquistossomose *Mansoni***
*Schistosomal Potential of *Rhizophora mangle* in the Treatment of *Schistosomiasis Mansoni**
Wilza W.M. França, Sérgio D. Magalhães F., Maria T.V. Gonçalves, Lucas A.O. Cavalcante, Iranildo J. Cruz Filho, Hallysson D.A. Araújo, Jeymesson R.C. Vieira e André L. Aires

- 82 **Potencial Terapêutico de Compostos de Hidantoína e Tiohidantoína Contra *Schistosoma Mansoni* in Vitro**
Therapeutic Potential of Hydantoin and Thiohydantoin Compounds Against Schistosoma Mansoni in Vitro
Denilson J.N.C. Filho, Maria E. O. Queirós, Júlia C.B. Santos, Fábio A.B. Santos, Luiz C. Alves, Diego S.C. Marques, Iranildo J. Cruz Filho e Maria C.A. de Lima
- 86 ***Trichomonas Vaginalis*, a Ação do Parasito na Propagação do HIV em Mulheres: Revisão Sistemática de Literatura**
Trichomonas Vaginalis, the Parasite's Role in the Spread of HIV in Women: A Systematic Literature Review
Rayane Maria Castro da Silva, Ariane Pereira da Costa, Maria Eduarda de França Leite, Danilo Ramos Cavalcanti
- 89 **Taxa Anual de Infecção em Artroplastias de Quadril e Joelho no Brasil e em Pernambuco: Análise Comparativa Baseada nos Escassos Registros Brasileiros**
Annual Infection Rate in Hip and Knee Arthroplasties in Brazil and Pernambuco: Comparative Analysis Based on the Scarce Brazilian Records
Natally dos Santos Silva, Cynthia Regina Pedrosa Soares e Paulo Sérgio Ramos de Araújo
- 94 **Tuberculose Genitourinária Mimetizando Neoplasia Maligna em Paciente Internado no Hospital do Câncer de Pernambuco**
Genitourinary Tuberculosis Mimicking Malignant Neoplasia in a Patient Admitted to the Cancer Hospital of Pernambuco
Antônio Fernando Lima do Nascimento, Amanda Karollyne da Silva Carvalhar e Paulo Sérgio Ramos de Araújo
- 98 **Uso da Eletroneuroestimulação Transcutânea Auricular do Nervo Vago na Sequela de Artralgia por Febre Chikungunya: Relato de Caso**
Use of Transcutaneous Auricular Electroneurostimulation of the Vagus Nerve in the Sequelae of Arthralgia Due to Chikungunya Fever: Case Report
Luiza Moneta Araujo e Marcelo Renato Guerino
- 101 **Ação Antiparasitária da Sanguinarina contra Helminthos de Importância Médica Humana e Veterinária: Revisão Sistemática**
Antiparasitic Action of Sanguinarina against Helminths of Human and Veterinary Medical Importance: Systematic Review
Lucas A.O. Cavalcante, Wilza W.M. França, Kennya H.M. Souza, Thierry W.A. Aguiar, Maria T.V. Gonçalves, Hallysson D.A. Araújo, Iranildo J. Cruz Filho e André L. Aires
- 105 **A Relação entre *Schistosoma mansoni* e o Desenvolvimento de Carcinoma Hepatocelular: Mecanismos Patogênicos e Implicações Clínicas**
The Relationship Between Schistosoma mansoni and the Development of Hepatocellular Carcinoma: Pathogenic Mechanisms and Clinical Implications
Pollyanna Maria da Silva, Elenildo Dário da Silva Júnior e Ayla Maritcha Alves Silva Gomes
- 108 **Avaliação do Potencial Antiviral de Derivados de Pirimidina contra o Vírus Chikungunya**
Evaluation of the Antiviral Potential of Pyrimidine Derivatives against Chikungunya Virus
Melyssa Gabriely Silva, R.P.G. Mendes, P.G. Silva, R.N. Oliveira, B.M. Guimarães e L.J. Pena

- 111 Compostos 1-Naftil-4-(4-Clorofenil)-Tiazol: Predição Admet *in silico* e Avaliação da Atividade Antimalárica *in vitro***
1-Naphthyl-4-(4-Chlorophenyl)-Thiazole Compounds: In silico Admet Prediction and in vitro Antimalarial Activity Assessment
Maria E.O. Queirós, Denilson J.N.C. Filho, Júlia C.B. Santos, Fábio A.B. Santos, Diego S.C. Marques, Iranildo J. Cruz Filho e Maria C.A. Lima
- 115 Ensaios Diagnósticos para Detecção do Vírus Oropouche em Amostras Humanas: Revisão Sistemática**
Diagnostic Assays for Detection of Oropouche Virus in Human Samples: Systematic Review
Larissa Santos Carneiro Gomes, Bárbara Nazly Rodrigues Santos, Demétrios Lucas da Silva e Lindomar José Pena
- 119 Diagnóstico Assistido por Computador na Análise do Exame de Papanicolaou: Revisão Sistemática**
Computer-Aided Diagnosis in Pap Smear Analysis: A Systematic Review
Isa Cordeiro da Silva, Helbert Gean da Silva, Emmanuel Nóbrega Travassos de Arruda, Gabriel José Mattos Leão, Julliano Matheus de Lima Maux e Jacinto da Costa Silva Neto
- 123 Telemedicina e Telediagnóstico em Regiões Rurais Endêmicas de Doenças Tropicais Negligenciadas: Revisão Sistemática**
Telemedicine and Telediagnosis in Rural Regions Endemic for Neglected Tropical Diseases: A Systematic Review
William F. Santos, Marta M. Francisco, Ivana L.S. Elias, Camilla B.M.O. França, Raimundo A.S. Guida, Luana S. Gallo, Jéssica P.F. Soares e Maria B.A. Silva
- 126 Desafios na Detecção da Hanseníase e Importância de Diagnóstico Precoce no Brasil: Revisão Sistemática**
Challenges in Leprosy Detection and Importance of Early Diagnosis in Brazil: Systematic Review
Hadassa Lopes Costa, Ivanna Carla de Melo Souza e Ketyline Lira de Lima
- 130 Tuberculose: Calamidade Negligenciada na Cidade do Recife: Análise Epidemiológica entre 2020 e 2023**
Tuberculosis: Neglected Calamity in the City of Recife: Epidemiological Analysis between 2020 and 2023
Thiago Henrique da Cruz Silva, Júlia Rafaela Coutinho da Silva, Bruna Emanuelle Gos do Nascimento, Daniela Viana de Araujo e Silvana Ferreira de Fátima
- 134 Polimorfismos dos Genes TLR4 E TNFA Associados à Infecção por *Mycobacterium Tuberculosis***
*TLR4 and TNFA Gene Polymorphisms Associated with *Mycobacterium Tuberculosis* Infection*
Samara A.R.N. Alcantara, Maria L.M. Santos, Romário M. Araújo, Emily L. Sousa, Anna C.X. Silva, Maria V.S. Lopes, Lílian M.L.M. Pimentel e Danielle M.S. Rodrigues



Editorial

Reflexões Sobre o I Simpósio Internacional em Doenças Tropicais e Inovações Translacionais

Nos dias 25 e 26 de 2024 ocorreu o I Simpósio Internacional em Doenças Tropicais e Inovações Translacionais no Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, um marco no cenário científico internacional. Este evento inovador teve como principal objetivo abordar a interdisciplinaridade entre as ciências básicas e clínicas, promovendo a integração de descobertas laboratoriais em ambientes clínicos. A proposta foi clara: transformar avanços científicos em soluções concretas para a prevenção, controle e assistência de pacientes acometidos por doenças tropicais e crônicas, alinhando-se à saúde translacional.

O simpósio foi concebido para ser um espaço de colaboração científica e troca de ideias, reunindo especialistas de diversas disciplinas, incluindo biologia, medicina, epidemiologia, fisioterapia, física, química e ciências sociais. O evento visou explorar soluções inovadoras para as doenças tropicais, que continuam a impactar milhões de pessoas globalmente, especialmente nas regiões mais vulneráveis. Essa abordagem interdisciplinar permitiu identificar lacunas no conhecimento e propor estratégias integradas de intervenção. O evento destacou o avanço científico e a colaboração global, reforçando a internacionalização dos programas de pós-graduação. Entre os destaques, os professores Carlos Miguel Marto e Maria Filomena Rabaca Roque Botelho, da Universidade de Coimbra, compartilharam avanços sobre a aplicação de biomateriais na regeneração tecidual, tema essencial para novas terapias em lesões complexas. Já o professor Patrice Le Pape, da Universidade de Nantes, abordou a crescente ameaça da resistência antifúngica sob a perspectiva One Health, ressaltando a necessidade de estratégias interdisciplinares. Essas contribuições reforçam a importância do intercâmbio acadêmico e tecnológico, promovendo soluções inovadoras para desafios globais em saúde.

As doenças tropicais, historicamente negligenciadas, continuam a representar um desafio global significativo, impactando desproporcionalmente as regiões de baixa e média renda. O simpósio destacou o papel essencial da pesquisa translacional como um elo entre a ciência básica e a prática clínica, buscando soluções inovadoras e acessíveis. A interdisciplinaridade permeou todas as discussões, reunindo cientistas, profissionais da saúde, gestores públicos e estudantes em um ambiente de intenso compartilhamento de ideias e experiências.

Entre os destaques, foi explorada a relação entre *Schistosoma mansoni* e o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, abordando os mecanismos patogênicos e suas implicações clínicas, um tema que reforça a necessidade de aprofundar o entendimento sobre as interações parasitárias e seus impactos na saúde humana. Estudos sobre compostos bioativos naturais também chamaram a atenção, como a ação antiparasitária da sanguinarina contra helmintos de importância médica e veterinária, além da análise do potencial leishmanicida da lignina, ampliando o campo de pesquisa em terapias alternativas. O evento também trouxe novas perspectivas sobre a influência da amamentação em modelos animais infectados, demonstrando efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios em descendentes com condições como colite ulcerativa, diabetes autoimune e carcinoma de Ehrlich, temas que apontam para conexões inovadoras entre infecção materna e herança imunológica.

No campo das doenças bacterianas e fúngicas, estudos exploraram a atividade antimicrobiana de ligninas extraídas de plantas, como *Morinda citrifolia* e *Buchenavia viridiflora*, bem como a eficácia antimicobacteriana de análogos à esfingosina-1-fosfato contra *Mycobacterium tuberculosis*. O potencial antibiofilme e antifúngico de óleos essenciais fren-

te ao *Cryptococcus neoformans* e a atividade antibacteriana do ácido anacárdico, em formas livre e encapsulada, reforçam o papel de produtos naturais no desenvolvimento de novos antimicrobianos.

Avanços diagnósticos também foram amplamente discutidos, incluindo a aplicação do método *Sm1-7-qPCR* para detecção de *Schistosoma mansoni* e a implantação de qPCR multiplex para a testagem de meningites bacterianas, destacando a importância da tecnologia molecular no monitoramento de doenças. Revisões sistemáticas trouxeram insights sobre ferramentas computacionais no diagnóstico do exame de Papanicolau e a análise epidemiológica de doenças emergentes, como a febre Oropouche, com atenção ao potencial teratogênico do vírus. Ainda no campo da saúde pública, o impacto das mudanças climáticas na incidência de dengue e malária foi analisado, enquanto temas relacionados à vigilância epidemiológica abordaram a filariose linfática e as incapacidades físicas em menores de 15 anos acometidos pela hanseníase, ressaltando a relevância de políticas públicas efetivas para o manejo dessas condições.

A pesquisa translacional também foi aplicada ao estudo de doenças negligenciadas, destacando-se a importância do investimento em inovação e desenvolvimento. Trabalhos focados em aspectos terapêuticos, como os efeitos do exercício físico na qualidade de vida de pacientes com cardiomiopatia chagásica, e o uso de corrente contínua para mulheres com hiperidrose primária, trouxeram contribuições significativas ao manejo clínico dessas condições. Por fim, os estudos sobre biossegurança e sustentabilidade abordaram a embriotoxicidade de preparações de *Bauhinia monandra* sobre *Biomphalaria glabrata*, avaliando seu impacto ambiental em organismos como *Danio rerio*. Essa integração entre saúde humana e ambiental reflete a relevância de abordagens multidisciplinares para

A discussão sobre a saúde translacional ocupou um lugar central no simpósio, sendo destacada como uma ferramenta poderosa para aproximar as descobertas científicas da prática clínica. Vários trabalhos ressaltaram como a colaboração entre laboratórios de pesquisa e unidades clínicas têm o potencial de acelerar a implementação de soluções de saúde, beneficiando populações vulneráveis e promovendo maior equidade. Foram debatidas novas perspectivas sobre o controle epidemiológico, incluindo o uso de tecnologias emergentes, como sistemas de monitoramento digital e modelagem computacional. Os participantes destacaram a relevância de políticas públicas baseadas em evidências e discutiram como elas podem ser fortalecidas para mitigar os impactos das doenças tropicais em âmbito global.

O evento contou com uma programação diversificada, incluindo palestras magnas de palestrantes de Portugal e França, apresentações de trabalhos científicos e mesas-redondas interativas. Entre os palestrantes, estavam nomes renomados da comunidade científica internacional, que compartilharam perspectivas inovadoras e experiências enriquecedoras. Essa troca de conhecimentos resultou em insights valiosos para o desenvolvimento de soluções integradas e sustentáveis.

O sucesso do I Simpósio Internacional em Doenças Tropicais e Inovações Translacionais reflete o compromisso das instituições organizadoras e dos participantes em enfrentar desafios globais de saúde. Que as discussões e colaborações iniciadas neste evento sirvam como alicerces para avanços futuros na área, contribuindo para uma saúde global mais equitativa e eficiente.

Prof. Dr. Marcelo Renato Guerino
Professor Pesquisador, Departamento de Fisioterapia da
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Avaliador INEP-MEC
marceloguerino@hotmail.com

Avaliação da Funcionalidade e Sintomas Depressivos em Idosos Durante o Isolamento Social na Pandemia por Covid-19

Evaluation of Functionality and Depressive Symptoms in Elderly People During Social Isolation in Covid-19 Pandemic

Camila Maria Mendes Nascimento¹, Jéssica M. N. de Souza², Mariana P. V. da Silva³, Eduardo J. N. Montenegro⁴, Maria das G. R. de Araújo⁵ e Maria G. Paiva⁶

1 Fisioterapeuta. Mestre pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). ORCID: 0000-0002-2223-4196. 2. Fisioterapeuta. ORCID 0000-0003-3655-9669. 3. Psicóloga. ORCID 0009-0002-1401-1758. 4. Professor Doutor. Departamento de Fisioterapia da UFPE. ORCID 0000-0001-9798-9190. 5. Professora Doutora. Departamento de Fisioterapia da UFPE. ORCID 0000-0002-9980-6172. 6. Professora Doutora. Departamento de Fisioterapia da UFPE. ORCID 0000-0001-6913-8639.

maria.paiva@ufpe.br ; fisio.camilamendes@gmail.com

Palavras-chave

Capacidade funcional
COVID 19
Idoso
Saúde mental

Keywords

Functional capacity
COVID 19
Elderly
Mental health

Resumo:

Contexto: Os idosos apresentam maior risco de desenvolver a forma grave da *Coronavirus Disease 19* (COVID-19). **Objetivo:** O estudo analisou as repercussões da pandemia de COVID-19 na capacidade funcional e saúde mental de idosos atendidos no ambulatório de Saúde do Idoso em Goiana-PE. **Metodologia:** A coleta de dados foi feita remotamente, utilizando formulários eletrônicos e entrevistas via telefone ou vídeo. **Resultados:** A amostra incluiu 65 idosos com idades entre 60 e 92 anos, majoritariamente do sexo feminino. Apenas 9,23% não praticavam isolamento social, e 13,84% já haviam contraído a doença. Em relação à funcionalidade, 78,46% dos idosos relataram dependência parcial nas atividades instrumentais da vida diária, enquanto 18,46% eram independentes. Quanto à saúde mental, 60% apresentaram escores de depressão leve ou severa. Concluiu-se que a maioria dos idosos tinha dependência parcial nas atividades cotidianas e sintomas de depressão, embora não se possa atribuir exclusivamente esses fatores às medidas de isolamento social.

Abstract:

Background: Elderly individuals are at higher risk of developing severe forms of Coronavirus Disease 19 (COVID-19). Objective: The study analyzed the impact of the COVID-19 pandemic on the functional capacity and mental health of elderly individuals treated at the Elderly Health Clinic in Goiana-PE. Methodology: Data collection was done remotely, using electronic forms and telephone or video interviews. Results: The sample included 65 elderly individuals aged between 60 and 92 years, mostly female. Only 9.23% did not practice social isolation, and 13.84% had already contracted the disease. Regarding functionality, 78.46% of the elderly reported partial dependence in instrumental activities of daily living, while 18.46% were independent. Regarding mental health, 60% presented mild or severe depression scores. Most elderly people had partial dependence in daily activities and symptoms of depression, although these factors cannot be exclusively attributed to social isolation measures.

Artigo recebido em: 01.08.2024.

Aprovado para publicação em: 03.12.2024.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou em março de 2020 a doença causada pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2), COVID, como uma pandemia. Diante desse fato foi adotado como principal medida de combate à disseminação, o isolamento social. De acordo com Nussbaumer-Streit *et al.*, (2020) isolamento e quarentena são as únicas maneiras eficazes de responder ao surto, sendo assim o isolamento se refere à separação de pacientes sintomáticos, enquanto a quarentena é a restrição de pessoas saudáveis assintomáticas que tiveram contato com casos confirmados ou suspeitos (FERREIRA *et al.*, 2020; BRASIL, 2020, NUSSBAUMER-STREIT *et al.*, 2020).

Entretanto, tais recomendações adotadas parecem ter contribuído negativamente para o agravamento de comorbidades na população sobretudo na população idosa, que nesse contexto, representa a maior parte dos casos graves e letalidade (SHAHID *et al.*, 2020, BONANAD *et al.*, 2020). De acordo com Ornell *et al.*, (2020) idosos imunocomprometidos, pacientes com condições clínicas e psiquiátricas prévias, fazem parte de grupos vulneráveis em pandemias e por vezes medidas adotadas para reduzir as implicações psicológicas acabam ficando em segundo plano quando comparadas a saúde física das pessoas e o combate ao agente patogênico.

A funcionalidade e a incapacidade de idosos brasileiros, recebem influência de diferentes características como gênero, renda, escolaridade, ambiente físico e social, condições de saúde (PAULA *et al.*, 2013), sendo a capacidade funcional definida como o potencial que os idosos apresentam para decidir e atuar em suas vidas de forma independente, no seu cotidiano e a incapacidade à dificuldade ou necessidade de ajuda para o indivíduo executar tarefas no seu dia-a-dia, abrangendo dois tipos de atividades: Atividades Básicas de Vida Diária (ABVD) e Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD), (LOPES; SANTOS, 2015; FIEDLER; PERES, 2008).

O declínio da capacidade funcional no envelhecimento refere-se a uma deficiência através da dificuldade ou incapacidade de realizar atividades básicas da vida diária (ABVD) (por exemplo, vestir-se, tomar banho e comer) ou instrumental (AIVD) referente a aspectos físicos (por exemplo, tarefas domésticas e de compras) ou cognitivos aspectos (por exemplo, capacidade de lidar com finanças e responsabilidade pela própria medicação) (POVENCHE *et al.*, 2017; VIVEIO *et al.*, 2014).

Por ocasião das medidas de distanciamento social o isolamento físico e os sofrimentos mentais tornaram-se um importante problema de saúde pública, especialmente entre os idosos (SHAN *et al.*, 2020). No âmbito da saúde mental a depressão é mais comum para adultos mais velhos e tem impactos negativos profundos em todos os aspectos da vida, sem mencionar o impacto na família e na comunidade. Apesar da prevalência, a depressão não deve ser considerada parte normal do envelhecimento (BUCHANAN *et al.*, 2006).

Desse modo, uma vez que os Idosos possuem maior risco de desenvolver a forma grave da COVID-19, e as orientações de distanciamento social foram reforçadas para esse público, o objetivo deste trabalho foi verificar as repercussões na capacidade funcional e na saúde mental desta população durante a pandemia.

METODOLOGIA

Desenho da Pesquisa: Trata-se de um estudo de corte transversal, descritivo de natureza quantitativa e de base populacional, desenvolvido de acordo com as recomendações da STROBE *Statement*, um *guideline* para estudos observacionais.

Amostra de Participantes: Os participantes foram recrutados através do cadastro no banco de dados do ambulatório de Saúde do Idoso no Ambulatório do Hospital Regional Belarmino Correia (HRBC) da XII regional de saúde do Estado de Pernambuco, na cidade de Goiana, com participantes do Projeto Saúde do Idoso. HRBC. Foi fornecida uma lista que continha nome, idade, número do prontuário e contatos telefônicos dos pacientes ou cuidadores/familiares.

Crítérios de elegibilidade: Foram incluídos como participantes pessoas com idade ≥ 60 anos, de ambos os sexos, que fizesse parte do grupo de idosos do projeto do HRBC, além de possuir acesso a celular e internet. Foram excluídos os idosos que estavam institucionalizados ou hospitalizados e aqueles que apresentaram declínio cognitivo no Mini Exame do Estado Mental (MEEM), de acordo com critérios de escolaridade (BERTOLUCCI, 1994).

Coleta de Dados: A realização da presente pesquisa atendeu aos preceitos éticos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. A pesquisa foi iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos, parecer nº 4.096.354 do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Após a etapa prévia realizada no Serviço de Arquivos Médicos, as demais informações dos participantes foram coletadas e manejadas remotamente através da plataforma *on-line* com o formulário eletrônico de pesquisa criado pela plataforma Google Formulário. Foi realizada uma entrevista estruturada através de ligação telefônica ou chamada de vídeo para coleta das informações referentes às funcionalidades e rastreamento de sintomas depressivos dos idosos em isolamento social na pandemia de COVID-19.

A ação que foi agendada de acordo com a disponibilidade, viabilidade e comodidade do idosos e de seu familiar/cuidados conforme a necessidade (seja para posse do dispositivo móvel ou para manuseio do aparelho), com tempo médio de 20 minutos, em alguns casos tornaram-se necessárias realização de mais de uma ligação ou videochamada para conclusão do preenchimento do formulário de pesquisa.

Formulário eletrônico de pesquisa: As informações contidas no formulário encontravam-se distribuídas em 3 sessões. Na sessão 1, foi feita a caracterização dos sujeitos. Nas sessões 2 e 3 os participantes foram submetidos a dois instrumentos de avaliação: a Escala de *Lawton e Brody* e a Escala de Depressão Geriátrica com 15 itens.

Para caracterização dos sujeitos na sessão 1, foram realizados questionamentos sobre os dados sociodemográficos (nome, idade, gênero, estado civil, escolaridade, raça/cor, ocupação, dados de moradia), dados referentes a pandemia por COVID-19.

A sessão 2 foi composta pela Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária de *Lawton e Brody*, 1969, que é um questionário que avalia o idoso no desempenho nas atividades instrumentais de vida diária (AIVD). A Escala é composta por nove itens mais complexos no dia-a-dia como: cozinhar, realizar atividades domésticas, lavar roupas, manusear dinheiro, ir a lugares distantes, usar o telefone; tomar medicações, fazer compras e utilizar os meios de transporte. Sendo atribuído 3 pontos se o idoso conseguir realizar a atividade sem ajuda, 2 pontos se o idoso conseguir realizar a atividade com ajuda parcial e 1 ponto se o idoso não consegue realizar a atividade. De acordo a escala de *Lawton e Brody*, os idosos foram classificados com dependência total com escores de 9 pontos, a pontuação máxima é 27 pontos e a mínima 09 pontos, categorizados entre dependência total (≤ 9), dependência parcial (> 9 e < 27), e independente ($= 27$), (AGUIAR *et al.*, 2019).

Em seguida foi aplicada a Escala de Depressão Geriátrica (*Geriatric Depression Scale - GDS-15*) que compõe a sessão 3 é um dos instrumentos mais frequentemente utilizados para o rastreamento de depressão

em idosos. A GDS-15 é uma versão curta da escala original foi elaborada por Sheikh & Yesavage (1986), foi validada para português, desenvolvida especialmente para o rastreamento dos transtornos de humor em idosos, com perguntas que evitam a esfera das queixas somáticas (APÓSTOLO *et al.*, 2014).

É uma escala de resposta dicotômica (Sim ou Não). Em 10 itens (2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15) a resposta Sim é cotada com um 1 ponto e nos restantes itens (1, 5, 7, 11 e 13) a resposta Não é contemplada com 1 ponto. A pontuação total é obtida através da soma da pontuação nos 15 itens, variando entre 0 e 15 pontos. Escores de 0 a 5 indicam sem presença de sintomas depressivos, de 6 a 10 sintomas depressivos leves e de 11 a 15 sintomas severos de depressão (TERASSI *et al.*, 2020).

Entre as suas vantagens destacam-se: sua composição por perguntas de fácil entendimento, pequena variação de respostas, pode ser auto aplicada ou aplicada por um entrevistador. Os 15 itens na versão original mostraram boa precisão diagnóstica, com sensibilidade, especificidade e confiabilidade adequadas (SILVA *et al.*, 2019).

Análise dos resultados: Foi construída uma planilha eletrônica para o armazenamento dos dados, por meio do programa Microsoft Office Excel®, 2007. Utilizou-se análise descritiva para a caracterização socio-demográfica, capacidade funcional e sintomas depressivos. Para as variáveis contínuas, calcularam-se a média, o desvio padrão (DP).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A população desse estudo foi composta por 65 idosos, sendo 15 (23,07%) do sexo masculino e 50 (76,93%) do feminino, tinham em média, 70,6 \pm anos de idade com amplitude de 60 a 92 anos. Foi feita a opção de categorizar as faixas etárias em grupos incluindo os idosos de 60 a 69anos, 70 a 79 anos, 70 a 79 anos e 80 anos ou mais. A maioria era casada (50,7%) ou viúva (40%), não houve registro de solteiros. Em relação à ocupação a condição de aposentado obteve maior registro (64,6%). O nível de escolaridade foi bem heterogêneo desde os que não estudaram (15,38%) aos que afirmaram ter curso superior completo (4,61%), a maioria possuía o ensino fundamental 1 completo (38,46%). No item envolvendo raça/cor mais da metade dos participantes se declararam pardos (50,76%) e houve a mesma proporção (23,07%) entre negros e brancos. Foi ainda registrado o número de pessoas com as quais o idoso morava, a quase metade deles moravam com 2 a 3 pessoas, descritos na tabela 1.

A população estudada também foi indagada sobre como estava enfrentando a pandemia e foram obtidas as seguintes repostas. A maioria estava fazendo isolamento total ou parcialmente 46,15 e 44,6% respectivamente. A metade deles revelaram mais medo de que algum parente se contaminasse com o vírus, do que ele próprio (38,4%), sendo que 16,9% deles já tinha desenvolvido a doença. Dos 65 participantes pelo menos 84,61% revelaram que conheciam pelo menos 1 pessoa que se contaminou e os demais declararam que não, tabela 2.

A classificação segundo a escala de *Lawton e Brody*, variou entre dependência total (≤ 9), dependência parcial (> 9 e < 27), e independente ($= 27$), tabela 4. Na avaliação da capacidade funcional na realização das AIVDs a maioria dos idosos relataram que realizavam com independência o uso da medicação em dose e horários corretos (80%), enquanto que mais da metade deles necessitam de ajuda para usar o telefone (52,3%), tabela 3.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica dos idosos.

Dados Sociodemográficos	Frequência(n)	Porcentagem (%)
Sexo		
Feminino	50	76,93%
Masculino	15	23,07%
Idade		
60-69 anos	35	53,8%
70-79 anos	21	32,03%
80 anos ou mais	9	13,84%
Estado civil		
Casado	33	50,76%
Viúvo	26	40%
Separado	6	9,23%
Solteiro	0	0%
Ocupação		
Aposentado	42	64,61%
Dona de casa	13	20%
Autônomo	8	12,30%%
Pensionista	2	3,07%
Nível de escolaridade		
Não estudou	10	15,38%
Ensino Fundamental 1 completo	25	38,46%
Ensino Fundamental 2 completo	16	24,61%
Ensino Médio	11	16,92%
Ensino superior completo	2	3,07%
Ensino superior com pós-graduação	1	1,53%
Cor/ raça		
Negro	15	23,07%
Pardo	33	50,7%
Moreno	1	1,53%
Branco	15	23,07%
Quantas pessoas moram com o(a) senhor (a)		
Sozinho(a)	3	4,61%%
2-3 pessoas	31	47,69%
4-5 pessoas	26	40%
6-7 pessoas	5	7,69%

Fonte: Os autores

No que se refere à saúde mental os escores atingidos através do uso da Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15) variam de 0 a 15 pontos, levando a uma classificação desde ausência de sintomas depressivos até a depressão severa. quanto menor a pontuação atingida menores os sintomas depressivos. Escore de 0-5 pontos (sem depressão); 6 -10 (depressão leve) e de 11-15 (depressão severa), entre os participantes a maioria atingiu escores entre depressivos leves (35,38%) ou depressão severa (29,23%), tabela 5.

O processo de envelhecimento é progressivo levando às alterações biológicas, psicológicas e funcionais que podem gerar repercussões na saúde física e mental dos idosos. No nosso estudo houve predominância do sexo feminino, casados, aposentados, com nível de escolaridade de ensino fundamental 1, autodeclarados pardos e que moravam acompanhados por 2-3 pessoas. Quanto ao enfrentamento da COVID através do distanciamento social, somente uma minoria declarou que não estava fazendo isolamento, e alguns deles já tinham contraído a doença.

As consequências do isolamento social dessa população têm despertado interesse de pesquisadores ao redor do mundo, e um dos aspectos estudados recai sobre a capacidade funcional para a realização das Ativi-

dades Instrumentais da Vida Diária (AIVD), no presente estudo observou-se que a maioria dos idosos só conseguem realizá-las com ajuda, sendo classificados com dependência funcional.

Tabela 2. Registro dos dados referentes ao enfrentamento da Pandemia pelos idosos.

Perguntas formuladas	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Está fazendo isolamento		
Sim	30	46,15%
Não	6	9,23%
Parcialmente	29	44,61%
Você tem medo de que algum parente amigo ser contaminado pela COVID-19?		
Muito	32	49,2%
Um pouco	28	43,07%
Nem um pouco	4	6,15%
Você tem medo de ser contaminado pela COVID-19?		
Muito	25	38,46%
Um pouco	19	29,23%
Nem um pouco	11	16,92%
Já fui contaminado(a)	9	13,84%
Quantas pessoas você conhece já se contaminou pela COVID-19?		
Ninguém	10	15,38%
1 pessoa	7	10,76%
2 pessoas	12	18,46%
3 pessoas	6	9,23%
4 pessoas	2	3,07%
5 pessoas	5	7,69%
6 pessoas	1	1,53%
7 pessoas	3	4,61%
9 pessoas	1	1,53%
10 pessoas	6	9,23%
Mais de 10 pessoas	4	6,15%
Mais de 20 pessoas	2	3,07%
Muitas pessoas	4	6,15%

Fonte: Os autores.

Tabela 3. Distribuição dos idosos (capacidade funcional nas atividades instrumentais da vida diária; AIVD).

Capacidade Funcional	n	%
Independência	12	18,46%
Dependência parcial	51	78,46%
Dependência	2	3,08%

Fonte: Os autores

Estudos realizados anteriormente ao cenário pandêmico, encontraram resultados semelhantes. BARBOSA et al., (2014) relacionaram a incapacidade funcional dos idosos nas AIVDs a fatores como a idade em idosos ≥ 75 anos. E CORTEZ, et al., 2018 avaliaram idosos na cidade de Terezina-PI com uma porcentagem de 72,2% dos avaliados apresentando uma classificação como parcialmente dependentes. No mesmo cenário BORGES et al., (2019) realizaram pesquisa com 37 idosos com limitações e constataram que 81,1% apresentaram dependência parcial nas AIVDs.

Nos tempos atuais considerando o isolamento social, resultados em concordância com os nossos, foram encontrados por Queiroz et al., (2023) quando realizaram uma pesquisa prospectiva com idosos institucionalizados em Maceió, AL, na qual verificaram com intervalo de 6 meses, as consequências sobre a capacidade

funcional entre dois grupos os que testaram positivo e os de testagem negativa. E concluíram que houve aumento do nível de dependência entre os que desenvolveram a doença.

Tabela 4. Distribuição de frequência das Atividades Instrumentais da Vida Diária dos idosos.

Atividades Instrumentais	Frequência (n)	Porcentagem (%)
1-O(a) Sr(a) consegue usar o telefone?		
Sem ajuda	26	40
Ajuda parcial	34	52,3
Não consegue	5	7,69
2-O(a) Sr(a) consegue ir a locais distantes, usando algum transporte?		
Sem ajuda	32	49,2
Ajuda parcial	31	47,6
Não consegue	2	3,07
3-O(a) Sr(a) consegue fazer compras? Se não realiza, conseguiria fazer?		
Sem ajuda	45	69,23
Ajuda parcial	10	15,3
Não consegue	10	15,3
4-O(a) Sr(a) consegue preparar suas próprias refeições? Se não realiza, conseguiria fazer?		
Sem ajuda	26	40
Ajuda parcial	17	26,1
Não consegue	2	3,07
5-O(a) Sr(a) consegue arrumar a casa? Se não realiza, conseguiria fazer?		
Sem ajuda	25	38,46
Ajuda parcial	18	27,69
Não consegue	12	18,46
6-O(a) Sr(a) consegue fazer trabalhos manuais domésticos ou pequenos reparos?		
Sem ajuda	48	73,84
Ajuda parcial	12	18,46
Não consegue	5	7,69
7-O(a) Sr(a) consegue lavar e passar sua roupa? Se não realiza, conseguiria fazer?		
Sem ajuda	32	49,2
Ajuda parcial	19	29,23
Não consegue	14	21,53
8-O (a) Sr(a) consegue tomar seus remédios na dose e horários corretos?		
Sem ajuda	52	80
Ajuda parcial	13	20
Não consegue	0	0
9-O (a) Sr(a) consegue cuidar de suas finanças?		
Sem ajuda	44	67,69
Ajuda parcial	20	30,76
Não consegue	1	1,53

Fonte: Os autores

Tabela 5. Frequência da depressão em idosos através do GDS-15

Classificação	0-5 pontos	6-10 pontos	11-15 pontos
Sem depressão	23 (35,38%)		
Depressão leve		23 (35,38%)	
Depressão severa			19 (29,23%)

Fonte: Os autores

Nossos resultados também corroboraram com o estudo de Fernandes *et. al.*, (2024) que constataram a diminuição da capacidade funcional de idosos, durante o acompanhamento dessa população ao longo dos primeiros dois anos de pandemia.

Porém, diferentemente dos nossos achados SOUZA *et al.*, (2022) avaliaram idosos atendidos na atenção básica e constataram que 87% dos homens e 86% das mulheres foram classificados como independentes e que não houve registro de idoso com dependência.

Entre as AIVDs a necessidade do uso do telefone foi a que revelou maior percentual de dependência. Os idosos autorrelataram dificuldades relacionadas como telefone celular. Considerando-se o avanço tecnológico desses aparelhos, como os Smartphones que por um lado favorece rapidez na comunicação, por outro lado requer também novos aprendizados no seu manuseio. Considerando que para os idosos pode representar obstáculos e dificuldades provenientes da falta de vivência e conhecimento prévio em relação às tecnologias podem dificultar o uso desses telefones.

Em Cuiabá, MT, OLIVEIRA & MATOS (2012) avaliaram a prevalência de incapacidade funcional e fatores associados em idosos institucionalizados, a maior dificuldade foi quanto ao uso do telefone com o percentual de 87,7% entre os participantes.

ANJOS & GONTIJO (2015) realizaram uma pesquisa na qual investigaram o uso do telefone celular entre idosos, a fim de identificar suas necessidades, dificuldades e compreensão quanto a ícones, nomenclaturas e agrupamento das funções. E concluíram que os idosos precisam de funções fáceis de entender, terminologias claras e funções agrupadas de acordo com a sua compreensão, a fim de proporcionar uma interface mais amigável.

Considerando que a pandemia exigiu maior utilização dos dispositivos, inclusive pela população idosa, IRIGARAY & GONZATI (2020) desenvolveram um guia prático para idosos abordando o tema da inclusão digital em tempos de pandemia.

Em relação à saúde mental, nossos registros revelaram que mais da metade dos idosos atingiram escores entre depressivos leves ou depressão severa, correspondendo a mais da metade dos participantes.

Os resultados encontrados estão de acordo com estudos anteriores realizados durante a pandemia. WANG *et al.*, (2020), investigaram na China no público em geral os níveis de impactos psicológicos, ansiedade, depressão e stress durante o estágio inicial da COVID- 19 e constataram que 16,5% desenvolveram depressão moderada ou grave. Nesse mesmo contexto, porém voltado para a população idosa, PEREIRA-ÁVILA *et al.*, (2021), identificaram que 91,9% com presença de sintomas depressivos mínimos, as mulheres mais que os homens e apontaram como fator preditor a renda familiar.

Também em concordância encontram-se de GAGGER *et al.*, (2022) no qual os autores fizeram um estudo longitudinal utilizando banco de dados (2010- 2022) verificando a tendência pré-pandêmica nos níveis de depressão e analisaram as medidas de confinamento nessa população. Concluíram que houve um aumento estatisticamente significativo nos sintomas depressivos em relação ao cenário antes da pandemia.

De um modo geral o confinamento em casa e o isolamento social podem resultar em solidão, fator significativamente associado à depressão nessa população. Além disso, o estado depressivo pode aumentar a morbidades e mortalidade desta população, causando dependência em atividades da vida diária. Outro fato que não pode ser ignorado é de que, com o aumento mundial da população idosa ficou evidente a necessidade da inserção das pessoas idosas no meio tecnológico para além de suas possibilidades básicas e já conhecidas pelos mesmos.

Finalmente é preciso considerar as limitações do estudo uma vez que, os resultados aqui demonstrados podem não refletir a realidade enfrentada pela população idosa durante o isolamento social, ou mesmo afirmar que os achados se devem somente às medidas recomendadas para enfrentamento da pandemia. Porém, podem ser usados como marcadores de acompanhamento pós pandemia para avaliar a melhora da capacidade funcional e saúde mental dos idosos.

CONCLUSÃO

A maioria dos idosos foi classificada com dependência parcial para realização das atividades cotidianas e depressão. Embora não se possa afirmar que os fatores determinantes sejam as medidas recomendadas para enfrentamento da pandemia social, não se pode descartar outros possíveis impactos negativos provocados pelo isolamento social na população idosa.

Recomenda-se o desenvolvimento de novas pesquisas que sejam representativas da população idosa brasileira e estudos mais aprofundados sobre o impacto da pandemia na saúde desta população.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, V.F.F.; SANTOS, B.S.C; GOMES, D.C.N.; TAVARES, T.C.A **Avaliação da capacidade funcional e qualidade de vida do idoso no Brasil residente em comunidade**. Revista de Enfermagem Referência, v.5, n. 21, p. 59 - 66, 2019.
- ANJOS TP, Gontijo LA. **Recomendações de usabilidade e acessibilidade para interface de telefone celular visando o público idoso**. Production, v. 25, n. 4, p. 791-811, out./dez. 2015 <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6513.091312>
- APÓSTOLO, J.L.; LOUREIRO, L.M.; REIS, I.A.; SILVA, I.A.; CARDOSO, D.F.; SFETCU, R. **Contribuição para a adaptação da Geriatric Depression Scale-15 para a língua portuguesa**. Revista de Enfermagem Referência, v.4, n.3, p.65-73, 2014.
- BARBOSA, A.R. et al. **Functional limitations of Brazilian elderly by age and gender differences: data from SABE survey**. Caderno de Saúde Pública, n.21, p. 1177-85, 2005.
- BARBOSA, B. R., de ALMEIDA, J. M., Barbosa, M. R., & ROSSI-BARBOSA, L. A. R. **Avaliação da capacidade funcional dos idosos e fatores associados à incapacidade**. Ciência e Saúde Coletiva, 19(8), 3317–3326. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014198.06322013>
- BERTOLUCCI PHF, BRUCKI SMD, CAMPACCI SR, JULIANO Y. **O mini- exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade**. Arq Neuro-Psiquiatr, 52(1):1-7, 1994.
- BONANAD, Clara et al. **The effect of age on mortality in patients with Covid-19: a meta-analysis with 611,583 subjects**. Journal of the American Medical Directors Association, v. 21, p. 91-918, 2020.
- BORGES JS, RANGEL RL, ALMEIDA TBL ET AL. **Avaliação do nível de dependência funcional do idoso com limitação**. Saúde e Pesq., 12(1): 169-175, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial 7 – COE. Brasília: Ministério da Saúde. 2020. 28p. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/boletins-epidemiologicos-1/abr/2020-04-06-be7-boletim-especial-do-coe/atualizacao-da-avaliacao-de-risco.pdf>. Acesso em: 20 de jun. de 2024.
- BUCHANAN, D. et al. **National guidelines for seniors' mental health: the assessment and treatment of depression**. Canadian Geriatrics Journal, n.9, v.2, p. 52-58, 2006.
- CORTEZ, ACL, MENEZES JMM, BRANDÃO PP, SILVA GCB ET AL. **Correlação entre testes de avaliação da capacidade funcional de idosos participantes de um projeto de inclusão social de Teresina-PI**. J Health Sci, 20(4): 277-82, 2018.
- FIEDLER, M.M; PERES, K.G. **Functional status and associated factors among the elderly in a Southern Brazilian city: a population-based study**. Caderno de Saúde Pública, v.24, n.2, p.409-415, 2008.
-
- NASCIMENTO, C.M.M. et al. Avaliação da Funcionalidade e Sintomas Depressivos em Idosos Durante o Isolamento Social na Pandemia por Covid-19. Pleiade, 19(46): 07-16, Jan.-Mar., 2025
DOI: 10.32915/pleiade.v19i46.1119

- FERREIRA, Maycon Junior et al. **Vida Fisicamente Ativa como Medida de Enfrentamento ao COVID-19.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, p. 601–602, 2020.
- GAGGERO A, FERNÁNDEZ-PÉRES A, JIMÉNEZ- RÚBIO D. **Effect of the COVID-19 pandemic on depression in older adults: a panel data analysis.** Health Policy, 126(9): 865-871, 2022.
- IRIGARAY TQ, GONZATI V. **Inclusão digital de idosos em tempos de pandemia: um guia prático.** EdUPUCRS, 2020, 75 pg.
- LAWTON E BRODY, 1969 LAWTON, M.P.; BRODY, E.M. **Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living.** The Gerontologist, n.9, p.179-86, 1969.
- LOPES, G.L.; SANTOS, M.I.P.O. **Functionality elderly enrolled in a Family Health Strategy unit according to the level of the International Classification of Functioning.** Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v.18, n.1, p.71-83,2015.
- NUSSBAUMER-STREIT, B. et al. **Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review.** Cochrane Database of Systematic Reviews, v.4, n.4, p. 1-46, 2020.
- OLIVEIRA PH, MATTOS IE. **Prevalência e fatores associados à incapacidade funcional em idosos institucionalizados no Município de Cuiabá, Estado de Mato Grosso, Brasil, 2009-2010.** Epidemiol Serv Saúde, 21(3):395-406, 2012.
- PAULA, A.F.M. et al. **Assessing the functional, cognitive capacity, and depressive symptoms in elderly patients form geriatric servisse.** Revista Brasileira Clínica Medica, v.11, n.3, p.212-218, 2013.
- PEREIRA-ÁVILA FMV, LAM SC, GOULART MCL ET AL. **Fatores associados aos sintomas de depressão entre idosos durante a pandemia da COVID-19.** Texto e Contexto Enfermagem, 30: 1-15, 2021.
- PROVENCHER, V. et al. **Are frailty components associated with disability in specific activities of daily living in community – dwelling lder adults? A multicenter Canadian study.** Archives of Gerontology and Geiatrics, v.73, p.187-197, 2017.
- SHAHID, Zainab et al. **COVID-19 and Older Adults: What We Know.** Journal of the American Geriatrics Society, v. 68, n. 5, p. 926–929, 20 maio 2020.
- SHAN WSY, ZHANG D, SHAN SRW, KEI YBH, CHUNG RY, MAN WONG CK et al. **Impact of COVID-19 on loneliness, mental health, and health service utilisation: A prospective cohort study of older adults with multi-morbidity in primary care.** British Journal of General Practice [Internet]. Oct 29;70(700), 2020.
- SILVA, P.O.; AGUIAR, B.M.; VIEIRA, M.A.; COSTA, F.M., CARNEIRO, J.A. **Prevalência de sintomas depressivos e seus fatores associados em idosos atendidos por um centro de referência.** Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 22, n.51 p. 1-10, 2019.
- TERASSI, M.; ROSSETTI, E.S.; LUCHESI, B.M.; GRAMANI-SAY, K.; HORTENSE, P.; PAVARINI, S.C.I. **Fatores associados aos sintomas depressivos em idosos cuidadores com dor crônica.** Revista Brasileira de Enfermagem, v.73 n.1, p. 1-8, 2020.
- VIVEIO, L.A.P. et al. **Decline in instrumental activities of daily living associated with loss of hand grip strength in elderly patients hospitalized in geriatric Ward.** Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v.17, n.2, p. 235-242, 2014.
- WANG C ET AL. **Immediate physiological responses and associated factors during initial stage of 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China.** Int J Environ Res Public Health, 17(5), 2020.



Avaliação Anatomopatológica e Microbiológica de Lesões Suspeitas de Pielonefrite Observadas no Exame Necroscópico

Anatomopathological and Microbiological Evaluation of Suspicious Pyelonephritis Lesions Observed in The Autopsy

Cristiane Lira Ferreira¹, Iago Alves Miranda Santos², José Ricardo Alves de Lima³ e Mário Ribeiro de Melo-Júnior⁴

1. Mestre em Patologia. Programa de Pós-graduação em Patologia, Universidade Federal de Pernambuco. 2. Mestrando em Saúde Translacional. Programa de pós-graduação em Saúde Translacional, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7454-4404> 3. Médico-Patologista do Serviço de Verificação de Óbitos (SVO), SES-PE. 4. Docente Associado III de Patologia Geral, Universidade Federal de Pernambuco. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3273-2970>

iagomiranda_@hotmail.com e mariormj@gmail.com

Palavras-chave

Histologia
Infecção bacteriana
Necropsia
Pielonefrite
Rim

Keywords

Bacterial Infection
Histology
Kidney
Necroscopy
Pyelonephritis

Resumo:

Objetivo: avaliar a incidência de pielonefrite por meio de exames necroscópicos e identificar as bactérias presentes nos rins. Métodos: Trata-se de um estudo descritivo e transversal. Realizado no Serviço de Verificação de Óbitos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Foram coletados rins de cadáveres até 12 horas após o óbito, seguidos por análises macroscópicas, histopatológicas e culturas bacterianas. Resultados: A análise histopatológica identificou 10 casos de pielonefrite aguda, dos quais 4 foram detectados macroscopicamente e 6 por microscopia. Em 50% dos casos, observou-se a coincidência entre secreção, crescimento bacteriano e alterações histológicas; em 40%, estavam presentes dois desses perfis; e em 10%, apenas a alteração histológica foi detectada. As bactérias predominantes foram *Escherichia coli*, *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* e *Micrococcus lylae*. Conclusões: O exame necroscópico, especialmente com a análise histopatológica, é fundamental para o diagnóstico *post-mortem* de pielonefrite, e a investigação bacteriana deve ser incentivada para esclarecer causas de óbitos, particularmente em casos de morte súbita.

Abstract:

Objective: To assess the incidence of pyelonephritis through autopsy examinations and identify the bacteria present in the kidneys. Methods: This was a descriptive, cross-sectional study conducted at the Death Verification Service of the Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco. Kidneys were collected from cadavers within 12 hours post-mortem, followed by macroscopic, histopathological, and bacterial culture analyses. Results: Histopathological analysis identified 10 cases of acute pyelonephritis, with 4 detected macroscopically and 6 through microscopy. In 50% of the cases, there was a concurrence of secretion, bacterial growth, and histological alterations; in 40%, two of these profiles were present; and in 10%, only histological alteration was observed. The predominant bacteria were *Escherichia coli*, *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus*, and *Micrococcus lylae*. Conclusions: Autopsy examination, particularly with histopathological analysis, is essential for the post-mortem diagnosis of pyelonephritis, and bacterial investigation should be encouraged to clarify causes of death, particularly in cases of sudden death.

Artigo recebido em: 04.09.2024.

Aprovado para publicação em: 03.12.2024.

INTRODUÇÃO

O exame necroscópico é um procedimento de fundamental importância, pois permite principalmente que clínicos e patologistas possam verificar a concordância ou as discrepâncias encontradas nos diagnósticos estabelecidos antes do óbito do indivíduo, contribuindo para uma melhora do controle de qualidade dos serviços hospitalares oferecidos. Os avanços diagnósticos alcançados na área da imagenologia corroboraram para que se “criasse a ideia” de que todos os diagnósticos poderiam ser realizados no indivíduo vivo, porém estudos demonstram que o nível de discrepâncias entre o diagnóstico clínico e os obtidos após o exame necroscópico permanecem em torno de 10% a 20% (ORNELLAS-AGUIRE et al., 2003; TWIGG et al, 2001). Esta situação é observada principalmente entre os pacientes idosos, onde a porcentagem de condições não diagnosticadas e que seriam potencialmente tratadas é ainda maior (BURTON et al., 1998; LYNN et al, 1999; ZARBO, 1999; BÜRGESER et al., 2011).

Os rins devido às funções que exercem no organismo podem ser facilmente acometidos por agentes infecciosos, tanto através de disseminação hematogênica como em decorrência de infecções do trato urinário. Idalino e colaboradores (2004) ao avaliar e comparar os diagnósticos microscópicos e macroscópicos das necropsias observou que as lesões renais estão entre as que mais apresentam discordância quanto aos resultados encontrados nos respectivos exames. As patologias renais, mais discordantes, nas quais a macroscopia não foi confirmada pela microscopia, foram: necrose arteriolar benigna e necrose tubular aguda. Dentre as afecções que foram detectadas, apenas na microscopia, ou seja, não foram observados macroscopicamente estão a pielonefrite, necrose arteriolar benigna e necrose tubular aguda.

Portanto, uma das complicações renais que mais necessitam de confirmação através do exame necroscópico, é a pielonefrite. Esta doença se caracteriza pelo desenvolvimento de um processo inflamatório agudo localizado na pelve renal. É uma manifestação importante indicativa de infecção do trato urinário (ITU), o que implica comprometimento do aparelho urinário inferior (cistite, prostatite, uretrite) ou superior (pielonefrite), ou de ambos. Os principais agentes causais são os bastonetes entéricos gram negativos *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Pseudomonas* (KUMAR et al., 2008).

Sendo assim, o presente estudo buscou verificar a possibilidade de diagnosticar a pielonefrite através do exame necroscópico coletando material para identificação bacteriana e análise histopatológica, pois a mesma pode estar relacionada à causa mortis, e não ter sido diagnosticada antes do óbito. O estudo também serviu para verificar a viabilidade da pesquisa microbiológica dentro das condições oferecidas pelo Serviço de Verificação de Óbitos.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo e transversal, realizado no Serviço de Verificação de Óbitos (SVO) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), entre outubro de 2018 e maio de 2020. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da mesma universidade (CAAE 16792913.5.0000.5208).

As Declarações de Óbito (DO) foram coletadas mediante autorização prévia da chefia do serviço e com a anuência dos familiares, obtida através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados epidemiológicos analisados incluíram gênero, idade média e doenças associadas, extraídos das fichas clínicas dos pacientes.

Foram selecionados 63 cadáveres com até 12 horas após o óbito. Em 46 desses cadáveres, foram coletadas 96 amostras de fragmentos de rins contendo secreção com aspecto purulento. Para controle, foram selecionados 17 cadáveres cujos rins não apresentavam secreção. Após a abertura do cadáver, os rins eram imediatamente removidos, e a evisceração dos demais órgãos só se iniciava após esse procedimento, visando reduzir a contaminação. Os rins foram analisados macroscopicamente e, em seguida, passaram por um procedimento de desinfecção, ficando em contato com uma solução de iodo-povidina (10%) durante 5 minutos.

Decorrido esse tempo, realizou-se uma incisão longitudinal com bisturis estéreis separando o órgão em dois hemisférios para obtenção da secreção para os testes microbiológicos e amostras teciduais para as análises histopatológicas, respectivamente (Figura 1 e 2).

Figura 1 – Aspecto macroscópico do rim após incisão longitudinal observando-se a região da pelve renal indicada pela seta.



Fonte: Próprio Autor

Figura 2 – Aspecto macroscópico do rim com secreção purulenta (seta) indicativa de pielonefrite visualizada após corte longitudinal



Fonte: Próprio Autor

A secreção renal foi obtida por aspiração com seringa (3ml) e agulha estéril obtendo-se um volume 1ml. Em seguida coletaram-se fragmentos representativos da pelve e parênquima renal (2,0 x 2,0, 2,0 cm) de ambos os rins (direito e esquerdo) imersos em formalina a 10% tamponada, em um volume final com aproximadamente 20 vezes o volume do material até o momento do processamento histológico por período não inferi-

or a 72 horas de fixação. Técnica adaptada dos trabalhos de Aranda et al., 1998; Roberts, 1998 e Morris et al., 2007.

As amostras coletadas foram semeadas em placas de Petri estéreis contendo meio de agar base acrescido de sangue de carneiro desfibrinado (5%) e agar eosina azul de metileno (EMB) e acondicionadas em estufa bacteriológica a 37° C. Após o crescimento (48 horas), as colônias observadas, foram submetidas à coloração de Gram para a identificação presuntiva do agente infeccioso, segundo a técnica descrita em KONEMAN e WIN (2008).

Posteriormente, as colônias crescidas foram transferidas para o meio Brain Heart Infusion (BHI) ágar para obtenção de culturas puras e isoladas que foram confirmadas macroscopicamente, pela coloração Gram e pelo método do hidróxido de potássio, KOH 3% (HAELBIAN et al., 1981). Posteriormente, realizou-se a identificação bioquímica dos isolados bacterianos por meio do sistema Phoenix Automated Microbiology System (Becton - Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD) localizado no laboratório de análises clínicas do Hospital das Clínicas - UFPE.

Após a fixação dos tecidos em formalina à 10%, obteve-se cortes histológicos (4 µm) através de microtomo horizontal Yamato (Japan) e em seguida colocados sobre lâminas que foram submetidas à coloração pela Hematoxilina-Eosina (HE) para realização do estudo histopatológico.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Dos 63 cadáveres estudados, 34/63 (54%) eram do sexo masculino e 29/63 (46%) do sexo feminino. Com relação aos achados histopatológicos indicativos de pielonefrite (n=10) a distribuição foi equitativa para ambos os sexos.

A idade média dos indivíduos analisados foi 61 anos e as doenças mais frequentes, conforme dados obtidos a partir Declaração de Óbito (DO), foram: Insuficiência respiratória (IRA) 22% (14/63), Infarto agudo do miocárdio (IAM) 21% (13/63), Sepsis 16% (10/63), Edema pulmonar agudo 9% (6/63) e Choque hipovolêmico 5% (3/63). Cerca de 10% (1/10) dos casos de pielonefrite aguda apresentaram também HAS, 10% eram diabéticos e 10% etilista crônico.

A literatura destaca que HAS, diabetes e etilismo são frequentemente associadas à nefropatias, sendo reconhecidas como fatores predisponentes a esta condição (LEE et al., 2022; MUZY et al., 2021; VARGA et al., 2017). O número reduzido de amostras analisadas pode explicar por que não encontramos um número maior de casos de pielonefrite associados a diabetes, HAS e etilismo. Ainda assim, é necessário o monitoramento e tratamento cuidadoso desses pacientes para prevenir desfechos fatais.

Na análise microbiológica deste estudo, foi visto que 34/63 indivíduos (54%) apresentaram crescimento bacteriano em, pelo menos, um dos rins e em 29/63 (46%) não houve crescimento bacteriano em ambos os rins (direito e esquerdo).

Entre as amostras de rim que apresentaram secreção 24/46 (52%) tiveram crescimento bacteriano em, pelo menos, um dos rins e em 48% (22/46) não houve crescimento. Analisando-se o grupo controle (rim sem secreção purulenta) os resultados foram 11/17(65%) das amostras obtiveram crescimento bacteriano e em 6/17 (35%) não houve crescimento.

Considerando que as amostras foram obtidas de pacientes com uma média de idade de 61 anos que foram a óbito durante a hospitalização. Este grupo etário é particularmente vulnerável a infecções devido à resposta imunológica geralmente comprometida associada ao envelhecimento e doenças crônicas. Além disso,

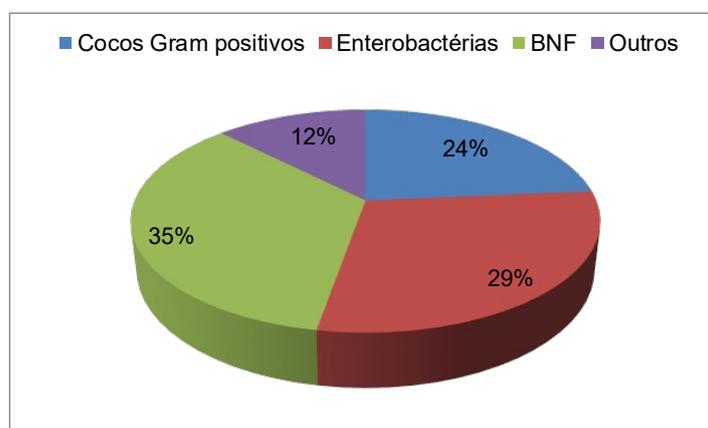
as condições de hospitalização podem exacerbar ainda mais essa vulnerabilidade, destacando a importância de monitorar e gerenciar cuidadosamente infecções associadas aos cuidados de saúde nesta população (BRUNKER et al., 2023; MEDINA-POLO et al., 2021).

Os grupos bacterianos mais prevalentes foram os bacilos não fermentadores (35%), onde destacaram-se *Stenotrophomonas maltophilia* e *Pseudomonas pseudoalcaligenes* as enterobactérias (29%) sendo *Escherichia coli* o mais frequente e os cocos Gram positivos (24%), onde *Staphylococcus aureus* foi a espécie mais isolada (Gráfico 1).

Escherichia coli foi a espécie mais isolada estando presente em 14/63 (22%) dos rins dos cadáveres investigados. Esta espécie é considerada o principal agente de infecções do trato urinário sendo responsável por cerca de 95% das cistites e pielonefrites (RODRIGUES; BARROSO, 2011; PARK et al. 2014).

Considerando os resultados obtidos individualmente, em cada rim, apenas uma amostra apresentou crescimento polimicrobiano (três espécies de bactérias isoladas). No entanto, esse resultado foi interpretado como uma possível contaminação da amostra. A presença de múltiplas espécies bacterianas em uma única amostra pode ser atribuída a contaminações durante a coleta ou processamento, em vez de uma infecção genuína (GASTON et al., 2021).

Gráfico 1 – Distribuição dos grupos bacterianos encontrados, após análise da amostra, em rins dos cadáveres estudados. BNF (Bacilos não fermentadores).



Fonte: Próprio Autor

No presente estudo, cerca de 19/126 (15%) das amostras apresentaram dois isolados bacterianos. Para que esse achado seja considerado um crescimento genuíno, seria necessário associá-lo a outros critérios, como a patogenicidade dos microrganismos envolvidos, a presença de sintomas clínicos, a recorrência dos isolados em coletas subsequentes ou a detecção em múltiplos locais do corpo (GASTON et al., 2021; MESLI et al., 2017).

Dentre as amostras que apresentaram crescimento bacteriano, aquelas em que houve crescimento de apenas um isolado bacteriano correspondem a 60% e as espécies foram as seguintes: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cryseobacterium indologenes*, *Micrococcus lylae*, *Aeromonas caviae*, *Pseudomonas putida*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus capitis*, *Leifsonia aquática*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Sphingobacterium multivorum*.

A presença de um isolado indicaria que não houve contaminação segundo os critérios adotados por Morris et al, 2006. Todas as espécies isoladas nesse estudo, segundo a literatura atual, já foram citadas como sendo agente etiológico de infecções em humanos (GASTON et al., 2021).

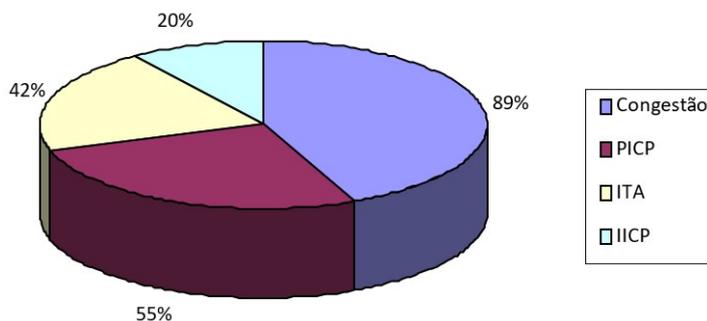
Na análise histopatológica, os diagnósticos de pielonefrite aguda foram estabelecidos após o exame necroscópico, ou seja, a condição não foi detectada enquanto o paciente estava vivo. Em um estudo hospitalar, Mondal et al. (2023) identificaram a presença de pielonefrite aguda em 13,33% dos casos (6/45) utilizando técnicas de necropsia. De forma semelhante, Neha et al. (2021), encontraram uma incidência de 7,6% (13/170) em sua amostra.

Dentre os casos de pielonefrite agudas encontradas nesse estudo 20% (2/10) foram diagnosticados, macroscopicamente com cistite e pielonefrite aguda ascendente inferindo-se que a sepse, que culminou no óbito, foi decorrente da infecção do trato urinário.

Durante a análise macroscópica do rim, sete casos (11%) foram diagnosticados como sendo pielonefrite aguda. Porém, apenas quatro foram confirmados através dos achados histopatológicos. Através do exame microscópico 15,8% (10/63) das amostras tiveram achados indicativos de pielonefrite, onde quatro ratificaram o diagnóstico macroscópico como causa contributiva do óbito e seis constituem achados exclusivamente histopatológicos.

As lesões histopatológicas renais mais prevalentes foram: congestão, processo inflamatório crônico na pelve, Injúria tubular aguda e Infiltrado inflamatório crônico no parênquima (Gráfico 2)

Gráfico 2: Principais achados histopatológicos dos rins de cadáveres. PICP (Processo inflamatório crônico da pelve); ITA (Injúria tubular aguda); IICP (Infiltrado inflamatório crônico no parênquima).



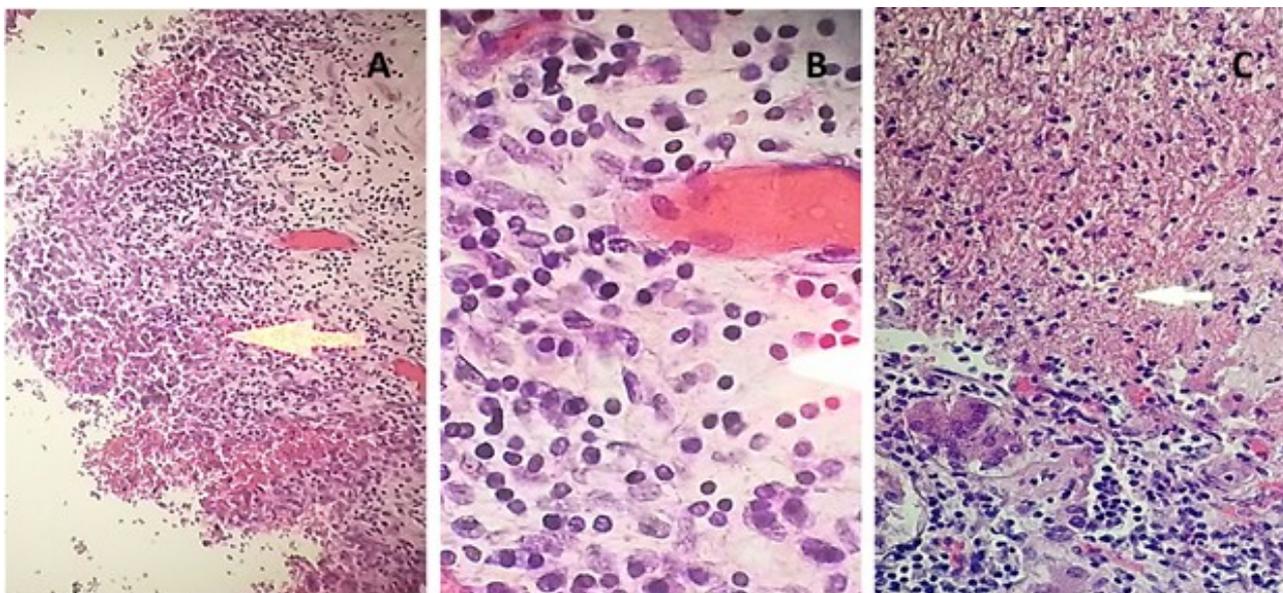
Fonte: Próprio Autor

Em 59% das amostras de rim com Processo inflamatório crônico da pelve (Figuras 3A, 3B e 3bC) não houve isolado bacteriano e 41% apresentaram crescimento. Dentre os microrganismos isolados prevaleceram os bacilos não fermentadores (12 isolados) e os cocos gram positivos (13 isolados). As enterobactérias foram o menor grupo (7 isolados).

Os resultados obtidos (Tabela 1) não apresentaram crescimento polimicrobiano em nenhuma amostra classificada como pielonefrite o que diminui a possibilidade do resultado ser interpretado como sendo contaminação, translocação ou invasão agonal, pois tais achados estão relacionados a um crescimento de múltiplas bactérias. Segundo Weber (2010), a translocação e a propagação agonal deve ser considerado um problema menor e que não deve desestimular a pesquisa microbiológica. Afirma ainda que seguindo as devidas reco-

mendações para coleta do material a contaminação pode ser reduzida a níveis semelhante aos que ocorrem em vida.

Figura 3 – A) Imagem evidenciando processo Inflamatório crônico (seta) compatível com o diagnóstico de pielonefrite na pelve renal de cadáver (Mag. 100x). B) Células linfocíticas na pelve renal (Mag. 400x). C) Achado compatível com a pielonefrite aguda (Mag. 100x). Coloração HE.



Ressaltamos ainda que em 44% (28/63) das amostras obtidas não houve crescimento bacteriano em ambos os rins. Isto nos permite inferir que as bactérias isoladas não são provenientes da contaminação durante a obtenção ou processamento da amostra, estes resultados indicam que o cuidado na obtenção da amostra e a técnica adotada nesse estudo é válida. Ainda nesse aspecto obtivemos apenas um caso com crescimento poli-microbiano (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus auricularis*, *S. aureus*) e em 15% cresceram dois tipos de microrganismos distintos.

Os microrganismos encontrados nos casos de pielonefrite aguda no presente estudo estão de acordo com a literatura onde todos os isolados encontrados nesse estudo são descritos como potenciais agentes de infecções do trato urinário (ARNOLDO et al., 2013) (Tabela 2).

Estudos recentes enfatizam que há mais vantagens em se fazer a pesquisa microbiológica post-mortem contrariando alguns estudos passados. Enfatizam que havendo o devido cuidado na obtenção da amostra e o estabelecimento de critérios para interpretação dos resultados obtidos as informações adquiridas seriam de grande relevância (FERNANDEZ-RODRIGUES et al., 2012). Jermakow & Rorat (2022) afirmam que a pesquisa bacteriana realizada após o óbito é uma ferramenta confiável para avaliar procedimentos diagnósticos e terapêuticos, além de servir como indicador de infecções nosocomiais dentro de um ambiente hospitalar específico.

As culturas microbiológicas desempenham um papel fundamental na confirmação etiológica de infecções. A análise dos resultados dos exames post-mortem deve ser conduzida com base nas informações obtidas tanto antes quanto após o falecimento, e deve envolver a colaboração de especialistas na área (JERMAKOW & RORAT, 2022).

Através da metodologia adotada no presente trabalho foi possível identificar o agente causador da pielonefrite em 70% dos casos. Ressalta-se que o estudo é pioneiro no sentido da realização da pesquisa bacteria-

na em rim de cadáver e provavelmente a implementação de melhorias na técnica usada possibilite identificar um número maior agentes infecciosos.

Tabela 1 – Principais bactérias associadas às lesões renais encontradas em cadáveres analisados.

PIA	PICP	CONGESTÃO	ITA	IICP
<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i> , <i>P. putida</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Micrococcus lylae</i> , <i>Staphylococcus capitis</i> , <i>Enterococcus raffinosus</i> , <i>Moraxella sp</i>	<i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus hominis</i> , <i>S. aureus auricularis</i> , <i>S. lentus Corynebacterium matruchotti</i> , <i>Micrococcus lylae</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Gemella morbilorum</i>	<i>Micrococcus lylae</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Cryseobacterium indologenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. aureus auricularis</i> , <i>S. capitis</i> , <i>Corynebacterium matruchotti</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Pseudomonas sp.</i> , <i>Aeromonas caviae</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>P. pseudoalcaligenes</i> , <i>P. putida</i> , <i>P. fluorescens</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Leifsonia aquatica</i> , <i>Paenibacillus macerans</i> , <i>Moraxella sp.</i> , <i>Sphingobacterium multivorum</i>	<i>M.S. maltophilia</i> , <i>lylae</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. auricularis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. lentus</i> , <i>Corynebacterium matruchotti</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Gemella morbilorum</i> , <i>A. caviae</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Pseudomonas sp.</i> , <i>P. pseudoalcaligenes</i> , <i>P. putida</i> , <i>P. fluorescens</i> , <i>Sphingobacterium multivorum</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. capitis</i> , <i>Paenibacillus macerans</i> , <i>Corynebacterium matruchotti</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>P. putida</i> , <i>P. pseudoalcaligenes</i> , <i>P. fluorescens</i> , <i>Enterococcus raffinosus</i> , <i>Moraxella sp.</i> , <i>Bacillus licheniformis</i> ,

*PIA= Processo inflamatório agudo; PICP= Processo inflamatório crônico na pelve; ITA= Injúria tubular aguda; IICP= Infiltrado inflamatório crônico no parênquima. Fonte: Próprio Autor

Tabela 2: Diagnósticos de causa mortis e bactérias isoladas nos rins de cadáveres identificados com pielonefrite pós-necrópsia através de análise histopatológica.

Causa mortis	Histopatologia	Bactéria isolada
Sepse, Pancreatite	PIA acentuada, NTA, PICP	<i>Escherichia coli</i>
Infarto intestinal trombose, mesentérica	PIA, congestão, PICP, ITA, IICP	<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i> , <i>P. putida</i>
Tamponamento cardíaco, hemopericardio, IAM, tuberculose pulmonar	PIA, descamação, congestão, ITA	<i>E. coli</i>
Edema pulmonar, IAM	PIA, PICP, congestão, IICP, abscessos	<i>Micrococcus lylae</i> <i>Staphylococcus capitis</i>
Sepse, peritonite aguda purulenta, pielonefrite aguda ascendente	PIA, descamação, PICP, ITA, IICP	<i>Enterococcus raffinosus</i> , <i>Moraxella spp</i>
Sepse, pielonefrite aguda com pionesrose, cistite aguda,	PIA, descamação, PICP, congestão	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
IAM, cardiopatia hipertrófica, HAS	PIA, descamação, PICP, congestão	N.H.C.
Sepse, Pneumonia bilateral, Pielonefrite aguda, diabetes mellitus	PIA, descamação, congestão, IICP congestão	<i>E. coli</i> <i>Bacillus licheniformis</i>
Sepse, colangite aguda, colecistite aguda litisica, pielonefrite aguda	PIA, descamação, congestão, IICP	N.H.C.
Esteato hepatite, utilismo crônico	PIA, descamação, PICP, congestão	<i>Pseudomonas putida</i>

Fonte: Próprio Autor

Nossos resultados encontram-se compatíveis com o estudo de Neha et al. (2021) e Mondal et al. (2023) onde encontraram a pielonefrite e alterações renais através de exame necroscópico. Em relação à pesquisa bacteriana em rins, não foram identificados estudos semelhantes na literatura. A escassez de pesquisas nessa área pode ser atribuída a vários fatores, incluindo o alto custo dos procedimentos, a falta de profissionais qualificados, como microbiologistas, que são essenciais para a interpretação dos resultados, e a crescente desvalorização dos exames necroscópicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos conclui-se que a faixa etária dos indivíduos diagnosticados com pielonefrite foi 60 anos, nosso estudo não verificou prevalência entre os sexos já que a distribuição foi 50% do sexo masculino e 50% do sexo feminino.

Dos 65 rins com secreção de aspecto purulento apenas 6,5% (n=10) casos foram identificados como pielonefrite aguda. Em relação as doenças associadas 20% dos casos de pielonefrite aguda tinham, pelo menos, um fator predisponente (HAS ou diabetes mellitus) para o desenvolvimento de doença renal.

As espécies bacterianas prevalentes foram *E. coli*, *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus aureus* e *Micrococcus lylae*. A *E. coli* estava presente em 30% dos casos diagnosticados como pielonefrite aguda, e esta é considerada o principal agente etiológico de infecções do trato urinário.

As espécies de *Pseudomonas* foram isoladas em 30% dos casos (*P. aeruginosa*, *P. pseudoalcaligenes* e *P. putida*), este gênero está amplamente distribuído no ambiente e é apontado como um dos principais causadores de infecções nosocomiais, entre elas, as do trato urinário. *Moraxella sp* embora encontrada em apenas em 10% dos casos, também já foi descrita como agente causador de infecções urinárias.

Segundo nossos resultados a pesquisa bacteriana é válida e deve ser incentivada. Adotando os devidos critérios para obtenção da amostra e interpretação dos resultados, o isolado bacteriano encontrado pode trazer informações relevantes, auxiliando principalmente nos casos de morte súbita e sepse. Salientamos a importância do envolvimento multidisciplinar (patologistas, clínicos e microbiologistas), interação que qualificaria o serviço ofertado.

O exame necroscópico continua sendo um exame importante para detectar a causa morte e outros resultados contributivos, pois constatamos que existem casos em que as doenças só são descobertas após a necrópsia, entre as quais, a pielonefrite. A adoção de medidas que facilitem a comunicação entre clínicos e patologistas e entre estes e os atendidos pelo serviço, certamente contribuiria para uma maior valorização da necrópsia.

REFERÊNCIAS

- ARANDA, M.; MARTI, C.; BERNET, M.; GUDIOL, F.; PUJOL, R. Diagnostic utility of postmortem fine-needle aspiration cultures. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 122, p. 650-655, 1998.
- ARNOLDO, L. et al. Prevalence of urinary colonization by extended spectrum-beta-lactamase Enterobacteriaceae among catheterized inpatients in Italian long term care facilities. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, p. 124, 2013.
- BÜRGESESSER, M. V. et al. Discrepancias entre diagnósticos clínicos y hallazgos de autopsia. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 71, p. 135-138, 2011.

- BURTON, E.C. et al. Autopsy diagnoses of malignant neoplasms: how often are clinical diagnoses incorrect? **JAMA**, v. 280, p. 1245-1248, 1998.
- IDALINO, C. V. et al. Estudo comparativo dos diagnósticos macro e microscópicos de autópsias: análise de dificuldades e possíveis causas de erro. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 5, p. 325-331, out. 2004.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. **Robbins Patologia Básica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- KONEMAN, E.W.; WINN, W.C. **Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2006. p. 1565.
- KALSI, J.; ARYA, M.; WILSON, P.; MUNDY, A. Hospital-acquired urinary tract infection. **International Journal of Clinical Practice**, v. 57, p. 388-391, 2003.
- LYNN, J. et al. Autopsy rates and diagnosis. **JAMA**, v. 281, n. 23, p. 2181-2185, 1999.
- JERMAKOW, K.; RORAT, M. Post-mortem microbiology: retrospective analysis of infections caused by Enterococcus strains. **Pathogens**, v. 11, n. 2, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens11020204>.
- LEE, H.; KWON, S. H.; JEON, J. S.; NOH, H.; HAN, D. C.; KIM, H. Association between blood pressure and the risk of chronic kidney disease in treatment-naïve hypertensive patients. **Kidney Research and Clinical Practice**, v. 41, n. 1, p. 31-42, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.23876/j.krcp.21.099>.
- MEDINA-POLO, J.; NABER, K. G.; JOHANSEN, T. E. B. Healthcare-associated urinary tract infections in urology. **GMS Infectious Diseases**, v. 9, doc05, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3205/id000074>.
- MESLI, V.; NEUT, C.; HEDOUIN, V. Postmortem bacterial translocation. **Forensic Microbiology**, p. 192-211, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9781119062585.ch8>.
- MONDAL, S.; PRADHAN, R.; CHATTERJEE, S.; BISWAS, S.; SIKDER, M. Evaluation of chronic kidney disease in sudden death cases – a one year autopsy study in tertiary care hospital. **Journal of Indian Academy of Forensic Medicine**, v. 45, n. 1, p. 41-44, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.48165/jiafm.2023.45.1.11>.
- MUZY, J.; CAMPOS, M. R.; EMMERICK, I.; DA SILVA, R. S.; DE ANDRADE SCHRAMM, J. M. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 5, e00076120, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00076120>.
- NEHA, S.; DEVI, T. H. M.; PUKHRAMBAM, G. D.; HARICHARAN, A. Pathological findings in kidney in medicolegal autopsies: a study. **Indian Journal of Forensic and Community Medicine**, v. 8, n. 1, p. 33-38, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.18231/j.ijfcm.2021.007>.
- VARGA, Z. V.; MATYAS, C.; PALOCZI, J.; PACHER, P. Alcohol misuse and kidney injury: epidemiological evidence and potential mechanisms. **Alcohol Research: Current Reviews**, v. 38, n. 2, p. 283, 2017. Disponível em: <https://pmc/articles/pmc5513691/>.
- ZANON, F.; CAOVILO, J. J.; MICHEL, R. S. et al. Sepsis na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 2, p. 128-134, 2008.
- ZARBO, R.J. The autopsy as a performance measurement tool—diagnostic discrepancies and clinical questions: a college of American pathologist Q-probes study of 2479 autopsies from 248 institutions. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 123, p. 191-198, 1999.

Efeitos do Tratamento Manipulativo Osteopático nas Manifestações Musculoesqueléticas da Fase Crônica da Febre Chikungunya: Ensaio Clínico Randomizado

Effects of Osteopathic Manipulative Treatment on Musculoskeletal Manifestations in The Chronic Phase of Chikungunya Fever: Randomized Clinical Trial

Leonora C. Tenório¹, Katianny S. D. de Mello², Maurício S. Maia³, Andryelle R. O. C. Valença⁴, Ângela L. B. P. Duarte⁵, Rogério A. Queiroz⁶ e Claudia D. L. Marques⁷

1. Graduação em Fisioterapia. Especialista em dor. Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). ORCID-0000-0002-6360-0375. 2. Osteopata. Especialista em dor. ORCID-0000-0002-6877-7911. 3. Osteopata. Especialista em dor. Universidade Estadual de Goiás (UEG). ORCID-0000-0001-5389-0308. 4. Osteopata. Especialista em dor. ORCID-0002-5752-4222. 5. Graduação em Medicina. Professora titular de Reumatologia da UFPE. Hospital das Clínicas da UFPE. ORCID-0000-0001-6434-9939. 6. Graduação e Pós-Graduação em Fisioterapia. ORCID-0000-0002-5119-8518. 7. Graduação em Medicina. Professora Adjunta da UFPE. Gerente de Ensino e Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFPE. ORCID-0000-0002-3333-2621.

lectenorio@me.com ; claudia.reumatologia@gmail.com

Palavras-chave

Artrite
Chikungunya
Dor
Manipulação osteopática
Membros superiores

Keywords

Arthritis
Chikungunya
Pain
Upper limbs
Osteopathic Manipulation
Treatment

Resumo:

Contexto: A febre Chikungunya (FC) é caracterizada clinicamente por manifestações crônicas articulares que levam a incapacidade funcional. **Objetivo:** O objetivo desse estudo foi verificar os efeitos do TMO nos membros superiores de pacientes que apresentam dor e rigidez crônica pós FC. **Métodos:** Trata-se de ensaio clínico randomizado, realizado no Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco, com 44 pacientes, alocados aleatoriamente e divididos em dois grupos, grupo osteopatia (GO) com n=24 e grupo controle (GC) com n=20. Os instrumentos avaliativos utilizados foram, a EVA, Algometria, *Brief Pain Inventory Questionnaire (BPI)*, *Disabilities of the Arm (DASH)*, *Nine hole peg test (9HTP)*. **Resultados:** Após 4 semanas, os pacientes do GO apresentaram redução da intensidade da dor no BPI e EVA ($p<0,005$), além de pontuações mais baixas do BPI interferência da dor ($p<0,005$) e pontuações mais baixas no DASH ($p<0,005$) em comparação com o grupo controle. Os resultados da algometria não foram estatisticamente significativos, apesar de apresentarem maior resistência a dor a pressão, e mantidos durante o período de *follow up*. Neste estudo, os pacientes TMO apresentaram melhora da dor e da capacidade funcional com a manutenção dessa resposta após 30 dias.

Abstract:

Context: Chikungunya fever (CF) is clinically characterized by chronic joint manifestations that lead to functional disability. Objective: This study aimed to verify the effects of BMT on the upper limbs of patients with post-CF chronic pain and stiffness. Methodology: This randomized clinical trial was carried out at the Rheumatology Outpatient Clinic of Hospital das Clínicas de Pernambuco. A total of 44 patients were randomly allocated and divided into two groups: an osteopathy group (GO) with n=24 and a control group (CG) with n=20. The evaluation instruments used were the VAS, Algometry, Brief Pain Inventory Questionnaire (BPI), Disabilities of the Arm (DASH), Nine-hole peg test (9HTP). Results: After four weeks, GO patients had reduced pain intensity on the BPI and VAS ($p<0.005$), lower BPI pain interference scores ($p<0.005$), and lower scores on the DASH ($p<0.005$) compared with the control group. We found results that were not statistically significant in Algometry despite presenting more excellent resistance to pressure pain, these results were maintained during the follow-up period. In this study, patients who underwent BMT had less pain, better function and were able to maintain this response.

Artigo recebido em: 03.09.2024.
Aprovado para publicação em:
03.12.2024.

INTRODUÇÃO

A febre chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), caracterizada clinicamente por febre e artralgia/artrite incapacitantes e exantema. Os sintomas agudos podem durar algumas semanas, porém as manifestações articulares podem persistir por meses e até anos (Essackjee *et al.*, 2013). A fase crônica, definida pela duração dos sintomas por mais de três meses, é caracterizada principalmente por dor musculoesquelética (ME) e/ou limitação articular, com potencial de evoluir com doença articular inflamatória, principalmente nos membros superiores, podendo acometer a região do punho e mãos em 64,2% dos indivíduos sintomáticos, ressaltando a relevância dessa região abordada (Higuera; Ramírez, 2018; Paixão *et al.*, 2018; Presti *et al.*, 2016; Staples *et al.*, 2009).

A evolução para a fase crônica pode ocorrer em dois padrões distintos: doença inflamatória articular, semelhante à artrite reumatoide, observada em 5% dos casos e um envolvimento articular não inflamatório caracterizado principalmente pela dor e rigidez articular, encontrado em 95% dos casos. Os sintomas musculoesqueléticos não inflamatórios, associados à rigidez, muitas vezes incapacitantes, é o responsável pelo grande impacto pessoal, social e econômico da doença. Além disso, o tratamento instituído para a maioria destes casos, utilizando analgésicos e anti-inflamatórios, é pouco eficaz, principalmente em relação à artralgia dolorosa persistente (crônica) (Zaid *et al.*, 2018).

Os mecanismos fisiopatológicos da dor ME da FC ainda não estão bem definidos. A dor pode se apresentar por uma disfunção somática ou desregulação autonômica nas vias de nocicepção implementando uma sensibilização central ou medular (Carvajal *et al.*, 2017; Goupil; Mores, 2016). Recentemente, a associação internacional para o estudo da dor descreveu uma nova caracterização de dor, a nociplástica, que se apresenta com sensibilização central devido a alterações de processamentos nociceptivos, mas sem evidência de lesão tecidual ou do sistema somatossensorial (Kuchera, 2005).

O Tratamento Manipulativo Osteopático (TMO) trata as disfunções somáticas através de manipulações (Cerritelli *et al.*, 2017; Kuchera, 2005). Esse tratamento incorpora estratégias diagnósticas e terapêuticas que visam à homeostase e as inter-relações entre estrutura e função. O efeito dessa conduta é reduzir ou remover a disfunção somática identificada, modulando os mecanismos centrais e periféricos envolvidos na geração da dor. A modulação da sensibilização central tem sido associada à redução da dor, aumento das taxas de cura e melhora das funções somáticas e viscerais. De acordo com a literatura, ainda não há evidências sobre os efeitos de intervenções manuais sobre os sinais e sintomas decorrentes da Chikungunya.

O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos do TMO na diminuição das manifestações ME crônicas (dor e incapacidade funcional), em pacientes com febre chikungunya.

METODOLOGIA

Este ensaio clínico foi realizado entre setembro 2020 a março de 2022, no ambulatório de reumatologia (especializado em Chikungunya), no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/PE, Brasil. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital das Clínicas (HC) da UFPE CAAE, número 60891916.8.0000.5208; Número do Parecer:1.849.487, registrado e aprovado pelo Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC; número de registro: RBR – 25nsK2n), sem financiamento externo.

Trata-se de um estudo controlado, cego para os avaliadores, cuja intervenção foi terapêutica manual, com TMO. Foi realizado em um período de seis semanas, onde os pacientes receberam 4 atendimentos, e du-

as reavaliações, uma com 15 dias e outra com 30 dias do último dia de tratamento, com intervalos de uma semana. A amostra foi obtida por meio de recrutamento e demanda espontânea do ambulatório, nos dias de consulta médica. Pacientes de ambos os sexos foram selecionados com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico confirmado de febre Chikungunya por sorologia, em tratamento clínico no ambulatório de Chikungunya e na fase crônica da doença (sintomas com duração superior a três meses). Os critérios de exclusão foram pacientes com doenças articulares inflamatórias prévias à infecção pelo CHIKV, doenças que comprometam a funcionalidade dos membros superiores, presença de outras doenças crônicas infecciosas ou neoplasias, pacientes que apresentavam déficit cognitivo, auditivo ou visual que impediavam a aplicação dos instrumentos de avaliação e pacientes que estavam realizando tratamento fisioterapêutico.

Foram selecionados para elegibilidade 70 pacientes, dos quais 60 foram eleitos para a randomização, 6 não atenderam aos critérios de inclusão e 4 recusaram-se a participar por diferentes motivos. Foram alocados 60 pacientes com FC, sendo 30 no grupo GO (Grupo Osteopatia) e 30 no GC (Grupo Controle). No seguimento foram perdidos 6 pacientes no GO e 10 no GC, mas no cálculo amostral foi estabelecido 20 pessoas em cada grupo. A população do estudo foi constituída por 44 (quarenta e quatro) indivíduos, sendo 24 no GO e 20 no GC, com dor e incapacidade funcional pós CHIKV, de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos, domiciliados no Recife e região metropolitana, que se dispuseram, voluntariamente, a participar do estudo.

A amostra foi aleatoriamente randomizada a partir do programa Random Allocation 2.0®, que gerou uma sequência aleatória. A cada paciente incluído na pesquisa foi atribuído um número previamente sorteado e foi entregue em um envelope fechado, no qual havia a informação sobre o grupo que ele faria parte. Esse envelope só foi aberto pelo pesquisador, não cego, responsável por aplicar a intervenção. Os demais avaliadores foram cegos, em relação ao grupo ao qual o paciente fazia parte. O profissional responsável pela randomização não teve envolvimento com pesquisa.

A todos os sujeitos foi lido e explicado detalhadamente os procedimentos da pesquisa, e os que consentiram com a participação no estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os participantes dos dois grupos (GO e GC) foram submetidos aos procedimentos avaliativos do estudo: Ficha clínica (dados demográficos e clínicos incluindo: idade, sexo, escolaridade, comorbidades, uso de medicamento), EVA, Algometria, *Brief Pain Inventory Questionnaire (BPI)*, *Disabilities of the Arm (DASH)*, *Nine hole peg test (9HPT)*. Além disso, após a primeira TMO (S1) com duração média de 20 minutos, foram realizadas mais três sessões idênticas, com intervalo de uma semana, e por fim, na quarta sessão (S4) foram reavaliados todos os instrumentos avaliativos. Essas coletas ocorreram também nas reavaliações de retorno com 15 dias e com 30 dias da S4. Os sujeitos receberam orientações de não fazer uso de outros tratamentos fisioterapêuticos, anotar as medicações utilizadas e não praticar atividade física durante a participação no estudo.

O desfecho Primário de dor foi mensurado com o escore de intensidade da dor do BPI. Os demais instrumentos foram utilizados como desfecho secundário de dor e funcionalidade. Para dor foi utilizado a Escala Visual Analógica (EVA) de dor, medida e considerada clinicamente significativa com a redução de dois pontos na escala de dor (Farrar *et al.*, 2010). Para o algômetro de pressão (MED.DOR Ltda®, Brasil) (Jerez-Mayorga *et al.*, 2018), o limiar de dor por pressão foi mensurado a partir de duas aferições nos lados direito e esquerdo do processo espinhoso da vértebra C7, sendo a medida clinicamente significativa de redução na pressão de 2 kgcm². Para o BPI foi considerado uma mínima diferença clínica e redução de 30% ou 2–3 pontos no escore (Wang *et al.*, 2011). Para avaliar a funcionalidade foi utilizado o *Disabilities of the Arm, Shoulder, Hand Questionnaire (DASH)*, um instrumento utilizado para medir a função de membro (Aktekin *et al.*, 2011), cuja mínima diferença clínica considerada é uma redução de 11 pontos no escore médio (Gumesson

et al., 2006). O 9HPT “teste dos nove pinos e buracos” é instrumento utilizado para avaliar a destreza manual, sendo o menor tempo o melhor resultado, e nesse estudo 12% foi considerado a mínima diferença clínica.

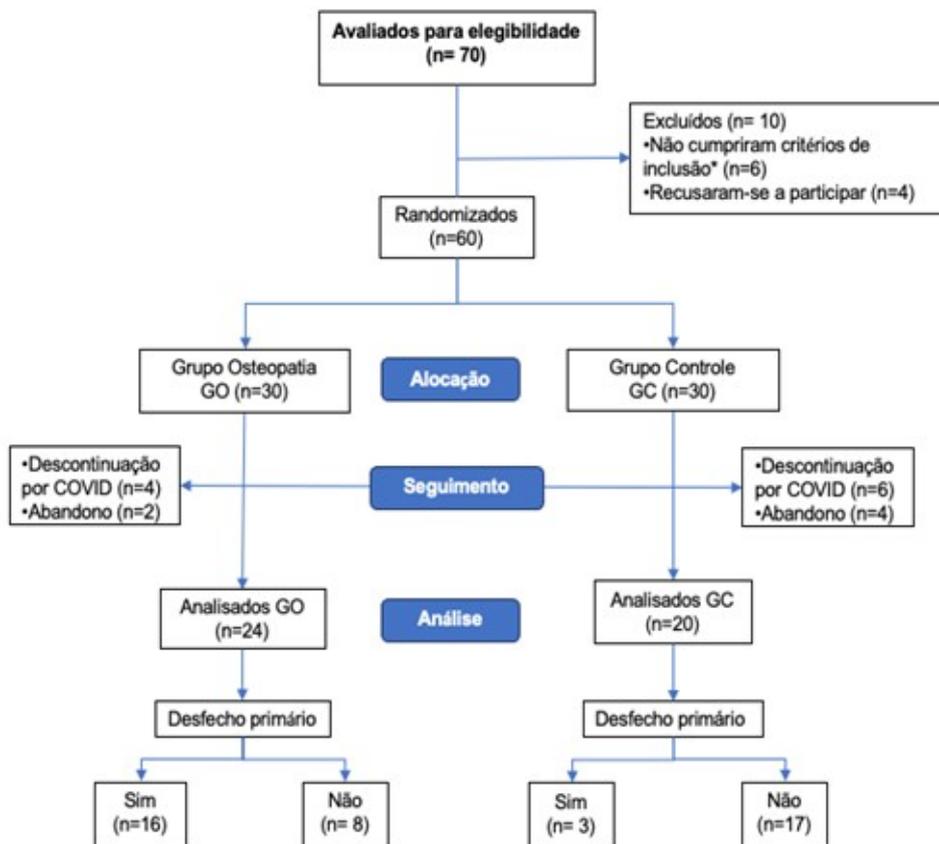
O protocolo de TMO foi aplicado por uma fisioterapeuta com especialização em osteopatia e foi composto por 7 técnicas: Inibição dos músculos suboccipitais, Rolamento alternativos dos ossos temporais, Técnica de compressão do quarto ventrículo (CV4), Técnica de articulação em lateroflexão, Técnica de articulação em rotação, Técnica funcional para anillo escapular e Técnica de Stretching do músculo peitoral maior.

Os participantes do GC receberam sham (placebo), e no atendimento individual o paciente foi posicionado para receber as técnicas, onde o terapeuta apenas tocava a mão no voluntário no mesmo lugar da técnica original, mantendo por poucos segundos, sem realizar movimentos descritos no procedimento, realizando assim, um efeito placebo. Após o período de intervenção placebo, no final do estudo esse grupo recebeu o protocolo de TMO.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A amostra final do estudo foi constituída por 44 pacientes, a maioria do sexo feminino (95,0%), com média de idade 53,55 (16,5) anos e tempo médio de doença de 33 (16,5) meses. Na Figura 1 está ilustrado o fluxograma do estudo.

Figura 1 – Fluxograma do estudo.



Fonte: Os autores

Na Tabela 1 podem ser observados os resultados agrupados da amostra e divididos por grupos, assim como, as características demográficas, dados clínicos da população e as medicações utilizadas. Destaca-se que não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados (Tabela 1). Na análise pré-intervenção foram observadas homogeneidade no GO e no GC (não houve diferença estatisticamente significativa), referentes aos instrumentos BPI, DASH, 9HPT, EVA e Algometria (Tabela 2).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas da população estudada com FC.

VARIÁVEIS	Dados Agrupados (n=44)	GO (n=24)	GC (n=20)	p valor
Idade em anos (média, ±DP)	53,55 (10,9)	52,3 (11,2)	54,8 (10,6)	0,3670**
Sexo (n, %)				
Masculino	2 (6,7%)	1 (5%)	1(5%)	0,6707*
Feminino	42 (93,3%)	19 (95%)	23 (95%)	
Tempo de sintomas em meses (média, ±DP)	33 (16,5)	36 (19)	30 (14)	
Escolaridade (n, %)				
Ensino fundamental	8 (18%)	3 (15%)	5 (21%)	
Ensino médio	16 (36%)	10 (50%)	6 (25%)	0,2665**
Ensino Superior	20 (45%)	7 (35%)	13 (54%)	
Comorbidades (n, %)				
Tabagismo	1 (2%)	1 (5%)	0	0,4545*
Hipertensão	18 (41%)	9 (45%)	9 (38%)	0,8447*
Doenças Cardiovasculares	1 (2%)	-	1 (4%)	1,0000*
Diabetes	9 (20%)	4 (20%)	5 (21%)	1,0000*
Medicações (n, %)				
Não	7 (16%)	4 (20%)	3 (12,5%)	0,6839*
Sim	37 (84%)	16 (80%)	21 (87,5%)	
Amitriptilina (n, %)	4 (9%)	2 (10%)	2 (8,33%)	1,0000*
Anticonvulsivantes (n, %)	4 (9%)	2 (10%)	2 (4,17%)	1,0000*
Anti-inflamatório (n, %)	7 (16%)	5 (25%)	2 (8,33%)	0,2752*
Hidroxicloroquina (n, %)	13 (30%)	6 (30%)	7 (29,17%)	1,0000*
Prednisona (n, %)	9 (20%)	6 (30%)	3 (12,5%)	0,2607*
Sulfassalazina (n, %)	3 (7%)	1 (5%)	2 (8,33%)	1,0000*
MTX (n, %)	1 (2%)	0	1 (4,17%)	1,0000*
Analgésicos (n, %)	14 (32%)	6 (30%)	8 (33,33%)	1,0000*

GC - Grupo controle; GO- Grupo Osteopatia; DP-Desvio padrão MTX: metrotexato; %:Percentual; (*) Teste Exato de Fisher; (**) teste t Student. Intervalo de confiança de 95%.

Resultados após intervenção: Desfecho primário (Intensidade da dor – BPI)

Na análise do efeito do tratamento osteopático em relação ao desfecho primário foram comparados os escores, de forma quantitativa, tendo como referência a avaliação inicial. Uma outra análise, com abordagem categorizada, foi estimada o risco relativo, o odds ratio (razão de chances), Número Necessário para Tratar (NNT) e a eficácia do tratamento osteopático considerando os cutoff definidos para o desfecho (BPI intensidade). Do total de 24 pacientes do GO, 16 atingiram o desfecho primário, e no GC apenas 3 obtiveram o resultado de redução no escore. Houve uma redução estatisticamente significativa nas avaliações (S4, S5 e S6), quando comparadas a avaliação inicial (Tabela 3).

Tabela 2 – Comparação dos escores (BPI, DASH, 9HPT, EVA e ALGOMETRIA) pré-intervenção.

Características	GO	GC	p-valor
	(n = 24)	(n = 20)	
Avaliação inicial dos escores			
BPI* – Intensidade da dor (média, ± DP)	5,75 (2,2)	5,53 (1,9)	0,682
BPI* – Interferência da dor (média, ± DP)	46,4 (18,4)	42,0 (12,6)	0,285
DASH* – Incapacidade (média, ± DP)	74,5 (22,2)	73,7 (15,7)	0,884
9HPT** membro direito - Tempo em segundos (mediana (P ₂₅ – P ₇₅))	22,4 (21,5 – 26,2)	25,0 (23,0 – 26,4)	0,135
9HPT** membro esquerdo – Tempo em segundos (mediana (P ₂₅ – P ₇₅))	24,1 (20,4 – 27,8)	24,7 (23,3 – 27,1)	0,539
EVA* – Escala de dor (média, ± DP)	6,3 (2,2)	6,4 (1,7)	0,846
ALGOMETRIA* C7 direita - Kg/cm ² (média, ± DP)	1795 (1001)	1400 (1030)	0,137
ALGOMETRIA* C7 esquerda - Kg/cm ² (média, ± DP)	1667 (929)	1565 (1076)	0,722

* Média ± dp: comparação pelo teste t de student; ** Mediana (P₂₅ – P₇₅): comparação pelo teste Mann-Whitney; EVA - Escala Visual Analógica; GC - Grupo controle; GO - Grupo Osteopatia; BPI – Brief Pain Inventory; DASH - Disabilities of the Arm, Shoulder; 9HPT - Nine-hole peg test.

Tabela 3 – Apresentação do desfecho primário, efeito do TMO o em relação aos escores BPI de intensidade da dor na S4, S5 e S6.

Características	GO = 24 (n; %)	GC = 20 (n; %)	p-valor (p < 0,05)	RR (IC)	Eficácia (em %)	NNT (IC)**	Odds Ratio (IC)***
BPI – Escore de intensidade*							
S4	16 (66,7%)	3 (15,0%)	<0,001	4,4 (1,5 – 13,1)	77,3%	2,33 (1,45 - 6,06)	7,61 (1,44 - 40,33)
S5	14 (58,3%)	1 (5,0%)	<0,001	11,7 (1,7 – 81,2)	91,5%	2,17 (1,41 - 4,78)	11,4 (1,3 - 100,26)
S6	12 (54,5%)	2 (10,0%)	0,002	5,5 (1,4 – 21,4)	81,2%	2,78 (1,54 - 12,72)	5,4 (1,01 - 28,93)

* Risco do grupo tratado ter sucesso quando comparado ao grupo controle; ** Número necessário para tratar.

Desfecho primário – (Comparação Intragrupo)

Na análise das avaliações da S4, S5 e S6, quando comparadas a S1, no GO houve uma redução estatisticamente significativa. Já no grupo controle não houve diferença significativa quando comparados os diferentes momentos (Tabela 4).

Tabela 4 – Comparação das médias da S1 de intensidade da dor (BPI), com a S4, S5 e S6.

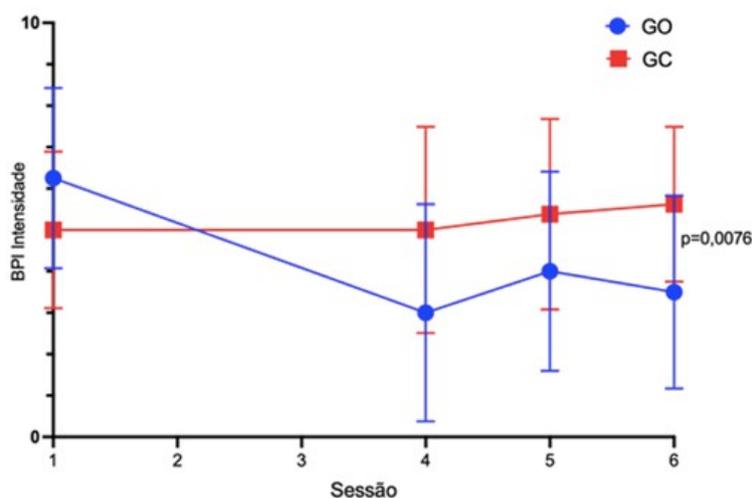
Escores	S1	S4	S5	S6	p valor* (S1 x S4)	p valor* (S1 x S5)	p valor* (S1 x S6)
BPI – Intensidade da dor (média; ± DP)							
GO (n=24)	5,65 (2,1)	3,65 (2,6)	4,07 (2,4)	4,03 (2,3)	0,001**	0,002**	0,016**
GC (n=20)	5,91 (2,0)	5,76 (2,5)	6,15 (2,3)	5,82 (1,9)	0,704	0,361	0,79

* Teste t de student amostras pareadas – comparação intragrupos; ** Diferença estatisticamente significante ($p < 0,05$).

Desfecho primário – (Comparação entre os grupos)

Nos dados referentes às comparações das médias do GO *versus* GC, foi observado uma redução estatisticamente significativa no GO dos valores iniciais até a S6, quando comparado com o GC, $p < 0,05$ (Figura 2).

Figura 2 – Comparação das medias do GO *versus* GC na intensidade da dor (BPI), durante a S4, S5 e S6. Média (P25 – P75): comparação pelo Teste t de student.



Ao se comparar as diferenças das médias do GO *versus* GC na S4, S5 e S6, foi utilizado: S1 – Si grupo tratado *versus* dif S1 – Si grupo placebo - Teste t de student). Os pacientes do GO tiveram diferenças de: S4 = 1,2; S5 = 1,84 e S6 = 1,45 pontos a menos que o GC, apresentando diferença estatisticamente significativa com um p valor de: S4 = 0,011; S5 = 0,021 e S6 = 0,042.

Desfechos secundários

Na análise do efeito do TMO em relação ao desfecho secundário (melhora da dor, funcionalidade e manutenção da resposta), foram comparados escores quantitativos da S1 no BPI (Interferência da dor), EVA, Algometria, DASH e 9HPT com avaliações das S4, S5 e S6. Outra análise obteve risco relativo, o odds ratio, NNT e a eficácia do TMO, considerando nos cálculos os cortes definidos para o desfecho de cada instrumento. Nas S4, S5 e S6, os pacientes do GO atingiram o desfecho primário em maior número quando comparado ao GC. Houve redução estatisticamente significativa em quase todas avaliações apresentadas (Tabela 5).

Tabela 5 – Efeito do TMO considerando desfechos de melhora da dor, funcionalidade e manutenção da resposta, em relação ao escores BPI de interferência da dor, DASH, EVA, 9HPT, algometria nas S4, S5 e S6.

Escores	GO = 24 (n; %)	GC = 20 (n; %)	P- valor ^a	RR (IC)	Eficácia (% IC)	NNT (n; IC)**	Odds Ratio (IC)***
BPI – Interferência da dor (Pontos)							
S4	10 (41,66%)	2 (10%)	0,002	1,9 (1,19 - 3,04)	90,18% (2,04 - 0,19)	2,56 (1,5 - 8,14)	6,42 (1,21-34,19)
S5	14 (58,33)	1 (5%)	0,008	2,14 (1,38 - 3,33)	114,39% (2,33 - 0,38)	2,04 (1,38 - 4,07)	13,57 (1,55-118,68)
S6	12 (50%)	1 (5%)	0,027	2,38 (1,49 3,82)	138,5% (2,82 - 0,49)	1,85 (1,31 - 3,21)	19 (2,18 -165,46)
DASH – capacidade funcional (Pontos)							
S4	15 (62,5%)	7 (35%)	0,001	1,66 (0,94 - 2,97)	66,75% (1, 97-0,06)	3,7 (1,8-100,18)	3,095 (0,9 - 10,65)
S5	16 (66,66%)	5 (25%)	0,031	2,19 (1,19-4, 02)	118,97% (3,02 - 0,19)	2,4 (1,47 - 6,78)	6 (1,6 - 22,48)
S6	16 (66,66%)	4 (20%)	0,269	2,19 (1,19 - 4,02)	118,97% (3,02 - 0,19)	2,4 (1,47 - 6,78)	6 (1,6 - 22,48)
EVA – Escala de dor (Pontos)							
S4	23 (95,83%)	5 (25%)	<0,001	13,24 (1,97 - 89, 03)	122,19% (88,03-0,97)	1,32 (1,06 - 1,74)	69 (7,32- 650,38)
S5	17 (70,83%)	5 (25%)	0,023	2,43 (1,27-4, 67)	143,08% (3,67 - 0,27)	2,17 (1,4 - 5,17)	7,28 (1,91 - 27,86)
S6	15 (62,5%)	3 (15%)	0,043	2,4 (1, 37 - 4,25)	140,75% (3,25 - 0,37)	2,04 (1,35 - 4,24)	9,44 (2,15 - 41,47)
9HPT membro direito (Seg)							
S4	18 (75%)	6 (30%)	0,129	1,89 (0,94 - 3,79)	88,95% (2,79 - 0,06)	3,23 (1,66 - 39,17)	3,66 (1,02 - 13,14)
S5	16 (66,66%)	9 (45%)	0,651	1,44 (0,8 - 2,61)	44,14% (1, 61 - 0,2)	5 (2,03 - 9,92)	2,22 (0,64 - 7,66)
S6	12 (50%)	5 (25%)	0,043	1,59 (0,94 - 2,68)	59,01% (1, 68 -0,06)	3,85 (1,82 - 40,97)	3,0 (0,83 - 10,9)
9HPT membro esquerdo (Seg)							
S4	13 (54,16%)	9 (45%)	0,09	1,18 (0,69 - 2,04)	18,20% (1,04 - 0,31)	11,11 (2,6 - 4,95)	1,44 (0,44-4,76)
S5	13 (54,16%)	7 (35%)	0,072	1,41 (0,83 - 2,44)	41,92% (1,44 - 0,17)	5,26 (2,08 - 10,33)	2,19 (0,65 - 7,44)
S6	13 (54,16%)	8 (40%)	0,491	1,39 (0,8 - 2,44)	3,978% (1,44- 0,2)	5,56 (2,13 - 9,23)	2,1 (0,63 - 7,03)
ALGO membro direito (Kgcm)							
S4	13 (54,16%)	11 (55%)	0,545	0,98 (0,5 - 1,69)	14,5% (0,69 - 0,43)	100 (3,48 - 3,3)	0,96 (0,29 - 3,3,18)
S5	13 (54,16%)	10 (50%)	0,1538	0,81 (0,46 -1,46)	18,2% (0,46 - 0,54)	8,33 (4,55 - 2,2)	0,61 (0,15 - 2,54)
S6	12 (50%)	6 (30%)	0,602	1,44 (0,85 - 2,45)	44,37% (1,45b-0,15)	5 (2,02 11,76)	2,33 (0,67 - 8,12)

ALGO membro esquerdo (Kgcm)							
S4	15 (62,5%)	7 (35%)	0,826	1,66 (0,94 - 2,97)	66,75% (1,97 - 0,06)	3,7 (1,8 - 100,18)	3,09 (0,9 - 10,65)
S5	12 (50%)	8 (40%)	0,867	1,2 (0,7 - 2,05)	20% (1,05 - 0,3)	10 (2,54 - 5,17)	1,5 (0,45 - 4,98)
S6	11 (45,82%)	8 (40%)	0,696	1,11 (0,65 - 1,91)	11,35% (0,91 - 0,35)	16,67 (2,82 - 4, 22)	1,26 (0,38 - 4,22)

^aTeste t de student para amostras pareadas – comparação intragrupos; * Risco do grupo tratado ter sucesso quando comparado ao grupo controle; ** Número necessário para tratar; ***Razão de chances.

Desfecho Secundário – (Comparação Intragrupo)

As médias do GO apresentaram redução estatisticamente significativas, comparando S1 com S4, S5 e S6, no BPI (interferência da dor), EVA, DASH e 9HPT (membros direito e esquerdo), valor de $p < 0,005$. Já no GC, não houve diferença significativa quando comparados os diferentes momentos. Na análise do escore da Algometria (membros direito e esquerdo), não houve diferença estatística quando comparados os diferentes momentos com o momento inicial, nos dois grupos, conforme resultados expressos na Tabela 6.

Tabela 6 – Comparação das médias iniciais (S1) da interferência da dor (BPI), DASH, EVA,9HPT e algometria com as S4, S5 e S6.

Escores	S1	S4	S5	S6	p-valor* S1 x S4	p-valor* S1 x S5	p-valor* S1 x S6
BPI – Interferência da dor (média; ± DP)							
GO	6,12 (62)	3,04 (2,9)	3,32 (2,8)	3,45 (3,12)	<0,001 ^c	<0,001 ^c	<0,001 ^c
GC	5,88 (2,01)	5,31 (2,24)	5,77 (1,65)	5,41 (2,42)	0,243	0,663	0,303
DASH – Capacidade funcional (média; ± DP)							
GO	75,6 (24,1)	56,8 (24,4)	58,2 (25,3)	60,3 (27,1)	<0,001 ^c	<0,001 ^c	0,005 ^a
GC	72,1 (17,7)	73,4 (18,9)	76,4 (17,5)	66,3 (18,4)	0,586	0,158	0,314
EVA – Escala de dor (média; ± DP)							
GO	6,5 (2,3)	2,5 (2,4)	3,4 (2,8)	3,8 (2,9)	<0,001 ^c	<0,001 ^c	<0,001 ^c
GC	6,4 (1,8)	6,0 (1,9)	5,6 (2,4)	6,0 (2,3)	0,267	0,076	0,324
9HPT membro direito - Tempo em segundos (média; ± DP)							
GO	25,5 (8,3)	20,3 (5,4)	20,8 (5,3)	21,1 (5,8)	<0,001 ^c	<0,001 ^c	<0,001 ^c
GC	24,6 (5,2)	22,2 (3,5)	22,4 (3,9)	22,6 (3,9)	0,003 ^c	0,007 ^c	0,019 ^c
9HPT membro esquerdo - Tempo em segundos (média; ± DP)							
GO	25,0 (7,0)	20,9 (4,3)	21,8 (4,9)	21,4 (4,5)	<0,001 ^c	<0,001 ^c	<0,001 ^c
GC	25,1 (3,9)	23,4 (3,6)	23,2 (3,4)	22,5 (5,7)	0,027 ^c	0,037 ^c	0,048 ^c
ALGOMETRIA C7 membro direito – Kgcm² (média; ± DP)							
GO	1714 (1098)	1835 (1543)	2169 (1755)	1786 (1852)	0,705	0,345	0,871
GC	1439 (1088)	2113 (1146)	1724 (1200)	1783 (1180)	0,105	0,452	0,301
ALGOMETRIA C7 membro esquerdo – Kgcm² (média; ± DP)							
GO	1524 (941)	2028 (1731)	1891 (1524)	1787 (892)	0,155	0,194	0,535
GC	1565 (1076)	1958 (1128)	1995 (938)	1577 (1190)	0,292	0,094	0,961

^a Teste t de student para amostras pareadas – comparação intragrupos; ^b Teste t de student – comparação entre grupos; ^c Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$); ^d Teste t de student – comparação da redução do escore entre grupos nos diferentes momentos (dif S1 – S_i grupo tratado versus dif S1 – S_i grupo placebo).

Desfecho Secundário – (Comparação entre os grupos)

Para as análises entre os grupos (GO e GC), comparando-se as diferenças de médias do escore nos diferentes momentos (S4, S5 e S6), foi utilizado S1 – Si grupo tratado versus dif S1 – Si grupo placebo, utilizando o Teste *t* de Student.

Os pacientes submetidos à osteopatia em todos os instrumentos avaliados, obtiveram diferenças estatisticamente significativas na redução das médias em relação aos pacientes do grupo controle. No BPI (Interferência da dor), a redução foi respectivamente 17,4; 15,7 e 18,8 pontos, na EVA, foi em média 3,6; 2,3 e 2,2) pontos, já no DASH foi de 20,1; 21,7 e 10,5 pontos, e por último, no 9HP foi de 2,8; 2,5 e 2,8 pontos.

Na redução média da algometria não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos diferentes momentos. Os pacientes submetidos ao tratamento apresentaram uma maior redução em relação aos pacientes do grupo controle, sendo no membro direito 552; 170 e 277 gramas; já no membro esquerdo, obtiveram 110; 63 e 134 gramas.

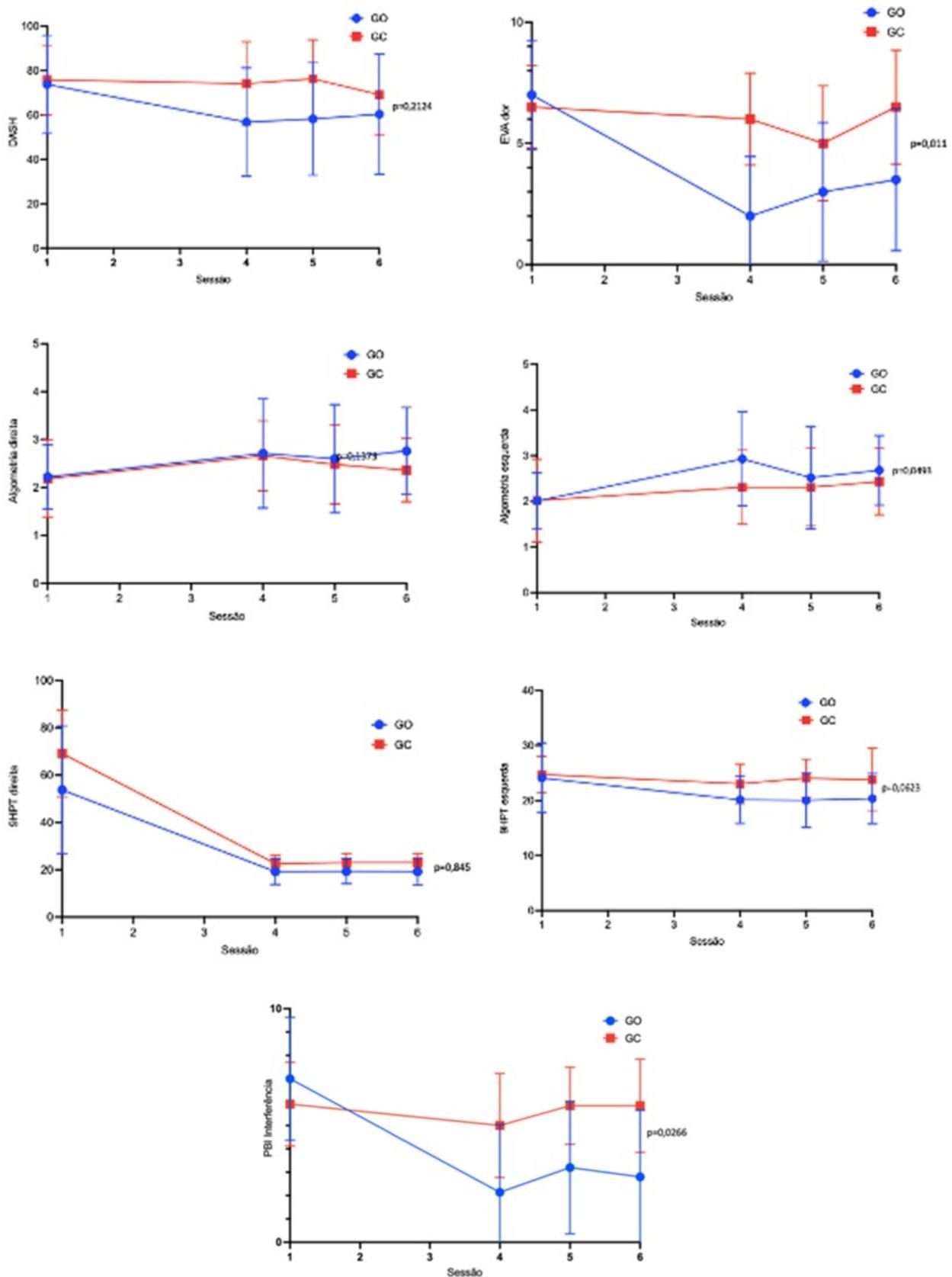
Nas comparações das médias do GO versus GC, nos instrumentos BPI (Interferência da dor), EVA, DASH e 9HPT foi observado uma redução estatisticamente significativa no GO dos valores iniciais até a S6, quando comparado com o GC, $p < 0,05$, exceto na algometria esquerda e direita que não diferença significativa (Figura 3).

Poucos estudos avaliaram o TMO na melhora da dor de doenças articulares inflamatórias crônicas periféricas com característica mista (nociplástica e neuropática) (Chimenti *et al.*, 2018), ou mesmo na dor generalizada, como a fibromialgia. Por outro lado, o papel benéfico da terapia manual na modulação da dor está bem estabelecido na literatura (Ekici *et al.*, 2017; Mazloun *et al.*, 2018). A partir disto, os pesquisadores tiveram o cuidado em definir o protocolo do estudo com base nos procedimentos adotados nas práticas clínicas, que se propõem a atender pacientes com dor crônica nessa região abordada.

Em relação à análise da eficácia do TMO na intensidade da dor, esse estudo mostrou que houve uma redução significativa nas sessões S4, S5 e S6, e após as quatro aplicações do TMO, quando comparada à sessão inicial. Outro resultado obtido foi que a maior parte dos pacientes do GO (13) atingiram o desfecho primário, o que não foi observado no GC, onde apenas (3) obtiveram o resultado de redução no escore. Nesse sentido, estudos também demonstram os efeitos da melhora da dor após TMO, contudo, em outras condições ME crônica após o tratamento com recursos terapêuticos manuais, principalmente em pacientes acometidos por artrites e/ou artralguas (Mazloun *et al.*, 2018; Franzetti *et al.*, 2021).

Nossos resultados demonstraram que, para intensidade da dor, na comparação intragrupo, houve uma redução estatisticamente significativa no GO, no entanto, no grupo controle não houve melhora significativa, quando comparados os diferentes momentos. Essa analgesia tem sido demonstrada por meio de vários mecanismos, tais como: cascatas de respostas neurofisiológicas no sistema nervoso central e periférico, incluindo sistemas opioides, não opioides e serotoninérgicos, que contribuem para mudanças na sensibilidade dolorosa, resultante do estímulo recebido e conseqüente melhora da capacidade funcional (Franzetti *et al.*, 2021).

Figura 3 - Comparação das médias do GO versus GC no BPI – interferência da dor, EVA, Algemetria, DASH, 9HPT, durante a S4, S5 e S6. Média (P25 – P75), utilizando pelo Teste t de student.



Nos dados referentes às comparações das médias de intensidade da dor entre os grupos, foi observada uma redução estatisticamente significativa no GO em todos os momentos avaliados, mostrando não só que atingiu o desfecho, mas que também conseguiu manter a melhora da intensidade da dor.

As recomendações para tratamento não farmacológico têm como objetivo redução da dor e manutenção da função articular (Marques *et al.*, 2017), objetivos estes similares à reorganização mecânica que acontece durante a manipulação mediada pelos proprioceptores aos elementos neurais das vias aferentes no SNC, que faz o processamento e os ajustes das respostas motoras em seus centros (Nogueira, 2018).

Na interferência da dor e funcionalidade foi observada uma redução estatisticamente significativa no GO em relação ao GC, bem como, uma melhora no GO nos momentos pós-intervenção e manutenção da resposta ao tratamento, enquanto o GC não apresentou diferença quando comparados os diferentes momentos. Essa redução pode estar relacionada à modulação da dor no sistema nervoso, atuando em alvos locais, espinhais e nos centros superiores (córtex cerebral, tálamo e sistema nervoso autônomo) (Coronado *et al.*, 2012).

Segundo Tettambel (2001), o TMO isoladamente ou em combinação a outras terapias, oferece uma oportunidade de tratar a dor da artrite. Corroborando assim, com um ensaio observacional com acompanhamento, onde pacientes com dores crônicas com cuidados de rotina sobre dor e funcionalidade, que foram tratados com osteopatia, alcançaram mudanças benéficas após a intervenção (Rotter *et al.*, 2021).

Pacientes na fase crônica da FC podem evoluir em dois padrões distintos: um padrão articular inflamatório crônico, que ocorre em cerca de 5% dos casos, e um padrão ME não inflamatório, difuso ou localizado, presente na maioria dos pacientes, caracterizado por dor, rigidez e limitação articular, muitas vezes incapacitante (Javelle *et al.*, 2015; Sales, 2018). Alguns trabalhos publicados têm demonstrado que o TMO é uma estratégia eficiente para melhorar a capacidade funcional em pacientes com dor crônica, como foi demonstrado em nosso estudo (Altinbilek, 2018).

Outros resultados demonstraram uma redução estatisticamente significativa nas diferenças das médias de dor e funcionalidade, obtidas pelas pontuações dos instrumentos avaliados, onde o GO apresentou uma redução nos escores em relação ao GC, exceto na algometria que apresentou redução na dor a pressão, porém não estatisticamente significativa. Os pacientes com dor mista apresentaram maior complexidade clínica, mais comorbidades e fatores psicossociais mais adversos, podendo levar a uma dificuldade de interpretação do estímulo tátil dos pacientes por sobreposição de outras dores (Trouvin, Perrot, 2019).

Sales *et al.* (2018) relatam que a artralgia que persiste na fase crônica da doença é debilitante e pode levar a prejuízo na vida do indivíduo, com artrite incapacitante que afeta a sua mobilidade, necessitando assim, de tratamento com associações e de longo uma vez que, a dor nas articulações é citada como o sintoma mais típico da doença, com uma taxa variável de persistência.

Nesse estudo foi demonstrado que existe uma grande probabilidade do indivíduo submetido ao TMO apresentar uma redução da dor e aumento da funcionalidade, a partir dos dados observados no grupo tratado em comparação ao GC. E, para esse resultado ser obtido é necessário que apenas um pequeno número de pacientes sejam tratados com essa técnica. É importante evidenciar que os nossos dados podem auxiliar fisioterapeutas, médicos e pacientes no processo de tomada de decisão clínica ao recomendar essa intervenção.

Apesar de não fazer parte dos desfechos definidos para o estudo, algumas observações foram feitas pelos pacientes ao final da intervenção, como melhora da qualidade de vida e uma satisfação individual com o tratamento. Destaca-se também que nenhum dos participantes apresentou efeito colateral ou adverso ao procedimento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este é o primeiro estudo controlado randomizado, que avaliou o efeito TMO em pacientes com manifestações ME na fase crônica da FC. Por meio dele, após 4 sessões de tratamento, foi possível demonstrar a eficácia do TMO na redução da dor e melhora da capacidade funcional, com 15 dias e com 30 dias do último atendimento, ocorrendo a manutenção desses resultados.

Nossos resultados apresentaram homogeneidade nas comparações de todos os instrumentos pré-intervenção e nas características demográficas e clínicas, onde não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados.

Algumas limitações devem ser consideradas em nosso estudo como a escolha das técnicas de forma individualizada, uma vez que é necessário seguir um protocolo, sendo assim, não sendo possível tratar as individualidades dos pacientes, além de não abordar todas as articulações acometidas. Outro fator limitante foi a questão dos princípios éticos, os quais não permitam a interrupção da medicação em curso dos pacientes, sendo assim, o TMO não foi o tratamento isolado, em alguns casos. No entanto, destaca-se que nesse estudo, o uso de drogas foi monitorado durante o protocolo e não foram observadas diferenças entre os grupos ou no final da intervenção. Outras limitações, foram o número de participantes por grupo, o grau de perda da amostra com a pandemia, além de uma possível separação do grupo por tempo de diagnóstico. Associado a que, para fins de pesquisa, há poucas evidências disponíveis para apoiar as escolhas das técnicas, pelo simples fato deste ser o primeiro estudo que aplica TMO em pacientes com FC. Outra limitação está relacionada ao TMO que possuem níveis de subjetividade palpatória, dependendo muito da experiência do terapeuta, podendo comprometer a reprodutibilidade do estudo. O TMO demonstrou ser eficaz na redução da dor dos pacientes com manifestações ME na fase crônica da FC. Os pacientes tratados com o TMO apresentaram melhora da dor e funcionalidade pós-intervenção e nas reavaliações, houve manutenção da melhora da dor e funcionalidade, nas reavaliações de 15 dias e 30 dias, nos pacientes tratados.

REFERÊNCIAS

AKTEKIN, L. A.; ESER, F.; BAS, B. M.; SIVAS, F.; BODUR, H. Disability of Arm Shoulder and Hand Questionnaire in rheumatoid arthritis patients: relationship with disease activity. **Rheumatology International**, v. 31, n. 6, p. 823–6, 2011

ALTINBILEK, T. Osteopathic manipulative treatment improves function and relieves pain in knee osteoarthritis: A single-blind, randomized-controlled trial. **Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 64, n. 2, p. 114–20, 2018.

CARVAJAL, A. M.; PARDO, R. P.; JAVELLE, E.; SIMON, F.; ALDIGHERI, S.; HORVARTH, H. *et al.* Interventions for treating patients with chikungunya virus infection-related rheumatic and musculoskeletal disorders: A systematic review. **PLoS One**, v. 12, n. 6, p. e0179028, 2017.

CERRITELLI, F.; CHIACCHIARETTA, P.; GAMBI, F.; FERRETTI, A. Effect of Continuous Touch on Brain Functional Connectivity is Modified by the Operator's Tactile Attention. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 11, p. 368, 2017.

CHIMENTI, R. L.; FREY-LEI, L. A.; SLUKA, K. A. Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. **American Physical Therapy**, v. 8, n. 5, p. 1-14, 2018.

CORONADO, R. A.; GAY, C. W.; BIALOSKY, J. E.; CARNABY, G. D.; BISHOP, M. D.; GEORGE, S. Z. Changes in pain sensitivity following spinal manipulation: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 22, n. 5, p. 752-67, 2012.

- EKICI, G.; UNAL, E.; AKBAYRAK, T.; VARDAR-YAGLI, N.; YAKUT, Y.; KARABULUT, E. Effects of active/passive interventions on pain, anxiety, and quality of life in women with fibromyalgia: randomized controlled pilot trial. **Women Health**, v. 57, n. 1, p. 88–107, 2017.
- ESSACKJEE, K.; GOORAH, S.; RAMCHURN, S. K.; CHEENEESHASH, J.; WALKER-BONE, K. Prevalence of and risk factors for chronic arthralgia and rheumatoid-like polyarthritis more than 2 years after infection with chikungunya virus. **Postgraduate Medical Journal**, v. 89, n. 1054, p. 440–7, 2013.
- FARRAR, J. T.; PRITCHETT, Y. L.; PRAKASH, A.; CHAPPELL, A. The clinical importance of changes in the 0 to 10 Numeric Rating Scale for worst, least and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders. **Journal of Pain**, v. 11, p. 109-18, 2010.
- FRANZETTI, M.; DRIES, E.; STEVENS, B.; BERKOWITZ, L.; YAO, S. C. Support for osteopathic manipulative treatment inclusion in chronic pain management guidelines: A narrative review. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 121, n. 3, p. 307–17, 2021.
- GOUPIL, B. A.; MORES, C. N. A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis. **The Open Rheumatology Journal**, v. 10, p. 129-140, 2016.
- GUMMESSON, C.; WARD, M. M.; ATROSHI, I. The shortened disabilities of the arm, shoulder, and hand questionnaire (Quick DASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 1, p. 1-7, 2006.
- HIGUERA, A.; RAMÍREZ, J. D. Molecular epidemiology of Dengue, Yellow fever, Zika and Chikungunya arboviruses: An Update. **Acta Tropica**, v. 190, p. 99-111, 2018.
- JAVELLE, E.; RIBERA, A.; DEGASNE, I.; GAÜZÈRE, B. A.; MARIMOUTOU, C.; SIMON, F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in reunion island from 2006-2012. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 3, p. e0003603, 2015.
- JEREZ-MAYORG, D.; DOS ANJOS, C. F.; MACEDO, M. C.; FERNANDES, I. G.; AEDO-MUÑOZ, E.; INTELANGELO, L.; BARBOSA, A. C. Instrumental validity and intra/inter-rater reliability of a novel low-cost digital pressure algometer. **PeerJ**, v. 12, n. 8, p. e10162. 2008.
- KUCHERA, M. L. Osteopathic manipulative medicine considerations in patients with chronic pain. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 105, p. 29-36, 2005.
- MARQUES, C. D. L. *et al.* Recomendações da sociedade brasileira de reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. parte 1 – diagnóstico e situações especiais. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 57, p. 421-437, 2017.
- MAZLOUM, V.; RABIEI, P.; RAHNAMA, N.; SABZHEPARVAR, E. The comparison of the effectiveness of conventional therapeutic exercises and Pilates on pain and function in patients with knee osteoarthritis. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 31, p. 343–348, 2018.
- NOGUEIRA, L. A. C. Neurophysiology of manual therapy. **Fisioterapia Brasil**, v. 9, n. 5, p. 414–121, 2008.
- PAIXÃO, E. S.; RODRIGUES, L.C.; COSTA, M. C. N.; ITAPARICA, M.; BARRETO, F.; GÉRARDIN, P. *et al.* Chikungunya chronic disease: A systematic review and meta-analysis. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 112, n. 7, p. 301–16, 2018.
- PRESTI, A. L.; CELLA, E.; ANGELETTI, S.; CICOZZI, M. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of Chikungunya virus: An updating review. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 41, p. 270-278, 2016.
- ROTTER, G.; BINTING, S.; TISSEN-DIABATÉ, T.; ORTIZ, M; BRINKHAUS, B. Osteopathic Medicine in Four Chronic Musculoskeletal Pain Diseases: An Observational Trial with Follow-Up. **Complementary Medicine Research**, v. 29, n. 1, p. 53-66, 2021.
- SALES, G. M. P. G. Treatment of chikungunya chronic arthritis: A systematic review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, n. 1, p. 63-70, 2018.
- STAPLES, J. E.; BREIMAN, R. F.; POWERS, A. M. Chikungunya Fever: An Epidemiological Review of a Re-Emerging Infectious Disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 6, p. 942-948, 2009.
- TETTAMBEL, M. A. Osteopathic treatment considerations for rheumatic diseases. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 101, n. S42, p. 18- 20, 2001.

TROUVIN, A. P.; PERROT, S. New concepts of pain. **Best Practice Research Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 3, p. 101415, 2019.

WANG, Y. C.; MAGASI, S. R.; BOHANNON, R. W.; REUBEN, D. B.; MCCREATH, H. E.; BUBELA, D. J.; GERSHON, R. C.; RYMER, W. Z. Assessing Dexterity Function: A Comparison of Two Alternatives for the NIH Toolbox. **Journal of Hand Therapy**, v. 24, n. 4, p. 313–21, 2011.

ZAID, A.; GÉRARDIM, P.; TAYLOR, A.; MOSTAFAVI, H.; MALVY, D.; MAHALINGAM, S. Chikungunya Virus Arthritis: Implications of Acute and Chronic Inflammation Mechanisms on Patient Management. **Arthritis Rheumatology**, v. 70, n. 4, p. 484-495, 2018.



Correlações entre Tabagismo e Etilismo Associados à Lesões Tumoriais Prostáticas em Pacientes do Sertão de Pernambuco

Correlations between Smoking and Alcoholism Associated with Prostatic Tumor Lesions in Patients from Sertão de Pernambuco

Marcos Cezar Feitosa de Paula Machado¹, Mikhael Dantas Aquino², Priscila Maria de Barros¹, Pauliana Valéria Machado Galvão¹, José Wesley Bezerra¹ e Mario Ribeiro de Melo-Júnior²

1. Universidade de Pernambuco (Campus Serra Talhada), Brasil.

2. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil.

mikhaelaquino@ufpe.br

Palavras-chave

Fatores de Risco
Hiperplasia Prostática
Neoplasias da Próstata

Keywords

Risk Factors
Prostatic Hyperplasia
Prostate Neoplasms

Resumo:

O presente trabalho analisou o perfil sócio-epidemiológico de pacientes com Adenocarcinoma prostático (CaP) e Hiperplasia prostática benigna (HPB), atendidos no município de Serra Talhada, no sertão de Pernambuco (Brasil) entre 2021-2022. Um estudo descritivo transversal, realizado a partir dos dados clínicos obtidos de 120 homens. Os resultados indicam que 90 pacientes foram diagnosticados com HPB e 30 com CaP. A média de idade foi de 67,4 anos. Quanto aos hábitos etilistas, 46,66% dos pacientes com CaP e 52,22% daqueles diagnosticados com HPB relataram hábitos etílicos. No que se refere ao tabagismo, 56,66% do grupo CaP e 47,77% do grupo HPB relataram uso de cigarro. No grupo de pacientes com CaP, no estadiamento patológico escore de Gleason foi observado uma ocorrência significativa (86,2%) do escore 7 que mostra tumores ainda in situ, sendo 56,66% com 7(3+4) e 30% com 7(4+3). Conclui-se que há uma importante relação entre alguns fatores de risco, como idade e histórico familiar com o surgimento das lesões. Esses resultados podem contribuir para o avanço da medicina personalizada, na consideração dos fatores de risco, diagnóstico precoce e prognóstico de neoplasias prostáticas.

Abstract:

This study analyzed the socio-epidemiological profile of patients with Prostatic Adenocarcinoma (PCa) and Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), treated in the municipality of Serra Talhada, in the backlands of Pernambuco (Brazil) between 2021-2022. A descriptive cross-sectional study, carried out from clinical data obtained from 120 men. The results indicate that 90 patients were diagnosed with BPH and 30 with PCa. The mean age was 67.4 years. Regarding alcohol habits, 46.66% of patients with PCa and 52.22% of those diagnosed with BPH reported alcohol habits. Regarding smoking, 56.66% of the PCa group and 47.77% of the BPH group reported cigarette use. In the group of patients with PCa, in the pathological staging Gleason score, a significant occurrence (86.2%) of score 7 was observed, which shows tumors still in situ, with 56.66% with 7 (3+4) and 30% with 7 (4+3). It is concluded that there is an important relationship between some risk factors, such as age and family history, and the emergence of lesions. These results may contribute to the advancement of personalized medicine, in the consideration of risk factors, early diagnosis and prognosis of prostate neoplasms.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

As alterações tumorais na próstata são caracterizadas por apresentarem uma progressão lenta ao longo de anos. A Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) é um tipo de alteração tumoral não neoplásica com prevalência de 80% em homens com mais de 80 anos. (Madersbacher et al.,2019). Já o Carcinoma de pró-

tata (CaP) é uma doença muito associada ao envelhecimento, visto que pessoas acima de 50 anos são mais propensas a desenvolverem (Lowrance et al., 2021). A idade é de fato o maior fator de risco para desenvolvimento desta doença, mas não se pode descartar outros fatores pouco estudados, como os fatores dietéticos, hábitos tabagistas e etilistas (Demuner & Carrijo-Carvalho, 2021). Diante do exposto, este artigo tem como objetivo analisar o perfil sócio-epidemiológico e fatores de risco de pacientes com Adenocarcinoma prostático ou Hiperplasia prostática benigna, atendidos no município de Serra Talhada, localizado no sertão de Pernambuco (Brasil) entre 2021- 2022.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo transversal, que foi realizado a partir dos dados obtidos de 120 pacientes do sexo masculino em serviços privados de urologia do Município de Serra Talhada (PE). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional da Faculdade de Integração do Sertão (FIS), sob o número do parecer 4.992.041, conforme resolução do CNS. Foram analisados os dados clínicos de pacientes que apresentaram tumorações na próstata com relação a idade, autodeclaração de cor, histórico familiar, hábitos tabagistas e hábitos etilistas. E nos casos de carcinoma foram avaliados os estadiamento patológico (Score de Gleason). As frequências absolutas e relativas foram calculadas para as variáveis categóricas, enquanto as medidas de tendência central e variabilidade foram calculadas para as variáveis numéricas. A associação entre as variáveis sociodemográficas e os desfechos investigados (HPB e CaP) foram avaliadas empregando o teste qui-quadrado de Pearson e/ou teste exato de Fisher. O nível de significância estatística considerado foi de 0,05. As análises estatísticas foram realizadas empregando o programa R, versão 4.2.2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A população do estudo foi constituída por 120 pacientes, dos quais 90 foram diagnosticados com HPB e 30 foram diagnosticados com CaP. A média de idade dos pacientes foi de 67,4 anos (\pm 7,2 anos). A faixa etária de 60-69 anos é a que apresentou mais casos, seja de CaP (53,3%) ou de HPB (57,0). Observou-se ainda que 81,7% dos 120 pacientes diagnosticados com alguma lesão prostática se encontravam entre 60 e 79 anos. Dados nacionais do Instituto nacional do câncer (INCA, 2021) também vão na mesma direção, corroborando com nossos resultados. No que se refere a questão de autodeclaração de cor, foi demonstrado que 81,7% dos pacientes que apresentaram alguma das neoplasias prostáticas eram indivíduos autodeclarados como pardos ou pretos. Os indivíduos autodeclarados como brancos apresentaram 13,3% e 20,0% de prevalência para CaP e HPB, respectivamente. Negros têm maiores chances de desenvolver câncer de próstata, seguido pelos brancos, latinos, asiáticos e por último, os indígenas. Em comparação com os indivíduos brancos, negros têm 1,6 vezes mais chances de ter câncer de próstata e 2,4 vezes mais chances de morrer por esse tipo de cancer (Rawla, 2019). Quanto aos hábitos de consumo de álcool extraídos dos prontuários, embora tenha sido observado uma maior incidência de etilistas entre os pacientes com HPB (52,0%), não foram encontradas diferenças significantes entre a frequência de indivíduos etilistas e não-etilistas quando comparados entre os pacientes com HPB e CaP. O consumo de álcool pode aumentar o risco de câncer por meio de seu metabólito oxidado acetaldeído, que é cancerígeno para os seres humanos, mas também pode diminuir o risco de câncer por outros mecanismos, como o aumento da sensibilidade à insulina através do aumento dos níveis de adiponectina (Brien et al., 2011). Uma meta-análise baseada em 235 estudos que incluíram

mais de 117.000 casos não conseguiu identificar uma relação consistente entre a ingestão de álcool e câncer de prostate (Bagnardi et al.,2001). Em nossos resultados não foi observado uma relação direta entre o uso de álcool e o desenvolvimento do CaP, reforçando, a condição inconclusiva no que se refere a relação, corroborando um estudo anterior que demonstrou não haver associação entre exposição ao álcool e câncer de prostate (Larsson et al., 2020). Em relação aos hábitos tabagistas, observou-se que houve uma maior ocorrência de CaP (56,7%) em indivíduos fumantes, contudo, não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre pacientes fumantes com HPB e CaP. O tabagismo é a principal causa de morte por câncer, mas a relação entre tabagismo e o CaP permanece controversa; alguns estudos não indicam associação, enquanto outros sugerem um risco elevado entre fumantes (Larsson et al., 2020).

O presente também avaliou 30 pacientes com diagnóstico de CaP, observando-se que a maioria (63,33%) apresentava casos de neoplasia maligna prostática no histórico familiar até os ascendentes de segundo grau. Observou-se uma maior ocorrência significativa do escore 7 (86,2%) entre os tumores analisados, tendo o score 7(3+4) apresentado uma maior frequência (56,66%), o que indica um escore intermédio, que corresponde aos tumores “moderadamente indiferenciados”. Neste estudo também foi possível identificar o escore de Gleason, que se respalda principalmente na extensão da doença com o risco de metástase, além de prever o prognóstico e facilitar na escolha da terapia. Nesse contexto, foi demonstrado que a maioria dos pacientes com CaP apresentaram em seu laudo histopatológico escore de Gleason 7 (86,2%), sendo destes 7(4+3) e 7(3+4) com percentual de 31,03% e 55,17% respectivamente, Então, a maioria dos homens foram diagnosticados com risco intermediário da doença, progredindo para um estadiamento mais avançado, Gleason 8, em 13,79% dos casos. Estes dados corroboram com dados previamente publicados (Mota & Barros, 2019) que demonstraram resultados semelhantes em pacientes diagnosticados com CaP, atendidos em serviços de saúde no estado de Pernambuco, Brasil.

CONCLUSÕES

No que se refere ao hábito do etilismo, não foi observada uma relação direta entre o uso de álcool e o desenvolvimento do CaP. Já em relação ao hábito tabagista, em 56% dos pacientes, observou-se que uma maior ocorrência de CaP e HPB. Também foi observado uma importante relação entre os fatores de risco como idade e histórico familiar com o surgimento das lesões neoplásicas na prostata. Baseando-se nestes dados fica evidente que o rastreamento das lesões em indivíduos que tenham esses hábitos de risco é de suma importância. Essas evidências podem contribuir para o avanço da medicina personalizada, na consideração dos fatores de risco para o diagnóstico precoce e melhor prognóstico de neoplasias prostáticas.

REFERÊNCIAS

- BAGNARDI V, BLANGIARDO M, LA VECCHIA C, CORRAO G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. **Br J Cancer**. 2001;85(11):1700–5. Doi:10.1054/ bjoc.2001.2140.
- BRIEN SE, RONKSLEY PE, TURNER BJ, MUKAMAL KJ, GHALI WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease. **BMJ**. 2011;342:d636. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d636>
- DEMUNER BB, CARRIJO-CARVALHO LC. Avaliação de fatores de risco e antígeno prostático específico no rastreamento de câncer de próstata. **Rev Ciênc Médicas E Biológicas**. 2021;20(2):235–9. Doi: <https://doi.org/10.9771/cmbio.v20i2.44049>

LARSSON SC, CARTER P, KAR S, VITHAYATHIL M, MASON AM, MICHAËLSSON K, et al. Smoking, alcohol consumption, and cancer: A mendelian randomisation study in UK Biobank and international genetic consortia participants. **PLoS Med.** 2020;17(7):e1003178. Doi: <https://doi.org/10.1371>.

LOWRANCE WT, BREAU RH, CHOU R, CHAPIN BF, CRISPINO T, DREICER R, et al. **Advanced Prostate Cancer:** AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II. *J Urol.* 2021;205(1):22–9. Doi: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001376>.

MADERSBACHER S, SAMPSON N, CULIG Z. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: a mini-review. **Gerontology.** 2019;65(5):458–64. Doi: <https://doi.org/10.1159/000496289>.

MOTA TR, BARROS DPO. Perfil dos pacientes com câncer de próstata em hospital de referência no estado de Pernambuco. **Rev Bras Anal Clin.** 2019;50(4):334–8. Doi: DOI: 10.21877/2448- 3877.201900766.

RAWLA P. Epidemiology of Prostate Cancer. **World J Oncol.** 2019;10(2):63–89.



Atividade Anti-Hemolítica de Tiossemicabazona diante da α -Hemolisina de *S. Aureus*

*Anti-Hemolytic Activity of Thiosemicabazone against α -Hemolysin from *S. Aureus**

Mayse Manuele F. V. Leal¹, Wyndly Daniel Cardoso Gaião¹, Cláudio Gabriel Rodrigues¹, Janilson José da Silva Júnior¹, Dijanah da Cota Machado¹, Diego Santa Clara Marques¹, Iranildo José da Cruz Filho¹ e Maria do Carmo Alves de Lima¹

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil.

maysleal1234@gmail.com

Palavras-chave

Atividade anti-hemolítica
Hemólise
Infecção bacteriana

Keywords

Antihemolytic activity
Hemolysis
Bacterial infection

Resumo:

No âmbito do desenvolvimento de agentes terapêuticos capazes de combater as infecções bacterianas causadas pelo *Staphylococcus aureus*, emerge a busca de substâncias que inibem a sua virulência, visando mitigar a sintomatologia desta afecção. Diante dessa perspectiva, o presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade anti-hemolítica de um derivado tiossemicabazona diante da α -HL de *S. aureus*. Utilizando um ensaio de hemólise em coelhos, foi constatado que a PB-12 apresenta uma atividade anti-hemolítica significativa. Assim, a PB-12 protege as hemácias contra a ação hemolítica provocada pela α -HL de *S. aureus*. Esse efeito anti-hemolítico está diretamente ligado à capacidade desses complexos de bloquear o canal heptamérico formado pela α -HL, tornando esse composto um agente co-terapêutico no tratamento de infecções causadas por *S. aureus*.

Abstract:

In the context of the development of therapeutic agents capable of combating bacterial infections caused by *Staphylococcus aureus*, the search for substances that inhibit its virulence, aiming to mitigate the symptoms of this condition, has emerged. Given this perspective, the present study aimed to evaluate the antihemolytic activity of a thiosemicabazone derivative against α -HL of *S. aureus*. Using a hemolysis assay in rabbits, it was found that PB-12 has significant antihemolytic activity. Thus, PB-12 protects red blood cells against the hemolytic action caused by α -HL of *S. aureus*. This antihemolytic effect is directly linked to the ability of these complexes to block the heptameric channel formed by α -HL, making this compound a co-therapeutic agent in the treatment of infections caused by *S. aureus*.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

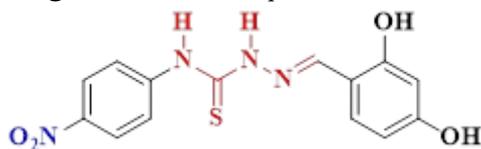
Diversos estudos destacam o aumento das cepas de *Staphylococcus aureus* multirresistentes. Portanto, cresce na mesma proporção a busca por alternativas terapêuticas capazes de combater infecções causadas pelo *S. aureus*. Como forma de combater a infecção causada por esse agente infeccioso, tem sido observada uma expressiva busca por substâncias capazes de antagonizar seus fatores de virulência, entre os quais, destaca-se a α -hemolisina (α -HL). A α -HL é um monômero secretada pelo *S. aureus* durante o crescimento exponencial, que se oligomeriza nas membranas do hospedeiro como um poro transmembranar, causando citólise osmótica. Estudos anteriores avaliaram a atividade de vários compostos para inibir a ação da α -HL,

impedindo sua montagem na membrana ou bloqueando o poro heptamérico (Rani et al. 2014; Melo et al., 2016). Tendo em vista os recentes avanços na descoberta de propriedades bioativas das tiossemicarbazonas (Shoukat et al., 2024), o presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade anti-hemolítica de um derivado tiossemicarbazona diante da α -HL de *S. aureus*.

METODOLOGIA

Foi empregado um ensaio padrão de hemólise com eritrócitos de coelho sob concentrações micromolares dos compostos e ensaios de bloqueio da corrente iônica do canal (nanoporo) formado pela α -HL. Para avaliar a atividade hemolítica de um derivado de 2-cloro-quinolina-tiossemicarbazona - PB-12 (Figura 1) em hemácias de coelho (obtidas comercialmente), foram realizados ensaios hemolíticos em microplacas de 96 poços, seguindo protocolo bem descrito na literatura (Melo et al., 2016), por meio de suspensão a 2% (p/v) de hemácias de coelho em solução tampão composta por NaCl 150 mM, Tris-OH 5mM em pH 7,5. Em cada poço foram adicionados a suspensão de hemácias, a α -HL e a PB-12 em concentrações de 0, 6.25, 12.5, 25, 50 e 100 μ M, durante 60 min, com leituras realizadas a cada 5 min. A quantificação (porcentagem) da hemólise foi obtida de acordo com o nível de lise celular por meio de análise espectrofotométrica a 655nm por meio de leitor de microplacas.

Figura 1. Estrutura química do PB-12



Todas as medidas foram realizadas a $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Os poços contendo apenas a suspensão de hemácias a 1% foram considerados controle negativo (0% hemólise), enquanto os poços contendo apenas hemácias lisadas com Triton X-100 a 2% foram considerados controle positivo (100% hemólise).

Os ensaios de bloqueio de corrente do canal da α -HL foram realizados por meio da técnica de Montal & Mueller (1972), bem descrita na literatura e amplamente utilizada pelo nosso grupo. Após a montagem e estabilização da membrana artificial, foi incorporado o canal da α -HL, por meio do qual flui uma corrente iônica. A presença de PB-12, causa bloqueios transitórios na corrente do canal da α -HL. A avaliação da corrente residual (i/i_0) e do tempo de residência, fornecem permitem quantificar a capacidade da PB-12 em bloquear o canal da α -HL. A solução banhante foi composta por solução eletrolítica de 4 M de KCl, 5 mM de tampão Tris-ácido cítrico (pH 7,5). A PB-12 foi diluída em DMSO e adicionada no lado CIS, tal como descrito por Melo et al., 2016.

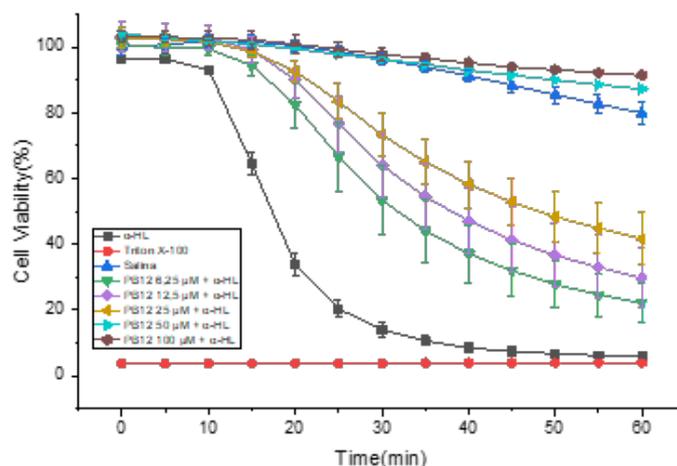
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados apontam que todas as concentrações utilizadas protegem as hemácias da atividade hemolítica causada pela α -HL. Mesmo após 20 min de exposição à α -HL, mais de 70% das hemácias se mantiveram viáveis em todas as concentrações. Nas concentrações de 25, 50, e 100 μ M, mais de 80% das hemácias se man-

tiveram viáveis. Nesse contexto, a PB-12 mostrou-se promissora como agente protetor frente à infecção causada por *S. aureus*.

A PB-12 diminuiu o fluxo iônico através do canal da α -HL. A adição de 25 μ M da PB-12 ao lado cis da membrana causou bloqueios do poro. A análise de corrente permitiu a identificação de dois níveis de bloqueio: bloqueios com transições rápidas de corrente, com tempo de residência de aproximadamente 0,17 ms e aproximadamente 53% de bloqueio da corrente do nanoporo; e bloqueios mais duradouros, com tempo de residência da ordem 3 s e aproximadamente 81% bloqueio da corrente (Figura 2).

Figura 2. Atividade hemolítica causada pela α -HL



CONCLUSÕES

Neste estudo, foi avaliada a atividade inibitória de um derivado de tiossemicarbazona (PB-12) contra a atividade de dano à membrana da α -HL de *Staphylococcus aureus*, bem como a atividade da PB-12 em bloquear o nanoporo heptamérico formado pela α -HL.

Empregando ensaio de padrão de hemólise de coelho, foi observado que a PB-12 possui uma atividade anti-hemolítica significativa. Portanto, a PB-12 protege as células vermelhas da ação hemolítica causada pela α -HL de *S. aureus*.

O efeito anti-hemolítico está diretamente relacionado à capacidade desses complexos em bloquear diretamente o canal heptamérico formado pela α -HL, tornando esta tiossemicarbazona um agente co-terapêutico no tratamento de infecções cujo agente etiológico é o *S. aureus*.

FINANCIAMENTO: Fundação de Amparo a Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

AGRADECIMENTOS: Ao Laboratório de Química e Inovação terapêutica (LQIT) do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco e ao Laboratório de Biofísica das Membranas e Células-Tronco Dr. Oleg Krasilnikov do Departamento de Biofísica e Radiobiologia do CB-UFPE.

FINANCIAMENTO: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) e A Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE).

AGRADECIMENTOS: A Universidade Federal de Pernambuco.

REFERÊNCIAS

MELO, M. C. A. et al. Inhibition of the hemolytic activity caused by *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin through isatin-Schiff copper(II) complexes. **FEMS microbiology letters**, v. 363, n. 1, p. fnv207, 1 jan. 2016.

MONTAL, M. & MUELLER, P. Formation of Bimolecular Membranes from Lipid. Monolayers and A Study of Their Electrical Properties. Proceedings of the National **Academy of Sciences of the United States of America**. 69:3561-3566. 1972.

OLCHOWIK-GRABAREK, E. et al. Inhibition of interaction between *Staphylococcus aureus* α -hemolysin and erythrocytes membrane by hydrolysable tannins: structure-related activity study. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 7 jul. 2020.

RANI, N. et al. Inhibition of Pore Formation by Blocking the Assembly of *Staphylococcus aureus* α -Hemolysin Through a Novel Peptide Inhibitor: an In Silico Approach. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, v. 20, n. 4, p. 575–583, 18 ago. 2014

SHOUKAT, W. et al. Design, Synthesis, characterization and biological screening of novel thiosemicarbazones and their derivatives with Potent Antibacterial and Antidiabetic Activities. **Journal of Molecular Structure**, v. 1320, p. 139614–139614, 18 ago. 2024.



Efeitos da Aplicação da Corrente Contínua na Sudorese e Qualidade de Vida em Mulheres com Hiperidrose Primária

Effects of Direct Current Application on Sweating and Quality of Life in Women with Primary Hyperhidrosis

Thaís Pedrosa de Aragão¹ e Marcelo Renato Guerino¹

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil.

thais.pedrosa@ufpe.br

Palavras-chave

Corrente contínua
Corrente galvânica
Hiperidrose

Keywords

Direct current
Galvanic current
Hyperhidrosis

Resumo:

A hiperidrose é um distúrbio dermatológico que causa suor excessivo em determinadas áreas do corpo. Este estudo investigou os efeitos da corrente galvânica no tratamento de mulheres com hiperidrose primária em um total de 16 participantes divididos em dois grupos, um que recebeu a corrente galvânica e o outro que recebeu a corrente TENS (placebo). Os resultados indicaram melhorias significativas na qualidade de vida e na redução da sudorese palmar no grupo tratado com a corrente galvânica, enquanto o grupo controle apresentou poucas mudanças. Conclui-se que a corrente contínua é uma alternativa eficaz, segura e não invasiva para o tratamento da hiperidrose, embora seus efeitos sejam temporários. Mais pesquisas são necessárias para aprofundar o entendimento sobre esse tratamento.

Abstract:

Hyperhidrosis is a dermatological disorder that causes excessive sweating in certain areas of the body. This study investigated the effects of galvanic current in the treatment of women with primary hyperhidrosis in a total of 16 participants divided into two groups, one that received galvanic current and the other that received TENS current (placebo). The results indicated significant improvements in quality of life and reduction of palmar sweating in the group treated with galvanic current, while the control group showed few changes. It is concluded that direct current is an effective, safe and non-invasive alternative for the treatment of hyperhidrosis, although its effects are temporary. More research is needed to deepen the understanding of this treatment.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

A hiperidrose é uma condição caracterizada pelo aumento incontrolável, excessivo e não previsível da produção de suor e que excede à quantidade necessária para se adaptar a alterações das condições ambientais ou necessidades de termorregulação e pode variar de uma leve umidade a um gotejamento intenso. Estima-se que afete 17,9% da população global e pode ser classificada em primária e secundária. Considerando os efeitos colaterais de alguns tratamentos, acredita-se que a administração da corrente contínua deve ser a primeira escolha antes da simpatectomia ou injeção de toxina botulínica. Portanto, este estudo se propôs avaliar os efeitos da corrente contínua em mulheres portadoras de hiperidrose primária (ARORA, et al., 2022; AUBIGNAT, 2021).

METODOLOGIA

Esta pesquisa se caracteriza por um ensaio clínico controlado, randomizado duplo cego, realizado com mulheres portadoras de hiperidrose primária, no Laboratório de Eletrotermofototerapia – LETER, do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, no período de março de 2016 a julho de 2017.

A amostra foi composta por dois grupos com 8 pacientes cada, escolhidos aleatoriamente, por convite na comunidade. A randomização foi feita por uma sequência numérica aleatória gerada pelo site www.randomization.com, por um terceiro avaliador. As pacientes foram divididas em dois grupos: G1. Grupo Controle com Hiperidrose que recebeu uma Estimulação TENS (placebo) e G2. Grupo com Hiperidrose e Estimulação Galvânica (tratamento). Como critério de inclusão, voluntárias com idade entre 18 e 30 anos e que apresentavam hiperidrose primária, sem nunca ter realizado tratamento anterior para essa doença. Foram utilizados como critérios de exclusão pacientes com sensibilidade à corrente elétrica, pacientes que apresentem lesão dermatológica, problemas cardíacos, gestantes, diabéticos ou que apresentem hipertensão descontrolada, como também portadores de neoplasias.

Após o processo seletivo as pacientes foram submetidas a uma avaliação para observar as áreas mais acometidas e as que mais causam desconforto. Antes e depois da intervenção foi realizado o teste de amido-iodo para quantificar a sudorese palmar. Ao final do tratamento os pacientes responderam a um questionário de qualidade de vida adaptado de Broilo et al. (2006).

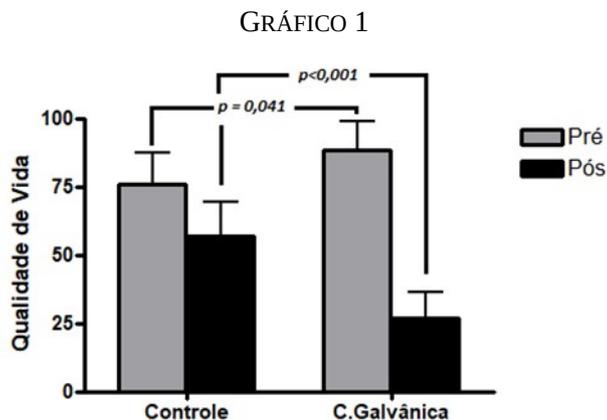
As pacientes foram avaliadas em 3 momentos na pesquisa: antes do início do tratamento, durante a realização das sessões (em todas elas) através de um diário de tratamento, em que responderam se sentiram diferença nos sintomas (sudorese) da hiperidrose (respostas simples tipo: Sim ou Não) e uma avaliação depois do término do tratamento. Após a finalização das 10 sessões as pacientes receberam um diário para o período observacional (diário de remissão) pós tratamento de 30 dias, onde relataram em qual momento houve o retorno dos sintomas de sudorese na área de hiperidrose.

Foi utilizado o programa SigmaPlot (versão 12.0) para a realização da análise estatística. Para comparação entre os grupos foi utilizado teste T de student para amostras independentes. Os dados foram expressos em média e desvio padrão, mediana e valor máximo e mínimo para variáveis contínuas, e em porcentagem, para variáveis categóricas. Foi considerado como estatisticamente significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

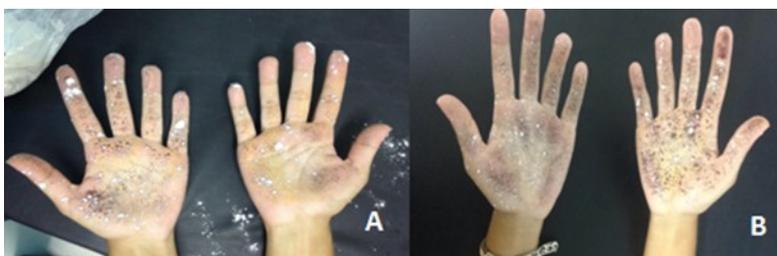
Participaram do estudo dezoito voluntárias do sexo feminino, no entanto a amostra final consta dezois voluntárias em função da desistência de uma paciente por não referir melhora e a suspensão do tratamento de uma paciente que apresentou sintomas alérgicos à corrente Galvânica. Assim, ao final do estudo cada grupo estudado foi composto por oito pacientes.

Ao relacionar as respostas do questionário de qualidade de vida do Grupo Controle (G1) e o Grupo C. Galvânica (G2) antes da intervenção foi obtido o valor de $p = 0,041$ e ao relacionar as respostas de qualidade de vida após a intervenção nos dois grupos foi obtido o valor de $p < 0,001$. Indicando uma melhora significativa na qualidade de vida do Grupo C. Galvânica de acordo com o Gráfico 1.



Para visualizar a quantidade de umidade nas mãos dos voluntários com hiperidrose antes e depois dos tratamentos, foi utilizado o teste de amido-iodo. Os resultados referentes aos grupos 1 e 2 estão ilustrados na figura 1 e 2 respectivamente.

Figura 1. Teste amido-iodo realizado em pacientes do Grupo Controle (G1).



Nota: Antes: foto A; Depois: foto B

Figura 2. Teste amido-iodo realizado em pacientes do Grupo com C. Galvânica (G2).



Nota: Antes: foto A; Depois: foto B

Antes do início da intervenção, foi observado pior qualidade de vida do grupo que realizou a corrente galvânica que o grupo controle antes do início da intervenção. Porém, após as dez sessões foram observadas melhoras significativas no grupo com corrente galvânica, enquanto que, o grupo controle apresentou pouca melhora na qualidade de vida. O estudo de Machado, 2012 observou o mesmo resultado, onde foi utilizado o mesmo questionário de qualidade de vida e os pacientes apresentaram melhora significativa após o uso da corrente galvânica.

CONCLUSÕES

O tratamento com a corrente contínua se mostrou eficaz no tratamento da hiperidrose em nossa amostra, e pode ser um recurso interessante para o profissional fisioterapeuta, bem como, para as pessoas que sofrem dessa patologia, embora temporário, é uma opção de tratamento eficaz, segura, não invasiva e com alto grau de satisfação das pacientes. Sendo assim, faz-se necessário mais estudos ainda sobre este tipo de terapia.

FINANCIAMENTO: Financiamento próprio.

REFERÊNCIAS

ARORA, G.; KASSIR, M.; PATIL, A.; et al. Treatment of axillary hyperhidrosis. **J Cosmet Dermatol**, Vol.21, p.62-70, 2022.

AUBIGNAT, M. Hyperhidrose du diagnostic à la prise en charge. **La Revue de Médecine Interne**, Vol. 42(5), p.338-345, 2021.

BROILO, C.; HUBNER. M.; KRIESE, P. R.; SCHNEIDER, A. Qualidade de vida em pacientes com hiperidrose primária e comparação entre duas técnicas cirúrgicas. **Revista da Amrighs**, Porto Alegre, v.3, n. 50, p.205-210, 3 abr. 2006.



Avaliação Multidisciplinar do Lavado Broncoalveolar em Pacientes com Suspeita Clínica de Lesão Neoplásica Pulmonar

Multidisciplinary Evaluation of Bronchoalveolar Lavage in Patients with Clinical Suspected Lung Neoplastic Lesion

Helbert Gean da Silva¹, Julliano Matheus de Lima Maux¹, Emmanuel Nóbrega Travassos de Arruda¹, Isa Cordeiro da Silva¹, Júlia Jordão do Espírito Santo¹, Gabriel José Mattos Leão¹, Romildo Luciano da Silva¹ e Jacinto da Costa Silva Neto¹

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil.

helbert.gean@ufpe.br

Palavras-chave

Imuno-Histoquímica
Lavagem Broncoalveolar
Pesquisa Transdisciplinar

Keywords

Immunohistochemistry
Bronchoalveolar Lavage
Transdisciplinary Research

Resumo:

O lavado broncoalveolar (LBA) é uma técnica broncoscópica bastante utilizada na rotina clínica para pesquisa de doenças pulmonares, como as doenças intersticiais, carcinomas pulmonares e infiltrados provenientes de infecções oportunistas. A citologia do LBA pode ser utilizada na triagem para pesquisa de lesões neoplásicas e não neoplásicas. Lesões granulomatosas, inflamações crônicas e infiltrados parenquimatosos podem se apresentar semelhantemente nos exames de imagem. Dois casos clínicos atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) foram analisados com uma abordagem transdisciplinar.

Abstract:

Bronchoalveolar lavage (BAL) is a bronchoscopic technique widely used in clinical routine to investigate lung diseases, such as interstitial lung diseases, lung carcinomas and infiltrates resulting from opportunistic infections. BAL cytology can be used in screening for neoplastic and non-neoplastic lesions. Granulomatous lesions, chronic inflammation and parenchymal infiltrates may present similarly on imaging exams. Two clinical cases treated at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (HC/UFPE) were analyzed with a transdisciplinary approach.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares, incluindo as neoplasias, são responsáveis por um percentual significativo de morbimortalidade em todo o mundo (Sung *et al.*, 2021). Especificamente, as doenças intersticiais pulmonares (DIPs) representam um grupo heterogêneo de doenças e de dificuldades diagnósticas, necessitando associar investigação clínica, radiológica e citomorfológica.

As amostras são obtidas por broncoscopia pelo método da lavagem broncoalveolar (LBA). O LBA é um método reconhecido para pesquisa de células neoplásicas, mas adquiriu relevância nas DIPs, principalmente quando associado aos dados clínicos e radiológicos. Entretanto, casos inconclusivos ou falso-positivos leva a implementação do LBA como método complementar (Efared *et al.*, 2017), portanto, o objetivo deste trabalho

é avaliar a técnica de lavado broncoalveolar na detecção de processos neoplásicos e em DIPs em casos duvidosos aos exames de imagem.

METODOLOGIA

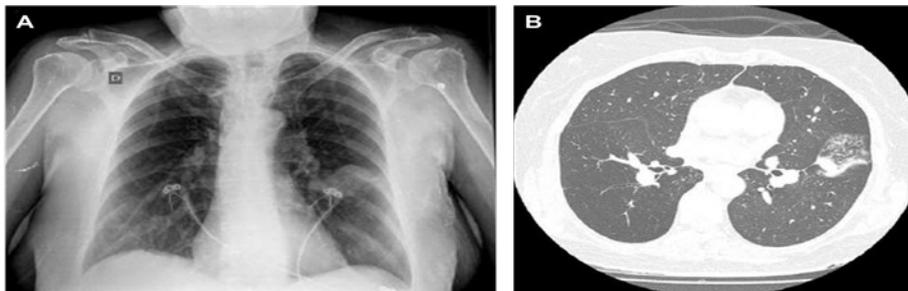
O presente estudo possui aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa localizado no Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 74428123.2.3001.8807; n.º do parecer: 6.753.398), obedecendo integralmente aos princípios éticos estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Broncoscopia com lavagem broncoalveolar proveniente de dois casos atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE).

As amostras foram processadas de forma padrão mediante uma citocentrífuga. Os resultados da imunohistoquímica foram obtidos no setor de patologia do HC e os exames de imagem e os dados clínicos foram obtidos por prontuários dos pacientes.

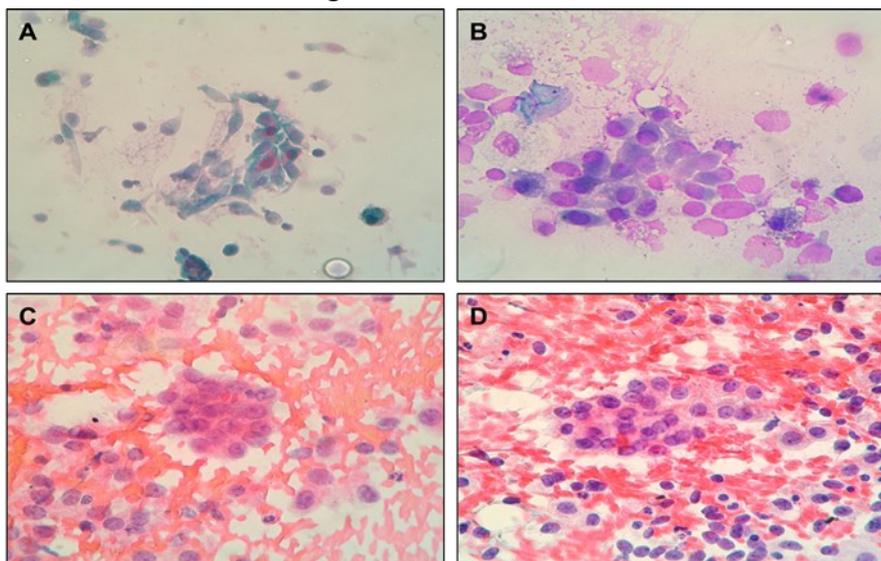
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Paciente do sexo feminino, 65 anos, apresenta tosse com expectoração amarelada, dispneia, mialgia, febre e vômito. Ex-tabagista, exposta à fumaça de fogão a lenha e bronquiectasia relacionada a tuberculose. Exames de imagem revelam infiltrado reticular difuso, e opacidades no pulmão. A broncoscopia mostra bronquite crônica, com LBA turvo e positividade para *Staphylococcus aureus*. A citologia apresenta macrófagos e células sugestivas de malignidade. O histopatológico indica lesão maligna pouco diferenciada, com imunohistoquímica positiva para TTF1 e negativa para Sinaptofisina e p40. Paciente do sexo feminino, 74 anos, apresenta dispneia e função pulmonar comprometida (35%), com uma massa pulmonar. Possui antecedentes de tuberculose, hipertensão, diabetes e tireoidopatia. O raio-x do tórax revela uma opacidade nodular no hemitórax esquerdo. A tomografia computadorizada (TC) mostra uma massa expansiva de 5×4×4 cm no lóbulo inferior esquerdo, sem linfonomegalia (Figura 1). A broncoscopia apresentou resultados normais. O LBA mostrou aspecto translúcido, moderada celularidade, ausência de hemácias e presença de filamentos mucosos, com macrófagos típicos, espumosos e binucleados. Foram observadas células escamosas típicas e células colunares ciliadas com leve atipia, organizadas em pequenos agrupamentos. A análise celular revelou 80% de macrófagos, 14% de linfócitos, 6% de neutrófilos e ausência de eosinófilos. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) revelou hemorragia e células atípicas que sugerem adenocarcinoma. O diagnóstico final é adenocarcinoma de pulmão, estadiamento IIIB (T3N2M0).

O LBA é uma ferramenta eficaz na triagem de lesões neoplásicas e não neoplásicas, diferenciando condições complicadas em exames de imagem. Com sensibilidade de 47,61% e especificidade de 75% para adenocarcinoma, sua utilidade é clara, embora menor para tumores periféricos (29% e 34%). O LBA ajuda a confirmar atipias e reduz a necessidade de procedimentos invasivos, apresentando correlação cito-histológica de 90,91% (Bezel *et al.*, 2016; Tomar *et al.*, 2016). Ainda são necessários esforços para aprimorar sua padronização na clínica, especialmente em DIPs.

Figura 1: Caso Clínico 2.

Legenda: (A) Raio-x de tórax posteroanterior. Nota-se opacidade nodular em terço médio do hemitórax esquerdo. (B) TC de tórax. Evidenciando atenuação do parênquima pulmonar, com presença de massa no lóbulo inferior esquerdo.

Figura 2: Caso Clínico 2

Legenda: (A) LBA. Agrupamento de células colunares atípicas, compatível com adenocarcinoma (Papanicolaou/400X). (B) LBA. Agrupamento de células colunares atípicas, raros núcleos em hiper cromasia e pleomorfismo nuclear e celular (Panóptico/ 400X). (C e D) PA-AF. Raras células atípicas isoladas e agrupadas, indicativo de adenocarcinoma (Papanicolaou/400X).

CONCLUSÕES

A análise do LBA é uma excelente ferramenta de triagem para doenças neoplásicas e doenças intersticiais pulmonares (DIPs). Ela permite que citologistas caracterizem lesões celulares, auxiliando no diagnóstico e potencialmente evitando procedimentos invasivos. Sua importância na investigação clínica é significativa, especialmente em casos com imagens radiológicas inconclusivas. No entanto, o LBA ainda requer aprimoramento, padronização e maior disseminação na prática clínica.

FINANCIAMENTO: Não se aplica.

AGRADECIMENTOS: À CAPES, ao CNPQ e ao HC-UFPE/EBSERH.

REFERÊNCIAS

- BEZEL, P. *et al.* Diagnostic Value of Bronchoalveolar Lavage for Diagnosis of Suspected Peripheral Lung Cancer. **Clinical Lung Cancer**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. e151–e156, 2016.
- EFARED, B. *et al.* The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. **Journal of Negative Results in BioMedicine**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 4, 2017.
- SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s. l.], v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.
- TOMAR, V. *et al.* Comparative study of bronchoalveolar lavage, bronchial brushing, and FNAC in diagnosing malignant neoplasms of lungs. **Journal of Cytology**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 210, 2016.



Análise do Potencial Antimarrário *in vitro* de Ligninas Alcalinas Obtidas a Partir das Plantas *Protium puncculatum*, *Buchenavia viridiflora* e *Scleronema micranthum*

Analysis of the *in vitro* Antimalarial Potential of Alkaline Lignins obtained from the plants *Protium puncculatum*, *Buchenavia viridiflora* and *Scleronema micranthum*

Carolina Ávila dos Anjos Santos¹, Josué Filipe de Oliveira Moraes Miranda¹, Karla Crystina Costa dos Santos¹, Lisandra da Silva Lima¹, Diego Santa Clara Marques¹, Maria do Carmo Alves de Lima¹, Iranildo José da Cruz Filho¹.

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil.

carolinaavilaanjos@gmail.com

Palavras-chave

Citotoxicidade
Lignina alcalina
Malária

Keywords

Cytotoxicity
Alkaline lignin
Malaria

Resumo:

As ligninas são moléculas aromáticas que apresentam uma gama de aplicações biológicas, nesse contexto foi realizada a análise do potencial antimarrário *in vitro* de ligninas alcalinas das espécies *Protium puncculatum*, *Buchenavia viridiflora* e *Scleronema micranthum*. Foram verificados parâmetros como a citotoxicidade em células (eritrócitos e hepatócitos) e atividade anti-*Plasmodium falciparum*, utilizando para tanto as cepas 3D7 e Dd2. Os resultados obtidos demonstraram que as ligninas possuem baixa atividade citotóxica e a espécie *Buchenavia viridiflora* apresentou valores de IC50 variando entre $2440 \pm 0,8$ e $9760 \pm 0,1$ ng/mL frente ao *P. falciparum*.

Abstract:

Lignins are aromatic molecules that have a range of biological applications. In this context, the *in vitro* antimalarial potential of alkaline lignins from the species *Protium puncculatum*, *Buchenavia viridiflora* and *Scleronema micranthum* was analyzed. Parameters such as cytotoxicity in cells (erythrocytes and hepatocytes) and anti-*Plasmodium falciparum* activity were verified, using strains 3D7 and Dd2. The results obtained demonstrated that lignins have low cytotoxic activity and the species *Buchenavia viridiflora* presented IC50 values ranging from 2440 ± 0.8 to 9760 ± 0.1 ng/mL against *P. falciparum*.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

A malária, com cerca de 247 milhões de casos em 2021, é uma doença tropical causada por parasitos do gênero *Plasmodium*, transmitidos por picadas de mosquitos *Anopheles* fêmeas. O ciclo do parasito começa no fígado e, em seguida, ocorre a multiplicação nos eritrócitos (World Health Organization, 2023). Em 2021, a doença causou aproximadamente 619.000 mortes, sendo a maioria dos casos no Brasil concentrados na região amazônica (Ferreira et al., 2022).

O tratamento atual envolve terapias com artemisina (ACTs), os principais antimarrários para o *P. falciparum*, que provoca a maioria dos casos graves (Daily et al., 2022). No entanto, o parasito mostrou resistência a esses medicamentos, reforçando a necessidade de novas moléculas antimarrárias (Plowe, 2022).

Dessa forma, as ligninas alcalinas são macromoléculas aromáticas que possuem diversas propriedades biológicas, incluindo atividade antioxidante (Li *et al.*, 2022), antitumoral, antimicrobiana e antiparasitária; tais aplicações estão diretamente relacionadas à estrutura fenólica (Araújo *et al.*, 2022). Sendo assim, este estudo tem como objetivo verificar a citotoxicidade em eritrócitos e em hepatócitos além de avaliar o potencial antimalárico *in vitro* de ligninas alcalinas frente ao parasito *Plasmodium falciparum*.

METODOLOGIA

Os galhos e folhas das espécies *Buchenavia viridiflora*, *Protium puncticulatum* e *Scleronema micranthum*, fornecidos pela Mil Madeiras Preciosas Ltda em Itacoatiara (AM) e registradas no SisGen, foram secos a 60 °C por 48 h, moídos e tamisados até atingir 80 mesh, e armazenados a 30 °C.

As ligninas foram extraídas conforme a metodologia de Cruz-Filho *et al.* (2019). O material moído (200 g) foi submetido à extração em Soxhlet com tolueno/etanol (32:68, v/v) por 8 h. Após secagem a $105 \pm 2^\circ\text{C}$ por 72 h, foi realizado um pré- tratamento com H₃PO₄ a 1% em autoclave a 121°C por 1 h. Em seguida, realizou-se a deslignificação alcalina com NaOH 1% nas mesmas condições do pré-tratamento ácido. Ao final do processo o sólido foi separado do licor negro por filtração simples e o licor foi acidificado com H₂SO₄ para precipitar a lignina, a qual foi filtrada, lavada e seca a $70 \pm 2^\circ\text{C}$ por 24 h. o rendimento de obtenção foi determinado por gravimetria. Por fim, essas foram caracterizadas pelo método de fenólicos totais.

As atividades biológicas realizadas foram os ensaios de atividade hemolítica e anti-*Plasmodium falciparum*. O potencial hemolítico das ligninas foi avaliado segundo a metodologia de Araujo *et al.*, (2022). Inicialmente, as ligninas foram dissolvidas em DMSO 1% e diluídas em RPMI, incubando-se em eritrócitos saudáveis. Uma suspensão de RBCs a 3% foi cultivada por 72 h em condições padrão, com diluições em série dos compostos variando de 50 a 0,02 µg/mL. Controles negativos e positivos foram estabelecidos com soluções específicas. Após a centrifugação, a liberação de hemoglobina foi quantificada espectrofotometricamente a 450 nm. Além da atividade hemolítica foi realizada um ensaio de citotoxicidade pelo método de MTT em células de HEPG2 (um hepatoma que mimetiza os hepatócitos) essas células foram tratadas com lignina em concentrações que variaram de 6.25–100 µg/mL.

Os experimentos anti-*Plasmodium falciparum* utilizaram as cepas *P. falciparum* 3D7 (sensível à cloroquina) e Dd2 (resistente) conforme metodologias de Sena Pereira *et al.*, (2018) e Araujo *et al.*, (2022), com modificações. Os parasitas foram cultivados a 5% de hematócrito, 37 °C e 5% de CO₂, substituindo o soro humano por 0,5% de AlbuMAXII. As culturas foram sincronizadas com D-sorbitol a cada 48 h. as ligninas foram testadas em diluições de 10 a 0,014 µM por 72 h, avaliando-se o crescimento do parasito por citometria de fluxo. A concentração que inibe o crescimento do parasito em 50% (IC₅₀) foi calculada usando o software GraphPad Prism.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os rendimentos de ligninas obtidos a partir dos galhos e folhas de *Scleronema micranthum*, os valores foram $67,9 \pm 1,1\%$ e $60,2 \pm 0,3\%$. Para *Protium puncticulatum* foram de $73,4 \pm 0,1\%$ e $63,1 \pm 1,2\%$. Por fim, para *Buchenavia viridiflora*, os rendimentos foram $67,9 \pm 1,1\%$ e $60,2 \pm 0,3\%$, respectivamente. Os resultados da quantificação dos grupos fenólicos presentes nas estruturas químicas das ligninas dos ramos e folhas de *Scleronema micranthum* ($237,936 \pm 2,533$; $166,519 \pm 2,171$),

Protium puncticulatum ($140,411 \pm 0,929$; $276,624 \pm 0,879$) e *Buchenavia viridiflora* ($237,936 \pm 2,533$ e $166,519 \pm 2,171$) foram expressos em miligramas de equivalentes de ácido gálico por grama de lignina (EAG/g).

Para uso como antimaláricos, biomoléculas devem ter baixa toxicidade em eritrócitos e células hepáticas. As ligninas avaliadas mostraram hemólise abaixo de 10% e baixa toxicidade em células HEPG2 ($>100 \mu\text{g/mL}$), sugerindo seu potencial promissor como antimaláricos.

No que se refere ao ensaio de atividade antimalárica *in vitro*, foi encontrado para os ramos e as folhas das plantas *Protium puncticulatum* e *Scleronema micranthum* na cepa sensível à cloroquina (3D7) valores de inibição inferiores a 20%, ambas não obtiveram efeito inibitório na cepa Dd2 resistente à cloroquina. Em adição, foi descoberto um resultado de IC50 para a *Buchenavia viridiflora* de $2511,44 \pm 0,1 \text{ ng/mL}$ para os ramos e de $4892,38 \pm 0,7 \text{ ng/mL}$ para as folhas em relação a cepa de *P. falciparum* 3D7. No que diz respeito a cepa resistente Dd2, os resultados foram para ramos e folhas, respectivamente: $2440 \pm 0,8 \text{ ng/mL}$ e $9760 \pm 0,1 \text{ ng/mL}$.

O mecanismo de ação das ligninas contra as cepas de *Plasmodium falciparum* ainda não foi relatado na literatura, mas os resultados indicam que essa macromolécula pode possuir atividade citotóxica contra os parasitos.

CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo apresentaram que as ligninas dos ramos e folhas de *Protium puncticulatum*, *Buchenavia viridiflora* e *Scleronema micranthum* possuem baixa citotoxicidade contra células de mamíferos e baixa atividade hemolítica.

Além disso em relação a atividade antimalárica, a espécie *Buchenavia viridiflora* apresentou resultados positivos. Dessa forma as ligninas se encontram como promissores produtos biológicos que podem, após maiores estudos, ser aplicada nas áreas de ciências da saúde.

FINANCIAMENTO: Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE).

AGRADECIMENTOS: Ao laboratório de Química e Inovação Terapêutica (LQIT- UFPE), a FACEPE e a Universidade Federal de Pernambuco.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, D. M. F. et al. Biological activities and physicochemical characterization of alkaline lignins obtained from branches and leaves of *Buchenavia viridiflora* with potential pharmaceutical and biomedical applications. **International journal of biological macromolecules**, v. 219, p. 224–245, 1 out. 2022.

CRUZ FILHO, I. J. et al. In vitro evaluation of alkaline lignins as antiparasitic agents and their use as an excipient in the release of benznidazole. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 231, p. 123339–123339, 20 jan. 2023.

CRUZ FILHO, I. J. et al. Lignins isolated from Prickly pear cladodes of the species *Opuntia ficus-indica* (Linnaeus) Miller and *Opuntia cochenillifera* (Linnaeus) Miller induces mice splenocytes activation, proliferation and cytokines production. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 123, p. 1331–1339, fev. 2019.

SILVA, P. R. et al. Lignin from *Morinda citrifolia* leaves: Physical and chemical characterization, in vitro evaluation of antioxidant, cytotoxic, antiparasitic and ultrastructural activities. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 193, p. 1799–1812, 1 dez. 2021.

DAILY, Johanna P.; MINUTI, Aurelia; KHAN, Nazia. Diagnosis, treatment, and prevention of malaria in the US: a review. **Jama**, v. 328, n. 5, p. 460-471, 2022.

FERREIRA, Marcelo U. et al. Evidence-based malaria control and elimination in the Amazon: input from the International Center of excellence in malaria research network in Peru and Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 107, n. 4 Suppl, p. 160, 2022.

LI, Xinru; LIU, Ying; REN, Xuehong. Transparent and ultra-tough PVA/alkaline lignin films with UV shielding and antibacterial functions. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 216, p. 86-94, 2022.

PLOWE, Christopher V. Malaria chemoprevention and drug resistance: a review of the literature and policy implications. **Malaria Journal**, v. 21, n. 1, p. 104, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **WHO guidelines for malaria**. 2023.



Análise Antimicobacteriana e Citotóxica *in vitro* de Análogos à Esfingosina-1-Fosfato frente ao *Mycobacterium Tuberculosis*

In vitro Antimycobacterial and Cytotoxic Analysis of Sphingosine-1-Phosphate Analogs against *Mycobacterium Tuberculosis*

Anna Cecília Xavier da Silva^{1,2}, Giovanna Gabriela Pedroza Rodrigues^{2,3}, Danielle Martiniano da Silva Rodrigues^{2,3}, Renata Inglez de Souza Tejo², Esther Del Olmo⁴, Samara Alves da Rocha Nascimento Alcantara^{1,2}, LÍlian Maria Lapa Montenegro Pimentel² e Luanna de Ângelis Correia de Sousa^{2,3}

1. Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Aracaju, SE. 2. Instituto Aggeu Magalhães, Fiocruz, PE. 3. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). 4. Universidade de Salamanca, Espanha.

annaceci.xavier@gmail.com

Palavras-chave

Novas drogas
Tratamento de tuberculose

Keywords

New drugs
Tuberculosis treatment

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

Resumo:

O presente estudo avalia a atividade antimicobacteriana e citotóxica *in vitro* de dois compostos, análogos à esfingosina-1-fosfato, frente aos valores de Concentração Inibitória Mínima, Determinação de Citotoxicidade e Índice de Seletividade contra a cepa H37Ra de tuberculose, na condição de potencial alternativa para otimizar o tratamento da doença.

Abstract:

The present study evaluates the *in vitro* antimycobacterial and cytotoxic activity of two compounds, analogous to sphingosine-1-phosphate, in relation to the values of Minimum Inhibitory Concentration, Cytotoxicity Determination and Selectivity Index against the H37Ra strain of tuberculosis, as a potential alternative to optimize the treatment of the disease.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa negligenciada que continua sendo um problema de saúde pública global, sobretudo no Brasil, um dos países com maior carga da doença (OMS, 2021). Embora existam programas governamentais dedicados à erradicação da tuberculose, a busca por inovações e estratégias aprimoradas no tratamento da patologia ainda é necessária.

Nesse contexto, a pesquisa científica atual está explorando diversas abordagens, voltadas para o desenvolvimento de novos compostos que possam auxiliar na erradicação global da doença.

A tuberculose é provocada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), um bacilo intracelular facultativo, que afeta tipicamente os pulmões, com ciclo de reprodução e infecção em macrófagos do hospedeiro. Atualmente, são utilizados 4 medicamentos no tratamento da tuberculose: rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, por um período de 6 meses (BRASIL, 2021).

No entanto, apesar de dispor de tratamento eficaz, a crescente ineficiência dos fármacos está relacionada com o desgastante esquema terapêutico, que apresenta alta toxicidade, devido às interações entre os compostos e, baixa aceitação por parte dos pacientes, causando assim, o aumento de cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* e a necessidade do desenvolvimento de novas drogas capazes de otimizar o tratamento.

A esfingosina-1-fosfato é um importante esfingolípido, que apresenta grande relevância no controle da infecção micobacteriana em macrófagos (NADELLA, et. al., 2020). Diante disso, os derivados da esfingosina-1-fosfato são lipídios sinalizadores capazes de regular funções celulares importantes e promover respostas imunes mais eficazes, função promissora perante à forma de infecção do *Mycobacterium tuberculosis*.

Desta forma, o presente estudo buscou analisar o potencial antimicobacteriano e citotóxico *in vitro* de compostos inéditos, análogos à esfingosina-1-fosfato, frente à cepa de tuberculose.

METODOLOGIA

Síntese, comprovação estrutural e caracterização dos compostos: Os análogos à esfingosina-1-fosfato foram sintetizados e caracterizados na Universidade de Salamanca, na Espanha e enviados ao Laboratório de Imunoepidemiologia, na Fiocruz Pernambuco, para análise biológica *in vitro*.

Microorganismo: A cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra (ATCC 25177) será utilizada como cepa de referência da American Type Culture Collection, classificada como cepa sensível a todas às drogas utilizadas no tratamento da tuberculose com perfil avirulenta.

Determinação da Citotoxicidade (CC50): Foi utilizada a linhagem celular ATCC J774A.1, ajustada na concentração de 1.10^5 célula/poço em placa de 96 poços, para a realização do ensaio de MTT (MOSMANN, 1983).

Determinação da Concentração Inibitória Mínima (MIC): A determinação da atividade dos compostos foi realizada pelo método colorimétrico de microdiluição em placas de 96 poços (PALOMINO, et. al., 2002).

Índice de Seletividade (IS): O IS pode ser obtido, dividindo-se a CC_{50} pelo MIC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Concentração Inibitória Mínima (MIC) consiste na menor quantidade de um composto necessária para inibir completamente o crescimento de um microrganismo, sendo valores abaixo de $8\mu\text{g/ml}$, já considerados promissores (ANDREWS, 2001).

Nessa conjuntura, foram realizados ensaios para avaliar o MIC dos análogos inéditos à esfingosina-1-fosfato, aqui nomeados de AFJ, frente à cepa H37Ra de tuberculose. Os resultados de inibição micobacteriana dos compostos variaram de $128\mu\text{g/ml}$ a $8\mu\text{g/ml}$, onde os AFJ 18 e AFJ 21 se destacaram por alcançarem MIC de $8\mu\text{g/ml}$.

Dando continuidade à avaliação *in vitro* dos compostos, os AFJ's com menor MIC (AFJ 18 e AFJ 21) foram selecionados para o ensaio de avaliação citotóxica em linhagem celular de macrófagos de murinos. A viabilidade celular dos AFJ's variou de 1,97% a 99,99% de células vivas dependendo da concentração.

Ambos os compostos se destacaram por alcançarem viabilidade celular de 80% a partir de $2\mu\text{g/ml}$. A citotoxicidade (CC50) é um parâmetro utilizado para avaliar a capacidade tóxica de um composto a nível celular, ou seja, a dose capaz de manter a maior quantidade de células vivas (ISO, 2009).

Nesse contexto, o índice de seletividade (IS) também deve ser analisado quando falamos da atividade farmacológica de um composto, uma vez que é capaz de medir o quanto um composto é ativo contra o patógeno sem causar danos à viabilidade das células hospedeiras.

Portanto, quanto maior a razão entre a CC50 e o MIC, mais seletiva é a droga perante o bacilo e, conseqüentemente, menor será o efeito tóxico sobre as células (RIBEIRO, et. al., 2014). Dessa forma, realizamos o IS dos AFJ 18 e AFJ 21, onde verificamos resultado de 0,250 para ambos.

Um composto com $IS > 10$ é considerado mais seletivo contra um bacilo (UC-CACHÓN et al., 2014). No entanto, apesar dos IS dos AFJ's serem menores que 10, foi possível observar, a partir dos ensaios realizados, que os compostos apresentaram atividade contra a H37Ra, assim como viabilidade celular de até 99,99% dependendo da concentração.

Dessa forma, mudanças na formulação química dos compostos ainda podem ser realizadas a fim de potencializar a atividade seletiva.

Tabela 1. Resultados da análise antimicobacteriana dos compostos.

Compostos	MIC H37Ra µg/mL	CC50 J774A.1 µg/mL	IS
AFJ 18	8	2	0,250
AFJ 21	8	2	0,250

Fonte: Autores, 2024.

Legenda - MIC: Concentração inibitória Mínima; CC50: Citotoxicidade; IS: Índice de Seletividade.

CONCLUSÕES

Logo, a partir dos resultados encontrados nesta pesquisa, podemos inferir que, apesar dos resultados dos índices de seletividade dos compostos inéditos, análogos à esfingosina-1-fosfato, estarem abaixo do esperado, os AFJ's se mostraram promissores, pois, apresentaram atividade contra a cepa de tuberculose e mantiveram a viabilidade celular acima de 50%.

Os ensaios de avaliação de novos compostos são um desafio, devido ao ineditismo da análise, no entanto, resultados promissores como os expressos neste estudo são justificativas para a continuidade da pesquisa. Desta forma, modificações na estrutura química destes compostos podem ser realizadas a fim de potencializar a atividade dos AFJ's, para que assim, possamos dar continuidade aos testes biológicos destes compostos contra o *Mycobacterium tuberculosis*.

FINANCIAMENTO: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

AGRADECIMENTOS: Ao Laboratório de Imunoepidemiologia do Instituto Aggeu Magalhães, na Fio-cruz Pernambuco, por fornecer os meios necessários ao meu desenvolvimento enquanto jovem pesquisadora encantada pela ciência. À minha orientadora Lílian Maria Lapa Montenegro Pimentel e às minhas referências científicas Luanna de Ângelis Correia de Sousa e Giovanna Gabriela Pedroza Rodrigues por toda orientação, paciência e brilhantismo durante a construção do presente estudo.

REFERÊNCIAS

- ANDREWS, J. M. Determination of minimum inhibitory concentrations. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Oxford**, v. 48 suppl. S1, p. 5-16, 2001.
- BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose**, mar. 2021.
- INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, “Biological evaluation of medical devices”. **Tests for cytotoxicity: in vitro methods**”, ISO 10993-5, 2009.
- MOSMANN, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. **Journal of Immunological Methods**, 1983.
- NADELLA, V. et al. Sphingosine-1-Phosphate (S-1P) Promotes Differentiation of Naive Macrophages and Enhances Protective Immunity Against Mycobacterium tuberculosis. **Frontiers in Immunology**, jan. 2020.
- OMS. Organização Mundial da Saúde: Relatório Global de Tuberculose 2021. RIBEIRO, T. et al. Learning Delayed Influences of Biological Systems. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**. 2:81; 2014.
- UC-CACHÓN, Andrés Humberto et al. Naphthoquinones isolated from Diospyros anisandra exhibit potent activity against pan-resistant first-line drugs Mycobacterium tuberculosis strains. **Pulmonary pharmacology & therapeutics**, 2014.



Análise Comparativa da Atividade Antimicrobiana das Ligninas Extraídas de *Morinda citrifolia*, *Caesalpinia ferrea*, *Buchenavia viridiflora* e *Caesalpinia pulcherrima*

Comparative Analysis of the Antimicrobial Activity of Lignins Extracted from Morinda citrifolia, Caesalpinia ferrea, Buchenavia viridiflora and Caesalpinia pulcherrima

Josué Filipe de Oliveira Moraes Miranda¹, Karla Crystina Costa dos Santos¹, Carolina Ávila dos Anjos Santos¹, Lisandra da Silva Lima¹, Diego Santa Clara Marques¹, Maria do Carmo Alves de Lima¹ e Iranildo José da Cruz Filho¹

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil.

josue.oliveira.br@gmail.com

Palavras-chave

Atividade antimicrobiana
Ligninas
Macromoléculas aromáticas

Keywords

Antimicrobial activity
Lignins
Aromatic macromolecules

Resumo:

As ligninas são macromoléculas aromáticas que contêm grupos fenólicos em sua estrutura, também são reconhecidas por sua ampla versatilidade de efeitos biológicos, incluindo propriedades antioxidantes, antitumorais, atividade imunomoduladora e antiparasitária, além de sua atividade antimicrobiana. Este estudo teve como objetivo comparar a atividade antimicrobiana *in vitro* das ligninas extraídas de *Morinda citrifolia*, *Caesalpinia ferrea*, *Buchenavia viridiflora* e *Caesalpinia pulcherrima*. As ligninas apresentaram resultados promissores para a atividade antimicrobiana *in vitro* se mostrando uma alternativa para o combate de cepas bacterianas e fúngicas.

Abstract:

Lignins are aromatic macromolecules that contain phenolic groups in their structure. They are also recognized for their wide versatility of biological effects, including antioxidant, antitumor, immunomodulatory and antiparasitic properties, in addition to their antimicrobial activity. This study aimed to compare the *in vitro* antimicrobial activity of lignins extracted from *Morinda citrifolia*, *Caesalpinia ferrea*, *Buchenavia viridiflora* and *Caesalpinia pulcherrima*. The lignins showed promising results for *in vitro* antimicrobial activity, proving to be an alternative for combating bacterial and fungal strains.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

As ligninas são macromoléculas aromáticas que contêm grupos fenólicos em sua estrutura (Solihat *et al.*, 2021). Sua composição química é formada por três unidades fenilpropanoides: guaiacil (G), seringil (S) e *p*-hidroxifenil (H), que são biossintetizadas por polimerização desidrogenativa (Khadem *et al.*, 2024).

Na literatura, as ligninas são reconhecidas por sua ampla versatilidade de efeitos biológicos, incluindo propriedades antioxidantes, antitumorais, atividade imunomoduladora e antiparasitária (Lima *et al.*, 2024), além de sua utilização como excipiente de benzidazol (Cruz Filho *et al.*, 2023) e atividade antimicrobiana (Silva *et al.*, 2023; Araújo *et al.*, 2022; Cruz Filho *et al.*, 2023).

Este estudo teve como objetivo comparar a atividade antimicrobiana *in vitro* das ligninas extraídas de *Morinda citrifolia*, *Caesalpinia ferrea*, *Buchenavia viridiflora* e *Caesalpinia pulcherrima*.

METODOLOGIA

As ligninas desse estudo foram extraídas das seguintes plantas: *Morinda citrifolia*, *Caesalpinia ferrea*, *Buchenavia viridiflora* e *Caesalpinia pulcherrima* seguindo a metodologia descrita por Cruz Filho *et al.* (2019). De forma resumida as folhas foram secas a 105 °C e moídas em moinho de facas a 0,1 mm. Foram submetidas, separadamente, a três etapas de obtenção.

Inicialmente, foi realizado um tratamento ácido com 1% de H₃PO₄ a 121°C por 30 min com relação massa volume de 1:10 m/v, para remoção de polissacarídeos solúveis e hemicelulose (Etapa 1). Em seguida o sólido obtido (celulignina) foi submetido a uma deslignificação alcalina com 1% de NaOH (Etapa 2) nas mesmas condições do tratamento ácido.

Ao final do processo a fração líquida contendo lignina foi filtrada e acidificada com H₂SO₄ para precipitação da lignina (Etapa 3). Essas ligninas foram caracterizadas por diferentes análises físicas e químicas no Laboratório de Química e Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco e publicadas por Melo *et al.*, (2020), Silva *et al.*, (2021), Araujo *et al.*, (2022) e Silva *et al.*, (2023).

A atividade antimicrobiana *in vitro* dessas ligninas foram avaliadas pelo ensaio de diluição em placa de 96 poços com o objetivo de determinar a concentração inibitória mínima (CIM) e as concentrações mínimas bactericida (CMB) e fungicida (CMF) respectivamente. As cepas bacterianas utilizadas foram: *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Já as cepas fúngicas utilizadas foram: *Candida albicans* e *Candida guilliermondii*.

Todos os experimentos foram realizados em triplicata e como controle experimental foram utilizados diferentes antibióticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As ligninas avaliadas nesse estudo apresentaram baixa toxicidade em diferentes frentes a diferentes células de mamíferos (Melo *et al.* 2020; Silva *et al.*, 2021; Araujo *et al.* 2022; Silva *et al.*, 2023). Os resultados da atividade antimicrobiana *in vitro* foram apresentados pelas concentrações mínimas inibitórias (CIM), bactericida (CMB) e fungicida (CMF) para cada uma das ligninas, conforme apresentado na Tabela 1.

Os resultados apresentados na Tabela 1 mostraram que as ligninas apresentaram resultados parecidos, segundo Cruz Filho (2023), apesar do mecanismo de ação das ligninas não ter sido elucidado ainda, sabe-se que os compostos fenólicos da estrutura da lignina e as ligações duplas C-C nas posições α e β são responsáveis por inibir o crescimento de micro-organismo. Já *C. Pulcherrima* apresentou bons resultados em atividade antifúngica, pois, segundo Melo *et al.*, (2020), há a presença de derivados do ácido cinâmico em sua estrutura aumenta a atividade.

CONCLUSÕES

As ligninas apresentaram resultados promissores para a atividade antimicrobiana *in vitro* se mostrando uma alternativa para o combate de cepas bactérias e fúngicas.

Tabela 1. Atividade antimicrobiana in vitro de diferentes ligninas.

Bactérias	Lignina	CIM (µg/mL)	CMB (µg/mL)	Controle	
				CIM (µg/mL)	
<i>E. fecalis</i>	<i>M. citrifolia</i>	>1024	>1024	Amicacina	8,0 (S)
<i>A. baumannii</i>	<i>M. citrifolia</i>	512	>1024	Amp+Sulbac	16,0(I)
<i>P. aeruginosa</i>	<i>M. citrifolia</i>	>1024	>1024	Amicacina	32,0(I)
<i>E. fecalis</i>	<i>B. viridiflora</i>	512	>1024	Amicacina	8,0 (S)
<i>A. baumannii</i>	<i>B. viridiflora</i>	>1024	>1024	Amp+Sulbac	16,0(I)
<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. viridiflora</i>	512	>1024	Amicacina	32,0(I)
<i>E. fecalis</i>	<i>C. ferrea</i>	512	>1024	Amicacina	8,0 (S)
<i>A. baumannii</i>	<i>C. ferrea</i>	>1024	>1024	Amp+Sulbac	16,0(I)
<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. ferrea</i>	512	>1024	Amicacina	32,0(I)
Fungos	Lignina	CIM	CMF	CIM (µg/mL)	
<i>C. albicans</i>	<i>M. citrifolia</i>	>1024	>1024	Micafungina	0,0625 (S)
<i>C. guilhermondii</i>	<i>M. citrifolia</i>	>1024	>1024	Micafungina	0,0156 (S)
<i>C. albicans</i>	<i>B. viridiflora</i>	>1024	>1024	Micafungina	0,0625 (S)
<i>C. guilhermondii</i>	<i>B. viridiflora</i>	>1024	>1024	Micafungina	0,0156 (S)
<i>C. albicans</i>	<i>C. ferrea</i>	512	>1024	Fluconazol	0,5 (S)
<i>C. guilhermondii</i>	<i>C. ferrea</i>	>1024	>1024	Micafungina	0,01 (S)
<i>C. albicans</i>	<i>C. pulcherrima</i>	31,25	NA	Anfotericina B	0,5
<i>C. guilhermondii</i>	<i>C. pulcherrima</i>	31,25	NA	Anfotericina B	1,0

R-Resistente; S-sensível; I-resistência intermediária; Amp+Sulbac-Ampicilina+Sulbactam; NA-não avaliado.

FINANCIAMENTO: Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE).

AGRADECIMENTOS: A FACEPE e a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, Denise Maria Figueiredo et al. Biological activities and physicochemical characterization of alkaline lignins obtained from branches and leaves of *Buchenavia viridiflora* with potential pharmaceutical and biomedical applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 219, p. 224-245, 2022.
- CRUZ FILHO, Iranildo J. et al. Alkaline lignins from *Morinda citrifolia* leaves are potential immunomodulatory, antitumor, and antimicrobial agents. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 95, n. suppl 2, p. e20221026, 2023.
- CRUZ FILHO, Iranildo José et al. In vitro evaluation of alkaline lignins as antiparasitic agents and their use as an excipient in the release of benzimidazole. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 231, p. 123339, 2023.
- CRUZ FILHO, Iranildo José et al. Lignins isolated from Prickly pear cladodes of the species *Opuntia ficus-indica* (Linnaeus) Miller and *Opuntia cochenillifera* (Linnaeus) Miller induces mice splenocytes activation, proliferation and cytokines production. **International journal of biological macromolecules**, v. 123, p. 1331-1339, 2019.
- KHADEM, Elham et al. Lignin derivatives-based hydrogels for biomedical applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 129877, 2024.

LIMA, Lisandra da Silva et al. Biological potential of alkaline lignins: A brief review. Scientific **Electronic Archives**, v. 17, n. 4, 2024.

MELO, Cristiane Moutinho Lagos et al. Lignin isolated from *Caesalpinia pulcherrima* leaves has antioxidant, antifungal and immunostimulatory activities. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 162, p. 1725-1733, 2020.

SILVA, Beatriz Rayne Moraes Gomes et al. In vitro evaluation of antioxidant, cytotoxic, trypanocidal and antimicrobial activities of lignin obtained from *Caesalpinia ferrea* leaves and its use as an excipient in the release of oxacillin and fluconazole. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 250, p. 126225, 2023.

SILVA, Paula Roberta et al. Lignin from *Morinda citrifolia* leaves: Physical and chemical characterization, in vitro evaluation of antioxidant, cytotoxic, antiparasitic and ultrastructural activities. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 193, p. 1799-1812, 2021.

SOLIHAT, Nissa Nurfaejrin et al. Lignin as an active biomaterial: a review. **Journal Sylva Lestari**, v. 9, n. 1, p. 1-22, 2021.



Avaliação da Atividade Antifúngica de Compostos Tiazólicos em Cepas de *Candida sp.*

Evaluation of the Antifungal Activity of Thiazole Compounds in Candida sp. Strains

Arthur van Lauter Albuquerque Pereira¹, Maria do Carmo Alves de Lima¹, Diego Santa Clara Marques¹, Wyndly Daniel Cardoso Gaião¹ e Iranildo José da Cruz Filho¹

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil.

arthur.vanlauter@ufpe.br

Palavras-chave

Antifúngico
Candida sp.
Tiazol
Tiossemicarbazona

Keywords

Antifungal
Candida sp.
Thiazole
Thiosemicarbazone

Resumo:

As micoses sistêmicas, especialmente as infecções oportunistas causadas pelo gênero *Candida sp.*, são recorrentes em unidades de terapia intensiva. Este projeto avaliou a atividade antifúngica de compostos derivados de tiazóis e tiossemicarbazonas, medindo a concentração inibitória mínima (CIM) e a concentração mínima fungicida (CMF). Soluções de 12 compostos foram preparadas a 200 µg/mL e diluídas entre 100 e 0,39 µg/mL, com o fluconazol como controle. O composto 2 de tiossemicarbazona apresentou a melhor atividade, com CIM de 12,5 a 50 µg/mL, especialmente eficaz contra *C. albicans* UFPEDA-1007 e *C. glabrata* UFPEDA-6393. Os compostos tiazólicos 1 e 2 também inibiram o crescimento de *C. albicans* e *C. guilliermondii*. Esses compostos mostraram-se promissores para o desenvolvimento de tratamentos contra infecções por *Candida sp.*

Abstract:

Systemic mycoses, especially opportunistic infections caused by the genus *Candida sp.*, are recurrent in intensive care units. This project evaluated the antifungal activity of thiazole and thiosemicarbazone compounds by measuring the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum fungicidal concentration (MFC). Solutions of 12 compounds were prepared at 200 µg/mL and diluted between 100 and 0.39 µg/mL, with fluconazole as a control. Thiosemicarbazone compound 2 showed the best activity, with MIC of 12.5 to 50 µg/mL, especially effective against *C. albicans* UFPEDA-1007 and *C. glabrata* UFPEDA-6393. Thiazole compounds 1 and 2 also inhibited the growth of *C. albicans* and *C. guilliermondii*. These compounds have shown promise for the development of treatments against *Candida sp.* infections.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

As micoses sistêmicas são um problema de saúde negligenciado, apesar de sua alta recorrência em unidades de terapia intensiva no Brasil. A candidíase é a micose sistêmica mais frequente, com uma taxa de incidência de 2,49 casos por 1.000 admissões hospitalares, segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2024). Essa infecção afeta principalmente pacientes imunodeprimidos, como aqueles que passaram por procedimentos cirúrgicos invasivos ou que têm permanência hospitalar prolongada, aumentando o risco de infecção (OHNISHI et al., 2022).

O gênero *Candida sp.* é o mais comum entre os fungos oportunistas, sendo de grande interesse clínico devido à ineficácia dos protocolos de tratamento e à falta de controle adequado de infecções hospitalares. Es-

pécies como *Candida albicans*, *Candida glabrata* e *Candida guilliermondii* apresentam variações na susceptibilidade a antifúngicos e possuem diferentes perfis de virulência (BRASIL, 2024). A busca por moléculas com ação antifúngica eficaz é essencial para reduzir os riscos de infecções hospitalares, e os tiazóis se destacam como uma opção promissora nesse contexto (AGGARWAL et al., 2024).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antifúngica de compostos derivados de tiazóis e tiossemicarbazonas. Os resultados foram analisados utilizando concentração inibitória mínima e a concentração mínima fungicida de compostos derivados de tiazóis e tiossemicarbazonas, comparando-os a fungicidas comerciais para avaliar seu potencial antifúngico.

METODOLOGIA

Para avaliar a atividade antifúngica, 12 compostos foram testados, fornecidos pelo Laboratório de Química e Inovação Terapêutica (LQIT). As soluções dos compostos foram preparadas a 200 µg/mL com DMSO a 10% como solvente e diluídas entre 100 e 0,39 µg/mL para os testes em leveduras. As amostras de *Candida sp.* (*C. albicans* UFPEDA-1007, *C. guilliermondii* UFPEDA-6390 e *C. glabrata* UFPEDA-6393) foram obtidas da Coleção de Cultura de Micro-organismos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPEDA) e ajustadas para turbidez equivalente a 0,5 na escala de McFarland. A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada por microdiluição em caldo RPMI 1640, utilizando placas de 96 poços, conforme o protocolo M60 do CLSI (2017), com fluconazol como controle positivo. Após 48 h de incubação a 30°C, as placas foram tratadas com resazurina a 0,01%, e a CIM foi identificada como a menor concentração que manteve a cor azul, indicando inibição do crescimento fúngico. Para determinar a concentração mínima fungicida (CMF), as leveduras foram incubadas em ágar Sabouraud a 37°C por 48 h. Foi retirada uma alíquota de 10 µL dos poços com inibição visível, e a CMF foi definida como a menor concentração de composto que reduziu o crescimento fúngico em 99,9%, comparado ao controle sem tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A CIM dos compostos foi comparada ao fluconazol, e a atividade antifúngica variou entre 12,5 e >100 µg/mL. O composto 2, tiossemicarbazona, se destacou com CIM variando de 12,5 a 50 µg/mL, especialmente contra a cepa *C. albicans* UFPEDA-1007, onde o composto apresentou CIM de 12,5 µg/mL. Esse valor é mais baixo que a CIM do fluconazol (16 µg/mL) para a mesma cepa, indicando que o composto 2 tem atividade promissora, especialmente considerando a sensibilidade reduzida dessa cepa ao fluconazol. Além disso, o composto 2 foi o único a demonstrar atividade contra *C. glabrata* UFPEDA-6393, com CIM de 50 µg/mL, enquanto os outros compostos não mostraram eficácia contra esta cepa.

A atividade antifúngica dos tiazóis derivados dos compostos 1 e 2 foi promissora, especialmente na inibição do crescimento de *C. albicans* UFPEDA-1007 e *C. guilliermondii* UFPEDA-6390. O composto 7 se destacou, apresentando as menores CIMs para essas duas cepas, em comparação com os outros compostos tiazóis. Além disso, todos os compostos derivados de 1 e 2 mostraram atividade antifúngica contra *C. guilliermondii* UFPEDA-6390, com CIM variando entre 12,5 e 100 µg/mL.

Tabela 1 – Atividade antifúngica (Concentração inibitória mínima e concentração mínima fungicida - expressos em µg/mL e µM, respectivamente) diante de espécies de *Candida sp.* dos compostos **1 a 12**.

Compostos		<i>C. albicans</i> UFPEDA-1007		<i>C. glabrata</i> UFPEDA-6393		<i>C. guilliermondii</i> UFPEDA-6390	
		CIM	CMF	CIM	CMF	CIM	CMF
1	µg/mL	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
	µM	> 316	> 316	> 316	> 316	> 316	> 316
2	µg/mL	12,5	100	50	50	12,5	> 100
	µM	41	330	165	165	41	> 330
3	µg/mL	50	> 100	> 100	> 100	50	100
	µM	120	> 240	> 240	> 240	120	240
4	µg/mL	> 100	> 100	> 100	> 100	25	50
	µM	> 217	> 217	> 217	> 217	54	108
5	µg/mL	> 100	> 100	> 100	> 100	100	> 100
	µM	> 222	> 222	> 222	> 222	222	> 222
6	µg/mL	25	> 100	> 100	> 100	50	> 100
	µM	51	> 202	> 202	> 202	101	> 202
7	µg/mL	25	> 100	> 100	> 100	12,5	50
	µM	58	> 230	> 230	> 230	29	115
8	µg/mL	> 100	> 100	> 100	> 100	100	> 100
	µM	> 247	> 247	> 247	> 247	247	> 247
9	µg/mL	> 100	> 100	> 100	> 100	25	> 100
	µM	> 222	> 222	> 222	> 222	56	> 222
10	µg/mL	50	> 100	> 100	> 100	25	50
	µM	114	> 228	> 228	> 228	57	114
11	µg/mL	50	> 100	> 100	> 100	50	100
	µM	104	> 207	> 207	> 207	104	207
12	µg/mL	50	> 100	> 100	> 100	25	> 100
	µM	118	> 236	> 236	> 236	59	> 236
Fluconazol	µg/mL	16 (SSD)		8 (S)		4 (S)	
	µM	52		26		13	

Legenda: CIM – Concentração inibitória mínima; CMF – Concentração mínima fungicida; S- Sensível; SSD- Sensibilidade dose-dependente

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos, foi constatado que o composto 2 é o mais promissor por apresentar atividade antifúngica para duas das três espécies destinadas à análise com destaque para a atividade reportada na cepa *C. glabrata* UFPEDA-6393, na qual apenas o composto 2 apresentou resposta favorável.

O composto 7 também apresentou resultados satisfatórios com destaque para o valor reduzido de CIM. Desse modo, os compostos analisados apresentaram-se como promissores agentes antifúngicos para o desenvolvimento futuro de terapias eficazes contra *Candida sp.*

FINANCIAMENTO: Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco, pela concessão da bolsa IBPG-0642-2.06/24.

AGRADECIMENTOS: Agradecemos ao LQIT e aos órgãos de fomento pela realização do presente projeto.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, Ranjana et al. Eco-friendly Regioselective Synthesis, Biological Evaluation of Some New 5-acylfunctionalized 2-(1H-pyrazol-1-yl) thiazoles as Potential Antimicrobial and Anthelmintic Agents. **Chemistryopen**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-16, 8 ago. 2024. Wiley.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Candidíase sistêmica**: situação epidemiológica. situação epidemiológica. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/candidiase-sistematica/situacao-epidemiologica>. Acesso em: 20 set. 2024.

OHNISHI, Yumi de Oliveira et al. Doenças fúngicas sistêmicas em pacientes internados em um hospital público de referência em Belém, estado do Pará, Amazônia brasileira. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-10, jul. 2022. Instituto Evandro Chagas.



Rinosporidiose Ocular: Revisão Sistemática e Análise Comparativa de Casos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

Ocular Rhinosporidiosis: Systematic Review and Comparative Analysis of Cases from the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco

Hannah Vicentini Vitoriano Silva¹, Reginaldo Gonçalves de Lima-Neto¹, Fernanda Lima Didjurgeit¹, Nathália de Lacerda Interaminense Ribeiro¹, Will Ericsson Marinho¹, Marcos Leon Camilo Valdivino¹, Bruno Pereira Barros¹ e Daniela Mayumi Takano¹

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil.

hanna.vicentini@ufpe.br

Palavras-chave

Histopatológico
Rhinosporidium seeberi
Rinosporidiose ocular

Keywords

Histopathological
Rhinosporidium seeberi
Ocular rhinosporidiosis

Resumo:

A rinosporidiose ocular é uma forma rara da infecção pelo *Rhinosporidium seeberi*, que acomete mais comumente a região nasal. Este estudo teve como objetivo revisar sistematicamente a literatura e comparar dados clínico-epidemiológicos de quatro casos oculares atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) entre 2019 e 2024. Foram incluídos 21 estudos, evidenciando maior prevalência em homens jovens e acometimento mais frequente da conjuntiva, em consonância com os casos locais. O diagnóstico foi confirmado por biópsia em todos os casos, com tratamento cirúrgico padrão. Observou-se uma maior incidência de acometimento ocular no HC-UFPE, em concordância com outros relatos no Nordeste do Brasil, mas em contraste com a forma nasal, mais prevalente mundialmente, sugerindo a necessidade de mais estudos na região.

Abstract:

Ocular rhinosporidiosis is a rare form of *Rhinosporidium seeberi* infection, which most commonly affects the nasal region. This study aimed to systematically review the literature and compare clinical and epidemiological data from four ocular cases treated at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (HC-UFPE) between 2019 and 2024. Twenty-one studies were included, showing a higher prevalence in young men and more frequent involvement of the conjunctiva, in line with local cases. The diagnosis was confirmed by biopsy in all cases, with standard surgical treatment. A higher incidence of ocular involvement was observed at HC-UFPE, in agreement with other reports in Northeastern Brazil, but in contrast to the nasal form, more prevalent worldwide, suggesting the need for further studies in the region.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

A rinosporidiose é uma infecção crônica causada pelo *Rhinosporidium seeberi*, um micro-organismo da classe *Mesomycetozoa*. Com maior incidência em regiões tropicais e subtropicais, especialmente na Índia e no Sri Lanka, essa infecção afeta principalmente a mucosa nasal, sendo o acometimento ocular raro e envolvendo estruturas como a conjuntiva e o saco lacrimal (GUPTA et al., 2019).

Trata-se de uma doença conhecida há mais de cem anos; no entanto, sua epidemiologia em alguns países ainda é mal caracterizada (ALMEIDA et al., 2019), principalmente considerando-se outras localizações anatômicas.

Este estudo tem como objetivo revisar sistematicamente os casos de rinosporidiose ocular descritos na literatura e comparar com quatro casos atendidos no HC-UFPE, entre 2019 e 2024, com foco nos aspectos clínico-epidemiológicos.

METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PUBMED, SCIELO e LILACS, utilizando os termos “(Rhinosporidiosis OR Rhinosporidium seeberi) AND (eye OR conjuntiva OR ocular)”, com filtros para publicações dos últimos 10 anos em inglês e português. Foram encontrados 52 resultados no PUBMED, 1 no SCIELO e 2 no LILACS. Incluímos relatos de casos e estudos observacionais que confirmaram o diagnóstico por exame histopatológico, e publicações restritas ou focadas em outras localizações anatômicas, complicações e técnicas cirúrgicas foram excluídas. Após aplicar os critérios, 21 estudos foram selecionados.

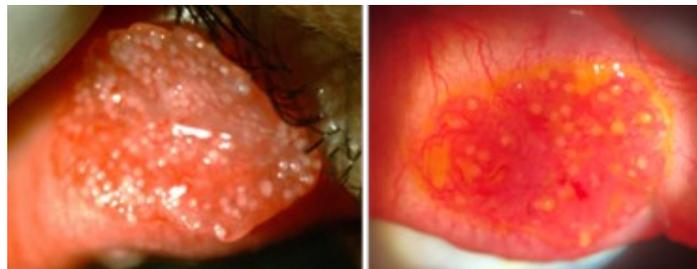
No HC-UFPE, cinco casos de rinosporidiose foram registrados entre 2019 e 2024, sendo 4 de localização ocular e apenas 1 nasal. Comparamos dados como idade, gênero, apresentação e diagnóstico histopatológico entre os casos oculares locais e os da literatura. As análises descritivas incluíram médias e frequências para identificar padrões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os estudos revisados, 45% dos casos de rinosporidiose ocular eram da Índia e 20% do Brasil. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (64%), com idades de 6 a 65 anos, sendo mais comuns em adultos jovens e crianças. A conjuntiva foi o local mais afetado (66%), seguido do saco lacrimal (26%) e da pálpebra (9%).

Nos quatro casos do HC-UFPE, três pacientes eram homens e um era mulher, com idades de 6, 11, 13 e 19 anos (média de 12 anos), compatível com os dados da literatura. Dois casos apresentaram lesões palpebrais e dois, lesões conjuntivais, de polipoide ou papilomatosa, em concordância com os casos encontrados de lesão nessas localizações.

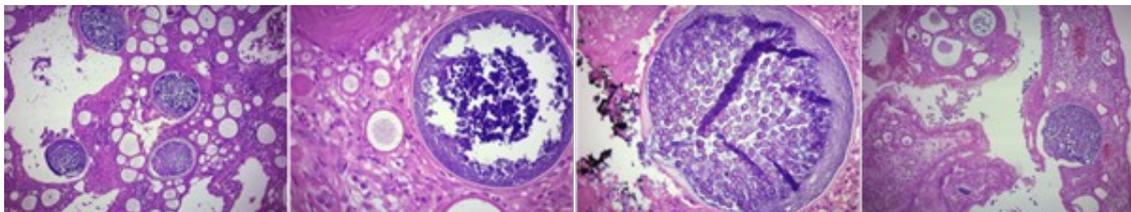
Figura 1: Lesão polipoide em conjuntiva.



Fonte: Imagens do acervo da Unidade de Patologia do HC-UFPE.

O diagnóstico foi confirmado por biópsia, com observação de esporângios de *Rhinosporidium seeberi* em diferentes estágios de maturação, como descrito na literatura.

Figura 2: Histopatológicos dos pacientes do HC-UFPE (2019–2024), PAS. Presença de numerosos esporângios esféricos de parede celular espessa em diferentes estágios evolutivos, apresentando formas maduras com esporos no interior e formas jovens vazias, característicos de *Rhinosporidium seeberi*.



O tratamento cirúrgico foi o mais utilizado, com remoção das lesões, e baixa taxa de recidiva relatada. A raridade da localização ocular foi consistentemente mencionada, reforçando a necessidade de um diagnóstico diferencial cuidadoso para evitar confusões com outras lesões oculares.

A predominância de casos oculares no HC-UFPE, diferentemente da prevalência nasal mundial, sugere uma possível particularidade regional, compatível com estudos no Maranhão, onde 23,3% dos casos envolvem a localização ocular.

Tabela 1: Características clínico-epidemiológicas dos pacientes do HC-UFPE (2019–2024).

PACIENTE	IDADE	GÊNERO	LOCALIZAÇÃO
Paciente 1	13 anos	Feminino	Conjuntiva
Paciente 2	19 anos	Masculino	Fossa nasal
Paciente 3	06 anos	Masculino	Pálpebra
Paciente 4	11 anos	Masculino	Pálpebra
Paciente 5	19 anos	Masculino	Conjuntiva

CONCLUSÕES

A rinosporidiose ocular deve ser considerada no diagnóstico diferencial de lesões oculares, especialmente em regiões endêmicas. Este estudo corrobora com as características clínicas e epidemiológicas relatadas na literatura, sendo fundamental a confirmação histopatológica para o manejo adequado e prevenção de complicações. Apesar da forma nasal ser mais comum, a maior incidência de casos oculares em nosso serviço ressalta a necessidade de mais estudos para compreender a patogênese e fatores de risco no Nordeste do Brasil.

REFERÊNCIAS

ALAM, M. S.; SHRIRAO, N. Clinical spectrum and management outcome of ocular and adnexal rhinosporidiosis. *Journal of Current Ophthalmology*, v. 34, n. 3, p. 341-346, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.4103/joco.joco_33_22. Acesso em: 28 set. 2024.

ALMEIDA, F. A. et al. Evaluation of diagnosed cases of eye rhinosporidiosis in a public hospital of Maranhão, northeast Brazil. *BMC Ophthalmology*, v. 19, n. 1, p. 218, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1223-x>. Acesso em: 28 set. 2024.

BHAGAT, A. et al. Ocular rhinosporidiosis. *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 113, n. 7, p. 497–498, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz260>. Acesso em: 28 set. 2024.

GUPTA, R. K. et al. Rhinosporidiosis in central India: a cross-sectional study from a tertiary care hospital in Chhattisgarh. *Tropical Parasitology*, v. 10, n. 2, p. 120-123, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4103/tp.TP_63_19. Acesso em: 28 set. 2024.

MISHRA, D. K.; BOTHRA, N. Bulbar conjunctival rhinosporidiosis mimicking ocular surface squamous neoplasia. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, v. 65, n. 3, p. 724-725, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_179_21. Acesso em: 28 set. 2024.

PENAGOS, S. et al. Rhinosporidiosis in the Americas: a systematic review of native cases. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 105, n. 1, p. 171-175, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1411>. Acesso em: 28 set. 2024.

VERMA, R.; SINGH, A.; ARORA, P.; VERMA, A. S. Conjunctival rhinosporidiosis: an uncommon and challenging diagnosis. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, v. 61, n. 1, p. 76, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3928/01913913-20230505-01>. Acesso em: 28 set. 2024.



Potencial Esquistossomicida de *Rhizophora mangle* no Tratamento da Esquistossomose Mansoni

Schistosomal Potential of Rhizophora mangle in the Treatment of Schistosomiasis Mansoni

Wilza Wanessa Melo França^{1,2,3}, Sérgio Dourado Magalhães Filho², Maria Tairla Viana Gonçalves^{1,3}, Lucas Andrade Oliveira Cavalcante^{2,3}, Iranildo José da Cruz Filho², Hallysson Douglas Andrade de Araújo³, Jeymesson Raphael Cardoso Vieira^{2,3} e André de Lima Aires^{1,2,3}

1. Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). 2. Programa de Pós-graduação em Morfotecnologia, UFPE. 3. Instituto Keizo Asami (iLIKA- UFPE).
wilza.franca@ufpe.br

Palavras-chave

Agente antiesquistossomótico
Esquistossomose mansônica
Fitoterapia
Potencial tóxico
Praziquantel

Keywords

Anti-schistosomal agent
Schistosomiasis mansoni
Phytotherapy
Toxic potential
Praziquantel

Resumo:

A distribuição geográfica da *Rhizophora mangle* coincide com a localização da distribuição dos casos de esquistossomose no Brasil, indicando o potencial da espécie como fonte de substâncias com atividade esquistossomicida. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a atividade do extrato metanólico de *R. mangle* na motilidade, sobrevivência e viabilidade de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* *in vitro*, apresentando atividade promissora em todos os parâmetros avaliados.

Abstract:

A distribuição geográfica da *Rhizophora mangle* coincide com a localização da distribuição dos casos de esquistossomose no Brasil, indicando o potencial da espécie como fonte de substâncias com atividade esquistossomicida. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a atividade do extrato metanólico de *R. mangle* na motilidade, sobrevivência e viabilidade de vermes adultos de *Schistosoma mansoni* *in vitro*, apresentando atividade promissora em todos os parâmetros avaliados.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária negligenciada, causada por espécies de *Schistosoma*, que afeta 251,4 milhões a cada ano (OMS, 2024). O praziquantel (PZQ) é a única droga utilizada para controle e tratamento das esquistossomoses humana.

Ademais, PZQ é utilizado há mais de 60 anos e tem contribuído para seleção de cepas de *Schistosoma* spp com resistentes e/ou tolerantes (Nogueira et al., 2022). *Rhizophora mangle* é espécie arbórea, dominante nos manguezais brasileiros (Lima et al., 2018), com amplo uso na medicina tradicional e atividade como efeitos embriotóxicos e embriostáticos sobre ovos e larvas de *Aedes aegypti* (Rodrigues Neto et al., 2018) e alterações fisiológicas e moluscicidas em *Biomphalaria glabrata* (hospedeiro intermediário de *S. mansoni*) (Mendes et al., 2018).

O estudo objetivou avaliar a atividade esquistossomicida *in vitro* do extrato metanólico de folhas de *R. mangle* (MELRm) contra casais de vermes adultos de *S. mansoni*.

METODOLOGIA

Folhas frescas de *R. mangle* foram utilizadas para obter um extrato metanólico (MELRm). Sessenta dias após infecção com 120 cercárias de *S. mansoni* (cepa BH), camundongos foram perfundidos com salina estéril para recuperação de casais de vermes adultos (CEUA:0006/2016). Dois casais de vermes foram distribuídos em poço de placas de cultura de 24 poços contendo 2 mL de meio RPMI suplementado e incubados (37°C, 5% de CO₂). O MELRm foi adicionado aos poços em concentrações finais de 25 - 400 µg/mL.

O controle negativo foi formado por casais incubados em RPMI e o positivo com PZQ (10 µM). Um microscópio invertido foi utilizado para avaliar alterações na motilidade e a mortalidade nos intervalos de 24, 48, 72, 96 e 120 h após incubação. A motilidade e a sobrevivência dos vermes foram avaliadas de acordo com os critérios estabelecidos por Araújo et al., (2020). O tratamento foi considerado letal quando não observamos nenhum movimento do parasita por até 2 min.

Após incubação, a viabilidade celular dos casais de vermes foi determinada pelo ensaio de citotoxicidade baseado em 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT). Todos os experimentos foram realizados em quadruplicata e repetidos pelo menos duas vezes. Os resultados foram expressos em média ± DP usando GraphPad Prism (San Diego, CA, EUA, versão 5).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

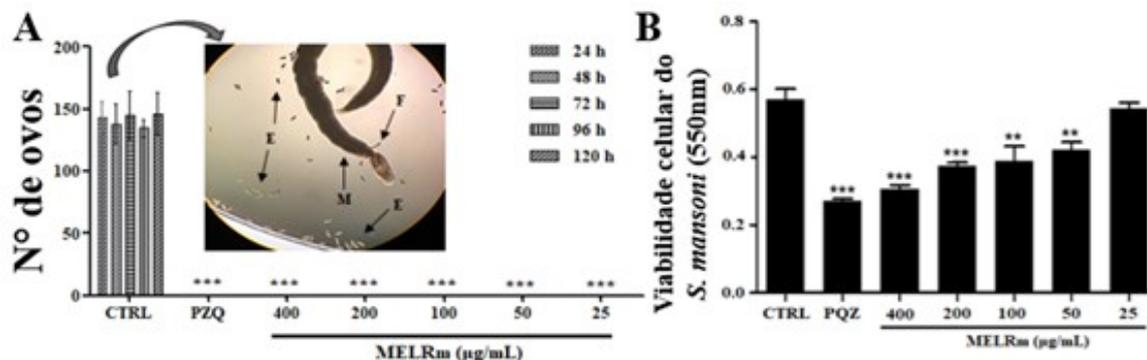
A Tabela 1 mostra os escores de motilidade de *S. mansoni* durante os intervalos de observação após incubação ao MELRm. Os vermes do controle negativo apresentaram motilidade típica de *S. mansoni* (escore 3), segundo Araújo et al., 2020. Após 24 h, PZQ (10 µM) causou 100% de mortalidade (escore 0) com os vermes ainda pareados. MELRm alterou a motilidade e causou a separação dos casais de vermes logo nas primeiras 24h de incubação, com redução de 81,25% na atividade motora na dose de 400 µg/mL após 24 h (escore 1) e mortalidade de 75% em 120 h. Mortalidade de 62,5 e 50% foi registrada após 120 h nas doses de 200 e 100 µg/mL, respectivamente. Nas outras doses, foi observada elevada alteração de motilidade de forma dose-dependente e desacasamento mesmo nas menores doses.

Tabela 1: Escore de motilidade de vermes adultos do controle e dos grupos expostos a PZQ e MELRm.

Grupos	Porcentagem de vermes (%) em escores de motilidade após incubação																			
	24h				48h				72h				96h				120h			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
CTRL				16 ± 0.0 (100%)				16 ± 0.0 (100%)				16 ± 0.0 (100%)				16 ± 0.0 (100%)				16 ± 0.0 (100%)
PZQ 10 µM	16 ± 0.0 (100%)				16 ± 0.0 (100%)				16 ± 0.0 (100%)				16 ± 0.0 (100%)				16 ± 0.0 (100%)			
MELRm µg/mL																				
400	13 ± 1.5 (81.25%)	3 ± 1.0 (18.75%)			16 ± 0.0 (100%)				9 ± 0.5 (56.25%)	7 ± 1.0 (43.75%)			11 ± 2.0 (68.75%)	5 ± 1.0 (31.25%)			12 ± 0.5 (75%)	4 ± 0.0 (25%)		
200		6 ± 1.5 (37.5%)	10 ± 2.0 (62.5%)		4 ± 0.0 (25%)	12 ± 0.0 (75%)			16 ± 0.0 (100%)			9 ± 1.5 (56.25%)	7 ± 1.0 (43.75%)			10 ± 0.0 (62.5%)	6 ± 0.0 (37.5%)			
100		4 ± 2.0 (25%)	12 ± 1.5 (75%)		12 ± 1.0 (75%)	4 ± 0.5 (25%)			16 ± 0.0 (100%)			5 ± 1.0 (43.75%)	11 ± 1.5 (56.25%)			8 ± 0.0 (50%)	8 ± 0.0 (50%)			
50			16 ± 0.0 (100%)		8 ± 0.0 (50%)	8 ± 0.0 (50%)			8 ± 0.0 (50%)	8 ± 0.0 (50%)			14 ± 3.0 (87.5%)	2 ± 0.0 (12.5%)			16 ± 0.0 (100%)			
25			16 ± 0.0 (100%)			16 ± 0.0 (100%)			16 ± 0.0 (100%)			5 ± 1.0 (43.75%)	11 ± 1.0 (56.25%)					16 ± 0.0 (100%)		

O MELRm inibiu a oviposição, uma vez que durante todo o experimento nenhum ovo de *S. mansoni* foi visualizados nas placa de cultura em todas as concentrações (Figura 1A), semelhante ao PZQ. Por outro lado, $140,4 \pm 7,33$ ovos foram encontrados no controle negativo, indicando a manutenção da oviposição.

Figura 1: A- Efeito *in vitro* de MELRm na oviposição de *S. mansoni*. B- Atividade *in vitro* de MELRm na viabilidade celular de *S. mansoni*. * P <0.001 e ** p <0.0001 comparados ao controle.



MELRm reduziu a viabilidade celular de casais de vermes em 46,45% na dose de 400 µg/ml ($p < 0,001$) (Figura 1B). As concentrações de 200 e 400 µg/ml de MELRm apresentaram comportamento semelhante ao PZQ.

Os resultados obtidos neste estudo corroboram com a atividade anti-helmíntica observada por Alemán e colaboradores (2011) de extratos aquosos e metanólicos de *R. mangle* contra larvas de *Haemonchus* spp. e *Trichostrongylus* spp.

O controle da esquistossomose por meio de plantas de manguezal foi relatado por Mendes e colaboradores (2018) ao explorar extratos de *Avicennia schaueriana*, *Laguncularia racemosa* e *R. mangle* para atividade moluscicida sobre *Biomphalaria glabrata*. Os resultados deste estudo complementam a avaliação do potencial de extrato de *R. mangle* no combate a esquistossomose.

CONCLUSÕES

MELRm apresentou promissora atividade contra casais adultos de *S. mansoni* causando mortalidade, alterações na motilidade, desacasalamento de casais e redução na produção de ovos, além de reduzir viabilidade celular dos vermes. Assim, MELRm pode ser candidato terapêutico no controle da esquistossomose mansoni.

Ademais, nossos resultados, incentivam a pesquisa com plantas de mangue, um recurso natural ainda pouco explorado quando se refere a produtos vegetais aplicados na saúde humana e animal.

FINANCIAMENTO: CNPq, CAPES e FACEPE.

AGRADECIMENTOS: Agradecemos à Universidade Federal de Pernambuco e às Pró-Reitorias de Pós-Graduação e de Pesquisa e Inovação.

REFERÊNCIAS

ALEMÁN GAINZA, Yousmel, et al. Actividad larvívica de extractos de *Rhizophora mangle* l. contra es-trongílicos gastrointestinales de ovinos larvívica activity of extracts from *Rhizophora mangle* l. against gas-trointestinal strongylid of sheep. **Revista de Salud Animal**, 2011, 33, 111-115.

ARAÚJO, H. D. A.; SILVA, N. H.; ALBUQUERQUE, M. C. P. A.; AIRES, A. L.; LIMA, V. L. M. Po-tassium usnate, a water-soluble usnic acid salt, shows enhanced activity against *Schistosoma mansoni* in vitro. **Exp Parasitol**, 2020, 208, 107779. doi: 10.1016/j.exppara.2019.107779.

LIMA, K. O. O.; TOGNELLA, et al. Growth models of *Rhizophora mangle* L. seedlings in tropical southwestern Atlantic. **Estuar Coast Shelf Sci**, 2018, 207, 154–163. doi: 10.1016/j.ecss.2018.03.021.

MENDES, R. J. A.; et al. Evaluation of molluscicidal activity of three mangrove species (*Avicennia schaueriana*, *Laguncularia racemosa* and *Rhizophora mangle*) and their effects on the bioactivity of *Biom-phalaria glabrata* Say, 1818. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 2018, 60, 0. doi: 10.1590/s1678-9946201860007.

NOGUEIRA, R. A.; LIRA, M. G. S. et al. Praziquantel: An update on the mechanism of its action against schistosomiasis and new therapeutic perspectives. **Mol Biochem Parasito**, 2022, 252, 111531. doi: 10.1016/j.molbiopara.2022.111531.

OMS. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis> (Accessed on 21 June 2024).

RODRIGUES NETO, A. A.; et al. Evaluation of embryotoxic and embryostatic effects of the aqueous extract of *Rhizophora mangle* and tannic acid on eggs and larvae of *Aedes aegypti*. **An Acad Bras Cienc**, 2018, 90, 2, 1, 2141–2148. doi: 10.1590/0001-3765201720170297.



Potencial Terapêutico de Compostos de Hidantoína e Tiohidantoína Contra *Schistosoma Mansoni* in Vitro

Therapeutic Potential of Hydantoin and Thiohydantoin Compounds Against Schistosoma Mansoni in Vitro

Denilson José Nogueira C. Filho¹, Maria Emanuelle de Oliveira Queirós¹, Júlia Conceição Bezerra dos Santos¹, Fábio André Brayner dos Santos², Luiz Carlos Alves², Diego Santa Clara Marques¹, Iranildo José da Cruz Filho¹ e Maria do Carmo Alves de Lima¹

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). 2. Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz.
denilson.nogueira@ufpe.br

Palavras-chave

Citotoxicidade
Doença parasitária
Esquistossomose

Keywords

Cytotoxicity
Parasitic disease
Schistosomiasis

Resumo:

A esquistossomose é uma doença parasitária causada por vermes do gênero *Schistosoma* spp., sendo o *Schistosoma mansoni* a espécie mais comum nas Américas, principalmente no Brasil. O tratamento atual utiliza o praziquantel (PZQ), que é eficaz, mas há preocupação com a resistência do parasita ao medicamento. Dessa forma, novas pesquisas buscam alternativas, como compostos derivados da hidantoína e tio-hidantoína, que têm mostrado atividades biológicas promissoras. Neste estudo, compostos hidantoinicos e tio-hidantoinicos foram sintetizados e testados quanto à citotoxicidade em células de mamíferos e à eficácia contra vermes adultos de *S. mansoni*. A avaliação in vitro mostrou que os compostos de tio-hidantoína foram mais eficazes, especialmente SC04 e SC05, que apresentaram alta taxa de mortalidade dos parasitas e impediram o acasalamento e oviposição. Além disso, esses compostos foram menos tóxicos para as células do que o praziquantel, destacando seu potencial como alternativa para o tratamento da esquistossomose.

Abstract:

Schistosomiasis is a parasitic disease caused by worms of the genus *Schistosoma* spp., with *Schistosoma mansoni* being the most common species in the Americas, especially in Brazil. Current treatment uses praziquantel (PZQ), which is effective, but there is concern about parasite resistance to the drug. Therefore, new research is seeking alternatives, such as compounds derived from hydantoin and thiohydantoin, which have shown promising biological activities. In this study, hydantoin and thiohydantoin compounds were synthesized and tested for cytotoxicity in mammalian cells and efficacy against adult *S. mansoni* worms. In vitro evaluation showed that thiohydantoin compounds were more effective, especially SC04 and SC05, which presented high parasite mortality rates and prevented mating and oviposition. Furthermore, these compounds were less toxic to cells than praziquantel, highlighting their potential as an alternative for the treatment of schistosomiasis.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma infecção parasitária provocada por vermes do gênero *Schistosoma*. Considerada uma doença tropical negligenciada, a espécie prevalente nas Américas é *Schistosoma mansoni* (Brasil, 2021). No Brasil, a esquistossomose é transmitida em 19 estados, tornando o país o mais afetado das Américas. Cerca de 42,9 milhões de pessoas estão em risco de contrair a doença, com aproximadamente 1,5 milhão já infectadas (Brasil, 2021).

Atualmente, o praziquantel (PZQ) é o único medicamento quimioterápico disponível para o tratamento e controle da esquistossomose, apresentando uma alta taxa de cura e um perfil de segurança confiável (Silva *et al.*, 2023). Contudo, existe uma preocupação significativa na comunidade científica e médica em relação à utilização crônica e exclusiva do praziquantel (PZQ), uma vez que há relatos de cepas de *S. mansoni* desenvolvendo resistência ou baixa sensibilidade ao fármaco (PZQ) (Doenhoff; Pica-Mattoccia, 2006; Pica-Mattoccia *et al.*, 2009). Assim, a pesquisa por novos tratamentos para a esquistossomose tem direcionado a atenção para o núcleo da hidantoína como uma possível opção para a criação de compostos bioativos.

A hidantoína, também conhecida como imidazolidina-2,4-diona, é um heterociclo não aromático de cinco membros, amplamente valorizado na química medicinal devido à sua vasta gama de aplicações clínicas e industriais (Aqeel *et al.*, 2023). Quando um ou mais átomos de oxigênio no anel da hidantoína são substituídos por átomos de enxofre, o composto resultante é chamado de tio-hidantoína (Camargo *et al.*, 2022). Diversos compostos de hidantoína foram sintetizados e demonstraram uma variedade de atividades biológicas, incluindo efeitos antitumorais, propriedades anti-inflamatórias (Lin *et al.*, 2021), atividade antimicrobiana (Su *et al.*, 2017), efeitos tripanocidas contra *Trypanosoma brucei* e *Trypanosoma cruzi* (Pardali *et al.*, 2023), atividade leishmanicida contra *Leishmania amazonensis*, efeitos antimaláricos e efeitos esquistossomicidas. Este trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia esquistossomicida *in vitro* de compostos hidantoínicos e tio-hidantoínicos, além de determinar sua citotoxicidade em células de mamíferos.

METODOLOGIA

A síntese de compostos Hidantoínicos e Tio-Hidantoínicos seguiu três etapas. Inicialmente, hidantoína, cloreto de 4-clorobenzila e hidróxido de potássio foram dissolvidos em etanol e aquecidos a 78 °C por 2 horas. Em seguida, o produto N-alquilado reagiu com o reagente de Lawesson em 1,4-dioxano a 90 °C. Por último, os compostos N-alquilados interagiram com carboxaldeídos na presença de acetato de sódio e ácido acético a 98 °C. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD).

Os ensaios de citotoxicidade celular foram realizados em macrófagos J774, fibroblastos V79, células HepG2 e células Vero, utilizando o método MTT. As células foram cultivadas em placas de 96 poços com 1×10^5 células por poço em meio RPMI 1640, incubadas a 37°C com 5% de CO₂ por 24 h. Após essa incubação, foram tratadas com compostos tiazólicos em concentrações variadas (400–0,1 µM) por 48 h. O MTT foi adicionado e incubado a 37°C por 2 h, após o que a absorbância a 540 nm foi medida com um espectrofotômetro. Os experimentos foram realizados em triplicata.

A atividade esquistossomicida *in vitro* de compostos hidantoínas (SCs) foi avaliada em vermes adultos de *S. mansoni* recuperados de camundongos. Os vermes foram perfundidos e incubados em placas com meio RPMI 1640, aclimatando-se a 37°C com 5% de CO₂. Compostos SCs foram diluídos em 1% de DMSO, testados em concentrações de 200 a 6,25 µM, com praziquantel a 10 µM como controle. A atividade esquistossomicida foi monitorada em intervalos de 3, 6, 12 e 24 h, avaliando motilidade, oviposição e mortalidade. Os resultados foram analisados em quadruplicata, com a viabilidade dos vermes classificada de 3 (ativa) a 0 (inativa).

A análise estatística dos dados foi conduzida usando o software GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, EUA), e os resultados são apresentados como média ± desvio padrão (DP). Diferenças estatísticas foram determinadas em $p < 0,05$ utilizando a análise de variância unidirecional (ANOVA) e o teste de Tukey para comparações múltiplas post-hoc.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os compostos mostraram uma resposta dose-dependente para a atividade citotóxica. Os compostos de código SC01, SC02 e SC03 apresentaram variação de CC_{50} entre $65,01 \pm 1,9$ e $74,11 \pm 5,1$ μM para macrófagos J774, $67,56 \pm 0,8$ e $85,34 \pm 2,5$ μM para células Vero, $71,21 \pm 0,3$ e $81,45 \pm 1,3$ μM para fibroblastos V79, e $88,11 \pm 1,2$ e $70,85 \pm 1,1$ μM para células HepG2. Outros compostos de 4-tioxo-hidantoína de código (SC04, SC05, SC06 e SC07) apresentaram CC_{50} variando de $49,50 \pm 1,3$ a $74,11 \pm 5,1$ μM para macrófagos J774, $71,13 \pm 2,0$ a $85,34 \pm 2,5$ μM para células Vero, $65,43 \pm 0,9$ a $81,45 \pm 1,3$ μM para fibroblastos V79, e $74,56 \pm 0,9$ a $88,11 \pm 1,2$ μM para células HepG2. O controle positivo, praziquantel (PZQ), apresentou um CC_{50} de $89,65 \pm 0,11$ μM para macrófagos J774, $118,43 \pm 0,55$ μM para células Vero, $140,18 \pm 0,23$ μM para fibroblastos e $156,32 \pm 0,23$ μM para células HepG2.

Nos ensaios de atividade esquistossomicida *in vitro* os compostos de hidantoína SC01, SC02 e SC03, que não contêm enxofre em sua estrutura, mostraram taxas de mortalidade de 87,5% ($14 \pm 2,82$), 62,5% ($10 \pm 2,82$) e 75% ($12 \pm 2,82$), respectivamente, contra vermes adultos de *S. mansoni* em 24 h na dosagem de 200 μM . Esses compostos não afetaram a capacidade de acasalamento dos vermes, e ovos foram encontrados nos experimentos. Os compostos tio-hidantoínas apresentaram maior taxa de mortalidade em comparação com as hidantoínas.

SC06 e SC07 tiveram uma taxa de mortalidade de 81,25% ($13 \pm 2,28$) após 12 horas de exposição, enquanto SC05 atingiu 100% de mortalidade em 12 h. Em 6 h de incubação, SC06 teve uma taxa de mortalidade de 75% ($12 \pm 0,0$), SC07 de 62,5% ($10 \pm 4,24$) e SC05 de 87,5% ($14 \pm 2,28$). SC04, na dose de 50 μM , resultou em 100% de mortalidade ($16 \pm 0,0$) em 24 h. Na concentração de 100 μM , houve uma redução significativa de 81,25% nos movimentos parasitários (escore 0) em 6 horas ($13 \pm 2,28$), atingindo 100% de redução em 12 h ($16 \pm 0,0$). A 50 μM , houve uma redução de 81,25% em 12 h ($13 \pm 2,28$). Além da motilidade, foram avaliados a capacidade de pareamento, adesão à placa de cultura e oviposição. Vermes incubados com compostos de tio-hidantoína a 200 μM não conseguiram acasalar, não aderiram à placa e não apresentaram ovos. Os parasitas em contato com o Praziquantel (PZQ) (controle positivo) não exibiram movimento (escore 0) durante as primeiras 24 h de observação.

CONCLUSÕES

Em termos de citotoxicidade, os compostos mostraram efeitos dose-dependentes com toxicidade moderada, sendo menos tóxicos que o Praziquantel (PZQ). Na avaliação anti-esquistossomótica, os compostos de tio-hidantoína foram mais eficazes contra vermes adultos de *Schistosoma mansoni*, com SC05 atingindo 100% de mortalidade em 12 horas e SC04 reduzindo significativamente a motilidade dos parasitas. Além disso, esses compostos impediram o acasalamento e a oviposição dos parasitas. De modo geral, os compostos de tio-hidantoína, especialmente SC04 e SC05, têm grande potencial como medicamentos anti-esquistossomóticos.

FINANCIAMENTO: Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

AGRADECIMENTOS: Ao laboratório de Química e Inovação Terapêutica (LQIT), a FACEPE e a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

REFERÊNCIAS

- BRASIL. **Esquistossomose**. Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esquistossomose>>. Acesso em: 17 out. 2021.
- AQEEL, A. W. et al. Novel hydantoin derivatives: Synthesis and biological activity evaluation. **Results in Chemistry**, 6, p. 101118, 2023/12/01/ 2023.
- CAMARGO, P. G. et al. Thiohydantoins and hydantoins derived from amino acids as potent urease inhibitors: Inhibitory activity and ligand-target interactions. **Chemico-Biological Interactions**, 365, p. 110045, 2022/09/25/ 2022.
- DOENHOFF, M.; PICA-MATTOCCIA, L. Praziquantel for the treatment of schistosomiasis: Its use for control in areas with endemic disease and prospects for drug resistance. **Expert review of anti-infective therapy**, 4, p. 199-210, 05/01 2006.
- LIN, X. et al. The indole-hydantoin derivative exhibits anti-inflammatory activity by preventing the transactivation of NF- κ B through the inhibition of NF- κ B p65 phosphorylation at Ser276. **International Immunopharmacology**, 100, p. 108092, 2021/11/01/ 2021.
- PARDALI, V. et al. Novel Lipophilic Hydroxamates Based on Spirocarbocyclic Hydantoin Scaffolds with Potent Anti-viral and Trypanocidal Activity. **Pharmaceuticals** (Basel, Switzerland), v.16, n. 7, p. 1046, DOI: 10.3390/ph16071046. Disponível em:
- PICA-MATTOCCIA, L. et al. Genetic analysis of decreased praziquantel sensitivity in a laboratory strain of *Schistosoma mansoni*. **Acta Tropica**, 111, n. 1, p. 82-85, 2009/07/01/ 2009.
- SILVA, A. D. A. et al. Pharmaceutical Development of Micro and Nanocrystals of a Poorly Water-Soluble Drug: Dissolution Rate Enhancement of Praziquantel. **SSRN Electronic Journal**, 2023.
- SU, M. et al. Membrane-Active Hydantoin Derivatives as Antibiotic Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, 60, 10/06 2017.



Trichomonas Vaginalis, a Ação do Parasito na Propagação do HIV em Mulheres: Revisão Sistemática de Literatura

Therapeutic Potential of Hydantoin and Thiohydantoin Compounds Against Schistosoma Mansoni in Vitro

Rayane Maria Castro da Silva¹, Ariane Pereira da Costa¹, Maria Eduarda de França Leite¹, Danilo Ramos Cavalcanti¹

1. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco.

rayane.castro@upe.br

Palavras-chave

HIV
Trichomonas vaginalis
Tricomoniase

Keywords

HIV
Trichomonas vaginalis
Trichomoniasis

Resumo:

A tricomoníase, causada pelo *Trichomonas vaginalis*, é uma infecção sexualmente transmissível que aumenta o risco de contágio pelo HIV, especialmente em mulheres. Este estudo tem como objetivo investigar essa relação. Foi realizada uma revisão de literatura, analisando artigos de 2013 a 2024, com base nos descritores “*Trichomonas vaginalis*” e “HIV”, resultando na seleção de 14 estudos relevantes. Os achados indicam que a infecção por *T. vaginalis* facilita a transmissão do HIV devido a inflamações e alterações no sistema imunológico. O rastreamento e tratamento da tricomoníase são estratégias importantes para reduzir a transmissão do HIV em populações vulneráveis.

Abstract:

Trichomoniasis, caused by *Trichomonas vaginalis*, is a sexually transmitted infection that increases the risk of HIV infection, especially in women. This study aims to investigate this relationship. A literature review was conducted, analyzing articles from 2013 to 2024, based on the descriptors “*Trichomonas vaginalis*” and “HIV”, resulting in the selection of 14 relevant studies. The findings indicate that *T. vaginalis* infection facilitates HIV transmission due to inflammation and alterations in the immune system. Screening and treatment of trichomoniasis are important strategies to reduce HIV transmission in vulnerable populations.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

A tricomoníase é a infecção sexualmente transmissível (IST) não viral mais comum do planeta, causada pelo protozoário *Trichomonas vaginalis*. Este parasito afeta predominantemente o trato urogenital, levando a complicações que podem variar de assintomáticas a formas graves, como a vaginite. Nas mulheres, os sintomas podem ser mais severos e, frequentemente, incluem corrimento vaginal, irritação e desconforto, podendo ainda estar associados a um maior risco de outras complicações reprodutivas, como infertilidade e neoplasia cervical (Alarcón; Amanto Neto, 2013).

Um aspecto crucial dessa infecção é sua capacidade de amplificar a transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A presença de *T. vaginalis* no trato genital feminino aumenta a suscetibilidade ao vírus, devido ao impacto da infecção no epitélio vaginal, causando microlesões que facilitam a entrada do

HIV. Além disso, o ambiente inflamatório criado pelo protozoário atrai células imunes, que são alvos preferenciais do HIV, como os linfócitos TCD4+ e os macrófagos, potencializando a propagação do vírus (Euzébio, 2020).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a tricomoníase afeta cerca de 276 milhões de pessoas no mundo a cada ano, sendo uma das IST mais prevalentes. Em paralelo, o HIV continua a ser um problema global, com cerca de 38 milhões de pessoas vivendo com o vírus e 1,5 milhões de novas infecções anuais. Diante desses dados alarmantes, o presente estudo tem como objetivo investigar e analisar a relação entre a infecção por *T. vaginalis* e a amplificação da transmissão do HIV, com ênfase na saúde das mulheres (OMS, 2022).

METODOLOGIA

Este estudo foi realizado por meio de uma revisão sistemática da literatura, de caráter exploratório e descritivo, com o objetivo de investigar a relação entre *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*) e o HIV. Os termos de busca foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), incluindo os descritores *Trichomonas vaginalis* [AND] HIV, e suas combinações, utilizando operador booleanos (AND) na base de dados PubMed (*United States [US] National Library of Medicine and National Institutes of Health*). A busca foi restrita a artigos publicados entre 2013 e 2024.

Os critérios de elegibilidade dos artigos incluíram: (i) leitura dos títulos e resumos para uma primeira triagem, e (ii) leitura na íntegra dos artigos selecionados. Foram incluídos estudos originais, disponíveis na íntegra, publicados em inglês, que apresentassem dados clínicos claros e abordassem a relação entre *T. vaginalis* e a transmissão do HIV, com foco em regiões endêmicas para ambas as infecções. Foram excluídos artigos publicados em outros idiomas que não o inglês, artigos anteriores a 2013, e aqueles que não estavam disponíveis gratuitamente na base de dados consultada. Inicialmente foram identificadas 700 publicações potencialmente elegíveis nas bases de dados através dos descritores utilizados. Após a aplicação do filtro de ano de publicação, 333 estudos foram excluídos. Com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, um total de 65 artigos foram selecionados para análise

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática evidenciam uma forte associação entre a infecção por *T. vaginalis* e o aumento da vulnerabilidade ao HIV em mulheres (Fluxograma 1).

Fluxograma 1: Processo de seleção de estudos para a revisão sistemática.



A revisão revelou uma forte associação entre *T. vaginalis* e o aumento da vulnerabilidade ao HIV. Indivíduos infectados com *T. vaginalis* têm de sete a oito vezes mais chances de adquirir HIV. Essa vulnerabilidade é explicada por fatores como a atração de células imunes para a mucosa genital, as microlesões causadas pela infecção e a alteração da microbiota vaginal, que pode levar à vaginose bacteriana, um fator que também aumenta o risco de HIV (Masha *et al.*, 2019).

Além disso, *T. vaginalis* contribui para a degradação da protease leucocitária, um inibidor natural do HIV, aumentando o risco de infecção (Frasson, 2017). Estudos também indicam que a presença do protozoário intensifica a produção de citocinas inflamatórias, como IL-8 e MCP-1, aumentando a migração de células imunes para o local da infecção (Bongiorni G, Tasca, 2023).

Complicações ginecológicas, como infertilidade e neoplasia cervical, também estão associadas à tricomoníase. Até 39% das mulheres infectadas com *T. vaginalis* apresentam neoplasia intraepitelial cervical, sugerindo uma forte correlação entre a infecção e condições ginecológicas graves (Lima *et al.*, 2013). A prevalência da tricomoníase é maior entre mulheres jovens, de baixa renda, com acesso limitado a serviços de saúde, perpetuando um ciclo de vulnerabilidade ao HIV. Em uma comunidade com alta prevalência de *T. vaginalis*, até 20% das infecções por HIV podem ser atribuídas ao protozoário (Williams JA *et al.*, 2014).

CONCLUSÕES

A relação entre *T. vaginalis* e HIV é evidente e preocupante, especialmente em mulheres. A análise dos estudos apontou que infecção pelo protozoário aumenta significativamente a vulnerabilidade ao HIV, tanto devido a danos diretos ao epitélio genital quanto a alteração do ambiente imunológico no local da infecção.

Desta forma, este estudo ressalta a importância de intervenções de saúde pública que integrem o rastreamento e o tratamento de ISTs como a tricomoníase, visando mitigar o impacto do HIV, especialmente em populações vulneráveis.

REFERÊNCIAS

- BONGIORNI G, TASCAS T. Infinity war: Trichomonas vaginalis and interactions with host immune response. **Microb Cell**, Vol. 10. No 5. p. 103 - 116. 30 mar. 2023. 10(5).
- FRASSON A.P. *et al.* Adenosine reduces reactive oxygen species and interleukin-8 production by Trichomonas vaginalis-stimulated neutrophils. **Purinergic Signal**. 2017.
- LIMA, M. C. L. D. *et al.* Prevalência e fatores de risco independentes à tricomoníase em mulheres assistidas na atenção básica. **Acta Paulista de Enfermagem**, 2013.
- MASHA SC, Cools P, Sanders EJ, Vaneechoutte M, Crucitti T. Trichomonas vaginalis and HIV infection acquisition: a systematic review and meta-analysis. **Sexually Transmitted Infections**, Vol. 95, n. 1. Fev, 2019.
- WILLIAMS, J.A.; OFNER, S.; BATTEIGER, B.E.; FORTENBERRY, J.D.; VAN DER POL, B. Duração do DNA detectável pela reação em cadeia da polimerase após tratamento de infecções por Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae e Trichomonas vaginalis em mulheres. **Sexually Transmitted Diseases**, 2014, v. 41, p. 215–9.



Taxa Anual de Infecção em Artroplastias de Quadril e Joelho no Brasil e em Pernambuco: Análise Comparativa Baseada nos Escassos Registros Brasileiros

Annual Infection Rate in Hip and Knee Arthroplasties in Brazil and Pernambuco: Comparative Analysis Based on the Scarce Brazilian Records

Natally dos Santos Silva¹, Cynthia Regina Pedrosa Soares² e Paulo Sérgio Ramos de Araújo¹

1. Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brasil.
2. Departamento de Parasitologia, Instituto Aggeu Magalhães (IAM), Fiocruz, Recife, Brasil.

natally.bidon@hotmail.com

Palavras-chave

Artroplastias
Infecção
Monitoramento
Registros epidemiológicos

Keywords

Arthroplasties
Infection
Monitoring
Epidemiological records

Resumo:

O aumento significativo das artroplastias de quadril e joelho exige monitoramento contínuo, especialmente das infecções articulares protéticas (IAPs), uma das principais complicações relacionadas a esses procedimentos. No Brasil, a falta de registros centralizados e específicos limita a análise detalhada das taxas de IAPs e suas variações regionais. Este estudo objetivou analisar a taxa de infecção anual em artroplastias de quadril e joelho no Brasil e em Pernambuco de 2019 a 2022, comparando-as com os dados australianos do AOANJRR. Análises estatísticas revelaram variações nas taxas de infecção de artroplastias de quadril e joelho ao longo dos anos no Brasil e em Pernambuco, sendo Pernambuco responsável por registrar as maiores taxas de infecção nas duas modalidades de artroplastias com 4,5% em 2022 e 2,9% em 2020, respectivamente, no entanto, não existiu diferença estatística com as taxas de infecção da Austrália nesse mesmo período. A análise de tendências apontaram ainda uma estabilidade das taxas de infecções na Austrália, tendência de leve diminuição no Brasil e aumento em Pernambuco. Embora as taxas do Brasil e Pernambuco sejam comparáveis às da Austrália, esses dados podem ser ainda resultado da subnotificação desses agravos, evidenciando a necessidade de aprimorar os registros existentes e desenvolver um sistema de monitoramento epidemiológico confiável que reflita a dimensão assistencial em nível nacional e estadual, a fim de garantir a qualidade da assistência, a tomada de decisões informadas e a implementação de estratégias de controle de infecções.

Abstract:

The significant increase in hip and knee arthroplasties requires continuous monitoring, especially of prosthetic joint infections (PJIs), one of the main complications related to these procedures. In Brazil, the lack of centralized and specific registries limits the detailed analysis of PJI rates and their regional variations. This study aimed to analyze the annual infection rate in hip and knee arthroplasties in Brazil and Pernambuco from 2019 to 2022, comparing them with Australian data from AOANJRR. Statistical analyses revealed variations in the infection rates of hip and knee arthroplasties over the years in Brazil and Pernambuco, with Pernambuco accounting for recording the highest infection rates in both types of arthroplasties with 4.5% in 2022 and 2.9% in 2020, respectively; however, there was no statistical difference with the infection rates in Australia in the same period. Trend analysis also indicated that infection rates were stable in Australia, with a slight downward trend in Brazil and an increase in Pernambuco. Although the rates in Brazil and Pernambuco are comparable to those in Australia, these data may still be the result of underreporting of these diseases, highlighting the need to improve existing records and develop a reliable epidemiological monitoring system that reflects the healthcare dimension at national and state levels, in order to ensure quality of care, informed decision-making and the implementation of infection control strategies.

Artigo recebido em: 08.12.2024.
Aprovado para publicação em:
31.01.2025.

INTRODUÇÃO

As artroplastias são cirurgias de alta complexidade cada vez mais utilizados na população com problemas ortopédicos (Filho, Aragão e Santos, 2020). Levando-se em consideração as projeções, até 2030, nos Estados Unidos, espera-se um aumento significativo no número de artroplastias primárias de quadril (174%) e joelho (673%) (Torres *et al.*, 2015). Nesse contexto, as infecções articulares protéticas (IAPs) representam a segunda complicação mais frequente e a mais importante nas artroplastias de quadril de joelho com taxas de até 2% e 4% (Trebse, Roskar, 2021; Romero, Nieto, 2022). No Brasil, as informações sobre artroplastias e IAPs são escassas e não expressam a dimensão assistencial (Filho, Aragão e Santos, 2020).

Dada a demanda e importância desses procedimentos, bancos de registros de artroplastias passaram a ser desenvolvidos a partir da década de 1970 com o objetivo de reunir e comparar dados clínicos em relatórios anuais que compilam inúmeras informações e análises, entre elas a taxa de infecção após artroplastias (Zgouridou *et al.*, 2024). No nosso país, dispomos de dados distribuídos entre o recém-implantado Registro Nacional de Implantes (RNI), de adesão voluntária, e boletins e relatórios da ANVISA.

Diante disso cenário, o presente estudo tem por objetivo reunir dados de artroplastias de quadril e joelho dos registros brasileiros e realizar uma análise comparativa da taxa anual de infecção no Brasil e em Pernambuco ao longo dos anos de 2019 a 2022, além de utilizar os dados de infecção do *The Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry* (AOANJRR), um dos maiores registros do mundo, para uma comparação com o perfil internacional.

METODOLOGIA

Os dados nacionais de infecções em artroplastias de quadril e joelho foram extraídos do Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde n-30 referente ao período de 2019 a 2022, os dados estaduais de infecções em Pernambuco foram extraídos do Relatório de Infecções Relacionadas a Saúde (IRAS) referente ao período de 2012 a 2023 e os dados Australianos retirados o relatório anual do AOANJRR 2023. Foi utilizado o software GraphPad Prism® para calcular a média, o desvio padrão e o intervalo de confiança das taxas de infecção em artroplastias de quadril e joelho. Realizou-se uma análise de variância One-Way ANOVA para comparar as taxas de infecção entre os diferentes locais (Brasil, Pernambuco e Austrália) e uma análise de regressão linear simples para avaliar as tendências ao longo do tempo (2019-2022) em ambas as artroplastias. O nível de significância foi definido como $p < 0,05$.

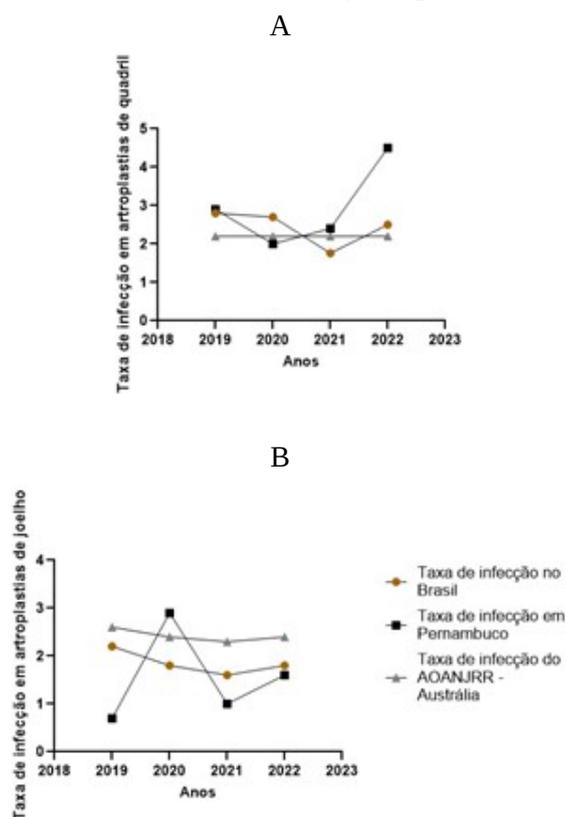
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao determinar um gráfico de linhas (XY) com as taxas de infecção em artroplastias de quadril do Brasil, Pernambuco e Austrália, de 2019 a 2022, foi possível observar a variação das taxas. Enquanto a Austrália manteve uma taxa constante de infecção, 2,2%, ao longo do tempo, o Brasil e Pernambuco demonstraram variações, sendo a maior taxa registrada por Pernambuco em 2022 com 4,5%. No entanto, quando calculada a média de infecção do Brasil, Pernambuco e Austrália, com 2,6% (IC 95% 1,8% - 2,8%, DP 2,4%), 2,6% (IC 95% 1,1% - 2,9%, DP 2,9%) e 2,2% (IC 95% 2,2% - 2,2%, DP 2,2%) respectivamente, e em seguida realiza-

da a análise de variância, observou-se que apesar da variação existente não existe diferença estatística entre os 3 grupos (p 0,33, F 1,23 com 2,43 graus de liberdade) (Figura 1 A).

As taxas de infecção em artroplastias de joelho, por sua vez, também demonstraram variações entre as curvas ao longo do tempo, sendo a maior taxa registrada por Pernambuco em 2020 com 2,9%. As médias encontradas do Brasil, Pernambuco e Austrália foram de 1,8% (IC 95% 1,6% - 2,2%, DP 0,2%), 1,3% (IC 95% 0,7% - 2,9%, DP 0,9%) e 2,4% (IC 95% 2,3% - 2,26%, DP 0,1%), demonstrando médias de taxa de infecção menores do que as de quadril, também sem demonstrar diferença estatística entre os 3 grupos (p 0,15, F 2,305 com 3,28 graus de liberdade) (Figura 1 B).

Figura 1: Comparação das taxas de infecção em artroplastias de quadril e joelho do Brasil, Pernambuco e Austrália ao longo do período de 2019 a 2022.



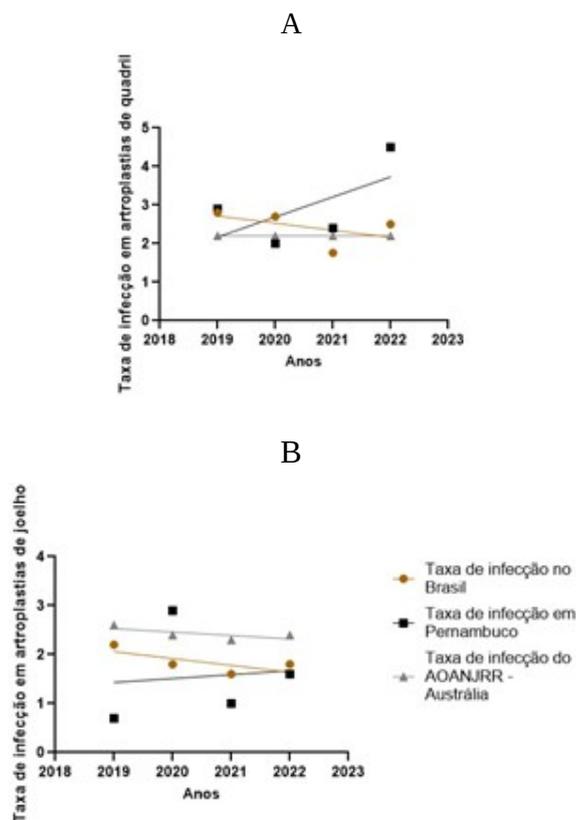
A constância de taxas observada, especialmente em artroplastias de quadril, na Austrália podem indicar um monitoramento e controle eficaz de infecções. Em contrapartida, as maiores taxas de infecção em artroplastias de quadril e joelho de Pernambuco podem sugerir potenciais falhas nesse mesmo monitoramento, nas práticas de controle de infecções ou ainda um aumento da população em risco. De toda forma, esses dados ainda são impactados por uma subnotificação desses agravos no Brasil (Filho, Aragão e Santos, 2020) que pode “mascarar” taxas ainda maiores de infecção.

Uma linha de tendência também foi traçada, demonstrando que as taxas de infecção em artroplastias de quadril se mantiveram estáveis ao longo do tempo na Austrália, diminuíram levemente no Brasil e aumentaram em Pernambuco (Figura 2 A). O mesmo perfil de tendência foi observado nas taxas de infecção em artroplastias de joelho (Figura 2 B).

Esse perfil corrobora a análise feita no relatório 2023 do AOANJRR, que identifica um aumento constante nas cirurgias de revisões para infecção em substituições de quadril e joelho desde o início da coleta de dados em 2002, perfil de aumento também semelhante com o visto em outro estudo que compara as taxas de infecção entre os maiores registros do mundo no período de 2010 a 2015 (Spring *et al.*, 2017).

O Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO) ainda apontou um aumento progressivo da taxa de infecção pós artroplastias de quadril, no período de 2019 a 2022, com uma taxa que chegou a 6,25% na instituição, de acordo com o seu relatório de gestão de 2022 (INTO, 2022), confirmando a tendência global de aumento das infecções de artroplastias de quadril e joelho.

Figura 2: Tendências das taxas de infecção em artroplastias de quadril e joelho do Brasil, Pernambuco e Austrália ao longo do período de 2019 a 2022.



CONCLUSÕES

De maneira geral, os três locais tenderam a aumentar a taxa de infecção de forma constante ao longo do tempo, assim como o visto em outros estudos, relatórios e registros. No entanto, as taxas do Brasil e Pernambuco podem estar sendo subestimadas devido a subnotificados desses agravos no país, evidenciam ainda mais a necessidade urgente de aprimorar os registros e desenvolver um sistema de monitoramento epidemiológico confiável que reflita a dimensão assistencial em nível nacional e estadual, a fim de garantir a qualidade da assistência, a tomada de decisões informadas e a implementação de estratégias de controle de infecções.

FINANCIAMENTO: Edital CNPq/MCT No. 10/2023 – Universal.

REFERÊNCIAS

- AUSTRALIAN ORTHOPAEDIC ASSOCIATION NATIONAL JOINT REPLACEMENT REGISTRY. 2023 ANNUAL REPORT. AOANJRR, 2023. 482 p;
- FILHO, C. A. M. S.; ARAGÃO, M. T.; SANTOS, R. S. Clinical and epidemiological profile of infections related to joint prostheses. **Archives of Health**, Curitiba, v.1, n.1, p. 7-16, 2020;
- INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD. Relatório de gestão 2022. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2023.75 p.;
- ROMERO, I. F.; NIETO, A. R. Procesamiento de muestras osteoarticulares para diagnóstico microbiológico: resultados de una encuesta multicéntrica nacional. **Enferm Infecciosas y Micro Clín**, p. 1-5, 2021;
- SPRINGER, B. D. et al. Infection burden in total hip and knee arthroplasties: an international registry-based perspective. **Arthroplasty Today**, v. 3, n. 2, p. 137–140, jun. 2017;
- TORRES et al. Readmissão por infecção do sítio cirúrgico ortopédico: uma revisão integrativa Readmission from orthopedic surgical site infections: an integrative review. **Rev Esc Enferm USP**, 49(6):1004-1011, 2015;
- TREBŠE, R.; ROŠKAR, S. Evaluation and interpretation of prosthetic joint infection diagnostic investigations. **International Orthopaedics**, v. 45, n. 4, p. 847–855, 2021;
- ZGOURIDOU *et al.* Global mapping of institutional and hospital-based (Level II–IV) arthroplasty registries: a scoping review. **European journal of orthopaedic surgery & traumatology**, v. 34.



Tuberculose Genitourinária Mimetizando Neoplasia Maligna em Paciente Internado no Hospital do Câncer de Pernambuco

Genitourinary Tuberculosis Mimicking Malignant Neoplasia in a Patient Admitted to the Cancer Hospital of Pernambuco

Antônio Fernando Lima do Nascimento¹, Amanda Karollyne da Silva Carvalhar² e Paulo Sérgio Ramos de Araújo³

1. Enfermeiro Mestrando, Programa de Saúde Translacional. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

2. Médica. Especialista em Infectologia. 3. Médico Doutor em Medicina Tropical. Orientador.

antonioliman@gmail.com

Palavras-chave

Neoplasia
Tuberculose extrapulmonar
Tuberculose pulmonar

Keywords

Neoplasm
Extrapulmonary tuberculosis
Pulmonary tuberculosis

Resumo:

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* que afeta prioritariamente os pulmões, embora, possa acometer outros órgãos e sistemas quando assume a forma extrapulmonar da patologia. Nesses casos, a infecção pode mimetizar neoplasias que ocasionam danos teciduais diversos e com extensões variadas. A literatura sugere que a abrangência de técnicas de investigação da doença na forma extrapulmonar, impacta na acurácia do diagnóstico. Dessa forma, este estudo tem como objetivo descrever e discutir um caso de tuberculose extrapulmonar mimetizando neoplasia maligna na região testicular em paciente internado no Hospital do Câncer de Pernambuco no ano de 2023.

Abstract:

Tuberculosis is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis* that primarily affects the lungs, although it can affect other organs and systems when it assumes the extrapulmonary form of the pathology. In these cases, the infection can mimic neoplasms that cause diverse tissue damage and with varying extents. The literature suggests that the scope of investigation techniques for the disease in the extrapulmonary form impacts the accuracy of the diagnosis. Thus, this study aims to describe and discuss a case of extrapulmonary tuberculosis mimicking malignant neoplasia in the testicular region in a patient admitted to the Pernambuco Cancer Hospital in 2023.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

A doença infecciosa e transmissível denominada tuberculose (TB), é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, sendo uma infecção que afeta prioritariamente os pulmões, embora, possa acometer outros órgãos e sistemas caracterizando assim a tuberculose extrapulmonar (TBEP).

No ano de 2022 foram notificados cerca de 68 mil novos casos de TB, com um coeficiente de incidência de cerca de 32 casos a cada 100 mil habitantes, o que ocasionou aproximadamente 4,7 mil óbitos, representando um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes; por outro lado, a TBEP representou cerca de 31% dos óbitos, com um total de 1486 óbitos (Brasil, 2022).

Nepal *et al.* (2019) apresenta que o aumento dos casos de TB não é um fenômeno isolado e não se restringe a regiões endêmicas, mas tem aumentado em decorrência da imigração, imunossupressão e infecção pelo HI; e ainda classifica a epididimite tuberculosa como uma TBEP que ocorre prioritariamente devido ao refluxo urinário que acarreta na disseminação retrógrada da microbactéria, somado ao fato de ser uma região que dispõe de intenso suprimento de sangue.

Kalwanyia *et al.* (2019), empreenderam um estudo retrospectivo na qual oito pacientes apresentaram inchaço testicular unilateral com ou sem a presença de dor e ulcerações do escroto. Para o diagnóstico e análise dos casos foram realizados exames de sangue para identificar manifestações malignas, ultrassonografia escrotal e da região inguinal, ultrassonografia abdominal e citologia com coleta por punção aspirativa com agulha fina. Segundo os autores, a única modalidade que fornece maior precisão do diagnóstico da tuberculose testicular (TT) é a histológica.

O estudo de Viveiros (2009), relatou um caso de um paciente que apresenta TT, semelhante aos relatos dos estudos anteriores e o indivíduo foi submetido a radiografia torácica, cultura de expectoração (que confirmou a presença da TB) e sorologia para imunodeficiência humana (que deu negativo). O paciente apresentou a TT de maneira simultânea a TB e apresentou inchaço do saco escrotal acompanhado de dor e, posteriormente a ecografia testicular e vesico prostática demonstrou a múltiplas formações nodulares no testículo direito, sugestivas de processo neoplásico.

Observa-se que a literatura aponta para a incidência de formas diversas da manifestação da patologia e a necessidade de caracterizar adequadamente os casos para que se possa desempenhar tratamentos adequados. Frente ao apresentado, o presente trabalho tem o objetivo de descrever caso de TB extrapulmonar com apresentação inicial sugestiva de neoplasia.

METODOLOGIA

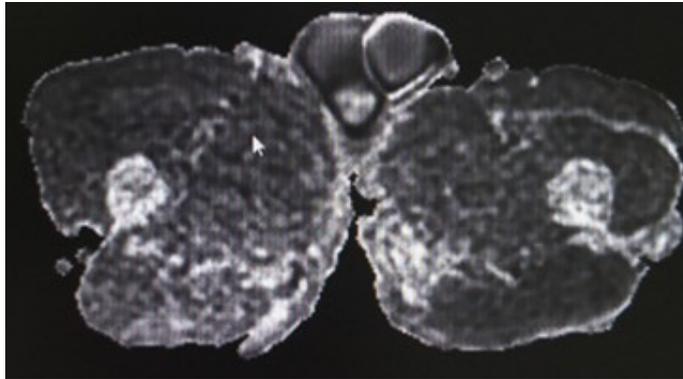
Trata-se de um estudo de caso que utilizará como fonte de dado o prontuário do paciente internado no ano 2023 no Hospital do Câncer de Pernambuco (HCP). O estudo segue a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 510/2016 e a coleta de dados foi iniciada após a aprovação e permissão do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital do Câncer de Pernambuco (CAAE de número 75707223.2.0000.5205). Com o acesso ao prontuário do paciente foi realizada a descrição e análise do sujeito, bem como de seu quadro clínico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O caso em questão é de um indivíduo do sexo masculino com idade de 20 anos. O paciente relatou um histórico de dores acompanhado do aumento de volume da bolsa escrotal há quatro meses em testículo direito (TD). Para investigar o caso foi realizada a Ressonância Magnética (RM) de Bolsa Escrotal e foi possível identificar uma formação expansiva irregular no TD (Figura 1).

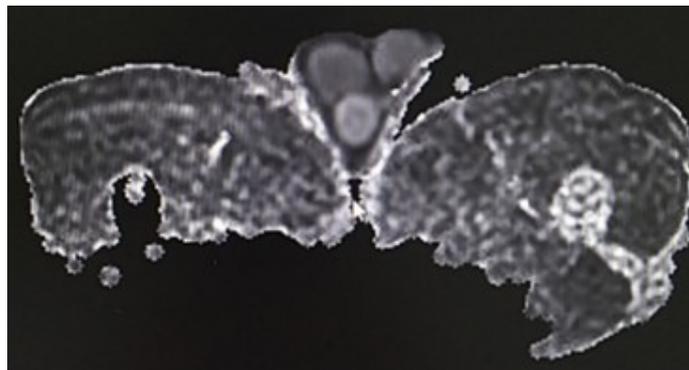
A RM mostrou formação expansiva sólida extra testicular à direita, contígua ao polo inferior do testículo, de contorno lobulado, apresentando sinal hipointenso em T2, hipossinal em T1, com realce heterogêneo pós-contraste e apresentou medida de 4,6 x 4,2 x 2,8 cm no seu maior diâmetro, como exposto na Figura 2.

Figura 1 - RM de Bolsa Escrotal



Fonte: Hospital das Câncer (2023).

Figura 2 - RM Bolsa Escrotal



Fonte: Hospital do Câncer (2023).

Sem plano para a clivagem da lesão com o polo inferior do TD, foi adotada a hipótese de tumor adenomatóide extratesticular com Gonadotrofina coriônica humana (b-HCG), alfa fetoproteínas e Desidrogenase Láctica (DHL) normais. Submetido a orquiectomia foi constatado no histopatológico processo inflamatório crônico granulomatoso, com células gigantes do tipo Langhans e necrose caseosa, consistente com tuberculose em região para testicular, epidídimo e cordão espermático.

A extensão dos danos se assemelha com o evidenciado pelo estudo de Nepal *et al.* (2019), que destaca que a vasta vascularização da região, em especial das estruturas próximas ao epidídimo, impacta na proliferação bacteriana e danos teciduais ocasionando o inchaço da região.

Além disso, o paciente também apresentou histórico de perda de peso não mensurada e tosse com eventuais escarros hemoptóicos por quatro meses. E em correlato ao estudo de Viveiros *et al.* (2009), o paciente apresentou a TB como comorbidade evidenciada pela tomografia computadorizada do tórax que apresentou inúmeros micronódulos centrolobulares com padrão em ramificação nos pulmões sugerindo processo infeccioso específico, com disseminação endobrônquica além de bronquiectasias e cavitações sequelares no segmento ápico posterior do lobo superior esquerdo.

CONCLUSÕES

Foram utilizados diversos métodos para a investigação do quadro clínico apresentado pelo paciente a fim de qualificar a acurácia do diagnóstico, o que reforça os achados nos autores utilizados anteriormente

nesse estudo, que sugerem que o diagnóstico da TBEP necessita diversas técnicas como exames de imagem e histológicos.

Destacamos a importância da realização de exames de imagem como a Ressonância Magnética associada a testes histológicos e hormonais e a realização desses exames de maneira complementar permite investigar as alterações fisiopatológicas bem como a extensão e gravidade das lesões.

Os resultados da investigação deste estudo corroboram com os achados da literatura e reforçam a necessidade de múltiplas abordagens no diagnóstico da patologia, dando ênfase aos exames de imagem para a identificação da natureza das lesões.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. **Dados Epidemiológicos da Tuberculose no Brasil: 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.
- BROMBER, Sansom Henrique, *et al.* Tuberculose ileocecal isolada simulando neoplasia maligna e doença de Crohn. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 47, n. 2, jun., 2001.
- CARLOS, Ingrid de Lima, *et al.* Tuberculose gastrointestinal mimetizando neoplasia de cólon. **Rev. Med.**, v. 61, n. 3, p. 1-4, 2021.
- KALWANIYA, Dheer, *et al.* Isolated testicular tuberculosis mimicking testicular tumor: a case series. **International Journal of Recent Scientific Research**, v. 10, n. 12, p. 36490-36493, dez., 2019.
- NEPAL, Pankaj, *et al.* “The Great Masquerader”: Sonographic Pictorial Review of Testicular Tuberculosis and its Mimics. **Journal of Clinical Imaging Science**, v. 9, n. 27, 2021.
- VIVEIROS, Filipa, *et al.* Tuberculose testicular: caso clínico. **Revista Port Pneumol**; v. 15, n. 6, p. 1193-1197, nov. – dez., 2009.



Uso da Eletroneuroestimulação Transcutânea Auricular do Nervo Vago na Sequela de Artralgia por Febre Chikungunya: Relato de Caso

Use of Transcutaneous Auricular Electroneurostimulation of the Vagus Nerve in the Sequelae of Arthralgia Due to Chikungunya Fever: Case Report

Luiza Moneta Araujo e Marcelo Renato Guerino

1. Fisioterapeuta. Programa de Pós-Graduação em Saúde Translacional-PPGST, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). 2. Professor Doutor da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

luiza.maraujo@ufpe.br

Palavras-chave

Artralgia
Febre chikungunya
Nervo vago

Keywords

Arthralgia
Chikungunya fever
Vagus nerve

Resumo:

As artralgias crônicas por febre Chikungunya chegam a 40% da população acometida gerando impactos sociais e econômicos. A eletroneuroestimulação transcutânea do nervo vago (TVNS) tem sido promissora na modulação e percepção da dor. Neste relato de experiência uma paciente com sequela de artralgia crônica pela Febre Chikungunya tinha sido avaliada com a SF-36, Algometria de Pressão (AP) e Escala visual analógica (EVA) de dor, tratada com a TVNS auricular por 25min, 2x na semana por 4 semanas, apresentou melhora em 7 dos 8 domínios avaliados na SF-36. Na EVA de dor houve melhora do que antes era dor 7 para dor 2. E na AP (Kg/f) apresentou melhora em todas as articulações com resultados antes/depois. Joelho direito 0,35/0,85; Joelho esquerdo 0,37/0,96; Tornozelo direito 0,47/1,77; Tornozelo esquerdo 0,45/1,77. Neste relato o uso da TVNS parece promissor para tratar sequelas de artralgia crônica da Febre Chikungunya. Contudo, necessita de estudos aprofundados na área.

Abstract:

Chronic arthralgias due to Chikungunya fever reach 40% of the affected population, generating social and economic impacts. Transcutaneous electroneurostimulation of the vagus nerve (TVNS) has been promising in modulating and perceiving pain. In this experience report, a patient with sequelae of chronic arthralgia due to Chikungunya fever had been evaluated with the SF-36, Pressure Algometry (PA) and Visual Analog Scale (VAS) of pain, treated with auricular TVNS for 25 minutes, 2x a week for 4 weeks, showed improvement in 7 of the 8 domains evaluated in the SF-36. In the VAS of pain, there was an improvement from what was previously pain 7 to pain 2. And in the PA (kg/f) there was improvement in all joints with before/after results. Right knee 0.35/0.85; Left knee 0.37/0.96; Right ankle 0.47/1.77; Left ankle 0.45/1.77. In this report, the use of NSVT seems promising for treating chronic arthralgia sequelae of Chikungunya Fever. However, in-depth studies in the area are needed.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

Estima-se que entre 25-40% da população acometida pela febre Chikungunya sofre com a cronificação das sequelas. As dores articulares levam a diminuição da qualidade de vida (COUTURIER et al., 2012), e até mesmo a incapacidades (SCHILTE et al., 2013). A estimulação elétrica de baixa dose do nervo vago tem de-

monstrado reduzir a frequência das crises epiléticas e modular percepção da dor. e também mostrou alterações no humor onde é sugerido que esses efeitos pode modular a percepção da dor (HARTLEY et al., 2023).

O objetivo deste estudo foi relatar a experiência do uso Eletroneuroestimulação transcutânea do nervo Vago (TVNS) na redução de artralgia ocasionado pela febre Chikungunya nos membros inferiores em uma paciente na cidade de Recife/PE

METODOLOGIA

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP com o CAAE número 83524324.0.0000.5208. Foi realizada uma avaliação com dados sociodemográficos, clínicos e hábitos sociais; da qualidade de vida pelo SF-36; dor pela Escala Analogica Visual (EVA) e pelo Algômetro de Pressão (AP) perpendicularmente aos pontos dolorosos articulares mencionados pela paciente mediante palpção da fisioterapeuta, foi realizada 3 medidas em Kg/f com 10 seg de intervalo entre elas e realizada a média.

As sessões foram realizadas em consultório, com a paciente em decúbito dorsal, com a cabeça apoiada em travesseiro. As sessões foram de 25 minutos cada, realizadas 2x por semana, durante 4 semanas.

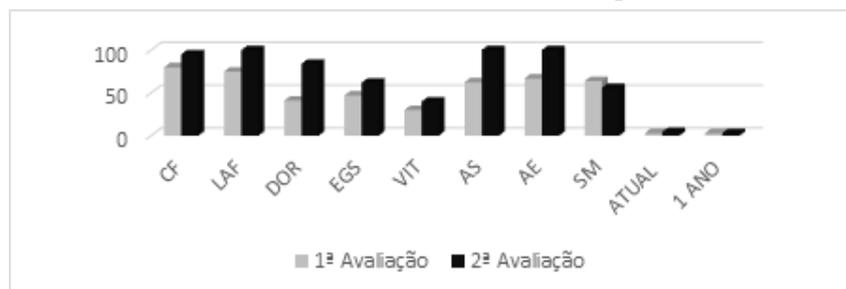
A estimulação elétrica do nervo vago foi realizada na concha superior das orelhas com frequência de 25Hz e período de pulso da corrente de 250 microssegundos, a intensidade da corrente foi modulada de acordo com a sensibilidade da paciente. Após a realização das 8 sessões, a paciente foi reavaliada como SF- 36, a EVA de dor e com o AP.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Paciente do sexo feminino, 48 anos, com diagnóstico clínico de Chikungunya em 2021, residente da cidade do Recife-PE, com queixa de dores articulares em joelhos e tornozelos. Na Avaliação clínica inicial relatou atividade física 2x/semana, sem conseguir aumentar a frequência devido as dores nos membros inferiores. Na questão: “o que você gostaria de fazer que a dor articular te impede?” a resposta foi: “gostaria de voltar a praticar corrida”. Na avaliação final a paciente relatou aumento na frequência da atividade física para 4x/semana e retorno a corrida intervalada de 5km com frequência de 2x/semana. Na EVA a paciente relatou mensuração dor 7 e na segunda avaliação 2.

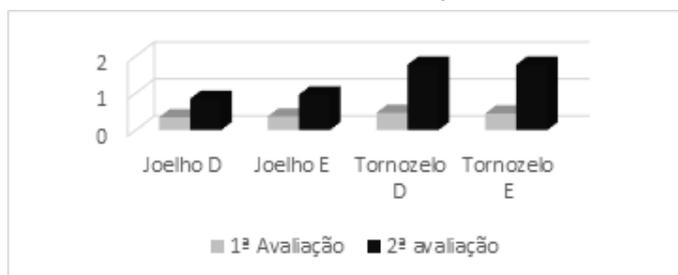
Os resultados dos domínios do SF- 36 da primeira avaliação/ segunda avaliação: Capacidade funcional (CF) = 80/95; Aspectos Físicos (AF) = 75/100; Dor = 41/84; Estado Geral de Saúde (EGS) = 47/62; Vitalidade = 30/40; Aspectos Sociais (AS)= 62,5/100; Aspectos emocionais (AE) = 67/100; Saúde Mental= 64/56. Saúde Atual = 3/4.4. Os resultados encontrados se assemelham ao estudo de Hartley et al. (2023) onde houve melhora da qualidade de vida e da percepção de dor em indivíduos com Síndrome das pernas inquietas.

Gráfico 1. Resultado dos valores do SF-36 por domínio



Os resultados da Algotmetria de Pressão (Kgf/cm) por articulação entre a primeira/ segunda Avaliação foram: Joelho direito 0,35/0,85; Joelho esquerdo 0,37/0,96; Tornozelo direito 0,47/1,77; Tornozelo esquerdo 0,45/1,77.

Gráfico 2. Resultado da AP nas articulações na 1ª e 2ª avaliação



Também no estudo de Courties, Berenbaum, Sellam (2021) a eletroestimulação do nervo vago demonstrou resultados positivos na redução da dor em doenças como Síndrome de Gougerot-Sjögren e Lupus Sistêmico. Contudo, na revisão sistemática para a dor lombar crônica não se foi achado evidência da eficácia da TVNS para redução da dor e melhora da qualidade de Vida (EID et al., 2024).

CONCLUSÕES

Neste relato de experiência o uso da TVNS parece ser promissor para melhora do quadro algíco em pessoas com diagnóstico de Chikungunya, mas não é conclusivo por se ter apenas um indivíduo com pouco tempo de tratamento fazendo-se necessário estudos mais aprofundados.

FINANCIAMENTO: Financiamento próprio.

AGRADECIMENTOS: A todos que deram o suporte necessário para realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- COURTIES, A.; BERENBAUM, F.; SELLAM, J. La stimulation du nerf vague dans les maladies musculosquelettiques. **Revue du Rhumatisme**, v. 88, n. 6, p. 424–429, dez. 2021.
- COUTURIER, E. et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study. **Rheumatology**, v. 51, n. 7, p. 1315–1322, 1 jul. 2012.
- EID, L.; GEORGE, M.; HADY, D. A. A. Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on chronic low back pain: a systematic review. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 25, n. 1, p. 498, 26 jun. 2024.
- HARTLEY, S. et al. Noninvasive Vagus Nerve Stimulation: A New Therapeutic Approach for Pharmacoresistant Restless Legs Syndrome. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 26, n. 3, p. 629–637, abr. 2023.
- SCHILTE, C. et al. Chikungunya Virus-associated Long-term Arthralgia: A 36-month Prospective Longitudinal Study. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, p. e2137, 21 mar. 2013.



Ação Antiparasitária da Sanguinarina contra Helmintos de Importância Médica Humana e Veterinária: Revisão Sistemática

Antiparasitic Action of Sanguinarina against Helminths of Human and Veterinary Medical Importance: Systematic Review

Lucas Andrade Oliveira Cavalcante^{1,2}, Wilza Wanessa Melo França^{2,3}, Kennya Hevellyn Martins de Souza⁴, Thierry Wesley De Albuquerque Aguiar⁴, Maria Tairla Viana Gonçalves^{2,3}, Hallysson Douglas Andrade de Araújo², Iranildo José da Cruz Filho¹, André de Lima Aires^{1,2,3}

1. Pós-graduação em Morfotecnologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/Brasil. 2. Instituto Keizo Asami (iLIKA), UFPE, Recife/Brasil. 3. Pós-graduação em Medicina Tropical, UFPE, Recife/Brasil. 4. Pós-graduação em Bioquímica e Fisiologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife/Brasil.

lucas.aocavalcante@ufpe.br

Palavras-chave

Ação antiparasitária
Infecção
Helmintos

Keywords

Antiparasitic action
Infection
Helminths

Resumo:

Revisão sistemática com objetivo de compilar artigos originais que explorassem a atividade no controle ou tratamento de infecções por helmintos com importância na medicina humana e veterinária de extratos vegetais contendo AS entre seus metabólitos ou AS isolada. Aplicados métodos de natureza quantitativa e qualitativa, visando compilar informações de forma seletiva, com análise e leitura rigorosas. Um total de 12 artigos foram recuperados de bases de dados, destes, 2 foram excluídos por serem duplicados e 1 após leitura preliminar do resumo. Finalmente, estudos demonstram que o AS tem uma ampla variedade de aplicações biológicas e farmacológicas, e não é surpreendente que ele também tenha atividade antiparasitária contra helmintos.

Abstract:

Systematic review aimed at compiling original articles that explored the activity in the control or treatment of helminth infections of importance in human and veterinary medicine of plant extracts containing AS among their metabolites or isolated AS. Quantitative and qualitative methods were applied, aiming to compile information selectively, with rigorous analysis and reading. A total of 12 articles were retrieved from databases, of which 2 were excluded for being duplicates and 1 after preliminary reading of the abstract. Finally, studies demonstrate that AS has a wide variety of biological and pharmacological applications, and it is not surprising that it also has antiparasitic activity against helminths.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

As infecções parasitárias são responsáveis por sérios problemas de saúde pública. Na população humana causam incontáveis problemas na saúde orgânica, emocional e elevado custos ao Sistema Único de Saúde (SUS), além de afetar populações vulneráveis (Curico al., 2022; Dgiduch, Greniuk e Wujec, 2022). Na medicina veterinária, as helmintíases afetam produtividade, economia e meio ambiente. Em 2022, em todo o mun-

do, cerca de 500 milhões de ruminantes infectados por algum helminto causaram mais de US\$ 3 bilhões perdas econômicas (Dziduch, Greniuk e Wujec, 2022). A organização Mundial de Saúde (OMS) destaca a resistência e/ou tolerância de diversas espécies às classes de antiparasitários como avermectinas, milbemicinas, benzimidazóis e imidazotiazóis. Ademais, produtores e consumidores são afetados com a presença de resíduos químicos sintéticos em produtos derivados de animais para consumo humano e de animais domésticos, além dos resíduos em dejetos que contaminam o meio ambiente. Evidenciando um problema de Saúde Única que necessita de ações interprofissionais. Este cenário incentiva a pesquisa por novos antiparasitários, incluindo de origem vegetal, sendo assim, alcaloides são promissores. O alcaloide Sanguinarina (AS), é uma benzofenantridina quaternária que pode ser isolada de *Sanguinaria canadensis*, *Poppy fumaria*, *Bocconia frutescens*, *Chelidonium majus* e *Macleya chordata* com amplos espectros de ações biológicas e farmacológicas (Fu, Guan, Wang, 2018; Wu, 2020, Bhambhani, Kondhare e Giri, 2021). Assim, objetivamos, através de revisão sistemática, compilar artigos originais que explorassem a atividade no controle ou tratamento de infecções por helmintos com importância na medicina humana e veterinária de extratos vegetais contendo AS entre seus metabólitos ou AS isolada.

METODOLOGIA

Aplicados métodos de natureza quantitativa e qualitativa, visando compilar informações de forma seletiva, com análise e leitura rigorosas. Os artigos foram pesquisados nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SciELO (Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PubMed (National Library of Medicine). A pesquisa foi realizada utilizando o cruzamento entre Descritores em Ciências da Saúde e Termos Livres em inglês, espanhol e português, a saber: sanguinarina, extrato vegetal, parasitologia humana, parasitologia veterinária, antiparasitário(s) e helmintos, aplicando operadores booleanos AND/OR e sem limitar o ano de publicação. Como critérios de inclusão, selecionamos artigos originais que explorassem a atividade anti-helmíntica in vitro e/ou in vivo de extratos vegetais com AS entre seus metabólitos e AS isolado. Teses, dissertações e artigos incompletos foram excluídos. Para elaboração e planejamento foi utilizado o PRISMA checklist.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 12 artigos foram recuperados de bases de dados, destes, 2 foram excluídos por serem duplicados e 1 após leitura preliminar do resumo. Os artigos eleitos foram publicados entre os anos de 2002 e 2024 (Tabela 1), relatando os efeitos do AS sobre diferentes espécies de helmintos.

Dois fillos de helmintos se fazem presentes nos trabalhos selecionados. Filo Nematoda: *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta*, *Trichinella spiralis*, *Toxocara canis*; onde Acharya, Hildreth; Reese (2014) avaliou in vitro o extrato metanólico da raiz de *S. canadenses* contra *H. contortus*, reduzindo a eclosão dos ovos em mais de 95% na concentração de 50 mg/mL. Esteban-Ballesteros et al. (2019), obteve resultados semelhantes com o extrato aquoso e metanólico de *C. majus* contra *T. circumcincta*. Sobre *T. spiralis*, Huang et al. (2020) relataram a ação do AS contra diferentes estágios evolutivos de *T. spiralis*, onde a exposição causou profundas alterações tegumentares com destaque para a necrose, o dispositivo de remendo cruzado do folheto entrou em colapso e os poros reprodutivos e mastóides foram cobertos. Filo Platyhelminthes: *Dactylogyrus intermedius*, *Fasciola hepática*, *Schistosoma mansoni*.

Tabela 1: Ensaios *in vitro* e *in vivo* com AS sobre helmintos

Autores, ano Título	Ensaio (in vitro/in vivo) Principais resultados
Satou et al., 2002. Screen isoquinoline alkaloids for nematicidal activity against <i>Toxocara canis</i> larvae.	<ul style="list-style-type: none"> · <i>in vitro</i> · Atividade nematicida forte RM:5863 mmol/l (mobilidade relativa). · Alta citotoxicidade (HL60 humanas) com ED50 de 0,560 mmolL.
Wang et al, 2010. In vivo anthelmintic activity of five alkaloids from <i>Macleaya microcarpa</i> (Maxim) Fedde against <i>Dactylogyrus intermedius</i> in <i>Carassius auratus</i> .	<ul style="list-style-type: none"> · <i>in vivo</i> · Eficácia anti-helmíntica de 100% em 0,7 mgL⁻¹ e ED50 de 0,37 mgL⁻¹. · AS no extrato etanólico apresentou ED50 de 121,70 mgL⁻¹
Zhang et al., 2013. Effects of praziquantel and sanguinarine on expression of immune genes and susceptibility to <i>Aeromonas hydrophila</i> in goldfish (<i>Carassius auratus</i>) infected with <i>Dactylogyrus intermedius</i> Zhang; Coutas, 2013.	<ul style="list-style-type: none"> · <i>In vivo</i> · AS regulado positivamente CXCL-8, IL-1β-1, IL-1β-2, TNFα-1 e TNFα-2 nas brânquias, rim e baço. · AS diminuiu a expressão de CCL-1 nas brânquias enquanto a aumentou nos rins e baço. · AS diminui a suscetibilidade a <i>A. hydrophila</i>.
Identification of plumbagin and sanguinarine as effective hemotherapeutic agents for treatment of schistosomiasis	<ul style="list-style-type: none"> · <i>in vitro</i> · 100% de mortalidade em 6h a 50 μM. · Danos tegumentares nos vermes.
Acharya; Hildreth; Reese, 2014 In vitro screening of forty medicinal plant extracts from the United States Northern Great Plains for anthelmintic activity against <i>Haemonchus contortus</i> .	<ul style="list-style-type: none"> · <i>in vitro</i> · O extrato de raiz de <i>S. canadensis</i> diluído em DMSO inibiu 98,5% do EHA. · O extrato de raiz de <i>S. canadensis</i> em tampão MOPS inibiu 96,5% de EHA.
Alvarez - Mercado et al, 2015. In vitro antihelmintic effect of fifteen tropical plant extracts on excysted flukes of <i>Fasciola hepatica</i>	<ul style="list-style-type: none"> · <i>in vitro</i> · O extrato de <i>B. frutescens</i> foi 100% eficaz na dose de 125 mg/L.
Esteban Ballesteros et al, 2019. In vitro anthelmintic activity and safety of different plant species against the ovine gastrointestinal nematode <i>Teladorsagia circumcincta</i> .	<ul style="list-style-type: none"> · <i>in vitro</i> · O extrato aquoso e metanólico de <i>Chelidonium majus</i> induziu um 100% redução da eclosão dos ovos a uma concentração de 50 mg/ml.
Huang et al, 2020. Sanguinarine has anthelmintic activity against the enteral and parenteral phases of <i>Trichinella</i> infection in experimentally infected mice	<ul style="list-style-type: none"> · <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> · Efeito antiparasitário do AS <i>in vitro</i>: <ul style="list-style-type: none"> o Letal nas larvas musculares, alta mortalidade em 24h em 16 a 30 mg/L. o Letal nas larvas recém eclodidas, 100% de letal em 3mg/L em 24h. o Letal em vermes adultos em 15 mg/L. · Efeito antiparasitário do SA <i>in vivo</i>: <ul style="list-style-type: none"> o Taxa de vermes pré-adultos reduzida em 37,2% e 36,9% em 70 e 80 mg/kg, respectivamente. o A taxa de larvas migratórias reduzida em 26,4% e 47,5% em 80 e 100 mg/kg, respectivamente. o A taxa de larvas encistadas reduzida em 31,7% e 42,3% em 150 e 200 mg/kg, respectivamente. · AS causou danos cuticular no verme adulto, macho colapso no folheto e poros reprodutivos. · AS reduz células inflamatórias e patologia intestinal e aumenta ROS.
Silva et al, 2024 Sanguinarine: an alkaloid with promoting in vitro and in vivo antiparasitic activity against diferent mortalidade total e viabilidade celular reduzida em baixas concentrações e tempo developmental stages of <i>Schistosoma mansoni</i> de incubação. and in silico pharmacokinetic properties (ADMET)	<ul style="list-style-type: none"> · <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> · AS apresentou ação contra esquistossomulo, vermes jovens e casais; · AS reduziu a mortalidade total e viabilidade celular reduzida em baixas concentrações e tempo de incubação. · 5 mg/kg/dia, AS reduz a carga total de vermes em 47,6%, 54%, 55,2% e 27,1%, e vermes fêmeas com 52,0%, 39,1%, 52,7% e 20,2%, respectivamente, resultados semelhantes à dose de 2,5 mg / kg / dia.

NOTA: AS = Alcalóide Sanguinarina

Ensaio *in vivo* realizados por Wang et al. (2010) com o extrato de *Macleaya microcarpa* para isolar compostos ativos e subsequente avaliação anti-helmíntica contra *D. intermedius* em *Carassius auratus* (peixe dourado) obtiveram resultados promissores, tal ação antiparasitária do AS contra *D. intermedius* está associada à sua capacidade de quebrar cadeias de DNA, uma característica fundamental na ação antitumoral do AS pela indução de apoptose. Contra *Fasciola hepática*, Alvarez-Mercado et al. (2015) exploraram o uso da *B. frutescens*, que alcançou 100% de eficácia na concentração de 125 mg/L através de sucessiva extração em hexano, acetato de etila e metanol. Silva et al. (2024), descreve ações expressivas do AS sobre *S. mansoni*, cujas dificuldades de tratamento atualmente envolvem profilaxia e eliminação do parasita em fases evolutivas iniciais.

CONCLUSÕES

Finalmente, estudos demonstram que o AS tem uma ampla variedade de aplicações biológicas e farmacológicas, e não é surpreendente que ele também tenha atividade antiparasitária contra helmintos. Dadas essas propriedades, o AS é uma molécula que tem potencial para continuar a pesquisa sobre as espécies de parasitas apresentadas aqui, bem como outras espécies.

Em particular, destacamos a necessidade de estudos em modelos experimentais *in vivo*, uma vez que a maioria dos estudos foi realizada *in vitro*. Além disso, novas abordagens são necessárias em protocolos terapêuticos, uso de formulações farmacêuticas e elucidação do mecanismo de ação do AS em alvos biológicos em parasitas. Isso certamente pode contribuir para o desenvolvimento futuro de um novo medicamento para o tratamento, controle e prevenção de parasitas com importância na medicina humana e veterinária.

PALAVRAS-CHAVE: Alcalóide Sanguinarina, *Sistosoma mansoni*. Saúde pública.

AGRADECIMENTOS: Capes, Fapece, CNPq.

REFERÊNCIAS

- BHAMBHANI, S.; KONDHARE, K.R.; GIRI, A.P. Diversity in Chemical Structures and Biological Properties of Plant Alkaloids. **Molecules**, 2021; 26(11):3374.
- CURICO, G.; GARCÍA-BARDALES, P.; PINEDO, T. *et al.* Resistance to single dose albendazole and reinfection with intestinal helminths among children ages 2 to 11 years from the Peruvian Amazon region: a study protocol. **BMC Infect Dis**, 2022; 22:528.
- DZIDUCH, K.; GRENIUK, D.; WUJEC, M. The Current Directions of Searching for Antiparasitic Drugs. **Molecules**, 2022; 27(5),1534.
- FU C, GUAN G, WANG H. The Anticancer Effect of Sanguinarine: A Review. **Curr Pharm Des**, 2018; 24(24):2760-2764.
- WU Y, ZHAO NJ, CAO Y, *et al.* Sanguinarine metabolism and pharmacokinetics study in vitro and in vivo. **J Vet Pharmacol Ther**, 2020; 43(2):208-214.



A Relação entre *Schistosoma mansoni* e o Desenvolvimento de Carcinoma Hepatocelular: Mecanismos Patogênicos e Implicações Clínicas

The Relationship Between Schistosoma mansoni and the Development of Hepatocellular Carcinoma: Pathogenic Mechanisms and Clinical Implications

Pollyanna Maria da Silva¹, Elenildo Dário da Silva Júnior², Ayla Maritcha Alves Silva Gomes³.

1. Graduanda em Medicina do Centro Universitário Maurício de Nassau, Recife-Pernambuco.
2. Doutorando pelo programa de Biologia Aplicada à Saúde, Instituto Keizo Asami (iLIKA), (UFPE).
3. Professora Mestra do Centro Universitário Maurício de Nassau.

pollyannamariamed@gmail.com

Palavras-chave

Carcinoma hepatocelular
 Patologia
Schistosoma mansoni

Keywords

Hepatocellular carcinoma
 Pathology
Schistosoma mansoni

Resumo:

Esta revisão sistemática investigou os mecanismos patogênicos associados à infecção por *Schistosoma mansoni* e seu papel na carcinogênese hepática, com foco no carcinoma hepatocelular (CHC). A pesquisa utilizou as bases SciELO e PubMed, analisando estudos publicados entre 2014 e 2024, dos quais 3 atenderam aos critérios de inclusão. Os resultados sugerem que a inflamação crônica induzida pelo parasita promove a ativação dos genes c-Jun e STAT3, além de desregulações nos genes PIK3CA e TP53, favorecendo a fibrose e a progressão para CHC. Além disso, o excesso de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, intensifica a fibrose e a transformação maligna dos hepatócitos. Estratégias de intervenções para controlar a inflamação crônica são cruciais para prevenir o CHC em populações de risco.

Abstract:

This systematic review investigated the pathogenic mechanisms associated with *Schistosoma mansoni* infection and its role in hepatic carcinogenesis, focusing on hepatocellular carcinoma (HCC). The research utilized the SciELO and PubMed databases, analyzing studies published between 2014 and 2024, of which 3 met the inclusion criteria. The results suggest that chronic inflammation induced by the parasite promotes the activation of the c-Jun and STAT3 genes, along with deregulation of the PIK3CA and TP53 genes, favoring fibrosis and progression to HCC. Furthermore, the excess of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-6, intensifies fibrosis and the malignant transformation of hepatocytes. Intervention strategies to control chronic inflammation are crucial to preventing HCC in at-risk populations.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma patologia parasitária causada pelo *Schistosoma mansoni*, onde o homem se torna o hospedeiro definitivo. Atualmente, sua prevalência acomete milhões de pessoas em regiões tropicais e subtropicais (CALVISI, 2020; DARCE et al, 2023).

No Brasil, a região nordeste lidera com altos índices de portadores desta patologia. A infecção por *S. mansoni* desencadeia uma série de reações inflamatórias e fibrogênicas no fígado, mediadas por mecanismos

imunológicos e metabólicos complexos. Esses processos incluem a ativação de células imunológicas, a produção de citocinas inflamatórias e a formação de tecido cicatricial, que podem culminar em fibrose hepática.

Essa fibrose e as alterações resultantes no microambiente hepático estão associadas ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) (CALVISI, 2020). A relação entre a infecção crônica por *S. mansoni* e a carcinogênese hepática tem sido amplamente documentada, com estudos sugerindo que essa infecção parasitária pode favorecer a progressão para o CHC (CALVISI, 2020; DARCE et al, 2023).

Apesar das crescentes evidências sobre essa conexão, ainda há uma necessidade de consolidar as informações disponíveis sobre as vias patogênicas envolvidas, uma vez que muitos estudos tendem a abordar aspectos isolados, sem uma análise integrada. Assim, este trabalho se propõe a analisar e explorar os mecanismos patogênicos associados à infecção por *S. mansoni* e discutir as implicações clínicas desta doença no contexto do carcinoma hepatocelular.

METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada em setembro de 2024, utilizando as bases de dados SciELO e PubMed, com artigos publicados entre 2014 e 2024. Os descritores utilizados foram: “*Schistosoma mansoni*”, “carcinoma hepatocelular” e “patologia”, empregando operadores booleanos para refinar os resultados.

A seleção dos estudos seguiu critérios rigorosos de inclusão e exclusão. Foram incluídos artigos na íntegra que abordassem a relação entre *Schistosoma mansoni* e a carcinogênese hepática. A seleção foi realizada em duas etapas: primeiro, os títulos e resumos foram examinados para identificar potenciais artigos relevantes; em seguida, os textos completos dos artigos selecionados foram avaliados quanto à aderência aos critérios estabelecidos, assegurando a consistência e a qualidade na escolha dos estudos.

A síntese das evidências focou nas vias patogênicas relacionadas à infecção por *S. mansoni* e ao carcinoma hepatocelular. Foram excluídos artigos não disponibilizados na íntegra, com informações contraditórias, sem embasamento científico e que não abordavam o tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão sistemática identificou 32 estudos relevantes publicados entre 2014 e 2024, dos quais foram selecionados 3 seguindo os critérios de inclusão. A maioria dos estudos eram de caso-controle e ensaios clínicos, no qual foi observado que relação entre *Schistosoma mansoni* e CHC continua a ser discutida na literatura. A esquistossomose pode estar associada à carcinogênese devido à inflamação crônica, mas muitos estudos foram enviesados pela inclusão de pacientes com outras doenças hepáticas, como hepatite B e C (CALVISI, 2020). Um estudo desenvolvido em 1992 no Egito revelou que 61,3% dos pacientes com infecção por hepatite C e esquistossomose desenvolveram CHC, em comparação a 38,7% dos pacientes com CHC sem esquistossomose (DARCE et al, 2023).

Por outro lado, um levantamento retrospectivo realizado pelo King Fahd Medical City (KFMC) no período de 2019 a 2020 se concentrou em pessoas infectadas com esquistossomose, os quais foram divididas em dois grupos, as que possuíam a esquistossomose crônica e as que não possuíam essa infecção crônica (AI-GABBANI, 2022). Neste estudo, foi possível associar as substâncias liberadas pelos ovos de *S. mansoni* e o estímulo excessivo dos proto-oncogenes c-Jun e STAT3, sendo estes genes responsáveis pelo desenvolvimento de CHC. Além disso, a análise histológica revelou desregulação da formação de fibrose em hepatócitos.

tos, relacionada a mutações nos genes PIK3CA e TP53, os quais também estão envolvidos na carcinogênese (AIGABBANI 2022; CALVISI 2020).

Esses achados também corroboram a hipótese de que a inflamação crônica mediada durante a infecção por *S. mansoni* é um fator crítico na progressão para CHC. A inflamação persistente, resultante da infecção, estabelece um microambiente hepático adverso que favorece a ativação de vias celulares associadas ao crescimento e à sobrevivência celular desregulada. Esse estado inflamatório crônico não apenas intensifica a fibrose, mas também aumenta a probabilidade de alterações genéticas que podem levar à transformação maligna dos hepatócitos. A ativação do sistema imunológico produz de forma excessiva citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, que promovem a fibrose hepática e, conseqüentemente, a carcinogênese (CALVISI, 2020).

CONCLUSÕES

A análise dos estudos sobre a afinidade entre infecção por *Schistosoma mansoni* e o desencadeamento do carcinoma hepatocelular evidencia a relação estreita entre o processo inflamatório crônico e a ativação de vias celulares associadas à fibrose hepática. Portanto, intervenções que visem reduzir o processo inflamatório podem ser essenciais na prevenção do CHC em populações afetadas pela esquistossomose. A necessidade de uma abordagem integrada nas pesquisas é crucial para esclarecer melhor os mecanismos patogênicos envolvidos e aprimorar estratégias de tratamento.

REFERÊNCIAS

AIGABBANI Q. Mutations in TP53 and PIK3CA genes in hepatocellular carcinoma patients are associated with chronic Schistosomiasis. **Saudi J Biol Sci.**, 2022; 29(2):848-53. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.022>

CALVISI, D. F. *Schistosoma mansoni* and Hepatocellular Carcinoma: Is It All About c-Jun and Signal Transducer and Activator of Transcription 3? **Hepatology**, v. 72, n. 2, p. 375-378, ago. 2020. DOI: 10.1002/hep.31392. PMID: 32464713.

DARCE, G. F. B. et al. Hepatosplenic schistosomiasis-associated chronic portal vein thrombosis: risk factor for hepatocellular carcinoma? **ABCD Arq Bras Cir Dig**, v. 36, e1763, 2023. DOI: 10.1590/0102-672020230045e1763.



Avaliação do Potencial Antiviral de Derivados de Pirimidina contra o Vírus Chikungunya

Evaluation of the Antiviral Potential of Pyrimidine Derivatives against Chikungunya Virus

Melyssa Gabriely Silva¹, R.P.G. Mendes¹, P.G. Silva¹, R.N. Oliveira², B.M. Guimarães² e L.J. Pena¹

1. Instituto Aggeu Magalhães - Fiocruz Pernambuco, Recife, PE, Brasil

2. Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

melyssa.gabrielys@ufpe.br

Palavras-chave

Antiviral
Arbovirose
Chikungunya

Keywords

Antiviral
Arbovirus
Chikungunya

Resumo:

Responsável por ocasionar diversos surtos e epidemias e gerando fortes impactos para a saúde pública e economia global, o vírus chikungunya(CHIKV) não possui medicamentos ou vacinas aprovadas até o momento. Dessa forma, é imprescindível a descoberta de novos medicamentos para atenuar os impactos ocasionados por CHIKV. Nesse sentido, o presente estudo avaliou a atividade de compostos sintéticos a base de pirimidina contra o CHIKV. Para isso, foram realizados ensaios de citotoxicidade, *screening* antiviral e ensaios antivirais em diferentes estágios de infecção. Os resultados obtidos expressaram que os compostos testados obtiveram uma baixa citotoxicidade, além disso, o *screening* antiviral selecionou dois compostos como os mais promissores contra o chikungunya. No ensaio antiviral de pós-tratamento houve significativa inibição viral, no ensaio de pré-tratamento não houve redução do título do vírus. Tais resultados demonstram que os compostos potencialmente irão atuar na inibição da polimerase viral, durante o estágio de replicação do CHIKV.

Abstract:

Responsible for causing several outbreaks and epidemics and generating strong impacts on public health and the global economy, the chikungunya virus (CHIKV) has no approved drugs or vaccines to date. Therefore, it is essential to discover new drugs to mitigate the impacts caused by CHIKV. In this sense, the present study evaluated the activity of synthetic pyrimidine-based compounds against CHIKV. For this, cytotoxicity, antiviral screening and antiviral assays at different stages of infection were performed. The results obtained expressed that the tested compounds obtained low cytotoxicity, in addition, the antiviral screening selected two compounds as the most promising against chikungunya. In the post-treatment antiviral assay there was significant viral inhibition, in the pre-treatment assay there was no reduction in the virus titer. These results demonstrate that the compounds will potentially act in the inhibition of the viral polymerase, during the replication stage of CHIKV.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

O vírus chikungunya (CHIKV) é um *alfavírus* da família *Togoviridae*, composto por RNA de fita simples e com sentido positivo. Sua transmissão aos seres humanos ocorre através de picadas de fêmeas infectadas de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, ou por transmissão vertical (Bartholomeeusen *et al.*, 2023).

A infecção por CHIKV causa uma doença debilitante febril conhecida por febre Chikungunya (CHIKF). Nos últimos anos, diversas epidemias de CHIKV foram relatadas em várias partes do mundo, sendo o Brasil, o epicentro dos surtos ocorridos nas Américas (De Souza *et al.*, 2024).

No entanto, atualmente não existem terapias antivirais, medicamentos ou vacinas aprovadas contra o CHIKV. O presente estudo objetiva avaliar a atividade antiviral na inibição do vírus chikungunya *in vitro* por derivados de pirimidina.

METODOLOGIA

Seis compostos contendo derivados de pirimidina, foram sintetizados e cedidos gentilmente pelo Laboratório de Síntese de Compostos Bioativos da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Para determinar as concentrações que permitem 50% e 80% da viabilidade celular, o CC_{50} e CC_{20} , respectivamente, foram feitos testes de citotoxicidade através do ensaio de MTT, utilizando células Vero CCL-81.

Em seguida, foi realizado o *screening* antiviral para selecionar os compostos mais promissores na inibição do CHIKV. Os compostos com maior atividade antiviral, foram usados nos seus respectivos CC_{20} e seguiram para as etapas de pré-tratamento e de pós-tratamento, em conjunto com o controle positivo (Ribavirina).

Para isso, utilizou-se placas de 48 poços que foram infectadas utilizando um (MOI) de 0,1. Os tratamentos foram adicionados antes da infecção na cultura celular (pré-tratamento) e após a infecção da cultura celular (pós-tratamento) em diluições seriadas. As placas foram incubadas durante 48 horas e seus sobrenadantes foram coletados e titulados através da metodologia de $TCID_{50}$, e assim determinado o índice de seletividade (IS) e de inibição viral (IC_{50}).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

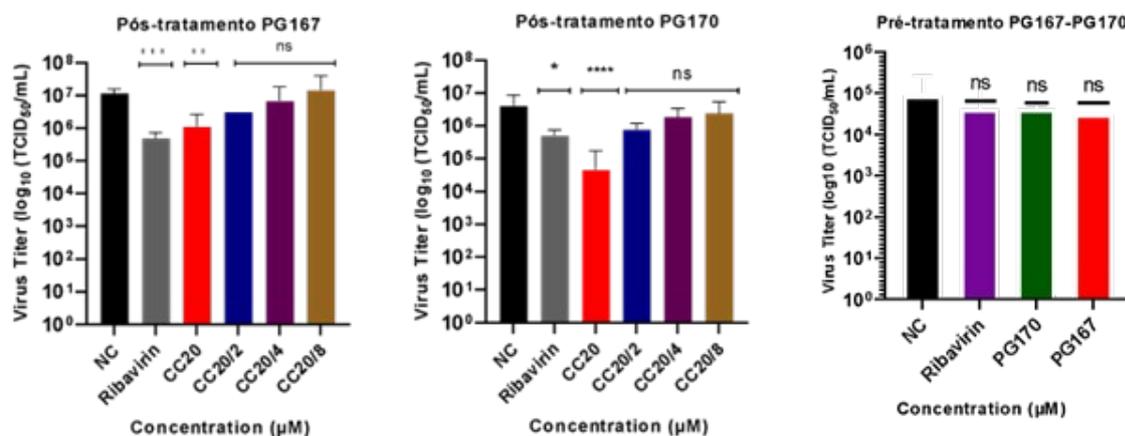
No ensaio de citotoxicidade, o CC_{20} dos compostos variou entre 209.8 a 1000 μ M, e o CC_{50} foi acima de 1000 μ M para todos os compostos. Tais resultados expressaram que as moléculas pirimídicas demonstraram uma excelente viabilidade celular em células epiteliais. No *screening* antiviral, dos seis compostos pirimídicos testados, o PG167 e PG170 obtiveram os melhores índices na inibição do CHIKV, reduzindo o título viral em 89,58% e 90,52%, respectivamente. No ensaio antiviral de pós-tratamento, houve significativa redução do vírus, com um IC_{50} de 11.39 μ M e de 315.2 μ M para o PG167 e PG170, respectivamente.

O índice de seletividade, foi de 289.02 e 15.09 para o PG167 e PG170. Moléculas promissoras devem manter um alto índice de seletividade, pois é necessário que haja um alto efeito virucida e um baixo efeito citopático.

Nesse sentido, os compostos demonstraram um alto rendimento na inibição do CHIKV na metodologia de pós-tratamento. No ensaio de pré-tratamento, não houve redução do título viral, demonstrando que os derivados de pirimidina agem durante a replicação do CHIKV.

Estudos anteriores já demonstraram a eficácia dos derivados de pirimidina como agentes antivirais para o vírus do HIV-1 com IC_{50} de 6,65 μ g/mL (SI = 15,50) e 15,82 μ g/mL (SI = 14,26) para dois compostos testados (Srivastava *et al.*, 2023). E para o vírus Zika com EC_{50} de 5,25 μ M e CC_{50} de 20,0 μ M e com redução do título viral de 93% (Soto-Acosta *et al.*, 2021).

Figura 1



Legenda: Ensaios antiviral de pós-tratamento e pré-tratamento do PG167 e PG170.

CONCLUSÕES

Com surtos recorrentes, o CHIKV é um potencial risco para a saúde pública global. A escassez de terapias e tratamentos eficazes torna necessário a busca por compostos promissores.

Os derivados pirimídicos PG167 e PG170, expressaram vasta margem de viabilidade celular e resultados significativos de ação antiviral no pós-tratamento, atuando na replicação do CHIKV podendo ser um futuro candidato para um fármaco antiviral, possivelmente atuando contra outros vírus.

FINANCIAMENTO: CNPQ.

AGRADECIMENTOS: Agradecemos a Fiocruz Pernambuco pela infraestrutura e a Universidade Federal Rural de Pernambuco pela doação dos compostos.

REFERÊNCIAS

- BARTHOLOMEEUSEN, Koen *et al.* Chikungunya fever. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9(17), p.1-21, 2023.
- DE SOUZA, William *et al.* Chikungunya: A decade of burden in the Americas. **The Lancet Regional Health – Americas**, v. 30, p.1-11, 2024.
- SOTO-ACOSTA, Ruben *et al.* 4,7-Disubstituted 7 *H*-Pyrrolo [2,3-*d*]pyrimidines and Their Analogs as Antiviral Agents against Zika Virus. **Molecules**, v.26, p.1-22, 2021.
- SRIVASTAVA, Ritika *et al.* Exploring antiviral potency of N-1 substituted pyrimidines against HIV-1 and other DNA/RNA viruses: Design, synthesis, characterization, ADMET analysis, docking, molecular dynamics and biological activity. **Computational biology and chemistry**, v.106, 2023.



Compostos 1-Nafitil-4-(4-Clorofenil)-Tiazol: Predição Admet *in silico* e Avaliação da Atividade Anti- malárica *in vitro*

1-Naphthyl-4-(4-Chlorophenyl)-Thiazole Compounds: In silico Admet Prediction and in vitro Antimalarial Activity Assessment

Maria Emanuelle de Oliveira Queirós¹, Denilson José N. C. Filho¹, Júlia Conceição Bezerra dos Santos¹, Fábio André Brayner dos Santos², Diego Santa Clara Marques¹, Iranildo José da Cruz Filho¹, Maria do Carmo Alves de Lima¹

1. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

2. Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

emanuelle.queiros@ufpe.br

Palavras-chave

Admet
Malária
Tiazóis

Keywords

Admet
Malaria
Thiazoles

Resumo:

A malária é uma doença causada principalmente por protozoários do gênero *Plasmodium spp.*, comum em regiões tropicais, sendo responsável por uma alta taxa de mortalidade. Em 2021, foram registrados 619.000 mortes e 247 milhões de casos no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Controlar a malária é um grande desafio devido à resistência do parasita a tratamentos convencionais, como a cloroquina e artemisinina, além da ausência de vacinas eficazes. Este estudo investigou novos compostos tiazólicos com potencial para combater a malária, avaliando suas propriedades farmacocinéticas e toxicológicas por meio de modelos computacionais (*in silico*) e testes de laboratório (*in vitro*) com a cepa de *P. falciparum* 3D7, sensível à cloroquina. Os compostos apresentaram boa seletividade e baixa toxicidade para células de mamíferos, mostrando-se promissores na inibição do parasita. Alguns compostos demonstraram características favoráveis, como baixa penetração no sistema nervoso central e seletividade no metabolismo hepático. A maioria dos compostos apresentou atividade antiparasitária com IC50 inferior ao da cloroquina, exceto composto que não foi ativo.

Abstract:

Malaria is a disease caused mainly by protozoa of the genus *Plasmodium spp.*, common in tropical regions, and responsible for a high mortality rate. In 2021, 619,000 deaths and 247 million cases were recorded worldwide, according to the World Health Organization (WHO). Controlling malaria is a major challenge due to the parasite's resistance to conventional treatments, such as chloroquine and artemisinin, in addition to the lack of effective vaccines. This study investigated new thiazole compounds with potential to combat malaria, evaluating their pharmacokinetic and toxicological properties through computational models (*in silico*) and laboratory tests (*in vitro*) with the *P. falciparum* 3D7 strain, sensitive to chloroquine. The compounds showed good selectivity and low toxicity to mammalian cells, showing promise in inhibiting the parasite. Some compounds demonstrated favorable characteristics, such as low penetration into the central nervous system and selectivity in hepatic metabolism. Most compounds showed antiparasitic activity with IC50 lower than that of chloroquine, except for one compound that was not active.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em:
31.01.2025.

INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, sendo *P. falciparum* considerada a espécie mais letal (Gujjari et al. 2022). Com alta prevalência em regiões tropicais, a malária causou 619.000 mortes em 2021 e 247 milhões de casos, ressaltando a necessidade de diagnóstico precoce, tratamento eficaz e controle dos mosquitos vetores, segundo a OMS em 2022.

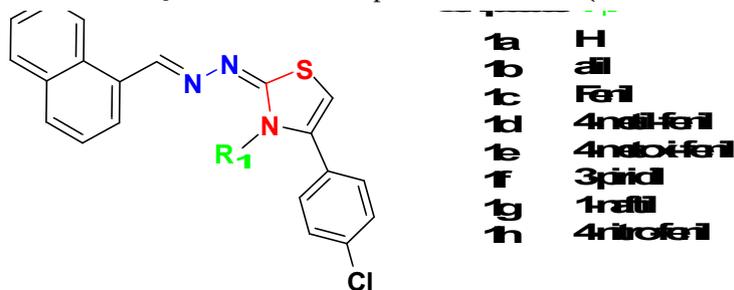
A resistência do parasita aos antimaláricos, como cloroquina e artemisinina, e a falta de uma vacina eficaz complicam o controle da doença. Combinações terapêuticas têm sido exploradas para evitar resistência, enquanto novos compostos, como tiazóis, mostram potencial por sua estabilidade e atividade biológica.

Este estudo avaliou, por meio de modelos *in silico*, as propriedades farmacocinéticas de compostos tiazólicos e seus efeitos citotóxicos na cepa *P. falciparum* 3D7 sensível à cloroquina, visando o desenvolvimento de novas terapias contra a malária.

METODOLOGIA

Os compostos foram sintetizados em três etapas. Na primeira, tiosemicarbazidas foram obtidas a partir de hidrazina hidratada e isotiocianato substituído em diclorometano. Na segunda, tiosemicarbazonas foram formadas pela reação das tiosemicarbazidas com 1-naftil-carboxaldeído. Por fim, os tiazóis (1a -h) foram obtidos a partir de tiosemicarbazonas, que foram submetidas à condensação de Hantzsch com 2-bromo-4'-acetofenona (Figura1).

Figura 1. Estrutura Química dos Compostos 1-naftil-4-(4-clorofenil)-tiazol



O estudo realizou uma avaliação *in silico* dos parâmetros de ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) usando metodologias de Pires *et al.*, (2015) e Daina *et al.*, (2017). Os códigos SMILES dos compostos avaliados foram obtidos pela plataforma gratuita SwissADME e, em seguida, inseridos na plataforma pkCSM para a previsão dos parâmetros ADMET, os quais foram avaliados ao final.

Os experimentos foram realizados utilizando a cepa *P. falciparum* 3D7 sensível à cloroquina, segundo metodologia proposta por Santos *et al.*, (2023) com poucas modificações. Os parasitos foram cultivados a 5% de hematócrito, 37 °C e 5% de CO₂, o soro humano no meio de cultura foi substituído por 0,5% de Albumax II (Invitrogen™). Para obter culturas sincronizadas, os parasitos foram tratados com solução de D-sorbitol a 5% (p/v) a cada 48 horas.

Os compostos foram testados quanto à atividade antimalárica *in vitro* contra a linhagem 3D7 de *P. falciparum*. Uma cultura não sincronizada, com 1% de hematócrito e 0,6% de parasitemia, foi incubada a 37 °C e

5% de CO₂ com concentrações dos compostos variando de 10 a 0,014 µM, durante 72 horas. Os compostos foram diluídos em DMSO a 1%. O crescimento do parasita foi analisado por citometria de fluxo (Beckman Coulter, Cytoflex) em um leitor de placas de 96 poços, utilizando o canal FI-1 (proteína fluorescente verde [GFP]; comprimento de excitação de 488 nm).

Foram contados de 20.000 a 40.000 glóbulos vermelhos (RBCs) por poço. A concentração dos compostos necessária para inibir 50% do crescimento do parasita (IC₅₀) foi calculada por regressão não linear usando o software GraphPad Prism 5

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A previsão *in silico* dos parâmetros ADMET foi usada para avaliar o perfil farmacocinético e toxicológico de compostos candidatos a medicamentos. O composto 1h teve baixa distribuição cerebral, mas todos os compostos, assim como a cloroquina, foram considerados capazes de penetrar o sistema nervoso central.

Quanto ao metabolismo, todos os compostos foram substratos do CYP3A4, e apenas a cloroquina foi substrato do CYP2D6. Na excreção, apresentaram baixa depuração, com a cloroquina sendo o único substrato renal. Em termos de toxicidade, os compostos 1a, 1b e a cloroquina foram mutagênicos no teste AMES, e apenas 1a e cloroquina apresentaram baixa toxicidade geral.

A hepatotoxicidade foi observada em 1a, 1e e cloroquina. Todos foram considerados tóxicos para *T. Pyriformis*, e apenas a cloroquina foi altamente tóxica para peixes. Apesar dos resultados promissores, testes *in vitro* e *in vivo* são necessários para validar o uso terapêutico dos compostos.

A atividade antiparasitária *in vitro* contra *Plasmodium falciparum* foi avaliada, destacando-se a importância da toxicidade seletiva para células de mamíferos em comparação com o parasita. Todos os compostos testados apresentaram baixa toxicidade para células de mamíferos e maior toxicidade para o parasita, indicando uma boa seletividade. Os compostos demonstraram valores de IC₅₀ variando entre 0,79 e mais de 10 µM, inferiores aos da cloroquina, exceto o composto 1f, que não foi ativo. Esses resultados sugerem que os compostos são potenciais agentes antimaláricos, com atividade em concentrações não tóxicas para células de mamíferos.

Estudos anteriores também mostraram variações na eficácia dos compostos, associadas às suas estruturas químicas, corroborando o potencial dos compostos avaliados. Makam *et al.*, (2014) avaliando compostos 2-(2-hidrazinil) tiazol. Eles obtiveram resultados de IC₅₀ variando de 0,648 a mais de 10 µM. Cohen *et al.*, (2012) obtiveram valores variando de 4,8 a mais de 25 µM para compostos afto [2, 1- d] tiazol.

CONCLUSÕES

Os resultados apresentados neste trabalho permitiram concluir que os compostos 1-nafitil-4-(4-clorofenil)-tiazol, possuem propriedades farmacocinéticas favoráveis, são de baixa toxicidade, nas condições experimentais avaliadas foram capazes de inibir o crescimento do parasita *P. falciparum*.

FINANCIAMENTO: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

AGRADECIMENTOS: Ao laboratório de Química e Inovação Terapêutica (LQIT-UFPE), a FACEPE e a Universidade Federal de Pernambuco.

REFERÊNCIAS

- CRUZ FILHO, I. J. D. A. et al. Synthesis of 4-(4-chlorophenyl)thiazole compounds: in silico and in vitro evaluations as leishmanicidal and trypanocidal agents. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 95, n. 1, p. e20220538, 2023.
- GUJJARI, L. et al. Current challenges and nanotechnology-based pharmaceutical strategies for the treatment and control of malaria. **Parasite epidemiology and control**, v. 17, n. e00244, p. e00244, 2022.
- MAKAM, P.; THAKUR, P. K.; KANNAN, T. In vitro and in silico antimalarial activity of 2-(2-hydrazinyl)thiazole derivatives. **European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 52, p. 138–145, 2014.
- PIRES, D. E.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066–4072, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.
- QI, J. et al. Synthesis, antiproliferative activity and mechanism of copper(II)-thiosemicarbazone complexes as potential anticancer and antimicrobial agents. **Journal of coordination chemistry**, v. 73, n. 7, p. 1208–1221, 2020.
- SANTOS, N. D. F. N. et al. Synthesis, characterization, antioxidant and antiparasitic activities of new naphthyl-thiazole derivatives. **Experimental Parasitology**, 108498, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2023.108498>.



Ensaio Diagnóstico para Detecção do Vírus Oropouche em Amostras Humanas: Revisão Sistemática

Diagnostic Assays for Detection of Oropouche Virus in Human Samples: Systematic Review

Larissa Santos Carneiro Gomes¹, Bárbara Nazly Rodrigues Santos², Demetrius Lucas da Silva¹ e Lindomar José Pena^{1,2}

1. Programa de pós-graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal de Pernambuco (PPGGBM/UFPE).

2. Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ-PE).

larissa.lscg@ufpe.br

Palavras-chave

Arbovírus
 Testes diagnósticos
 Vírus oropouche

Keywords

Arbovirus
 Diagnostic tests
 Oropouche virus

Resumo:

O vírus Oropouche (OROV), transmitido pelo mosquito *Culicoides paraensis*, causa febre e sintomas semelhantes a outras arboviroses, podendo suscitar complicações neurológicas. Desde 1955, o vírus infectou mais de 500 mil pessoas, com expansão geográfica recente para outras regiões não endêmicas. Apesar disto, a detecção precisa do OROV é um desafio, corroborando também para altos índices de subnotificação da doença. O presente estudo compara métodos diagnósticos de OROV quanto à sensibilidade e limites de detecção, destacando vantagens e limitações. Após revisão sistemática, foram selecionados quatro estudos. Foi possível observar que a técnica ddPCR foi a mais sensível, detectando até 1 cópia/μL de RNA viral. Com isso, técnicas diagnósticas aprimoradas como a citada, aumentam a precisão diagnóstica. Contudo, há necessidade de validações mais amplas e custos reduzidos para maior escalabilidade global, considerando viabilidade técnica e financeira.

Abstract:

The Oropouche virus (OROV), transmitted by the *Culicoides paraensis* mosquito, causes fever and symptoms similar to other arboviruses, and can lead to neurological complications. Since 1955, the virus has infected more than 500,000 people, with recent geographic expansion to other non-endemic regions. Despite this, accurate detection of OROV is a challenge, also corroborating high rates of underreporting of the disease. This study compares OROV diagnostic methods in terms of sensitivity and detection limits, highlighting advantages and limitations. After a systematic review, four studies were selected. It was possible to observe that the ddPCR technique was the most sensitive, detecting up to 1 copy/μL of viral RNA. Therefore, improved diagnostic techniques such as the one mentioned above increase diagnostic accuracy. However, there is a need for broader validations and reduced costs for greater global scalability, considering technical and financial feasibility.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

O vírus Oropouche (OROV), identificado pela primeira vez em humanos durante um surto febril em 1955 em Trinidad e Tobago, é transmitido principalmente pelo mosquito *Culicoides paraensis*. A infecção pelo vírus causa sintomas indistinguíveis de outras arboviroses, como cefaléia, mialgia, náusea e fotofobia,

apresentando febre aguda que pode perdurar de 5 a 7 dias e, em casos raros, suscitar complicações neurológicas (Zhang et al., 2024).

Desde a sua descoberta, o OROV foi responsável por mais de 500 mil casos. Inicialmente restrito a áreas endêmicas da América do Sul, como a Amazônia, o vírus tem revelado expansão geográfica importante nos últimos anos, com novos surtos entre 2015 e 2024 (Scachetti et al., 2024).

Até agosto de 2024, mais de 8 mil casos foram confirmados na Bolívia, Colômbia, Brasil, Peru e Cuba, além de 21 casos associados à viagens, revelando a disseminação da doença para além de suas zonas tradicionais (Morrison et al., 2024). Dados de outubro de 2024, divulgados pela Secretaria de Saúde de Pernambuco, já confirmaram seis óbitos associados ao OROV no Estado, destes, três tratam-se de fetos infectados, o que demonstra o risco potencial para mulheres grávidas (G1, 2024).

O aumento de casos pode estar associado a fatores como a expansão de áreas urbanizadas, mobilidade humana, alterações climáticas e adaptação dos vetores a ambientes menos favoráveis. Apesar da sua crescente disseminação, a detecção precisa do OROV é um desafio, ocasionando um alto índice de subnotificações (Files et al., 2022).

Assim, o presente trabalho teve por objetivo a comparação entre os principais métodos diagnósticos utilizados para detecção do OROV em amostras clínicas, considerando os que apresentam maior sensibilidade e/ou menor limite de detecção, apontando as vantagens e limitações das técnicas atualmente desenvolvidas.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura através das palavras-chave “*Oropouche virus*”, “*diagnostic assay*” e “*human*” que foram usadas como termos de busca nos bancos de dados Pubmed, Science Direct e BVS. Encontrou-se 18 artigos na PubMed, 13 na BVS e 92 no Science Direct.

Os revisores avaliaram os estudos de forma independente usando critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão definidos foram: artigos originais completos, publicados em língua inglesa, nos últimos 5 anos, pesquisas que realizaram ensaios de diagnóstico para detecção do OROV em amostras de origem humana, em que foram avaliados a sensibilidade ou limite de detecção do método.

Por sua vez, os critérios de exclusão foram: artigos em língua não inglesa, publicados a mais de 5 anos, pesquisas baseadas em animais ou células, revisões, resumos de congressos ou livros e artigos sem dados completos. Ao final, 4 estudos foram incluídos nesta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos quatro estudos analisados, 1177 amostras clínicas foram testadas para OROV. Todos utilizaram a técnica RT-qPCR, considerada o padrão-ouro para detecção viral, junto com outros métodos, como rRT-PCR, ddPCR e amplificação multiplexada. Esses ensaios focaram em diferentes genes-alvo do OROV, detalhados na tabela 1, acompanhado de outras características dos estudos.

No geral, o objetivo dos estudos selecionados para esta revisão foi testar amostras de pacientes febris para OROV, visando validar métodos de detecção mais eficazes ou otimizados para o patógeno.

O estudo de Rojas et al. (2020) desenvolveu um novo ensaio de RT-PCR (rRT-PCR) para detectar OROV e seus recombinantes. O ensaio mostrou alta sensibilidade, detectando até 5,6 cópias/ μ L de RNA viral, sendo mais eficaz que métodos anteriores.

Tabela 1. Características dos estudos selecionados sobre métodos de diagnóstico para OROV

Autor (Ano)	País	Tipo de amostra	Gene alvo	Número de amostras clínicas	Método diagnóstico utilizado	Sensibilidade do método	Limite de detecção do método
Rojas , et al (2020)	Paraguai	Soro	S	100	rRT-PCR	100%	>10 cópias/ μ L
Wise, et al (2020)	Equador	Plasma	S, M e L	258	RT-qPCR e RT-PCR multiplex	-	10 cópias de RNA
Ciuoderis, et al (2022)	Colômbia	Soro	L e M	791	RT-qPCR e sorologia	-	~ 2,5 cópias/reacção e 0,6 PFU/ml
Pomari, et al (2024)	Itália	Sangue total, soro e urina	S	28	ddPCR	75 a 100%	Até 1 cópia/ μ L

No entanto, não houve casos positivos entre 100 pacientes testados, possivelmente pela limitação geográfica do estudo. Wise et al. (2020) exploraram variações geográficas de amostras de OROV. Porém, o ensaio RT-qPCR de alvo único não mostrou-se eficiente, sendo necessária a elaboração de um ensaio multiplex para identificação de seis amostras positivas. O uso de técnicas sofisticadas, como o sequenciamento metagenômico, fez-se necessário para detecção de OROV em amostras com alta carga viral ($C_{qs} > 35$).

Ciuoderis et al. (2022) empregaram RT-qPCR e testes sorológicos, detectando 10,9% de casos positivos para OROV, além de casos de coinfeção com outras arboviroses. No entanto, a curta janela virêmica levou a alguns falso-negativos sendo, novamente, o sequenciamento uma alternativa para aumento da sensibilidade. Pomari et al. (2024) avaliaram a sensibilidade do teste para detecção de OROV com diferentes tipos de amostras biológicas (soro, sangue e urina).

A ddPCR demonstrou maior sensibilidade que a RT-qPCR, sendo capaz de detectar até uma 1 cópia/ μ L. Contudo, amostras com alta carga viral também reduziram a sensibilidade do teste. Além disso, os autores apontaram a importância de um grupo amostral maior para as validações e uso de controles nos ensaios.

CONCLUSÕES

Os estudos destacam o desenvolvimento de métodos mais sensíveis, especialmente o ensaio ddPCR proposto por Pomari et al., (2024), contudo destacam a necessidade de reduzir custos e utilizar um número maior de amostras para validação em escala global, ampliando a capacidade diagnóstica.

REFERÊNCIAS

- CIUODERIS, Karl A. et al. Oropouche virus as an emerging cause of acute febrile illness in Colombia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 10 , p. 2449-2455, out. 2022.
- FILES, Megan A. et al. Baseline mapping of Oropouche virology, epidemiology, therapeutics, and vaccine research and development. **npj Vaccines**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2022.

G1. **Pernambuco tem três novas mortes de feto com Oropouche confirmadas; estado totaliza seis óbitos.** G1 Pernambuco, 09 out. 2024. Disponível em: <https://g1.globo.com/pe/pernambuco/noticia/2024/10/09/pernambuco-tem-tres-novas-mortes-de-feto-com-oropouche-confirmadas-estado-totaliza-seis-obitos.ghtml>. Acesso em: 11 out. 2024.

MORRISON, Andrea et al. Oropouche virus disease among U.S. travelers - United States 2024. **MMWR**, v. 73, n. 20, p. 485-488, set. 2024.

POMARI, Elena et al. ddPCR for the detection and absolute quantification of Oropouche virus. **Viruses**, v. 16, n. 1, p. 1-15, set. 2024.

ROJAS, Alejandra et al. Real-time RT-PCR for the detection and quantitation of Oropouche virus. **Journal of Clinical Virology**, v. 128, p. 104-357, jan. 2020.

SCACHETTI, G. C. et al. Reemergence of Oropouche virus between 2023 and 2024 in Brazil. **medRxiv: The Preprint Server for Health Sciences**, p. 2024.07.27.24310296, jul. 2024.

WISE, Emma L. et al. Oropouche virus cases identified in Ecuador using an optimised qRT-PCR informed by metagenomic sequencing. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 9, p. e0008573, jan. 2020.

ZHANG, Y. et al. Oropouche virus: A neglected global arboviral threat. **Virus Research**, v. 341, p. 199318, mar. 2024.



Diagnóstico Assistido por Computador na Análise do Exame de Papanicolaou: Revisão Sistemática

Diagnostic Assays for Detection of Oropouche Virus in Human Samples: Systematic Review

Isa Cordeiro da Silva¹, Helbert Gean da Silva¹, Emmanuel Nóbrega Travassos de Arruda¹, Gabriel José Mattos Leão¹, Julliano Matheus de Lima Maux¹, Jacinto da Costa Silva Neto¹

1. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE (UFPE).

isa.cordeiros@ufpe.br

Palavras-chave

Câncer de colo do útero
 Citologia cervical
 Inteligência artificial

Keywords

Cervical cancer
 Cervical cytology
 Artificial intelligence

Resumo:

O objetivo desta revisão sistemática é identificar quais técnicas de diagnóstico assistido por computador (CAD) e suas combinações são aplicadas ao exame de Papanicolaou, realizando pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed. Foram selecionados 6 artigos para compor essa revisão. O modelo de CAD mais identificado foi a arquitetura em rede neural convolucional (CNN) para classificar imagens de células cervicais em diferentes graus de displasia tecidual. Esse método para análise é capaz de identificar as lesões 20 vezes mais rápido que abordagens manuais, e apresenta alta precisão e eficiência, com a capacidade de rotular células em um curto período.

Abstract:

The objective of this systematic review is to identify which computer-aided diagnostic (CAD) techniques and their combinations are applied to the Pap smear, by conducting a bibliographic search in the Pubmed database. Six articles were selected to compose this review. The most identified CAD model was the convolutional neural network (CNN) architecture to classify images of cervical cells into different degrees of tissue dysplasia. This analysis method is capable of identifying lesions 20 times faster than manual approaches, and presents high accuracy and efficiency, with the ability to label cells in a short period of time.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico assistido por computador (CAD) constitui uma técnica médica que utiliza sistemas computacionais para auxiliar profissionais de saúde na análise de imagens médicas e no processo de diagnóstico. Este sistema combina tecnologias de imagem com algoritmos de processamento de dados baseados em inteligência artificial (IA). O CAD consegue identificar informações sutis do exame de Papanicolaou, contribuindo para aumentar a precisão no diagnóstico precoce do câncer cervical (Win *et al.*, 2020).

Porém, a variabilidade de técnicas de IA aplicada ao CAD é ilimitada, dando liberdade para testes de combinações de modelos na estimativa de desempenho. Sendo assim, o objetivo desta revisão é identificar quais técnicas de CAD e suas combinações são aplicadas ao exame de Papanicolaou, e como a eficácia desses modelos é relatada em literatura.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura entre agosto e setembro de 2024, por meio da base de dados Pubmed (NCBI), segundo os itens das *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Como estratégia de busca, foram aplicados os descritores: (*cervical cytology* [All fields]) AND (*computer assisted diagnosis* [All fields]) AND (*papanicolaou test* [All fields]) (Filters: *in the last 5 years*).

Para serem incluídos nessa revisão, os artigos deveriam ser relativos à aplicação de IA para CAD e publicados em língua inglesa entre 2019 e 2024. A pesquisa incluiu estudos de validação e de desenvolvimento de redes neurais. Os artigos foram revisados em busca da delimitação das técnicas de CAD, quais bases de dados aplicadas, além das métricas utilizadas para avaliação do modelo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 136 artigos, excluídos 119 devido ao critério de publicação nos últimos 5 anos. Os 17 artigos que cumprem este critério foram examinados, retirando as revisões, sendo selecionados apenas 8 artigos para leitura completa. Dentre esses, 2 foram excluídos devido a apresentação de um produto comercial, ficando, ao final, 6 artigos para compor essa revisão.

O modelo de CAD mais identificado foi a arquitetura de CNN (n=5) para classificar imagens de células cervicais, provindas do exame de Papanicolaou, em diferentes graus de displasia tecidual. A tabela 1 relata as técnicas de CAD encontradas nos artigos selecionados, além das bases de dados aplicadas e as métricas utilizadas para avaliação dos modelos de classificação.

A CNN demonstrou eficácia na classificação de células cervicais, destacando o potencial do *deep learning* na detecção precoce do câncer cervical. A técnica de *data augmentation* pode ser associada a uma CNN, contribuindo para o treinamento do modelo ao aumentar o número de amostras de treinamento a partir de um conjunto de dados limitado, utilizando a rotação, translação e escalonamento (Shanthi *et al.*, 2019).

O método automatizado reduz a variabilidade interobservador e acelera o diagnóstico, sugerindo utilidade na detecção precoce de lesões cervicais. O classificador *multiclass* elimina a necessidade de segmentação e extração manual de características, auxiliando patologistas na análise de esfregaços de Papanicolaou (Hussain *et al.*, 2020).

A arquitetura da CNN utiliza camadas de convolução que extraem características complexas e abstratas das imagens. O modelo é eficaz para detecção rápida e precisa, superando métodos manuais existentes. Porém, algumas limitações podem ser citadas, como a complexidade dos algoritmos aplicados e a dificuldade de realizar triagens em países em desenvolvimento devido ao processo laborioso e caro (Manna *et al.*, 2021; Shanthi *et al.*, 2019).

Os sistemas de CAD baseados em *deep learning* para análise de lesões cervicais, detectam lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) e carcinoma de células escamosas até 20 vezes mais rápido que abordagens manuais, permitindo processamento em segundos, melhorando a eficiência clínica (Wang *et al.*, 2021).

Alguns sistemas têm potencial para resolver o problema do diagnóstico do câncer cervical, devido às diferenças entre as imagens de Papanicolaou e à morfologia complexa das células. Assim, o CAD promete ser útil para os citotécnicos, contudo a dependência deles para a detecção das lesões pode ser eliminada (Özbay; Özbay, 2023).

Tabela 1. Estudos de classificação do exame de Papanicolaou que incluem CAD.

Autor/ano	Modelo de CAD	Base de dados	Métricas de avaliação
Shanthi <i>et al.</i> , 2019	CNN e <i>data augmentation</i> com cinco algoritmos de pré-processamento	Conjunto de dados próprio com 42.000 imagens	Precisão (94,1%)
Hussain <i>et al.</i> , 2020	Seis arquiteturas de CNN para um classificador <i>multiclass</i>	Conjunto de dados Herlev	Precisão (98,9%) Sensibilidade (97,8%) AUC (97%)
Manna <i>et al.</i> , 2021	Três arquiteturas de CNN com modelo de <i>ensemble</i>	Conjunto de dados SIPaKMeD e Mendeley LBC	Precisão 98,55 a 99,23% Sensibilidade 98,52%
Wang <i>et al.</i> , 2021	<i>Deep learning</i>	Não informado	Precisão (93%) Sensibilidade (90%) <i>Recall</i> 90%
Özbay; Özbay, 2023	Codificação por <i>hashing</i> profundo com CNN	Conjunto de dados SIPaKMeD e Mendeley LBC	
Tan <i>et al.</i> , 2024	Treze arquiteturas de CNN e modelo de <i>transfer learning</i>	Conjunto de dados Herlev	Precisão 80 a 87,02%

Ademais, modelos diferentes podem ser mais adequados para atributos específicos dos tipos de células que estão sendo classificadas, enfatizando a necessidade de mais ajustes nos parâmetros e testes adicionais para melhorar o desempenho geral, aprimorado com o aumento dos dados disponíveis (Tan *et al.*, 2024).

CONCLUSÕES

Os sistemas de CAD para citologia apresentam alta precisão e eficiência, com a capacidade de rotular células em um curto período. De modo geral, os achados sugerem que, embora os modelos CAD pré-treinados possam classificar com eficácia o câncer do colo do útero, seu desempenho varia significativamente, e há espaço para melhorias em sua generalização e precisão.

FINANCIAMENTO: Não houve.

AGRADECIMENTOS: Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

HUSSAIN, E. *et al.* A comprehensive study on the multi-class cervical cancer diagnostic prediction on pap smear images using a fusion-based decision from ensemble deep convolutional neural network. **Tissue & Cell**, [s. l.], v. 65, p. 101347, 2020.

-
- MANNA, A. *et al.* A fuzzy rank-based ensemble of CNN models for classification of cervical cytology. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 14538, 2021.
- ÖZBAY, E.; ÖZBAY, F. A. Interpretable pap-smear image retrieval for cervical cancer detection with rotation invariance mask generation deep hashing. **Computers in Biology and Medicine**, [s. l.], v. 154, p. 106574, 2023.
- SHANTHI, P. *et al.* Deep Convolution Neural Network for Malignancy Detection and Classification in Microscopic Uterine Cervix Cell Images. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, [s. l.], v. 20, n. 11, p. 3447–3456, 2019.
- TAN, S. L. *et al.* Cervical Cancer Classification From Pap Smear Images Using Deep Convolutional Neural Network Models. **Interdisciplinary Sciences, Computational Life Sciences**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 16–38, 2024.
- WANG, C.-W. *et al.* Artificial intelligence-assisted fast screening cervical high grade squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma diagnosis and treatment planning. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 16244, 2021.
- WIN, K. P. *et al.* Computer-Assisted Screening for Cervical Cancer Using Digital Image Processing of Pap Smear Images. **Applied Sciences**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 1800, 2020.



Telemedicina e Telediagnóstico em Regiões Rurais Endêmicas de Doenças Tropicais Negligenciadas: Revisão Sistemática

Telemedicine and Telediagnosis in Rural Regions Endemic for Neglected Tropical Diseases: A Systematic Review

William França dos Santos¹, Marta Maria Francisco², Ivana Luiza da Silva Elias³, Camilla Beatriz Machado de Oliveira França, Raimundo Aristeu Santos Guida⁵, Luana Santiago Gallo³, Jéssica de Paula Francisco Soares³ e Maria Beatriz Araújo Silva¹

1. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE (UFPE). 2. Hospital Universitário Oswaldo Cruz. 3. Universidade Federal de Pernambuco. 4. Instituto Federal de Pernambuco. 5. Secretaria Municipal de Saúde de Aparecida de Goiânia, Goiás.

williamfds1997@gmail.com

Palavras-chave

Doenças Negligenciadas
 Telediagnóstico
 Telemedicina

Keywords

Neglected Diseases
 Telediagnosis
 Telemedicine

Resumo:

A telemedicina e o telediagnóstico são propostas como soluções eficazes para melhorar o acesso a cuidados especializados e permitir diagnósticos precoces em áreas remotas endêmicas de doenças tropicais. Este estudo visa analisar evidências científicas sobre o impacto dessas tecnologias no acesso a cuidados e nos desfechos de saúde. Trata-se de uma revisão sistemática; foram selecionados artigos publicados nos últimos 5 anos, sobre o uso da telemedicina e telediagnóstico em áreas rurais endêmicas de doenças tropicais negligenciadas. Os estudos selecionados, apresentaram amostras de 21 a 2215 participantes em variados países, destacando a aplicação de tecnologias de deep learning no diagnóstico de doenças negligenciadas. As evidências obtidas neste estudo, evidenciaram que a telemedicina e o telediagnóstico têm grande potencial para melhorar o acesso a cuidados e a precisão diagnóstica em doenças tropicais negligenciadas em áreas remotas.

Abstract:

Telemedicine and telediagnosis are proposed as effective solutions to improve access to specialized care and enable early diagnosis in remote areas endemic for tropical diseases. This study aims to analyze scientific evidence on the impact of these technologies on access to care and health outcomes. This is a systematic review; articles published in the last 5 years on the use of telemedicine and telediagnosis in rural areas endemic for neglected tropical diseases were selected. The selected studies presented samples of 21 to 2215 participants in various countries, highlighting the application of deep learning technologies in the diagnosis of neglected diseases. The evidence obtained in this study showed that telemedicine and telediagnosis have great potential to improve access to care and diagnostic accuracy in neglected tropical diseases in remote areas.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) constituem um grupo de enfermidades endêmicas em regiões de clima tropical, com alta prevalência entre populações de baixa renda (Rocha, 2023). A dificuldade de

acesso a cuidados de saúde e a escassez de infraestrutura adequada nessas áreas resultam em diagnósticos tardios e tratamentos inadequados, contribuindo para altas taxas de morbidade e mortalidade (Rocha, 2023).

A telemedicina e o telediagnóstico emergem como intervenções promissoras para mitigar esses desafios, pois o uso dessas tecnologias pode reduzir as barreiras geográficas e aumentar o acesso a serviços especializados, permitindo o diagnóstico precoce e o manejo clínico apropriado mesmo em regiões remotas (Cano, 2024).

A presente revisão busca sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre essas tecnologias, com o objetivo de avaliar o impacto da telemedicina e do telediagnóstico no acesso ao cuidado, diagnóstico precoce e desfechos de saúde em populações de regiões rurais endêmicas de doenças tropicais negligenciadas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática, baseada no protocolo proposto pelo Joanna Briggs Institute, utilizando as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses* (PRISMA) (Page MJ et al, 2021). A partir da relevância do tema, este estudo tem como foco o mapeamento de artigos observacionais que abordem o uso da telemedicina e telediagnóstico em regiões rurais endêmicas de doenças tropicais negligenciadas, no recorte temporal de janeiro de 2020 a setembro de 2024; a busca foi realizada por meio do Portal de Periódicos da CAPES, nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed), SCOPUS (Elsevier), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Embase, no período de setembro e outubro de 2024.

Para elaboração da pergunta de pesquisa foi utilizada a estratégia P.I.C.O (**P**opulação: regiões rurais endêmicas de doenças tropicais negligenciadas, **I**ntervenção: implementação da telemedicina e telediagnóstico, **C**omparação: comparação com o atendimento presencial tradicional, **R**esultado: melhora no acesso ao diagnóstico precoce, eficácia no tratamento, redução de complicações, e impacto na morbimortalidade dessas doenças). Descritores foram identificados no Medical Subject Headings (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (Decs) e Embase Subject Headings (Emtree), logo após, foram feitos os cruzamentos com os termos selecionados (“Telemedicina para Zonas Rurais e Remotas”; “Doenças Tropicais Negligenciadas”).

Para a busca sistemática dos artigos, foram definidos critérios de inclusão (estudos observacionais, publicados nos últimos 5 anos, em português, inglês e espanhol, que abordem a temática proposta) e exclusão (literatura cinzenta); a busca e análise dos dados foi realizada por dois revisores de forma independente.

A estratégia de busca elaborada recuperou 5129 artigos, exportados para o Software ZOTERO 6.0, logo após, 28 duplicatas foram removidas, resultando em 5.101 artigos para avaliação; após a análise de títulos e resumos, excluíram-se 5060 estudos, totalizando 41 artigos para avaliação do texto completo. Avaliados os textos na íntegra, 35 foram descartados, pois não atendiam aos critérios de elegibilidade; a amostra final foi composta por 6 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seis estudos observacionais foram selecionados, com datas de publicação variando entre 2019 e 2024. As amostras incluíram populações de 21 a 2215 participantes, provenientes de regiões endêmicas, como Nigéria (Onasanya, 2023), Costa do Marfim (Yotsu, 2023), Gana (Cano, 2024) e Guiana Francesa (Messagier, 2019). A maior parte dos estudos foi realizada na Costa do Marfim e Gana (Yotsu, 2023), destacando-se o foco na aplicação de tecnologias de deep learning para o diagnóstico de doenças de pele negligenciadas. Todos

os estudos utilizaram abordagens baseadas em inteligência artificial, evidenciando a eficácia dessas ferramentas no aumento da precisão diagnóstica em áreas com recursos limitados, principalmente quando combinadas com plataformas móveis, como o eSkinHealth.

Todavia, algumas limitações foram identificadas ao longo da análise dos estudos. A principal dificuldade relatada foi a limitada disponibilidade de imagens clínicas de alta qualidade, necessárias para treinar adequadamente os algoritmos de inteligência artificial (IA). Houve, ainda, inconsistências entre os diagnósticos propostos pelos sistemas de IA e aqueles realizados por especialistas humanos, sugerindo a importância de avaliações clínicas complementares.

CONCLUSÕES

As evidências obtidas neste estudo indicam que a telemedicina e o telediagnóstico apresentam um potencial significativo para aprimorar o acesso a cuidados de saúde e a precisão diagnóstica de doenças tropicais negligenciadas em regiões remotas.

No entanto, a efetiva implementação dessas tecnologias enfrenta desafios consideráveis, como a limitada disponibilidade de dados clínicos de alta qualidade e a necessidade de validação dos sistemas diagnósticos em contextos epidemiológicos variados.

REFERÊNCIAS

- CANO, M. et al. Evaluating the World Health Organization's SkinNTDs App as a Training Tool for Skin Neglected Tropical Diseases in Ghana and Kenya: Cross-Sectional Study. **J Med Internet Res**, v. 26, n. 4, p. e51628, 2024. DOI: 10.2196/51628.
- LUNDIN, J. et al. Diagnosis of soil-transmitted helminth infections with digital mobile microscopy and artificial intelligence in a resource-limited setting. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 18, n. 4, p. e0012041, 2024. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012041.
- MESSAGIER, A. L. et al. Teledermatology Use in Remote Areas of French Guiana: Experience From a Long-Running System. **Front Public Health**, v. 7, p. 387, 2019. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00387.
- ONASANYA, A. et al. Towards Inclusive Diagnostics for Neglected Tropical Diseases: User Experience of a New Digital Diagnostic Device in Low-Income Settings. **Trop Med Infect Dis**, v. 8, n. 3, p. 176, 2023. DOI: 10.3390/tropical-med8030176.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.
- ROCHA, M. I. F. et al. Mortalidade por doenças tropicais negligenciadas no Brasil no século XXI: análise de tendências espaciais e temporais e fatores associados. **Rev Panam Salud Publica**, v. 47, e146, 2023. DOI: 10.26633/RPSP.2023.146.
- YOTSU, R. et al. An mHealth App (eSkinHealth) for Detecting and Managing Skin Diseases in Resource-Limited Settings: Mixed Methods Pilot Study. **JMIR Dermatol**, v. 6, p. e46295, 2023. DOI: 10.2196/46295.
- YOTSU, R. R. et al. Deep learning for AI-based diagnosis of skin-related neglected tropical diseases: A pilot study. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 17, n. 8, p. e0011230, 2023. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011230.



Desafios na Detecção da Hanseníase e Importância de Diagnóstico Precoce no Brasil: Revisão Sistemática

Challenges in Leprosy Detection and Importance of Early Diagnosis in Brazil: Systematic Review

Hadassa Lopes Costa¹, Ivanna Carla de Melo Souza¹ e Ketyline Lira de Lima¹

1. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE (UFPE).

hadassa.costa@ufpe.br

Palavras-chave

Diagnóstico precoce
Estigma social
Hanseníase

Keywords

Early diagnosis
Social stigma
Leprosy

Resumo:

Considerada uma das doenças mais antigas e negligenciadas, a hanseníase ainda é endêmica em áreas com precárias condições de vida e acesso à saúde, com o Brasil registrando a maioria dos casos nas Américas. O presente estudo analisou a produção científica sobre a detecção precoce da hanseníase e utilizou três bases de dados e incluiu artigos de 2014 a 2024. Os dados revelaram que fatores clínicos e demográficos, como idade avançada e condições de saúde fragilizadas, interferem no diagnóstico, assim como a sobrecarga do sistema de saúde, onde diagnósticos incorretos são frequentes. O diagnóstico tardio, além de aumentar o risco de incapacidades físicas, destaca a negligência das necessidades de saúde da população. A hanseníase continua sendo um desafio de saúde pública, necessitando de ações para superar barreiras individuais e do sistema de saúde, a fim de melhorar a detecção precoce e reduzir o estigma.

Abstract:

Considered one of the oldest and most neglected diseases, leprosy is still endemic in areas with poor living conditions and access to healthcare, with Brazil recording the majority of cases in the Americas. This study analyzed the scientific literature on early detection of leprosy and used three databases and included articles from 2014 to 2024. The data revealed that clinical and demographic factors, such as advanced age and fragile health conditions, interfere with diagnosis, as does the overload of the health system, where incorrect diagnoses are frequent. Late diagnosis, in addition to increasing the risk of physical disabilities, highlights the neglect of the population's health needs. Leprosy remains a public health challenge, requiring actions to overcome individual and health system barriers in order to improve early detection and reduce stigma.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

A hanseníase, ou doença de Hansen, é uma doença infecciosa crônica causada pelas bactérias *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium lepromatosis*, que afeta principalmente a pele e o sistema nervoso periférico, podendo causar deformidades como atrofia muscular e lesões em áreas anestesiadas do corpo (Ebenezer, Scollard, 2021).

Esta doença é reconhecida como uma das mais antigas e negligenciadas do mundo, persistindo de forma endêmica em regiões com condições de vida precárias e dificuldades de acesso a serviços de saúde (Ferreira, 2014). Apesar da redução gradual no número de novos casos nos últimos anos, o Brasil ainda representa 96,3% de todos os casos de hanseníase nas Américas. Por ser incapacitante e ter grande impacto psicossocial, a hanseníase é considerada um problema de saúde pública (OMS, 2020).

O diagnóstico da hanseníase é, em sua essência, clínico, e depende da avaliação detalhada de sinais, sintomas e do exame físico completo, além do histórico do paciente (Bassaneze, Gonçalves, Padovani, 2014). O Grau de Incapacidade Física (GIF), utilizado como indicador pelo Ministério da Saúde, identifica a gravidade das lesões neurais e norteia as práticas de prevenção e reabilitação. Pacientes com GIF 2, que apresentam deformidades visíveis em áreas como olhos, mãos ou pés, geralmente recebem um diagnóstico tardio, o que acentua o estigma social e as incapacidades físicas (Brasil, Ministério da Saúde, 2017).

Apesar de a hanseníase ser uma doença curável, o diagnóstico tardio ainda é um desafio significativo, especialmente em regiões endêmicas do Brasil. Entre os fatores que contribuem para esse atraso estão a falta de conhecimento dos profissionais de saúde sobre os sinais iniciais e o estigma social relacionado à doença (Henry *et al.*, 2016). A partir disso, o estudo tem como objetivo identificar na produção científica Nacional e internacional os principais desafios para a detecção precoce da hanseníase no Brasil.

METODOLOGIA

As informações coletadas acerca dos desafios da detecção precoce da hanseníase, foram realizadas em três bases de dados eletrônicas: Web of science, Scielo e PubMed, utilizando os seguintes descritores e suas combinações como filtro de pesquisa: “Leprosy” “Brazil” e “Diagnosis”.

Foram selecionados artigos em português e inglês publicados entre os anos de 2014 a 2024, somente os estudos que preencheram os seguintes critérios de inclusão foram avaliados. Artigos não originais como monografias, dissertações, teses, editoriais ou capítulos de livros, não foram designados.

Por meio dessa estratégia, os estudos encontrados foram analisados independentemente e selecionados através de três etapas, cuja fase inicial constituiu-se da análise dos títulos, seguida da leitura de resumos e leitura integral dos textos. Em todas as etapas, os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos foram empregados como base para as análises. Foram utilizados cinco artigos no presente resumo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultado dos trabalhos analisados, observamos a média de 120 pacientes em cada estudo quantitativo, em geral, como aspectos qualitativos, foram identificados que os fatores clínicos e demográficos afetam o diagnóstico tardio da hanseníase, como o envelhecimento, que fragiliza a saúde e pode desviar a atenção médica para outras doenças mais comuns em idosos. No âmbito do sistema de saúde, o diagnóstico incorreto continua sendo o maior responsável pelos atrasos, evidenciando a negligência das necessidades de saúde da população.

A hanseníase permanece como um desafio de saúde pública em todo mundo, mesmo com os esforços contínuos para sua erradicação. O diagnóstico precoce da doença é crucial para o controle de consequências incapacitantes. Porém, não existe nenhum método padrão-ouro para o diagnóstico de Hanseníase, sendo o exame clínico, que investiga alterações sensoriais, comprometimento de nervos periféricos, lesões de pele sem sensibilidade e microscópica de esfregaço de pele em fenda, (OMS, 2018) um dos mais utilizados nas suspeitas da doença.

Em estudo transversal realizado por Santos *et al.*, 2024, em área endêmica no Brasil, verificou-se que os principais fatores individuais que contribuem para o diagnóstico tardio incluem: a falta de conhecimento em áreas urbanas e a demora em buscar um serviço de saúde após notar os primeiros sinais e sintomas, já os

fatores do sistema de saúde que levam ao diagnóstico tardio da hanseníase incluem a ausência de atendimento imediato no primeiro serviço buscado, especialmente quando não há acesso a um médico e a necessidade de três ou mais consultas para confirmar o diagnóstico e os diagnósticos incorretos, representado por $\frac{1}{4}$ dos participantes do estudo. Além desses fatores, o estudo ressalta que com o avanço da idade, os indivíduos tendem a ter um estado de saúde mais fragilizado, e os médicos podem suspeitar de doenças que são mais comuns nessa faixa etária.

Em outro estudo feito por Henry *et al.*, 2016, um forte fator de atraso associado ao indivíduo foi o medo do isolamento social, apesar do confinamento obrigatório ter terminado em 1962, no Brasil. Outro fator associado ao indivíduo foi a falta de conhecimento dos padrões sintomáticos da hanseníase, que levaram cerca de 45,1% dos participantes da pesquisa a não procurar o médico, por acreditar que seus sintomas não eram sérios. Já os fatores associados ao sistema de saúde, o diagnóstico incorreto ainda se mostra o maior responsável pelos diagnósticos tardios, representado por 42,6% dos participantes da pesquisa, que receberam diagnósticos de alergia de pele (13,5%), reumatismo (13%) e doenças vasculares (9,6%). Sendo três vezes maior a probabilidade de pacientes com diagnóstico incorreto receberem um diagnóstico tardio do que aqueles que não foram diagnosticados incorretamente (Henry *et al.*, 2016).

Dentre os inúmeros impactos que o diagnóstico tardio da Hanseníase pode trazer, outro fator que precisa ser levado em consideração, é a incapacidade física adquirida, sendo uma das consequências mais significativas e preocupantes. Pelo fato de evidenciar a negligência das necessidades de saúde da população, contribuindo para que a hanseníase continue a ser uma doença incapacitante e estigmatizante (Hespanhol *et al.*, 2021). A deficiência associada à hanseníase representa um desafio para a saúde pública e para os serviços sociais e de reabilitação em países endêmicos como o Brasil.

CONCLUSÕES

Em conclusão, diversos fatores individuais e do sistema de saúde contribuem para o diagnóstico tardio da hanseníase, sendo o medo do estigma social associado à doença e o diagnóstico incorreto, os mais comuns, como demonstrado nos resultados.

Visto que o tratamento da hanseníase no Brasil é feito exclusivamente pelo SUS, a necessidade da quebra de barreiras individuais e do sistema de saúde são imprescindíveis para a melhora no cenário de diagnósticos precoce no Brasil, pois a detecção tardia apenas perpetua a hanseníase como uma doença estigmatizante e incapacitante.

REFERÊNCIAS

- ANTUNES, D. E. et al. Clinical, epidemiological, and laboratory prognostic factors in patients with leprosy reactions: A 10-year retrospective cohort study. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 841030, 25 jul. 2022.
- BASSANEZE B, GONÇALVES A, PADOVANI CR. Características do processo de diagnóstico de hanseníase no atendimento primário e secundário. **Diagn Tratamento**, 2014; 19(2):61-67.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia prático sobre a hanseníase**. Ministério da Saúde; 2017.
- COSTA, M. et al. A cost-effectiveness analysis of a novel algorithm to sequentially diagnose leprosy based on manufactured tests under the SUS perspective. **Cadernos De Saúde Pública**, v. 40, n. 1, 1 jan. 2024.

EBENEZER GJ, SCOLLARD DM. Avanços no tratamento e avaliação da neuropatia da hanseníase. **Neurotherapeutics**, 2021; 18:2337-50.

FERREIRA, I.N. **A hanseníase no contexto das doenças negligenciadas**. In: Alves ED, Ferreira TL, Ferreira IN, organizadores. Hanseníase: avanços e desafios. Brasília: Nesprom; 2014. p. 41-44.

HESPANHOL, M.C.L.; DOMINGUES, S.M.; UCHÔA-FIGUEIREDO, L.daR. O diagnóstico tardio na perspectiva do itinerário terapêutico: grau 2 de incapacidade física na hanseníase. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 25, 2021.

HENRY, M. et al. Factors Contributing to the Delay in Diagnosis and Continued Transmission of Leprosy in Brazil – An Explorative, Quantitative, Questionnaire Based Study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004542, 15 mar. 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL da Saúde. **Atualização global sobre hanseníase** (hanseníase), 2020: impacto da COVID-19 no controle global da hanseníase. *Wkly Epidemiol Rec* 2021; 96:421-44.

RAMOS ACV, YAMAMURA M, ARROYO LH, POPOLIN MP, CHIARAVALLOTTI Neto F, PALHA PF, et al. Agrupamento espacial e risco local de hanseníase em São Paulo, Brasil. **PLoS Negl Trop Dis**, 2017; 11:e0005381.

SANTOS et al. Factors associated with delayed diagnosis of leprosy in an endemic area in Northeastern Brazil: a cross-sectional study. **Cadernos De Saude Publica**, v. 40, n. 1, 1 jan. 2024.



Tuberculose, Calamidade Negligenciada na Cidade do Recife: Análise Epidemiológica entre 2020 e 2023

Tuberculosis: Neglected Calamity in the City of Recife: Epidemiological Analysis between 2020 and 2023

Thiago Henrique da Cruz Silva¹, Júlia Rafaela Coutinho da Silva¹, Bruna Emanuelle Gos do Nascimento², Daniela Viana de Araujo e Silvana Ferreira de Fátima

1. Bacharelado em Ciências Biológicas, Universidade Católica de Pernambuco. 2. Mestrando em Biologia Celular e Molecular Aplicada, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). 3. Pós Doutorado em Ciências Biológicas, UFPE. 4. Doutora em Ciências Biológicas, UFPE.

thiagohenriquecruzs@gmail.com

Palavras-chave

Epidemiologia
Recife
Tuberculose

Keywords

Epidemiology
Recife
Tuberculosis

Resumo:

A tuberculose (TB) continua sendo um grave problema de saúde pública no Recife. Entre 2020 e 2023, foram diagnosticados 11.715 casos, com uma prevalência maior entre homens (cerca de 68%) e indivíduos de raça parda. A forma pulmonar foi predominante, representando mais de 80% dos casos. A pandemia de COVID-19 impactou negativamente o controle da TB, contribuindo para um aumento de casos, especialmente em 2022, quando houve um crescimento de 18,8%. A doença permanece endêmica na cidade do Recife.

Abstract:

Tuberculosis (TB) continues to be a serious public health problem in Recife. Between 2020 and 2023, 11,715 cases were diagnosed, with a higher prevalence among men (approximately 68%) and individuals of mixed race. The pulmonary form was predominant, accounting for more than 80% of cases. The COVID-19 pandemic negatively impacted TB control, contributing to an increase in cases, especially in 2022, when there was an increase of 18.8%. The disease remains endemic in the city of Recife.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma das doenças mais antigas conhecidas pela humanidade. Uma patologia infecto contagiosa, que possui por agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis*, evoluiu ao longo do tempo, sendo uma doença tratável e curável que, até a pandemia da COVID-19, era a principal causa de morte por um único agente infeccioso no mundo (Santos, 2018, Cabral *et al.*, 2024).

Constitui-se em um problema de saúde pública no estado de Pernambuco, situado na Região Nordeste do Brasil. Em 2022, o estado foi o quinto a apresentar maior risco de morte por TB na população sendo (3,3 óbitos por 100 mil hab.). No Município do Recife, capital de Pernambuco, observou-se, no mesmo ano, uma incidência na taxa de detecção de 118,9 casos por 100 mil habitantes. (Albuquerque *et al.*, 2001; Brasil, 2024).

Por sua importância epidemiológica, o Governo Estadual de Pernambuco incluiu a TB na lista das sete doenças negligenciadas do Plano Integrado de Ações para o Enfrentamento às Doenças Tropicais Negligenci-

adas, o Programa Sanar (Pernambuco, 2019). O presente trabalho teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico da tuberculose na cidade do Recife no período de 2020 a 2023.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo indireto abordagem quantitativa, com emprego de técnica de observação indireta por meio de análise retrospectiva de dados epidemiológicos dispensando utilização do comitê de ética. Os dados foram coletados a partir de bancos de dados secundários disponibilizado pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN (DATASUS) e Boletins Epidemiológicos disponibilizados pelo Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (Cievs).

Para caracterização dos dados, foram analisados os números de casos confirmados, taxa por 100 mil habitantes, variáveis sociodemográficas e incidência por distrito sanitário, quantificando temporalmente as variáveis por frequência absoluta e relativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a OMS, o enfrentamento à tuberculose (TB) persiste como grande desafio para a saúde pública no Brasil. A crise sanitária e social agravada pela pandemia de covid-19 continua a ter um impacto negativo no acesso ao diagnóstico e ao tratamento da doença.

Através da análise epidemiológica do ano de 2020 a 2023 foram diagnosticados 11.715 casos de tuberculose no município de Recife. No ano de 2020, o coeficiente de detecção (CD) de Tuberculose (TB) em Recife foi de 84,5 casos por 100 mil habitantes, com um total de 2.386 casos diagnosticados. Classificados sociodemográficas por 1.634 casos no sexo masculino (68,48%) e 752 no sexo feminino (31,52%).

Na variável raça/cor, foram notificados 1.251 (52,45%) casos de raça parda, 338 (14,16%) de raça branca, 253 (10,60%) de raça preta, 29 (1,22%) raça amarela, 12 (0,50%) entre indígenas e 503 (21,09%) ignoram sua etnia racial. 81,2% dos casos foram diagnosticados na forma pulmonar, 14,7% foi extrapulmonar e 4,2% ambas as formas.

Os distritos sanitários (DS) I e V apresentaram maior CD, com 152,4 e 118,8 casos novos notificados por 100 mil habitantes, o DS VIII teve uma redução de (16,3%), seguido pelo DS VI (14,0%). Entre os anos de 2019 e 2020, houve uma redução de 3,9% dos casos diagnosticados, sendo interpretados pelo impacto da pandemia de Covid-19.

Entre os anos de 2020 e 2021, houve um aumento de 15,47% no número de casos novos detectados. No ano de 2021, Recife apresentou uma taxa de detecção (TD) de Tuberculose de 97,4 casos por 100 mil habitantes, com um total de 2.755 casos diagnosticados classificados sociodemográficas por 1.896 casos no sexo masculino (68,82%) e 859 no sexo feminino (31,18%). Na variável raça/cor, foram notificados 1.644 (59,67%) casos de raça parda, 332 (12,05%) de raça branca, 284 (10,31%) de raça preta, 39 (1,42%) de raça amarela, 07 (0,25%) entre indígenas e 399 (14,48%) com etnia racial ignorada. 82,2% dos casos diagnosticados foram da forma clínica pulmonar, 13,8% da forma extrapulmonar e 4% de ambas as formas. Os distritos sanitários (DS) V e I apresentaram maior TD, com 163,5 e 155,3 casos novos notificados por 100 mil habitantes, respectivamente o DS III destacou-se quanto à redução no número de casos de TB notificados (-3,6%).

No ano de 2022, a TB foi a segunda principal causa de morte por um único agente infeccioso no Brasil, superada apenas pela doença do coronavírus SARS-CoV-2 (covid-19) (Brasil, 2024). Recife apresentou um

aumento de 18,8% no número de diagnóstico em relação ao ano de 2021 tendo sua taxa de detecção (TD) de Tuberculose de 118,9 casos por 100 mil habitantes, com um total de 3.273 casos diagnosticados classificados sociodemográficas por 2.237 casos no sexo masculino (68,3%) e 1.036 no sexo feminino (31,7%).

Na variável raça/cor, foram notificados 2.112 (64,5%) casos de raça parda, 1.644 (50,2%) de raça branca, 321 (9,8%) de raça preta, 37 (1,1%) de raça amarela, 06 (0,2%) entre indígenas e 381 (11,6%) com etnia racial ignorada. 82,7% dos casos diagnosticados foram da forma clínica pulmonar, 13,7% da forma exclusivamente extrapulmonar e 3,5% de ambas formas. Os distritos sanitários (DS) V e I foram os que apresentaram maior TD, com 204,3 e 190,8 casos notificados por 100 mil habitantes, o DS VII obteve a menor variação de casos notificados (3,6%).

Em 2023, houve um aumento de 8,0% nos casos de tuberculose em relação a 2022, com Recife ocupando o 2º lugar entre as capitais brasileiras na taxa de detecção (TD), com a taxa de 99 casos por 100 mil habitantes, segundo o Ministério da Saúde (Brasil, 2024). Recife apresentou uma taxa de detecção (TD) de Tuberculose de 115,8 casos por 100 mil habitantes, com um total de 3.301 casos diagnosticados, classificados sociodemográficas por 2.227 casos no sexo masculino (67,5%) e 1.074 no sexo feminino (32,5%). Na variável raça/cor, foram notificados 2.200 (66,7%) casos de raça parda, 402 (12,2%) de raça branca, 352 (10,7%) de raça preta, 31 (0,9%) de raça amarela, 11 (0,3%) de casos entre indígenas e 305 (9,2%) ignoram sua etnia racial. 82,8% dos casos diagnosticados foram da forma clínica pulmonar, 12,9% da forma extrapulmonar e 4,2% de ambas formas. Os distritos sanitários (DS) V e I foram os que apresentaram maior TD, com 200,3 e 157,9 casos notificados por 100 mil habitantes, o DS III obteve a maior variação de redução de casos notificados.

A pandemia do novo coronavírus em 2019 (COVID-19) reverteu-se nos anos de progresso na prestação de serviços essenciais para o controle da TB. Globalmente, o número estimado de mortes por TB aumentou entre 2019 e 2021, diferentemente do declínio observado entre 2005 e 2019, o que comprometeu o seguimento de tratamentos (Brasil, 2024; Soares *et al.*, 2024).

CONCLUSÕES

A análise dos dados de tuberculose no Recife entre 2020 e 2023 revela que a doença continua endêmica, com aumento significativo de casos após o impacto da pandemia de COVID-19. A TB afeta principalmente homens e pessoas de raça parda, sendo predominante a forma pulmonar.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, M. D. F. M. D. et al. Fatores prognósticos para o desfecho do tratamento da tuberculose pulmonar em Recife, Pernambuco, Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 9, 368-374. 2011. **Boletins, Informes e Perfis Epidemiológicos**. Disponível em: <<https://cievsrecife.wordpress.com/publicacoes-devs-sesau-recife/>>. Acesso em: Ago, 2024.
- BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. **Tuberculose** (2024). Disponível em: <<https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-epidemiologico-tuberculose-2024/view>>. Acesso em: Ago, 2024.
- CABRAL, B. V. B. et al. Spatial patterns and factors associated with the incidence of tuberculosis-diabetes in Brazil. *Public Health*, v. 233, p. 149–156, 1 ago. 2024.
- LIMA FILHO, C. A. DE et al. Perfil epidemiológico da tuberculose em um município prioritário de Pernambuco no período de 2015-2020. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 2, p. e11111225480, 19 jan. 2022.

SANTOS, T. A.; MARTINS, M. M. F. Perfil dos casos de reingresso após abandono do tratamento da tuberculose em Salvador, Bahia, Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 26, n. 3, p. 233–240, 21 set. 2018. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco | Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Disponível em: <<https://portal-antigo.saude.pe.gov.br/programa/secretaria-executiva-de-vigilancia-em-saude/programa-sanar-doencas-negligenciadas>>. Acesso em: Ago, 2024.

SOARES. K K. S. et al. Analysis of the Vulnerability Profile of tuberculosis co-infection in people living with HIV. **Journal of Human Growth and Development**, v. 34, n. 2, p. 278–285, 2024. TabNet Win32 3.2: TUBERCULOSE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Pernambuco. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/tubercpe.def>>. Acesso em: Ago, 2024.



Polimorfismos dos Genes TLR4 E TNFA Associados à Infecção por *Mycobacterium Tuberculosis*

TLR4 and TNFA Gene Polymorphisms Associated with Mycobacterium Tuberculosis Infection

Samara Alves da Rocha Nascimento Alcantara¹, Maria Letícia Marinho Santos², Romário Martins Araújo³, Emilly Lima de Sousa², Anna Cecília Xavier da Silva¹, Maria Vitória dos Santos Lopes¹, Lílian Maria Lapa Montenegro Pimentel³ e Danielle Martiniano da Silva Rodrigues²

1. Centro Universitário Maurício de Nassau. 2. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). 3. Instituto Aggeu Magalhães Fiocruz.

contatosamaraalves7@gmail.com

Palavras-chave

Epidemiologia
Tuberculose
Variações genéticas

Keywords

Epidemiology
Tuberculosis
Genetic variations

Resumo:

A tuberculose é importante doença de saúde pública, o bacilo causador consegue permanecer no organismo ao longo da vida em sua forma latente podendo ou não evoluir para forma ativa. Os SNPs TLR4 e TNFA foram associados ao desenvolvimento da doença ativa em diversas populações. Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados Scielo e PubMed. A análise de regressão multivariável mostrou associação entre esses SNPs e a TB recorrente, entre os participantes com teste tuberculínico positivo. As descobertas destacam a importância da imunidade inata, particularmente das moléculas TLR4 e TNFA na patogênese da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e evidenciam que os SNPs foram significativamente associados ao aumento do risco da infecção de tuberculose.

Abstract:

Tuberculosis is an important public health disease. The causative bacillus can remain in the body throughout life in its latent form and may or may not evolve into an active form. The TLR4 and TNFA SNPs have been associated with the development of active disease in several populations. A literature review was performed in the Scielo and PubMed databases. Multivariate regression analysis showed an association between these SNPs and recurrent TB among participants with a positive tuberculin test. The findings highlight the importance of innate immunity, particularly of the TLR4 and TNFA molecules in the pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* infection, and show that the SNPs were significantly associated with an increased risk of tuberculosis infection.

Artigo recebido em: 08.12.2024.

Aprovado para publicação em: 31.01.2025.

INTRODUÇÃO

Em 2022, aproximadamente 7,5 milhões de indivíduos foram infectados pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (*Mtb*), agente causador da tuberculose (TB), uma doença de alta patogenicidade devido à sua capacidade de sobreviver e se replicar dentro das células fagocitárias do sistema imunológico. Isso torna a tuberculose um desafio global de saúde pública (OMS, 2023). Em 90% dos indivíduos infectados, o sistema imunológico consegue controlar a bactéria, mas sem erradicá-la, caracterizando a infecção latente da tuberculose.

Nessa forma, a infecção é assintomática e não contagiosa, porém, pode evoluir para a forma ativa ao longo da vida, o que acontece em aproximadamente 10% dos infectados (SHAH; DORMAN, 2021). A ativação da resposta imune inata é crucial para a proteção do organismo contra a infecção pelo *MTb*, e certos

componentes genéticos dessa imunidade atuam na resposta à TB, como o gene Toll-Like 4 (TLR4) receptor que reconhece patógenos e inicia a resposta imune inata e o fator de necrose tumoral (TNFA), citocina reguladora da inflamação.

Dessa forma, acredita-se que alterações genéticas podem influenciar na resposta imune, levando a uma maior suscetibilidade à tuberculose. Alterações genéticas, como o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), envolve uma variação pontual em uma sequência de DNA, ocorrem em regiões codificantes ou não codificantes do genoma, afetando tanto a função das proteínas produzidas quanto a regulação da expressão gênica (MISHRA; PATHAK; 2019). O objetivo deste estudo é revisar a avaliação de potenciais polimorfismos nos genes TLR4 e TNFA e sua associação à infecção pelo Mtb.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados Scielo e PubMed. Os termos de busca foram obtidos através dos Descritores em ciências da saúde, “Toll-Like 4”, “Variações genéticas”, “Tuberculose” e seus correspondentes em língua inglesa. Foram considerados artigos publicados entre 2019 e 2024. Foi critério de inclusão a presença de resumos em português, inglês ou espanhol e critério de exclusão, resumos de eventos e artigos de opinião, todos os autores participaram de forma independente da avaliação, análise e separação dos artigos selecionados.

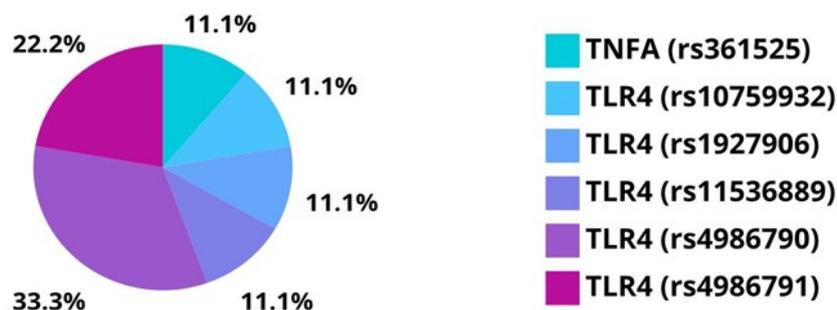
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um estudo no Brasil, 29 indivíduos receberam tratamento com isoniazida, havendo reincidência em dois pacientes, ambos com SNPs nos genes TLR4 (rs4986791) e TNFA (rs361525). A análise de regressão multivariável mostrou associação entre esses SNPs e a TB recorrente, entre os participantes com teste tuberculínico positivo, dois apresentaram variações em ambos os genes, um apenas no gene TLR4, e outro no gene TNFA (CUBILLOS-ANGULO et al., 2019).

O método de PCR-RFLP revelou que SNPs no alelo G do TLR4 (rs4986790) e no alelo C (rs10759932) estão associados a maior susceptibilidade à TB, sendo um fator de risco independente (MUHEREMU et al., 2022).

Entretanto, Ortega; et al. (2020) encontraram efeito protetor desses SNPs contra a TB ativa em população mexicana, com o alelo variante G (rs4986790) associado a menor risco. O alelo variante T no TLR4 (rs4986791) também foi associado a risco reduzido na mesma população. SNPs do TLR4 (rs4986790) e (rs1927906) foram associados ao aumento do risco de TB em população da Moldávia (VARZARI et al., 2019).

Em uma população asiática, Han; et al. (2021) relataram baixa suscetibilidade do SNP (rs11536889) do TLR4 com a TB. Essas divergências podem ser explicadas por variações alélicas que dependem de fatores ligados à etnia, fatores ambientais e tamanho amostral (ORTEGA et al., 2020). As evidências sugerem que os genes TLR4 e TNFA estão independentemente associados à conversão do teste tuberculínico e ao desenvolvimento da TB ativa. A triagem desses SNPs podem contribuir para o desenvolvimento de novas terapias preventivas.

Figura 1: Frequência dos SNPs encontrados em porcentagem. Fonte: autora, 2024.**Tabela 1:** Resultados dos SNPs apresentados. Fonte: autora, 2024.

GENE	SNPs	RESULTADOS	PAÍS
TNFA TLR4	rs361525 rs4986791	Associado à TB ativa e conversão do teste tuberculínico.	Brasil
TLR4	rs4986790 rs10759932	Alelo G e C associado como fator de risco independente.	Várias populações
TLR4	rs4986790 rs4986791	Alelo G e T conferem efeito protetor contra TB ativa.	México
TLR4	rs4986790 rs1927906	Associado ao aumento do risco de TB.	Moldávia
TLR4	rs11536889	Associado a diminuição do risco de TB.	Mongólia

CONCLUSÃO

Diante disso, as descobertas destacam a importância da imunidade inata, particularmente das moléculas TLR4 e TNFA na patogênese da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* e evidenciam que os SNPs foram significativamente associados ao aumento do risco da infecção de tuberculose, pois comprometem a capacidade de uma resposta imune eficaz, principalmente no Brasil, Moldávia e outras várias populações. Faz-se necessário mais estudos translacionais para alinhar acontecimentos moleculares frente a essas associações.

FINANCIAMENTO: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

AGRADECIMENTOS: Este trabalho é resultado não apenas de um esforço individual, mas de uma rede de apoio que tornou tudo possível, em especial minha orientadora e coorientadora por toda atenção, suporte e valiosas críticas que enriqueceram este trabalho, aos coautores pela colaboração e discussões produtivas e por fim aos meus familiares e amigos que me incentivam sempre.

REFERÊNCIAS

CUBILLOS-ANGULO et al. Polimorfismos em TLR4 e TNFA e Risco de Infecção por *Mycobacterium Tuberculosis* e Desenvolvimento de Doença Ativa em Contatos de Casos de Tuberculose no Brasil. **Hum Immunol**, v. 69, n. 6, p. 1027–1035, 15 set. 2019.

HAN J et al. Association of polymorphisms of innate immunity-related genes and tuberculosis susceptibility in Mongolian population. **Hum Immunol**, 2021 Apr;82(4):232-239. doi: 10.1016/j.humimm.2021.02.008. Epub 2021 Mar 7. Erratum in: Hum Immunol. 2021 Sep;82(9):712. doi: 10.1016/j.humimm.2021.06.005. PMID: 33692011.

MISHRA V, PATHAK C. Receptor Toll-like Humano 4 (hTRL4): Dinâmica estrutural e funcional no câncer. **Int J Biol Macromol.**, 2019 Feb 1;122:425-451. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.142. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30365988.

MUHEREMU, Aikeremujiang et al. Relationship between toll-like receptor 4 gene polymorphism and the susceptibility to pulmonary tuberculosis. **American Journal of Translational Research**, v. 14, n. 6, p. 3893, 2022.

OMS; Organização Mundial da Saúde. **Relatório Global da tuberculose**. 2023.

ORTEGA, Enrique et al. Single nucleotide polymorphisms in TLR4 affect susceptibility to tuberculosis in Mexican population from the state of Veracruz. **Journal of immunology research**, v. 2020, n. 1, p. 2965697, 2020.

SHAH, M.; DORMAN, S. E. Infecção Latente de Tuberculose. **Jornal de Medicina da Nova Inglaterra**, v. 385, n. 24, p. 2271-2280, 9 dez. 2021.

VARZARI, Alexander et al. Genetic variation in TLR pathway and the risk of pulmonary tuberculosis in a Moldavian population. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 68, p. 84-90, 2019.

