

ORGANIZADORES

CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA

IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS

I CONBRAGEM

I CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA MULTIDISCIPLINAR

GENÉTICA A SERVIÇO DA SOCIEDADE

A LOOK AT BRAZILIAN RESEARCH IN GENETICS



ESCRITO POR TODOS OS AUTORES
PARTICIPANTES DO EVENTO

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ORGANIZADORES

CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA

IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS

I CONBRAGEM

I CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA MULTIDISCIPLINAR

1ª Edição

GENÉTICA A SERVIÇO DA SOCIEDADE

A LOOK AT BRAZILIAN RESEARCH IN GENETICS



DESCRITO POR TODOS OS AUTORES
PARTICIPANTES DO EVENTO

 EDITORA
SCIENCE
ANO 2021
Campina Grande

Todos os Direitos Desta Edição Reservados à

© 2021 EDITORA SCIENCE

Av. Marechal Floriano Peixoto. 5000.

Campina Grande, PB, 58434-500.

CNPJ: 42.754.503/0001-00

REGISTRO CBL (Câmara Brasileira do Livro)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Congresso Brasileiro de Genética Multidisciplinar
I Conbragem [livro eletrônico] : genética a
serviço da sociedade / I Congresso Brasileiro de
Genética Multidisciplinar ; [organização Igor Luiz
Vieira de Lima Santos, Carliane Rebeca Coelho da
Silva]. -- Campina Grande, PB : Carliane Rebeca
Coelho da Silva, 2021.

PDF

Vários autores.

ISBN 978-65-00-33702-0

1. Biologia 2. Ciências biológicas 3. Genética
4. Genética - Aspectos sociais 5. Saúde - Aspectos
sociais I. Santos, Igor Luiz Vieira de Lima.
II. Silva, Carliane Rebeca Coelho da. III. Título.

21-87751

CDD-575.1

Índices para catálogo sistemático:

1. Genética : Ciências biológicas 575.1

Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964

Para consulta na CBL acesse: <https://www.cbldados.org.br/isbn/pesquisa/>



Editora--Chefe

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da
Silva

Editores Organizadores

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima
Santos
Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da
Silva

Editoração e Diagramação

Corpo Técnico da Editora Science

Revisão Principal

Os Autores
Revisores *Ad Hoc*
Corpo Editorial

Revisão Final

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da
Silva

**Programas Registrados de
Design**

©Canva Pro Registered Design



2021 by Editora Science

Copyright © 2021 Editora Science

Copyright Textual © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Editora
Science

Direitos e conformidades legais para
esta edição cedidos à Editora Science
pelos respectivos autores.

Declaração de Direitos

Todos os direitos reservados.

Qualquer parte deste livro pode ser reproduzida, transmitida de qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotocópia, microfilmagem, gravação ou de outra forma, desde que citada a fonte. Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Todos os artigos de autoria inédita, revisão, comentários, opiniões, resultados, conclusões ou recomendações são de inteira responsabilidade do(s) autor(es), e não refletem necessariamente as opiniões dos editores e/ou da empresa.

Para cópias impressas, para compras em massa e/ou informações sobre este e outros títulos da © Editora Science, entre em contato com a Editora Science pelo telefone: Tel.: +55-83-991647953; E-mail: contato@editorascience.com

Siga nossas redes sociais fique por dentro das novidades e amplie o alcance dos nossos livros:

Facebook: <http://www.facebook.com/editorascience>

Instagram: <https://www.instagram.com/editorascience>

© 2021 EDITORA SCIENCE

Corpo Editorial e Comitê Técnico e Científico do Evento:

Pós-Doc. Carliane Rebeca Coelho da Silva (PRESIDENTE DO EVENTO)

Profa. Dra. Valeska Silva Lucena (UNESC/FRCG)

Prof. Dr. José Bruno Malaquias (UNESP)

Prof. Dr. Paulo Roberto Eleutério de Sousa (UFRPE)

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos (UFCG)

Profa. Dra. Ayrles Fernanda Brandão da Silva (UFCE)

Profa. Dra. Luciana Amaral de Mascena Costa (UFRPE)

Profa. Dra. Fernanda Miguel de Andrade (FIS)

Profa Dra. Welma Emídio da Silva (FIS)

Profa. Lúcia Magnólia A. Soares de Camargo (UNIFACISA)

Monitores do Evento:

Aline Katiane da Silva Freire

Amanda Fernandes de Sousa Oliveira Balestra

Auriene Aline Leão Jordão Emerenciano

Carlos Alberto Travessa Junior

Esaú Simões da Silva

Flavia Pascoal Teles

Francisco Gabriel Pereira

Gessymara Cainã Sales da Silva

Gustavo Brandão Garcia

João Felipe Tinto Silva

Jordana Dutra da Silva

Lanna do Carmo Carvalho

Letícia Saltarelli Villaça

Lorena Karla da Silva

Luiz Henrique dos Santos Leite

Maria da Vitória Santos do Nascimento

Maria de Lourdes de Oliveira Carvalho

Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva

Maria Vívica Casado Marques

Mayane da Silva dos Santos Costa

Nathália Kriss Ribeiro de Resende

Osman Anderson Xavier Santos

Rhana Cavalcanti do Nascimento

Robson Cabral Valadão

Rosivaldo Machado da Silva Junior

Sandy Ingrid Aguiar Alves

Silvânia Narielly Araújo Lima

Tainá Oliveira de Araújo

Viviane Gomes da Silva

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

LICENSE PUBLICATION DETAILS

Copyright © 2021 Editora Science

Copyright Notice

All content in this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons [Attribution 4.0 International \(CC BY-NC-ND 4.0\)](#) license which permits copying, distribution, and adaptation of the work, provided the original work is properly cited and any changes from the original work are properly indicated. Any altered, transformed, or adapted form of the work may only be distributed under the same or similar license to this one.

[I CONBRAGEM](#) © 2021 by [Carliane Rebeca Coelho da Silva](#) is licensed under [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](#) 



**Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 International
(CC BY-NC-ND 4.0)**

HOW CITE THIS BOOK:

NLM Citation

Silva CRC, Santos ILVL, editores. *Genética a Serviço da Sociedade*. 1st ed. Campina Grande (PB): Editora Science; 2021. 548p.

APA Citation

Silva, C. R. C. & Santos, I. L. V. L. (Eds.). (2021). *Genética a Serviço da Sociedade* (1st ed.). Editora Science.

ABNT Brazilian Citation NBR 6023:2018

SILVA, C. R. C.; SANTOS, I. L. V. L. **Genética a Serviço da Sociedade**. 1. ed. Campina Grande: Editora Science, 2021.

WHERE ACCESS THIS BOOK:

www.editorascience.com.br/

<https://sites.google.com/view/conbragem/i-conbragem>

TRABALHOS PREMIADOS COM MENÇÃO HONROSA

RESUMOS SIMPLES

A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOLOGIA
THE IMPORTANCE OF GENETIC COUNSELING IN ONCOLOGY

A IMPORTÂNCIA DOS MICROSSÁTELITES COMO MARCADORES MOLECULARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA
THE IMPORTANCY OF MICROSSATÉLITES AS MOLECULAR MARKERS: A LITERATURE REVIEW

ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS ASSOCIADAS ÀS CAUSAS DE INFERTILIDADE E ABORTAMENTO ESPONTÂNEO
CHROMOSOMAL CHANGES ASSOCIATED WITH CAUSES OF INFERTILITY AND SPONTANEOUS ABORTION

FATORES EPIGENÉTICOS E SEUS AGRAVAMENTOS NA COVID-19
EPIGENETICS FACTORS AND THEIR AGGRAVATIONS IN COVID-19

FUNÇÕES FISIOPATOLÓGICAS DAS SULFOTRANSFERASES (STs) E A ESTRUTURA DOS GENES ENVOLVIDOS NA SUA PRODUÇÃO (SULTs)
PHYSIOPATHOLOGICAL FUNCTIONS OF SULFOTRANSFERASES (STs) AND THE STRUCTURE OF THE GENES INVOLVED IN THEIR PRODUCTION (SULTs)

TRABALHOS PREMIADOS COM MENÇÃO HONROSA

RESUMOS EXPANDIDOS

*CARACTERIZAÇÃO CITOGENÉTICA E DETERMINAÇÃO DA REGIÃO ORGANIZADORA NUCLEOLAR DA PIMENTA CAROLINA REAPER (*Capsicum chinense* Jacq.)*

CYTOGENETIC CHARACTERIZATION AND DETERMINATION OF THE NUCLEOLAR ORGANIZING REGION OF PEPPER CAROLINA REAPER (*Capsicum chinense* Jacq.)

DIAGNÓSTICO MOLECULAR FRENTE A PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA DO CÂNCER DE MAMA

MOLECULAR DIAGNOSIS AGAINST HEREDITARY PREDICTION OF BREAST CANCER

FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO AUTISMO SINDRÔMICO

GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH SYNDROMIC AUTISM

*INVESTIGAÇÃO DE POLIMORFISMO GENÉTICO NO *microRNA* MIR-423 NA SUSCETIBILIDADE A MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.*

INVESTIGATION OF GENETIC POLYMORPHISM IN *MIR-423* *microRNA* IN ORAL MUCOSITIS SUSCEPTIBILITY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DO GENE APOE E A SUA INFLUÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

GENETIC POLYMORPHISMS OF THE APOE GENE AND THEIR INFLUENCE ON ALZHEIMER'S DISEASE

TRABALHOS PREMIADOS COM MENÇÃO HONROSA

ARTIGOS COMPLETOS

A PROVA DE DNA NA ERA DA PATERNIDADE SOCIOAFETIVA
THE DNA PROOF IN THE SOCIO-AFFECTIVE PATERNITY ERA

*ABCESSO INTRATONSILAR CAUSADO POR *Corynebacterium diphtheriae* NÃO PRODUTORA DE TOXINA DIFTÉRICA CONFIRMADO POR PCR MULTIPLEX: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA SOBRE INFECÇÕES ATÍPICAS CAUSADAS POR AGENTES PATOGÊNICOS DA DIFTERIA*
INTRATONSILLAR ABSCESS CAUSED NON-DIPHTHERIA TOXIN PRODUCING *Corynebacterium diphtheriae* CONFIRMED BY MULTIPLEX PCR: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW OF ATYPICAL INFECTIONS CAUSED BY DIPHTHERIA PATHOGENS

COMO A COMPETIÇÃO GENOTÍPICA IMPACTA A EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA A INSETICIDAS EM ESPÉCIES DE LEPIDÓPTEROS?
HOW THE GENOTIPIC COMPETITION IMPACTS THE RESISTANCE EVOLUTION TO INSECTICIDES IN LEPIDOPTERAN SPECIES?

DA DISFUNÇÃO DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS À BAIXA ESTATURA: IMPACTO DOS FATORES MODIFICADORES NO CURSO DA ANEMIA FALCIFORME
FROM MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION TO SHORT STATURE: IMPACT OF MODIFYING FACTORS IN THE COURSE OF SICKLE CELL ANEMIA

*RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA COMO A PRINCIPAL RESPOSTA AO DANO INDUZIDO POR DOXORRUBICINA EM *Drosophila melanogaster**
HOMOLOGOUS RECOMBINATION AS THE MAIN RESPONSE AGAINST DAMAGE-INDUCED BY DOXORUBICIN IN *Drosophila melanogaster*

PREFÁCIO À 1ª EDIÇÃO

A genética é uma ciência básica, mas nem por isso simples. Atualmente frente a tantos desafios impostos pela pandemia a genética tem se mostrado ferramenta fundamental na luta e no entendimento deste novo patógeno causador da COVID-19.

Vários mecanismos precisam ser estudados para permitir o conhecimento dos novos desafios que acometem a sociedade pós-moderna. Muito tem se ouvido falar em desenvolvimento de vacinas, genoma sequenciado do SARS-Cov-2, resistência bacteriana, novas cepas mais agressivas surgindo, entre tantos outros atributos que são necessários para o entendimento mais profundo deste novo momento adverso que a sociedade tem se deparado.

Nesse contexto que surge o pressuposto do

I CONBRAGEM – GENÉTICA A SERVIÇO DA SOCIEDADE.

Neste evento foi possível a divulgação da produção científica nacional, pura ou aplicada, em todas as áreas que envolvem a genética como Biologia das Moléculas, Medicina de Precisão, Enfermagem e Aconselhamento Genético, Genética Humana e Médica, Genética e Biologia Evolutiva, Genética Forense, Genética e Melhoramento Animal e Vegetal, Farmácia e Farmacogenômica, Nutrição e Nutrigenômica, Genética do Esporte e Educação Física, Genética da Longevidade e do Comportamento Humano, Genética de Doenças Negligenciadas, Raras e Síndromes, Química de Moléculas Biológicas ligadas aos Ácidos Nucléicos, Estatística, Física e Matemática de Partículas Biológicas, Bioinformática, Biotecnologia entre tantas outras áreas que tenham qualquer influência com a genética.

A presença dos palestrantes, empresas e autores foi essencial para construir um evento multidisciplinar ao nível do desafio que a sociedade está vivenciando, permitindo a troca e difusão de informações para crescimento e superação de tantas adversidades promovidas pela pandemia de COVID-19.

Estamos dando o nosso melhor para a promoção e finalização de um evento de qualidade, descentralizado e com toda nossa equipe voltada para construir junto com você essa história de sucesso, composta principalmente por pós-doutores, doutores e mestres, profissionais de excelência para favorecer seu crescimento profissional com conhecimento.

O Público-Alvo do evento foi de estudantes de graduação ou pós-graduação, professores e pesquisadores de todas as áreas que envolvem a genética como participante da construção dos seus saberes e do seu conhecimento em todas as Universidades Brasileiras.

Bem-vindos a esta obra repleta de conhecimento e de oportunidades para seu crescimento profissional. Esperamos que seja inspiradora para sua vida profissional e sempre estamos disponíveis com nosso corpo editorial para aumentar seu conhecimento e favorecer o seu sucesso.

AGUARDEM O II CONBRAGEM 2022

Editora Science sempre comprometida com a qualidade e o sucesso da sua publicação.

SUMÁRIO

SEÇÃO 1	1
RESUMOS SIMPLES	1
A GENÉTICA DA DOENÇA DE HUNTINGTON	2
Rosivaldo Machado da Silva Júnior ¹ , Lanna do Carmo Carvalho ² , Aline Katiane da Silva Freire ³	2
A GENÉTICA DA SÍNDROME DE DOWN	3
Lanna do Carmo Carvalho ¹ , Rosivaldo Machado da Silva Júnior ² , João Felipe Tinto Silva ³ , Mayane da Silva dos Santos Costa ⁴ , Lara Cândida de Sousa Machado ⁵	3
A GENÉTICA DO CÂNCER	4
Luiz Eduardo Ferreira Santos ¹ , Lanna do Carmo Carvalho ² , Amanda Carolina de Melo Gonçalves ³ , Martinho Gabriel Lima Nunes ⁴ .	4
A IMPORTÂNCIA DA CITOGENÉTICA NO TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)	5
Mayane da Silva dos Santos Costa ¹ , Rosivaldo Machado da Silva Junior ² , Lanna do Carmo Carvalho ³ , Aline Katiane da Silva Freire ⁴	5
A IMPORTÂNCIA DA NUTRIGENÔMICA	6
Lanna do Carmo Carvalho ¹ , Rosivaldo Machado da Silva Júnior ² , Lara Cândida de Sousa Machado ³	6
A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOLOGIA	7
Alison Pontes da Silva ¹ , Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva ¹ , Anderson Ruan de Moraes Silva ¹ , Janaracy Lima da Costa Marinho ¹ , Viviane Gomes da Silva ¹ , Bruna Braga Dantas ¹	7
A IMPORTÂNCIA DOS MICROSSÁTELITES COMO MARCADORES MOLECULARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA	8
Sandy Ingrid Aguiar Alves ¹ , Giovanna Zandonadi Haber ¹ , Anderson Felipe Silva Barros ¹ , Daniel Mateus de Oliveira Batista ¹ , Rommel Thiago Jucá Ramos ¹	8
A IMPORTÂNCIA GENÉTICA DAS CÉLULAS TRONCO	9
Rhana Cavalcanti do Nascimento ¹ Lanna do Carmo Carvalho ² , Lara Cândida de Sousa Machado ³	9
A UTILIZAÇÃO DA TÉCNICA DE DNA POLIMÓRFICO AMPLIFICADO AO ACASO (RAPD) COMO FERRAMENTA EM ANÁLISE GENÔMICA	10
Silvânia Narielly Araújo Lima ¹ , Amanda Marques de Lima ¹ , Maria da Vitória Santos do Nascimento ¹ , Maria Vivia Casado Marques ¹ , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹	10
AGRAVAMENTO DA APLASIA CÚTIS CONGÊNITA PELO ACOMETIMENTO DA CALOTA CRANIANA	11
Isabela Reis Manzoli ¹ , Diego Bezerra Soares ¹ , Lohrairie Talia Domingues ¹ , Paulo Schumann Neto ¹ , Mariana Kely Diniz Gomes de Lima ¹	11
ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS ASSOCIADAS ÀS CAUSAS DE INFERTILIDADE E ABORTAMENTO ESPONTÂNEO	12
Grasiele M. Manzini ¹ ; Thais A. Bertolino ¹ ; Carlos A. Silva ²	12
ALTERNATIVAS PARA APLICAÇÃO DA NUTRIGENÔMICA NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS	13

Renata Barros Crispim ¹ , Luana Estevam ¹ , Victória Ferreira ¹ , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹ _____	13
ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA DAS ATIVIDADES TERAPÊUTICAS DO CURCUMOL NO TRATAMENTO CONTRA O CÂNCER	14
Matheus Oliveira de Araújo ¹ , Aline Katiane da Silva Freire ¹ , Darja Nóbrega Silva Vilar ¹ , Camila Evelyn Martins ² , João Manoel Bezerra Viana ² , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹ _____	14
ANÁLISE DO USO SEGURO DO EXTRATO AQUOSO DE FRUTOS DE LIBIDIBIA FERREA VAR. FERREA USANDO ENSAIO DE MICRONÚCLEO _____	15
Raisa Ferreira Costa ^{1,2} , José Rafael da Silva Araujo ² , Mychely Sheila Melo Luna ² , Maria Tereza dos Santos Correia ² , Márcia Vanusa da Silva ² , Ana Christina Brasileiro Vidal ² _____	15
ANÁLISE IN SILICO DO POLIMORFISMO RS5370 DO GENE EDN1 E SUA RELAÇÃO COM A OBSTRUÇÃO DOS VASOS	16
Rubens Barbosa Rezende ¹ , Larissa Teodoro ² _____	16
ANEMIA DE FANCONI E ALTERAÇÃO CITOGENÉTICA NA MEDULA ÓSSEA: UM RELATO DE CASO _____	17
Luiz Henrique Rodrigues ¹ , João Lucas Cruz Souza ² , Fernanda Paula de Carvalho ² , Maria Teresa Marquim Nogueira Cornélio ² , Terezinha de J. Marques-Salles ³ , Maria Luiza. R. da Rosa Borges ^{2,3} _____	17
ANGIOGÊNESE: UM ALVO FARMACOLÓGICO PARA O TRATAMENTO DO MELANOMA _____	18
Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva ¹ , Alison Pontes da Silva ¹ , Janaracy Lima da Costa Marinho ¹ , Viviane Gomes da Silva ¹ , Anderson Ruan de Moraes Silva ¹ , Bruna Braga Dantas ¹ _____	18
ASPECTOS E SUSCEPTIBILIDADE EPIGENÉTICOS A SARS-CoV-2 _____	19
Jôyce Liana da Silva Almeida ¹ , Luiza de Azevedo Roque ¹ , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹ _____	19
ASPECTOS GENÉTICOS DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA _____	20
Sandy Ingrid Aguiar Alves ¹ , Giovanna Zandonadi Haber ¹ , Anderson Felipe Silva Barros ¹ , Daniel Mateus de Oliveira Batista ¹ , Rommel Thiago Jucá Ramos ¹ _____	20
ASPECTOS GENÉTICOS DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA _____	21
João Felipe Tinto Silva ¹ , Lanna do Carmo Carvalho ² , Ana Carla Marques da Costa ³ _____	21
ATUAÇÃO DO NERATINIB NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA, INIBINDO O FATOR HER2 _____	22
Matheus Oliveira de Araújo ¹ , Aline Katiane da Silva Freire ¹ , Darja Nóbrega Silva Vilar ¹ , Camila Evelyn Martins ² , João Manoel Bezerra Viana ² , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹ _____	22
BIOMARCADORES E O DIAGNÓSTICO DOS TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES _____	23
Raisa Ferreira Costa ¹ , Cláudia Malheiros Coutinho Camillo ¹ _____	23
CÂNCER: AVANÇOS NAS TERAPIAS DIRECIONADAS À TELOMERASE _____	24
Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva ¹ , Alison Pontes da Silva ¹ , Janaracy Lima da Costa Marinho ¹ , Viviane Gomes da Silva ¹ , Anderson Ruan de Moraes Silva ¹ , Bruna Braga Dantas ¹ _____	24
COMPREENSÃO E PREVENÇÃO DA GALACTOSEMIA CLÁSSICA (CG) PELA VISÃO GENÉTICA: REVISÃO DE LITERATURA _____	25
Luana Lohhane de Souza Estevam ¹ , Barbara Fernandes de Macedo ¹ , Victória Virna da Silva Ferreira ¹ , Renata Barros Crispim ¹ , Tiago de Souza Bido ² , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹ _____	25
DESCRIÇÃO DOS GENES ENVOLVIDOS COM A SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP (BSCL) _____	26

Jaísia Lima de Medeiros ¹ , Geikson Matheus Lima de Medeiros ² _____	26
EFEITO DO POLIMORFISMO NO GENE VKORC1 NA DOSE TERAPÊUTICA DE VARFARINA _____	27
Aylla Valéria da Silva Medeiros ¹ , Wesley Morais de Araújo ¹ , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹ _____	27
ENSINO EM GENÉTICA: UM SERVIÇO À SOCIEDADE NO COMBATE DO NEGACIONISMO CIENTÍFICO EM TEMPOS DE PANDEMIA _____	28
Rosivaldo Machado da Silva Júnior ¹ , Mayane da Silva dos Santos Costa ² , Lanna do Carmo Carvalho ³ , Aline Katiane da Silva Freire ⁴ _____	28
ESTRATÉGIAS DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE DURANTE A PANDEMIA _____	29
Glória Amorim de Araújo ¹ , Hellem Nadla Costa da Silva ¹ , Ariallany Kethruey Pereira Arruda ¹ , Lucélia Martins Castro ¹ , Marcela de Oliveira Feitosa ¹ _____	29
ESTUDO GENÉTICO DA DOENÇA DE WILSON _____	30
Laura Campos Modesto ¹ ; Geovanna Calazans Côrrea ¹ ; Beatriz do Nascimento Bacelar ¹ ; Pedro Henrique Bersan Menezes ¹ ; Phaedra Castro Oliveira ² _____	30
FATORES EPIGENÉTICOS E SEUS AGRAVAMENTOS NA COVID-19 _____	31
Leandro Vasconcelos Silva ¹ , Muriel Pereira Souto ¹ , Fernando Vianna Cabral Pucci ² _____	31
FUNÇÕES FISIOPATOLÓGICAS DAS SULFOTRANSFERASES (STs) E A ESTRUTURA DOS GENES ENVOLVIDOS NA SUA PRODUÇÃO (SULTs) _____	32
Silvânia Narielly Araújo Lima ¹ , Amanda Marques de Lima ¹ , Maria da Vitória Santos do Nascimento ¹ , Maria Vivia Casado Marques ¹ , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹ _____	32
IMPORTÂNCIA DOS SNPs NA APLICAÇÃO DA NUTRIGENÔMICA PARA O CONTROLE DA OBESIDADE _____	33
Barbara Fernandes De Macedo ¹ , Luana Lohhane de Souza Estevam ¹ , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹ _____	33
INFLUÊNCIA DA FARMACOGENÉTICA NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS _____	34
Gessymara Cainã Sales da Silva ¹ , Silvânia Narielly Araújo Lima ¹ , Maria das Vitória Santos do Nascimento ¹ , Maria Vivia Casado Marques ¹ , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹ _____	34
INFLUÊNCIAS DO GENE G6PD NA ANEMIA HEMOLÍTICA NÃO ESFEROCÍTICA CRÔNICA _____	35
Jaísia Lima de Medeiros ¹ , Geikson Matheus Lima de Medeiros ² , Hiago Levi Pereira Silva ³ _____	35
MALAT1 COMO POTENCIAL BIOMARCADOR NO CÂNCER GÁSTRICO _____	36
Daniel Mateus de Oliveira Batista ¹ ; Fernanda Jardim ² ; Jéssica Manoelli Costa da Silva ³ ; Sandy Ingrid Aguiar Alves ¹ ; Danielle Queiroz Calcagno ² . _____	36
MECANISMO EPIGENÉTICO DE METILAÇÃO DO DNA _____	37
Grasiele M. Manzini ¹ ; Thais A. Bertolino ¹ ; Carlos A. Silva ² _____	37
O PAPEL DA NUTRIGENÔMICA COMO FERRAMENTA NA PREVENÇÃO DO CÂNCER _____	38
Victória Virna da Silva Ferreira ¹ , Marcela dos Santos Silva ¹ , Luana Lohhane de Souza Estevam ¹ , Renata Barros Crispim ¹ , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹ _____	38
O USO DA FARMACOGENÔMICA NA TERAPIA PERSONALIZADA _____	39
Maria da Vitória Santos do Nascimento ¹ , Silvânia Narielly Araújo Lima ¹ , Gessymara Cainã Sales da Silva ¹ , Maria Vivia Casado Marques ¹ , Francisco Gabriel Pereira ¹ , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹ _____	39
OS ASPECTOS GENÉTICOS DO ENVELHECIMENTO E DOENÇAS ASSOCIADAS _____	40

João Felipe Tinto Silva ¹ , Lanna do Carmo Carvalho ² , Ana Carla Marques da Costa ³	40
REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A GENÉTICA DO HOSPEDEIRO E SUA MICROBIOTA INTESTINAL	41
Jaqueline Medeiros da Costa ¹ , Iany Louise de Medeiros ¹ , Leticia Emanuelle do Nascimento Brito ¹ , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹	41
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL IMPACTS OF THE RS231775 POLYMORPHISM IN CTLA-4 GENE	42
Rubens Barbosa Rezende ¹ , Larissa Teodoro ²	42
SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA À TUBERCULOSE	43
Luiz Eduardo Ferreira Santos ¹ , Lanna do Carmo Carvalho ¹ , Amanda Carolina de Melo Gonçalves ¹ , Martinho Gabriel Lima Nunes ²	43
TERAPIA GENÉTICA E CÂNCER: UMA BREVE REVISÃO	44
Alison Pontes da Silva ¹ , Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva ¹ , Anderson Ruan de Moraes Silva ¹ , Janaracy Lima da Costa Marinho ¹ , Viviane Gomes da Silva ¹ , Bruna Braga Dantas ¹	44
VARIANTES DO GENE POLIMÓRFICO CYP2C9 MEDIANTE A UTILIZAÇÃO DO ANTICOAGULANTE VARFARINA	45
Luiza de Azevedo Roque ¹ , Jôyce Liana da Silva Almeida ¹ , Igor Luiz Vieira de Lima Santos ¹	45
SEÇÃO 2	46
RESUMOS EXPANDIDOS	46
CAPÍTULO 1	47
APLICABILIDADE DA PRODIGIOSINA COMO POSSÍVEL DROGA ANTICÂNCER	47
CAPÍTULO 2	53
APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER	53
CAPÍTULO 3	58
ASSOCIAÇÃO DA MUTAÇÃO DOS GENES BRCA1 E BRCA2 COM O CÂNCER DE MAMA	58
CAPÍTULO 4	64
ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO rs121913582 DO GENE MRT E O CÂNCER DE TIREOIDE	64
CAPÍTULO 5	68
CARACTERIZAÇÃO CITOGENÉTICA E DETERMINAÇÃO DA REGIÃO ORGANIZADORA NUCLEOLAR DA PIMENTA CAROLINA REAPER (<i>Capsicum chinense</i> Jacq.)	68
CAPÍTULO 6	73
DIAGNÓSTICO MOLECULAR FRENTE A PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA DO CÂNCER DE MAMA	73
CAPÍTULO 7	79
FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO AUTISMO SINDRÔMICO	79
CAPÍTULO 8	84
INFLUÊNCIA GENÉTICA NO RASTREIO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR HEREDITÁRIA	84
CAPÍTULO 9	89
INFLUÊNCIAS DO GENE CFTR NO DESENVOLVIMENTO DA FIBROSE CÍSTICA.	89
CAPÍTULO 10	95

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS INFLUENCIADAS PELO CYP450 E SUA ATUAÇÃO NO ENVELHECIMENTO:	
REVISÃO DE LITERATURA _____	95
CAPÍTULO 11 _____	101
INVESTIGAÇÃO DE POLIMORFISMO GENÉTICO NO microRNA MIR-423 NA SUSCETIBILIDADE A MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. _____	101
CAPÍTULO 12 _____	107
MEDICINA PERSONALIZADA: SONHO OU REALIDADE? UMA RESENHA DESCRITIVA _____	107
CAPÍTULO 13 _____	111
NUTRIGENÔMICA _____	111
CAPÍTULO 14 _____	117
POLIMORFISMOS GENÉTICOS DO GENE APOE E A SUA INFLUÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER _____	117
CAPÍTULO 15 _____	123
PRÉ-DISPOSIÇÃO E SUSCETIBILIDADE GENÉTICA ASSOCIADA AO CÂNCER DE PULMÃO _____	123
CAPÍTULO 16 _____	128
VISÃO GERAL SOBRE A IMPORTÂNCIA DA GENÉTICA NA COVID-19 _____	128
SEÇÃO 3 _____	133
ARTIGOS COMPLETOS _____	133
CAPÍTULO 17 _____	134
27-HIDROXICOLESTEROL E SEU EFEITO NO PERFIL MUTACIONAL DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA _____	134
CAPÍTULO 18 _____	141
A CONTRIBUIÇÃO DAS VACINAS MULTI-EPÍTOPOS AO COMBATE ÀS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS _____	141
CAPÍTULO 19 _____	152
A GENÉTICA POR TRÁS DA FIBROSE CÍSTICA E SUA UTILIZAÇÃO PARA DETECÇÃO PRECOCE DA DOENÇA _____	152
CAPÍTULO 20 _____	164
A PROVA DE DNA NA ERA DA PATERNIDADE SOCIOAFETIVA _____	164
CAPÍTULO 21 _____	179
ABCESSO INTRATONSILAR CAUSADO POR <i>Corynebacterium diphtheriae</i> NÃO PRODUTORA DE TOXINA DIFTÉRICA CONFIRMADO POR PCR MULTIPLEX: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA SOBRE INFECÇÕES ATÍPICAS CAUSADAS POR AGENTES PATOGÊNICOS DA DIFTERIA _____	179
CAPÍTULO 22 _____	194
ANÁLISE DE POPULAÇÕES BACTERIANAS RESISTENTES AOS ANTIMICROBIANOS EM AMBIENTE HOSPITALAR NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-PB. _____	194
CAPÍTULO 23 _____	208
AS CORRELAÇÕES GENÉTICAS, FISIOLÓGICAS E ANATÔMICAS ENTRE DOENÇA DE ALZHEIMER E ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA _____	208
CAPÍTULO 24 _____	223

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E GENÉTICOS ASSOCIADOS A ERROS INATOS DO METABOLISMO (EIM) NA SÍNDROME DE MARFAN, SUAS ALTERAÇÕES ODONTOLÓGICAS E TRATAMENTOS ASSOCIADOS. _____	223
CAPÍTULO 25 _____	231
ASPECTOS GENÉTICOS DA SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS _____	231
CAPÍTULO 26 _____	240
ASPECTOS GENÉTICOS E BIOQUÍMICOS DO SUPRESSOR DE TUMOR PTEN EM CÂNCERES HEPÁTICOS PRIMÁRIOS _____	240
CAPÍTULO 27 _____	256
ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO NO GENE CCR5 COM A SUSCEPTIBILIDADE A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA _____	256
CAPÍTULO 28 _____	264
BIOÉTICA E REGULAMENTAÇÃO DA EDIÇÃO DE GENES COM CRISPR-CAS9 – UMA REVISÃO DA LITERATURA _____	264
CAPÍTULO 29 _____	270
CÂNCER DE MAMA: CONSIDERAÇÕES DA APLICABILIDADE DA GENÉTICA NESSA ÁREA _____	270
CAPÍTULO 30 _____	281
COMO A COMPETIÇÃO GENOTÍPICA IMPACTA A EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA A INSETICIDAS EM ESPÉCIES DE LEPIDÓPTEROS? _____	281
CAPÍTULO 31 _____	296
DA DISFUNÇÃO DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS À BAIXA ESTATURA: IMPACTO DOS FATORES MODIFICADORES NO CURSO DA ANEMIA FALCIFORME _____	296
CAPÍTULO 32 _____	315
DNA DE CONTATO EM LOCAIS DE CRIME: POTENCIALIDADES E LIMITAÇÕES _____	315
CAPÍTULO 33 _____	327
DOCKING MOLECULAR DE INIBIDOR DA GLICOPROTEÍNA GP: UMA PROPOSTA ALTERNATIVA DE TRATAMENTO PARA O VÍRUS ÉBOLA _____	327
CAPÍTULO 34 _____	338
DOENÇA DE HUNTINGTON: ASPECTOS GENÉTICOS E CLÍNICOS E OS CUIDADOS DE ENFERMAGEM _____	338
CAPÍTULO 35 _____	350
ENTENDIMENTO AMPLO DA APLICAÇÃO DA FARMACOGENÔMICA NO USO DE MEDICAMENTOS REAPROVEITADOS PARA O TRATAMENTO DA COVID-19 _____	350
CAPÍTULO 36 _____	363
FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS A ANEMIA FALCIFORME E SUAS POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES NA VIDA DO PACIENTE _____	363
CAPÍTULO 37 _____	372
INFLUÊNCIA DA EXPRESSÃO DOS miRNAs EM PACIENTES INFECTADOS POR COVID-19 _____	372
CAPÍTULO 38 _____	385
INFLUÊNCIA GENÉTICA NA LONGEVIDADE HUMANA: HÁ DIFERENÇA ENTRE SEXOS? _____	385
CAPÍTULO 39 _____	394

METODOLOGIA COMPARATIVA PARA ISOLAMENTO DE DNA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS DESAFIADORAS DE HUMANOS COM CHELEX-100®	394
CAPÍTULO 40	405
MÉTODOS APLICADOS NA RECONSTRUÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM CASOS DE DISBIOSE: REVISÃO NARRATIVA	405
CAPÍTULO 41	418
MODELAGEM COMPARATIVA E DOCKING MOLECULAR DA ENZIMA LACTASE – INTERAÇÕES COM A LACTOSE	418
CAPÍTULO 42	428
O AVANÇO NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS COM O USO DE BIOFÁRMACOS.	428
CAPÍTULO 43	436
O FACEBOOK COMO FERRAMENTA PARA SANAR DÚVIDAS SOBRE GENÉTICA MÉDICA: RELATO DE 2 ANOS DE EXPERIÊNCIA.	436
CAPÍTULO 44	449
PERCEPÇÃO DO CONHECIMENTO EM BIOSSEGURANÇA DOS DISCENTES DA ÁREA DE SAÚDE EM INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR: ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO A ACIDENTES DE RISCOS OCUPACIONAIS	449
CAPÍTULO 45	463
PRINCIPAIS MECANISMOS EPIGENÉTICOS ASSOCIADOS À INFERTILIDADE FEMININA	463
CAPÍTULO 46	476
PROSPECÇÃO DA APLICABILIDADE BIOTECNOLÓGICA DO CAJUEIRO (<i>Anacardium occidentale</i> , L.)	476
CAPÍTULO 47	489
PROSPECÇÃO DE PATENTES RELACIONADAS À UTILIZAÇÃO DE NUTRACÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL	489
CAPÍTULO 48	498
QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE COM FIBROSE CÍSTICA ASSOCIADA AO ESTADO NUTRICIONAL	498
CAPÍTULO 49	503
RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA COMO A PRINCIPAL RESPOSTA AO DANO INDUZIDO POR DOXORRUBICINA EM <i>Drosophila melanogaster</i>	503
CAPÍTULO 50	518
SÍNDROME DE APERT: UMA ABORDAGEM LITERÁRIA	518
CAPÍTULO 51	530
VARIABILIDADE GENÉTICA DO SARS-COV-2: POTENCIAL DE MUTAÇÕES PARA A RÁPIDA TRANSMISSÃO DO VÍRUS DURANTE A PANDEMIA	530
ÍNDICE REMISSIVO	542
LISTA DE AUTORES	545
SOBRE OS ORGANIZADORES CNPQ:	548

SEÇÃO 1

ANAIS

I **CONBRAGEM**

RESUMOS SIMPLES

*A GENÉTICA DA DOENÇA DE HUNTINGTON***THE GENETICS OF HUNTINGTON DISEASE**

Rosivaldo Machado da Silva Júnior¹, Lanna do Carmo Carvalho², Aline Katiane da Silva Freire³

¹UNIVERSIDADE FEDERAL DE CATALÃO, Departamento de Biotecnologia, Goiás – Brasil

²UNIVERSIDADE DO RIO VERDE, Departamento de Medicina, Goiás - Brasil

³UNIVERSIDADE DE CAMPINAS GRANDE, Departamento de Saúde, Paraíba – Brasil

RESUMO

Introdução: Huntington é uma doença rara de caráter genético, neurológica bem como hereditária que normalmente atinge pessoas entre 35 e 45 anos. Em razão disso, o presente resumo busca através de uma análise minuciosa entender, descrever e compartilhar os fatores genéticos da doença apontada. **Objetivo:** Objetiva-se através do atual estudo (A Genética da Doença de Huntington) proporcionar com eficácia uma maior compreensão da doença através da leitura de casos que envolvam a mesma. **Metodologia:** O estudo foi construído através da análise de nove artigos encontrados nas plataformas Scielo, Pubmed e Google acadêmico. Os critérios de busca se basearam em estudos de no máximo de três anos de publicação e níveis entre A1 e B2, possibilitando assim maior confiabilidade de dados que serão usados na construção deste estudo. **Resultados e discussões:** Através de uma rigorosa análise de casos, tornou-se perceptível entender que a doença de Huntington é uma doença neurológica, genética e hereditária de herança autossômica dominante (transmissão entre gerações) associada um gene conhecido como HTT. Deste modo a doença é responsável por provocar a produção de huntingtina (proteína anormal codificada pelo gene HTT), desencadeando a morte neuronal de regiões específicas do cérebro humano. **Conclusão:** A partir dos dados levantados, foi possível compreendermos que a doença de Huntington é uma doença rara, genética, hereditária de herança autossômica que atinge normalmente pessoas em sua fase adulta entre 35 e 45 anos, a doença é desencadeada pelo o gene HTT que possui uma repetição de expansão que ocorre no processo de formação dos gametas nos levando a entender que a pessoa é acometida por essa doença desde seu nascimento, geralmente podendo afetar as capacidades motoras, cognitivas e psiquiátricas e o seu principal sintoma é a coreia (movimentos involuntários).

Palavras-chaves: Genética; Huntington; Cérebro; Hereditária

*A GENÉTICA DA SÍNDROME DE DOWN***THE GENETICS OF DOWN SYNDROME**

Lanna do Carmo Carvalho ¹, Rosivaldo Machado da Silva Júnior ², João Felipe Tinto Silva³, Mayane da Silva dos Santos Costa⁴, Lara Cândida de Sousa Machado ⁵

Discente da Faculdade de Medicina de Rio Verde, Goiás, Brasil ¹

Discente de Ciências biológicas na Universidade Federal de Catalão, Goiás, Brasil ²

Discente de Enfermagem no Centro universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão, Nordeste, Brasil ³

Discente de enfermagem da Universidade Tiradentes, Sergipe, Brasil ⁴

Docente da Faculdade de Medicina de Rio Verde, Goiás, Brasil ⁵

RESUMO

Introdução: A Síndrome de down trata-se de uma mutação genética produzida pela presença de uma cópia extra do cromossomo 21, razão pela qual também é conhecida pela trissomia do 21, a qual cursa com incapacitação de seu portador, que pode variar de acordo com o afetado. Este acometimento é muito provavelmente uma das síndromes genéticas mais conhecidas e com prevalência de 1/732 nascidos. Este estudo possui a relevância clínica de abordar os principais aspectos e alterações adjacentes. **Objetivo:** O seguinte estudo objetiva compreender a genética envolvida nesta síndrome, as repercussões clínicas desta comorbidades e intervenções possíveis. **Metodologia:** O seguinte trabalho foi embasado em artigos pelas plataformas do SciELO e PubMed com os seguintes descritores: síndrome de down, genética da trissomia do 21 e mutação genética. Os critérios de seletividade foram publicações atualizadas dos últimos 5 anos nos idiomas inglês e português, a qual 4 artigos atenderam ao exigido, excluindo-se 3 artigos. **Resultados:** A patologia tem origem devido a não disjunção primária, que pode ocorrer em ambas as divisões meióticas e em ambos os pais, este erro no pareamento dos cromossomos para os pólos na anáfase ocasiona a inserção de dois gametas adicionais no 21. A doença tem três anomalias que são a padrão a qual a trissomia se deve à não disjunção, a translocação deve-se ao cromossomo extra estar aderido em outro cromossomo e ao mosaico comprometer apenas parte das células. O portador desta comorbidade pode cursar com braquicefalia, alopecia, pálpebras estreitas e oblíquos, orelhas de baixa implantação, tórax afunilado, cardiopatias, prega simiesca, osso nasal achatado, tecido adiposo abundante e disfunções sexuais. **Conclusões:** As considerações feitas com esses dados evidenciam que a malformação congênita não tem tratamento para anular a falha genética, e mesmo com potenciais fatores desencadeantes, está pode ocorrer espontaneamente. Os acometidos cursam com muitos transtornos físicos, funcionais e estão mais propensos a sofrer com as comorbidades associadas. No entanto, estas desvantagens podem ser atenuadas com avaliação e o planejamento do esquema de tratamento adequado para auxiliar em melhores condições de vida ao portador.

Palavras-Chave: Síndrome de Down, Genética, Alelo

*A GENÉTICA DO CÂNCER***THE GENETICS OF CANCER**

Luiz Eduardo Ferreira Santos¹, Lanna do Carmo Carvalho², Amanda Carolina de Melo Gonçalves³,
Martinho Gabriel Lima Nunes⁴.

¹Discente na Universidade de Rio Verde - Campus Goianésia

²Discente na Universidade de Rio Verde - Campus Goianésia

³Discente na Universidade de Rio Verde- Campus Goianésia

⁴Docente na Faculdade das Américas - São Paulo

RESUMO

Introdução: O câncer, é o termo geral para os diversos tipos de doenças que têm em comum o crescimento celular desordenado, o qual tende a ser muito agressivo e incontrolável, ocasionando assim, a formação tumoral e potencial de metástase. Nesse sentido, os cânceres podem ser formados por mutações no DNA, as quais ativam os proto-oncogenes e/ou inativam os supressores tumorais, sendo que ambas as mudanças resultam em acúmulo celular e neoplasias. Logo, a busca por compreender os possíveis desencadeantes é algo fundamental para a saúde pública. **Objetivos:** O presente trabalho propõe através da pesquisa científica e análise epidemiológica, identificar as anormalidades no DNA responsáveis pelas neoplasias. **Metodologia:** Através de buscas na Revista Brasileira de Cancerologia (RBC) e artigos do INCA, um estudo informativo evidenciou os principais genes envolvidos na carcinogênese. Foram analisados 32 tipos de câncer, levando em consideração a sequência de genoma e seus dados epidemiológicos. **Resultados e discussão:** Os principais genes relacionados à carcinogênese são os proto-oncogenes, devido à rearranjos cromossômicos ou a duplicação de um determinado gene, promovendo com isso, a transformação em um oncogene, o qual é mais ativo, resultando na multiplicação celular desenfreada. Ademais, o gene supressor de tumor, por alguma razão é inativado, deixando de manter o controle celular e resultando na elevada proliferação celular e por falhas nos genes de reparo de DNA. Dessa forma, o resultado obtido aponta que 66% das neoplásicas se dão por fatores aleatórios, 29% são mutações ligadas ao ambiente e pelo estilo de vida e 5% à hereditariedade. **Conclusões:** Portanto, ao término dessas análises pode se evidenciar que as mutações genéticas são um evento complexo e se formam por uma associação simultânea de fatores hereditários, ambientais e aleatórios. Com isso, quando alguém herda uma cópia anormal do gene, a ocorrência de mutações é facilitada, tornando a célula cancerígena. Assim, fatores como as células estarem em constante divisão e sujeitas a erros aleatórios, o indivíduo estar exposto a radiação, hormônios e tabagismo podem corroborar para o processo de alterações celular. Destarte, conclui-se que a imprevisibilidade faz parte da calamidade, mas a compreensão dos fatores genéticos e associações, possibilita o controle por meio de acompanhamentos personalizados e de prevenção.

Palavras-Chave: Câncer; Neoplasia; Genética; Mutações; Gene.

A IMPORTÂNCIA DA CITOGENÉTICA NO TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

THE IMPORTANCE OF CYTOGENETICS IN THE TREATMENT AND PROGNOSIS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML)

Mayane da Silva dos Santos Costa¹, Rosilvado Machado da Silva Junior², Lanna do Carmo Carvalho³, Aline Katiane da Silva Freire⁴

¹UNIVERSIDADE TIRADENTES, Unidade Acadêmica de Enfermagem, sergipe - Brasil

²UNIVERSIDADE FEDERAL DO CATALÃO, Unidade Acadêmica de Biotecnologia, goiás – Brasil

³UNIVERSIDADE DE RIO VERDE, Unidade Acadêmica de Medicina, Goiás – Brasil

⁴UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Unidade Acadêmica de Saúde, Paraíba – Brasil

RESUMO

Introdução: A leucemia mieloide é uma doença hematológica neoplásica, definida como um crescimento anormal de células de origem mieloides causada por uma série de mutações genéticas, o paciente acometido pela LMA pode apresentar anemia, cansaço, sangramentos e infecções recorrentes. **Objetivo:** Ressaltar a importância da citogenética no tratamento e prognóstico da LMA através de fundamentos teóricos científicos. **Metodologia:** trata-se uma revisão de literatura, com artigos buscados nas bases de dados Scielo e Pubmed. **Resultados e discussões:** Os testes citogenéticos atuam diretamente no estudo cromossômico de célula cancerígena, analisando suas mutações genéticas, permitindo, a conduta adequada e o desenvolvimento de drogas com alvo genético, como no caso da droga imatinibe. Os estudos desenvolvidos mostraram que mutações em diferentes genes propiciam diferentes prognósticos, como no gene NPM1 e o CEBPA que demonstram prognósticos favoráveis, enquanto mutações ocorridas nos genes FLT3 dispõem de diagnóstico desfavorável. **Conclusão:** O estudo possibilitou o entendimento da importância da citogenética no manejo da leucemia mieloide aguda, os testes possibilitam um assertivo planejamento na conduta ao indivíduo, permitindo diferenciar os diversos tipos de leucemias, traçando o diagnóstico e tratamento adequado para garantir um prognóstico promissor.

Palavras-chaves: citogenética; leucemia mieloide aguda; oncogenética

*A IMPORTÂNCIA DA NUTRIGENÔMICA***THE IMPORTANCE OF NUTRIGENOMICS**

Lanna do Carmo Carvalho¹, Rosivaldo Machado da Silva Júnior², Lara Cândida de Sousa Machado³

¹Universidade de Rio Verde, Departamento de Medicina, Goiás – Brasil

²Universidade Federal de Catalão, Departamento de Biotecnologia, Goiás – Brasil

³Universidade de Rio Verde, Departamento de Medicina, Goiás – Brasil

RESUMO

Introdução: A nutrigenômica é uma especialidade que têm como alvo analisar a relação entre o genoma humano, nutrição e a saúde. Logo, a relevância clínica desse assunto é abordar a interferência da dieta sobre a expressão gênica. **Objetivos:** O seguinte trabalho objetiva compreender como os mecanismos dietéticos interferem na expressão gênica. **Metodologias:** O escopo foi embasado por meio das plataformas do SciELO e PubMed, nos idiomas português e inglês totalizando 8 artigos, a qual 3 foram selecionados por se adequarem ao objetivo proposto. Foram critérios de seleção as publicações feitas nos últimos 2 anos e teorias baseadas em evidências. **Resultados:** Através de uma análise minuciosa evidenciou-se que os compostos bioativos podem afetar a expressão dos genes, elevando ou suprimindo o potencial de enfermidades crônica como obesidade, diabetes, hipertensão e câncer. Pesquisas feitas sobre o sequenciamento do DNA humano confirmam essa interação entre o gene e o nutriente pelo encaixe a fatores de transcrição, a qual interferem no processo e na interação com os elementos que conduzem a cadeia da RNA polimerase, resultando nos polimorfismos genéticos e certas predisposições. **Conclusões:** A partir do levantamento dos dados pode se evidenciar que o alimento tem alto papel modulador na expressão gênica e a resposta do organismo é variável de acordo com as informações contidas no gene. Logo, pode se ressaltar a importância clínica desse assunto pela possibilidade de se conhecer o mapa genético individual, auxiliando através de cardápios especializados, cortando alimentos específicos e adicionando outros de acordo com as necessidades, favorecendo a medicina preventiva através da redução do desenvolvimento de distúrbios genéticos e melhor expectativa de vida.

Palavras-Chave: Nutrigenômica; Genoma; Expressão gênica

A IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM ONCOLOGIA

THE IMPORTANCE OF GENETIC COUNSELING IN ONCOLOGY

Alison Pontes da Silva¹, Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva¹, Anderson Ruan de Moraes Silva¹, Janaracy Lima da Costa Marinho¹, Viviane Gomes da Silva¹, Bruna Braga Dantas¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde-Unidade Acadêmica de Saúde, Paraíba-Brasil.

RESUMO

Introdução: Considerada uma das doenças de maior impacto global, o câncer permanece como um grande desafio para a ciência. No entanto, é válido destacar os avanços ao longo das últimas décadas no que se refere ao tratamento e diagnóstico dessa doença. Em meio a isso, as novas descobertas na área de genética do câncer proporcionaram uma visão mais abrangente e promissora, especialmente pelo fato de proporcionar um diagnóstico cada vez mais precoce e, por conseguinte, uma maior sobrevida ao paciente oncológico. Nesse contexto, o aconselhamento genético (AG) tem surgido com potencial de auxiliar os profissionais de saúde que trabalham em oncologia. **Objetivos:** Analisar de que forma o AG contribui para o aprimoramento das práticas na área de oncologia. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão de literatura do tipo narrativa, em que foram recuperados artigos no PubMed. A busca foi feita a partir dos descritores “*genetic counseling*” e “*cancer*”, utilizando o operador booleano AND e considerando as publicações entre 2016 e 2021. Foram excluídos livros, ensaios clínicos sem resultados, editoriais e artigos que abordassem outras doenças concomitantemente ao câncer. **Resultados e Discussão:** O AG exerce um papel fundamental no tocante aos casos em que há uma maior predisposição ao desenvolvimento da doença, com registros na literatura de sua implementação especialmente nos cânceres de mama, ovário e próstata. Em adição a isso, a realização do AG auxilia na tomada de decisões, como por exemplo, o impacto que a suscetibilidade ao câncer pode exercer no desejo de ter filhos. Também ajuda a mitigar o estresse e a ansiedade que os pacientes com predisposição hereditária a um determinado câncer sentem ao receberem informações a esse respeito, antes e após a realização de testes genéticos. Paralelamente, a atuação do conselheiro genético e especialistas em áreas afins tem ganhado notoriedade, de forma que inserção destes profissionais é fundamental para otimizar as estratégias no enfrentamento do câncer. Outro aspecto, refere-se à utilização de tecnologias da comunicação, em que há relatos na literatura sobre a realização do AG de forma remota, o que tem sido justificado devido à crescente demanda pelo serviço, em especial nos locais em que o mesmo ainda não é implementado de forma presencial. **Conclusões:** Com base no exposto, depreende-se que o aconselhamento genético contribui para uma melhor conduta dos profissionais de saúde ao lidar com pacientes com maior suscetibilidade ao câncer, bem como para a tomada de decisões por parte do paciente. Dito isso, a expansão da oferta do AG no contexto brasileiro é essencial, especialmente para os pacientes que dependem do Sistema Único de Saúde.

Palavras-Chave: Câncer; Aconselhamento genético; Predisposição Genética para Doença.

A IMPORTÂNCIA DOS MICROSSÁTELITES COMO MARCADORES MOLECULARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE IMPORTANCY OF MICROSSATÉLITES AS MOLECULAR MARKERS: A LITERATURE REVIEW

Sandy Ingrid Aguiar Alves¹, Giovanna Zandonadi Haber¹, Anderson Felipe Silva Barros¹, Daniel Mateus de Oliveira Batista¹, Rommel Thiago Jucá Ramos¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, Instituto de Ciências Biológicas, Pará-Brasil.

RESUMO

Introdução: Microssatélites ou Repetições de Sequências Simples (SSRs - Simple Sequence Repeats) são Repetições Pequenas em Tandem (STRs – Short Tandem Repeats) de DNA, abundantes nos genomas. O termo microssatélites foi primeiramente utilizado por Litt e Luty (1989) em seu estudo acerca de repetições (TG)_n no gene da actina cardíaca. Atualmente essas repetições estão se tornando uma das sondas genéticas mais importantes na determinação de suas associações e relações filogenéticas entre genomas de espécies, sendo usado também em diversas áreas como genética molecular, biotecnologia e biologia evolutiva. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura acerca da importância dos microssatélites como marcadores moleculares. Buscando evidenciar os principais conceitos e funções atribuídas a essas sequências. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa realizada com buscas em artigos científicos obtidos a partir de busca nas bases de dados: Scielo e PubMed, utilizando os seguintes descritores em português e inglês “Marcadores Moleculares” e “Microssatélites”. Foram incluídos artigos publicados de 2010 a 2020 em língua portuguesa e inglesa. Dentre os vários encontrados, foram selecionados 58 após análise primária de títulos e resumos, e após leitura mais aprofundada foram escolhidos os 10 mais pertinentes a temática desta revisão integrativa. **Resultados e Discussão:** Microssatélites (SSRs) extremamente úteis, com a vantagem de ser preciso somente uma pequena quantidade de DNA para fazer a amplificação, a qual pode ser realizada através de PCR, com baixo custo, devido suas altas taxas de polimorfismo. Os SSRs são caracterizados por serem repetições curtas em tandem de 1 a 6 pares de base, além de serem marcadores moleculares altamente polimórficos, codominantes e multialélicos. Sua hiper variabilidade e hiper mutabilidade é baseada em mudanças nos motivos das sequências em diversas vezes em um determinado *locus*, sendo que a frequência de repetições do motivo de um microssatélite está diretamente relacionada com a variabilidade do mesmo. Estão amplamente dispersos por todo o genoma, sendo encontrados em diversas regiões sejam elas codificantes ou não codificantes. A frequência e dispersão dos SSRs variável de espécie a espécie, bem como de acordo com o motivo da repetição. Para estudar os microssatélites diversas metodologias foram estabelecidas com o recente desenvolvimento de técnicas moleculares avançadas as quais podem abranger protocolos padrão de bancada, a técnicas de busca em banco de dados ou identificação de microssatélites em genomas através de técnicas de bioinformática, bem como métodos de sequenciamento no qual genomas são sequenciados inteiramente ou somente a parte de interesse. **Conclusões:** Mediante dos conhecimentos mais aprofundados os microssatélites, que são repetições em tandem abundantes em sequências de DNA conservado, pode-se averiguar suas características de hiper mutabilidade e hiper variabilidade através do emprego de técnicas moleculares e avançadas e dessa forma, entender a diversidade genética entre espécies, populações e indivíduos.

Palavras-Chave: Microssatélites; Genética; Marcadores moleculares.

A IMPORTÂNCIA GENÉTICA DAS CÉLULAS TRONCO

THE GENETIC IMPORTANCE OF STEM CELLS

Rhana Cavalcanti do Nascimento¹ Lanna do Carmo Carvalho ², Lara Cândida de Sousa Machado ³

¹ Discente de farmácia da Uninassau Olinda, Olinda, Pernambuco

² Discente de Medicina da Universidade de Rio Verde, Goianésia, Goiás

³ Docente de Medicina da Universidade de Rio Verde, Rio Verde, Goiás

Introdução: As células tronco são células indiferenciadas, ou seja, não contam com especialização, e podem se autorreplicar formando outras células geneticamente idênticas ou podem sofrer diferenciação em diversos tipos celulares, dependendo das necessidades orgânicas oriundas do meio externo através da ligação de citocinas com seus marcadores da membrana. São classificadas em pluripotentes quando são aptas a gerar células dos folhetos embrionários e totipotentes que são capazes de gerar todos os tipos de células para formação de tecidos, incluindo tecidos embrionários e extraembrionários. Essas propriedades são de interesse médico ao poder proporcionar reparos, curas e melhores expectativas de vida. **Objetivo:** O seguinte estudo objetiva abordar as aplicações das células tronco e sua repercussão e segurança no uso clínico por meio do seu mecanismo de ação destas. **Metodologia:** O seguinte trabalho trata-se de um levantamento de dados, embasados nas plataformas PubMed, Scielo e LILACS com as seguintes palavras-chaves: células tronco, clonagem e citogenética. Os critérios de seletividade foram os estudos publicados nos últimos 4 anos nos idiomas inglês e português que corresponderam ao objetivo do trabalho. **Resultados:** Através de uma análise minuciosa e objetiva, evidenciou-se a grande capacidade de proliferação e autorrenovação, reação aos estímulos externos e síntese as distintas linhagens celulares mais especializadas, a qual poderiam ser multiplicadas no laboratório e estimuladas a formar tipos celulares específicos que quando inseridos constituiriam a medicina regenerativa e terapêutica celular para tratar condições atualmente incuráveis e servir como esculpo de estudo sobre a programação celular, mas por questões de caráter ético e legal, a possibilidade de induzir outras comorbidades e dependendo da compatibilidade imunológica seu uso terapêutico de células-tronco é limitado devido a questão do risco balanceada (ou comparada) com a de proporcionar benefícios satisfatórios. **Conclusões:** O seguinte trabalho ressalta a polêmica da terapia empregando as células tronco, com seu mecanismo funcional terapêutico muito complexo e necessitando de intensa pesquisa e análise, mas por falta de recursos, censura por questões morais de probabilidade questionável de tratamento e o respeito ao valor da vida humana estas não são devidamente conhecidas e exploradas. Algo que deve ser modificado em prol do benefício geral dos avanços técnicos de uma medicina personalizada e não sofrer as limitações de um eventual problema que poderia ser instantaneamente resolvido.

Palavras Chaves: Célula-tronco; Indiferenciação; Citogenética

A UTILIZAÇÃO DA TÉCNICA DE DNA POLIMÓRFICO AMPLIFICADO AO ACASO (RAPD) COMO FERRAMENTA EM ANÁLISE GENÔMICA

UTILIZATION OF RANDOM AMPLIFIED POLYMORPHIC DNA LIKE TOOL IN GENOMIC ANALYZES

Silvânia Narielly Araújo Lima ¹, Amanda Marques de Lima ¹, Maria da Vitória Santos do Nascimento ¹, Maria Vivia Casado Marques ¹, Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde, Paraíba-Brasil

RESUMO

Introdução: No início da década de 90, foram realizadas variações na técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) sendo então denominada de RAPD (Polimorfismo de DNA Amplificado ao Acaso). A RAPD está entre as principais técnicas utilizadas pois possui vantagens como: rapidez, simplicidade, custo reduzido, quantidades mínimas de DNA para realizar as análises, com pouco ou nenhum polimorfismo em locus isoenzimáticos e capacidade de estudo em espécies com nenhum tipo de informação genética. **Objetivos:** Este trabalho teve por objetivo discorrer sobre o uso da técnica de RAPD como marcador molecular. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter exploratório nas bases de dados científicas Scielo, PubMed e Google acadêmico. **Resultados e Discussão:** É uma ferramenta importante na genética das populações e conservação. Adotado por alguns pesquisadores no desenvolvimento de métodos de identificação de cultivares. Esta técnica consiste na amplificação do DNA genômico em PCR utilizando primers de sequência arbitrária com aproximadamente 10 nucleotídeos, onde o primer se liga à sequências complementares em fitas opostas do DNA alvo e ocorre a amplificação *in vitro* do segmento de DNA entre dois primers adjacentes com o auxílio da enzima Taq polimerase. Os sítios de ligação dos primers rotineiramente são separados por no máximo 3 a 4 mil pares de bases. Por serem primers com sequência pequena elas encontram-se em diversas regiões de ligação ao genoma gerando diversos fragmentos de tamanhos diferentes como resultado da reação. A quantidade de fragmentos que serão produzidos numa análise é virtualmente ilimitada e aleatória, dependendo apenas dos primers que serão utilizados. Marcadores RAPD são considerados neutros e distribuídos ao acaso por todo o genoma, representando desde sequências de cópia única até sequências altamente repetitivas. Seus principais problemas residem na reprodutibilidade, resolução genômica e na sua visualização. **Conclusões:** É claro que a análise de RAPD apresenta problemas. Apesar disso, a análise de RAPD é um método barato, aplicável e elucidativo para estudos preliminares, principalmente em laboratórios de ensino e de pesquisa básica sem acesso a maquinário molecular poderoso. Mas é notório que um maior investimento em tempo e dinheiro no desenvolvimento de técnicas mais eficientes não deve ser desprezado. Existe um vasto volume de publicações sobre a utilização da técnica de RAPD na literatura, onde a maioria evidencia o mesmo problema que é a variabilidade inerente aos produtos de amplificação com primers decâmeros que pode limitar a sua utilização nos programas de certificação e nas indústrias limitando sua análise. Apesar disso, o RAPD ainda pode ser uma técnica futuramente aprimorada para gerar maior efetividade.

Palavras-Chave: RAPD, DNA, primers, genética.

*AGRAVAMENTO DA APLASIA CÚTIS CONGÊNITA PELO ACOMETIMENTO DA CALOTA CRANIANA***AGGRAVATION OF CONGENITAL CUTIS APLASIA DUE TO CRANIAL CAPACITY**

Isabela Reis Manzoli¹, Diego Bezerra Soares¹, Lohraíne Talia Domingues¹, Paulo Schumann Neto¹,
Mariana Kely Diniz Gomes de Lima¹

¹Centro Universitário- UNIFACIMED, Rondônia- Brasil.

RESUMO

Introdução: A Aplasia Cútis Congênita (ACC) é uma doença rara definida pela ausência de pele ao nascimento, podendo afetar diversas partes do corpo, no entanto acomete principalmente o couro cabeludo. **Objetivos:** Devido a raridade da ACC e ao pequeno número de pacientes publicados na literatura, são necessários estudos que esclareçam a padronização da doença. Nesse contexto foi levantada a problemática: “Qual relação entre o agravamento da patologia e o acometimento da calota craniana?”. **Metodologia:** A pesquisa consiste em uma revisão de literatura retrospectiva, objetivando-se em esclarecer um panorama do agravamento da Aplasia pelo acometimento da Calota craniana. **Resultados e Discussão:** A partir desse estudo foi possível observar que Aplasia Cútis Congênita quando associada ao grau de comprometimento da calota craniana desenvolve uma maior suscetibilidade as infecções, sangramento do seio sagital, trombose do seio sagital e outras afecções. Sobretudo, porque a lesão no vértice da linha média desenvolve defeitos ósseos importantes na constituição da calota craniana, fato que corrobora um pior prognóstico, de tal forma que as funções de proteção, inervação e suprimento sanguíneo sejam afetadas. Ademais, a mortalidade estimada para Aplasia Cútis Congênita com defeitos ósseos associados varia de 20% a 55% de complicações, tais como hemorragia, trombose e infecção. **Conclusões:** Por meio da pesquisa observou-se que existe relação entre o elevado índice de mortalidade dos recém-nascidos com Aplasia, associada ao acometimento da calota craniana.

Palavras-Chave: Aplasia cútis congênita; agravamento; calota craniana.

*ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS ASSOCIADAS ÀS CAUSAS DE INFERTILIDADE E ABORTAMENTO ESPONTÂNEO***CHROMOSOMAL CHANGES ASSOCIATED WITH CAUSES OF INFERTILITY AND SPONTANEOUS ABORTION**

Grasiele M. Manzini¹; Thais A. Bertolino¹; Carlos A. Silva²

¹Curso de Graduação em Biomedicina, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista – UNIP, Campinas, SP – Brasil.

²Docente no Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista – UNIP, Campinas, SP – Brasil.

RESUMO

Introdução: A infertilidade é definida como a incapacidade de reprodução ou a interrupção involuntária da gravidez. Estima-se que essa condição acometa cerca de 15% dos casais em idade reprodutiva. Os fatores responsáveis já identificados são de ordem genética, anatômica e hormonal, que afetam em maior proporção os ovócitos, espermatozoides, embriões e fetos. Modificações no organismo do homem, como varicocele, azoospermia e torção testicular, podem corresponder a 50% das causas de infertilidade. Fatores de ovulação nas mulheres, como a Síndrome do Ovário Policístico, pode corresponder a 40%. Os 10% restantes abrangem causas desconhecidas, com algumas delas sendo exploradas ao longo dos últimos anos, como a causa genética. **Objetivos:** Analisar os aspectos citogenéticos envolvidos na infertilidade, reconhecendo anormalidades cromossômicas estruturais ou numéricas que podem levar a uma interrupção no desenvolvimento do feto (aborto espontâneo), bem como dificuldades primárias, que impedem a reprodução mesmo antes de haver a fecundação. **Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura disponível na base de dados PubMed e na Biblioteca Virtual em Saúde. Utilizou-se 10 artigos, selecionados de acordo com a relevância do assunto e data de publicação, a partir da busca dos descritores “Citogenética”, “Cromossomos” e “Infertilidade” devidamente cadastrados no DeCs/MeSH. **Resultados:** Estudos citogenéticos demonstraram que a infertilidade pode estar associada a alterações no cariótipo. Através dessas análises, foram observadas alterações estruturais em cromossomos autossomos, com prevalência de translocações, inversões e deleções, além de alterações numéricas, especialmente encontradas em cromossomos sexuais. Através de técnicas moleculares sofisticadas, obtém-se, também, importantes observações acerca dos genes envolvidos na fertilidade e viabilidade da reprodução – acredita-se que esses genes estejam situados na heterocromatina. Técnicas de bandeamento apontaram polimorfismos gênicos, na região da heterocromatina constitutiva, nos cromossomos 1, 9, 16 e y. Alterações numéricas também foram apontadas, identificando uma frequência na ocorrência de genótipos do tipo 45, X; 47, XXY e 47 XXX. Em cariótipos de materiais de aborto espontâneo houve prevalência de alterações numéricas em relação às estruturais, sendo as translocações recíprocas as mais observadas. **Conclusão:** Apesar de pouco acessível, a avaliação citogenética torna-se um campo importante na identificação de problemas de infertilidade. Sua investigação se apresenta essencial na detecção de variações cromossômicas, estruturais ou numéricas, que causam a incapacidade reprodutiva. Importante ressaltar que essa detecção possibilita ao casal a chance de procurar métodos e terapias alternativos para alcançarem seu objetivo.

Palavras-chave: Citogenética; Cromossomos; Infertilidade.

ALTERNATIVAS PARA APLICAÇÃO DA NUTRIGENÔMICA NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS

ALTERNATIVES FOR THE APPLICATION OF NUTRIGENOMICS IN THE INTESTINAL MICROBIOTA MODULATION IN PATIENTES WITH DIABETES MELLITUS

Renata Barros Crispim¹, Luana Estevam¹, Victória Ferreira¹, Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde, Paraíba-Brasil.

RESUMO

Introdução: A diabetes altera padrões fisiológicos e bioquímicos, há evidências de que as relações entre dieta, inflamação, resistência à insulina e risco cardiometabólico são em parte mediadas pela composição de bactérias intestinais. Dessa forma, síndromes metabólicas podem ocasionar disfunções na microbiota intestinal, impactando a imunidade e o sistema endócrino. Nessa perspectiva, os nutricionistas, avaliam a necessidade do uso da nutrigenômica para melhorar a qualidade de vida em diabéticos. Afinal, existem marcadores úteis no controle do metabolismo, e homeostasia intestinal. **Objetivos:** Despertar o interesse dos nutricionistas no uso da nutrigenômica com o intuito de promover a modulação da microbiota intestinal em pacientes portadores da diabetes tipo 2 (DM2). **Metodologia:** O resumo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, cuja busca foi realizada por descritores como “Nutrigenômica”, “Modulação Intestinal”, “Diabetes Mellitus”, nas plataformas digitais NCBI, BMC e Pubmed. Dentre os 14 artigos selecionados segundo os critérios propostos, priorizando período de até 10 anos. **Resultados e Discussão:** Foi observado que a síndrome metabólica em diabéticos, pode estar relacionada com a dieta e o perfil genético dos indivíduos. Dietas desequilibradas promovem dislipidemias capazes de gerar marcadores inflamatórios pela alteração da microbiota predispondo às cardiopatias. Isso afeta a permeabilidade intestinal, por meio da liberação de interleucinas e mediadores inflamatórios. Em contrapartida, estudos demonstram que a nutrigenômica tem influência na modulação da microbiota intestinal e no tratamento do metabolismo de pacientes DM2 utilizando prebióticos. Estima-se que uma maior produção intestinal de ácidos graxos de cadeia curta está associada ao aumento da saciedade e consequente redução da ingestão alimentar. Tais efeitos em parte relacionam-se ao aumento de (GLP-1 e GLP-2), em conjunto com redução da grelina, ocasionam efeitos hipotalâmicos relacionados ao mecanismo de recompensa. A estimulação do GLP-1 melhora a resposta glicêmica e insulinêmica, enquanto a secreção do GLP-2 associou-se à redução da inflamação sistêmica. Nessa nova concepção, além da alimentação equilibrada, recomenda-se como modelo o uso de antioxidantes como; polifenóis, presentes no vinho tinto, capazes de regular a microbiota intestinal, favorecendo a qualidade de vida, na prevenção de problemas cardiovasculares. A aplicação da nutrigenômica pode melhorar a qualidade de vida, por meio da expressão de genes úteis em rotas metabólicas específicas. É notório que a função intestinal é relevante para a absorção desses bioativos, colaborando na modulação do sistema imune. **Conclusões:** Desta forma, a intervenção na alimentação de pacientes com DM2 pode amenizar a inflamação intestinal, otimizando o metabolismo, favorecendo a função endócrina e o sistema imune. Afinal existem nutrientes que podem reduzir marcadores inflamatórios, promovendo a regulação endócrina. No entanto, ainda é algo a ser explorado, a fim de promover melhoria da qualidade de vida em pacientes DM2.

Palavras-Chave: Nutrigenômica; Diabetes Mellitus; Modulação intestinal.

ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA DAS ATIVIDADES TERAPÊUTICAS DO CURCUMOL NO TRATAMENTO CONTRA O CÂNCER

BIBLIOGRAPHIC ANALYSIS OF CURCUMOL THERAPEUTIC ACTIVITIES IN THE TREATMENT AGAINST CANCER

Matheus Oliveira de Araújo¹, Aline Katiane da Silva Freire¹, Darja Nóbrega Silva Vilar¹, Camila Evelyn Martins², João Manoel Bezerra Viana², Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde, Paraíba-Brasil.

² CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACISA, Paraíba-Brasil

RESUMO

Introdução: Os produtos naturais têm uma composição diversificada composta por princípios ativos que possuem ação farmacológica em vários alvos. Tendo isso em vista, pesquisas recentes a respeito da *Rhizoma curcumae* (gengibre), planta muito utilizada na medicina chinesa, apontaram em sua composição um princípio ativo que possui atividade anticancerígena, denominado curcumol. Essa substância tem sido amplamente investigada nas últimas décadas devido ao seu potencial terapêutico como agente anti-inflamatório, antidiabético, anticâncer e antienvhecimento. **Objetivos:** compilar dados fornecidos em artigos no banco de dados do NCBI, os efeitos e a aplicabilidade do curcumol no tratamento do câncer. **Metodologia:** A revisão foi realizada com base na literatura de artigos já descritos no banco de dados do NCBI, considerando os artigos publicados entre os anos de 2015 a 2019. **Resultados e Discussão:** Os resultados têm indicado um alto efeito anticancerígeno do curcumol. Esse terpeno de fórmula empírica $C_{15}H_{24}O_2$ tem esse reconhecimento devido aos seus efeitos de morte direta das células tumorais, juntamente com a inibição da multiplicação e a indução do apoptose, sendo esta última a ação preferível em terapias contra o câncer. Ele influencia a apoptose por meio de vias de sinalização chave como MAPK / ERK, PI3K / Akt e NF- κ B, que geralmente são desreguladas em vários tipos de câncer. Todas essas atividades têm demonstrado um grande potencial do efeito antitumoral do curcumol. **Conclusões:** Conclui-se que várias investigações fornecem pistas imprescindíveis para o papel principal do curcumol no tratamento do câncer. Prevendo um novo caminho de pesquisas para a comunidade em direção à autenticação e estabelecimento de um novo medicamento eficaz no combate ao câncer.

Palavras-Chave: Câncer, Planta, Terapêutica.

ANÁLISE DO USO SEGURO DO EXTRATO AQUOSO DE FRUTOS DE LIBIDIBIA FERREA VAR. FERREA USANDO ENSAIO DE MICRONÚCLEO

SAFE USE ANALYSIS OF *LIBIDIBIA FERREA* VAR. *FERREA* AQUEOUS EXTRACT FRUIT BY MICRONUCLEUS ASSAY

Raisa Ferreira Costa^{1,2}, José Rafael da Silva Araujo², Mychely Sheila Melo Luna², Maria Tereza dos Santos Correia², Márcia Vanusa da Silva², Ana Christina Brasileiro Vidal²

¹ FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE, São Paulo-Brasil.

² UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, Departamento de Genética, Pernambuco-Brasil.

RESUMO

Introdução: *Libidibia ferrea* (Mart. Ex Tul) L. P. Queiroz var. *ferrea* (Fabaceae), conhecida como jucá, jucáína ou pau-ferro-verdadeiro, é uma espécie típica da Caatinga, que tem sido usada na medicina popular no tratamento de anemia, úlcera, hipertensão e diabetes. Devido à sua grande diversidade química, a Caatinga oferece oportunidades para a descoberta de compostos que apresentam propriedades farmacológicas. Apesar dos benefícios terapêuticos, sabe-se que as plantas medicinais e seus derivados podem apresentar possíveis efeitos adversos como propriedades tóxicas que afetam a saúde humana. **Objetivos:** O presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial genotóxico de diferentes concentrações do extrato aquoso do fruto de *L. ferrea* var. *ferrea* em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs). **Metodologia:** Para confirmar segurança de uso, foi testada a genotoxicidade, mediante ensaio de micronúcleo, usando 0,5 mL de sangue periférico total adicionado a 5 mL de meio RPMI 1640 (GIBCO), suplementado com soro bovino fetal (CULTLAB), 100 µL de fitohemaglutinina (GIBCO) e 10% de estreptomomicina em tubos Falcon nas concentrações de 10, 20 e 30 mg/mL. Os tratamentos de controle negativo e positivo foram realizados com meio RPMI 1640 e metanossulfonato de metila (MMS, Sigma-Aldrich, CAS 66-27-3), respectivamente. Para análise estatística, O teste paramétrico de Tukey foi realizado. Para a frequência de alterações nucleares, um total de 3000 células binucleadas foram analisadas de três doadores diferentes, totalizando 9000 células por tratamento. **Resultados e Discussão:** As concentrações não apresentaram efeito genotóxico para as PBMCs, uma vez que não houve diferença estatística em comparação ao controle negativo, tanto para a frequência de micronúcleos quanto de brotos nucleares. Diferenças estatísticas foram observadas apenas em relação ao controle positivo, reforçando a ausência de genotoxicidade. **Conclusões:** O extrato aquoso do fruto de *L. ferrea* var. *ferrea* não apresentou genotoxicidade para as concentrações testadas em PBMCs. Devido às suas propriedades antibactericidas, anti-inflamatória e antioxidante, o referido extrato é um candidato promissor para o desenvolvimento de fitoterápicos.

Palavras-Chave: Genotoxicidade; Jucá; PBMCs; Micronúcleos.

ANÁLISE *IN SILICO* DO POLIMORFISMO *RS5370* DO GENE *EDNI* E SUA RELAÇÃO COM A OBSTRUÇÃO DOS VASOS

IN SILICO ANALYSIS OF *RS5370* *EDNI* GENE POLYMORPHISM SHOWS CORRELATION TO VASO-OBSTRUCTION

Rubens Barbosa Rezende¹, Larissa Teodoro²

¹ SANTA RITA COLLEGE, Department of Biomedicine, Minas Gerais-Brazil.

² PAULISTA UNIVERSITY, Institute of Health Sciences, São Paulo-Brazil.

ABSTRACT

Introduction: Endotelin-1 (ET-1) is a protein encoded by the gene *EDNI*, produced by several cell types and it performs vasoconstrictor, pro-inflammatory, mitogenic and mediating functions. The *rs5370* polymorphism consists in the exchange of a Lysine in position 198 for an Asparagin and is related to the progression of diseases such as diabetes, pre-eclampsia and cancer. **Objective:** To evaluate morphofunctional and stability alterations caused by the presence of *rs5370* polymorphism. **Methods:** Based on information available in the NCBI dbSNP and UNIPROT database, the effects of K198N amino acid change were evaluated using SIFT, Align GVGD, PolyPhen-2, SNAP and PROVEAN tools. Protein stability was also evaluated by MuPRO and I-MUTANT tools. **Results and discussion:** The K198N change promotes a decrease in protein similarity (PROVEAN, Score=-0.890), this fact is related to the SIFT tool prediction and demonstrated negative functional impact (Score=0.025). In addition, structural (ALIGN GVGD, Score=93.88, Class C65) and functional (SNAP, Score=69) impacts were observed. And these may be related to harmful changes (PolyPhen2, Score=0.454). Also, a decrease in protein stability was observed (MuPRO, G=-0.32 and I-MUTANT2.0, RI=1). The *rs5370* polymorphism has been correlated to incidence of vaso-obstruction in patients with sickle cell disease (SCD). The alterations predicted *in silico* can help to understand the relationship between the presence of *rs5370* and the vaso-obstruction, since the functional alterations and decrease of protein stability possible make impossible for ET-1 to favor the vasoconstrictor process effectively. **Conclusion:** The *in silico* analysis helps in the prediction of functional, structural and protein stability changes. The alterations in ET-1 due to the presence of *rs5370* can help understanding the pathophysiological mechanism involved in the vaso-obstruction in patients with SCD.

Keywords: Genes; Polymorphism, Genetic; Polymorphism, Single Nucleotide; Proteins.

ANEMIA DE FANCONI E ALTERAÇÃO CITOGENÉTICA NA MEDULA ÓSSEA: UM RELATO DE CASO

FANCONI ANEMIA AND BONE MARROW CYTOGENETICS ALTERATION: A CASE REPORT

Luiz Henrique Rodrigues¹, João Lucas Cruz Souza², Fernanda Paula de Carvalho², Maria Teresa Marquim Nogueira Cornélio², Terezinha de J. Marques-Salles³, Maria Luiza. R. da Rosa Borges^{2,3}

¹CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO MIGUEL, Recife-Brasil.

²LABORATÓRIO DE CITOGENÉTICA, HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ, Recife-Brasil.

³UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, Programa de Pós-Graduação em Genética, Recife-Brasil.

RESUMO

Introdução: A anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada por instabilidade cromossômica decorrente de falha no sistema de reparo do DNA. Pacientes com AF possuem maior propensão ao desenvolvimento de neoplasias malignas, principalmente leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica. O quadro clínico clássico inclui baixa estatura, orelhas em abano, face de Fanconi, manchas café com leite na pele, anormalidade óssea e renal. O diagnóstico é baseado na clínica, teste de fragilidade cromossômica e biologia molecular. **Objetivo:** Relatar a clínica e o perfil citogenético de um paciente pediátrico portador de anemia de fanconi. **Métodos:** Estudo realizado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz em 2019. Os dados clínico-laboratoriais foram retirados de prontuário médico. Para o diagnóstico foi realizada a técnica de citogenética para pesquisar fragilidade cromossômica pelamitomicina C (MMC), concentração (150nM). Para análise citogenética da medula óssea (MO) foi realizado protocolo padrão de cultura de células e bandeamento G. Foi realizada hibridização in situ fluorescente (FISH) com a sonda CEP21 seguindo protocolo padrão fornecido pela sonda. **Resultados:** Paciente masculino, 5 anos, deu entrada com quadro de pancitopenia (Hb: 6.6 g/dL; Leucócitos: 3.480 p/mm³; Plaquetas: 30.000 /mm³), exame físico mostrou hipoplasia do polegar, baixa estatura, orelha de abano e mancha café com leite. Após clínica sugestiva de AF foi realizado o teste de fragilidade cromossômica pela MMC que revelou alta taxa de fragilidade cromossômica (99 eventos). Com diagnóstico de AF confirmado foi solicitado mielograma, para avaliação de falência medular, que mostrou hipocelularidade com achados mielodisplásicos. O estudo citogenético da MO mostrou cariótipo 46, XY, +21. **Discussão:** Alterações citogenéticas clonais na medula óssea apresentam-se em aproximadamente 50% dos pacientes com AF. Sendo a trissomia do 21 raramente relatada em fanconi mas sua presença tende a indicar evolução da doença por envolver genes importantes no processo de leucogênese, como o *RUNX1*. **Conclusão:** A AF apesar de rara é uma doença presente na realidade clínica hematológica do estado de Pernambuco. O diagnóstico precoce é de extrema importância, assim como o estudo citogenético de medula óssea que atua como ferramenta no acompanhamento da evolução da doença.

Palavras-Chave: Citogenética; Mitomicina C; Anemia de Fanconi.

ANGIOGÊNESE: UM ALVO FARMACOLÓGICO PARA O TRATAMENTO DO MELANOMA

ANGIOGENESIS: A PHARMACOLOGICAL TARGET FOR THE TREATMENT OF MELANOMA

Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva¹, Alison Pontes da Silva¹, Janaracy Lima da Costa Marinho¹, Viviane Gomes da Silva¹, Anderson Ruan de Moraes Silva¹, Bruna Braga Dantas¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde-Unidade Acadêmica de Saúde, Paraíba-Brasil.

RESUMO

Introdução: A angiogênese é um processo complexo e altamente regulado que desempenha um papel imprescindível em diversos processos fisiológicos e patológicos. No melanoma, é o principal fator que possibilita crescimento, proliferação, invasão e metástase. Logo, a inibição da angiogênese tem sido considerada alvo de estratégias terapêuticas. **Objetivos:** Analisar a influência da angiogênese frente ao melanoma e descrever a importância dos agentes antiangiogênicos neste contexto. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura, a partir de buscas nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS e Science Direct, utilizando, em português e em inglês, os descritores “Câncer de pele”, “Melanoma”, “Angiogênese” e “Antiangiogênese”. **Resultados e Discussão:** O fornecimento sanguíneo é necessário para suprir os tumores com oxigênio e nutrientes e remover resíduos metabólicos, permitindo que as células cancerígenas invadam tecidos próximos, movimentem-se pelo corpo e formem novas colônias em órgãos distantes, processo reconhecido como metástase. As células do melanoma secretam uma infinidade de citocinas e fatores de crescimento, como fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF-2), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), interleucina 8 (IL-8), angiopoietina-2 (ANG-2), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento placentário (PIGF) e fator de crescimento transformador beta (TGF- β), que exercem funções parácrinas na promoção da angiogênese. Muitos destes fatores funcionam em sinergia com receptores de matriz extracelular, integrinas e metaloproteinasas de matriz (MMPs), favorecendo a migração endotelial, proliferação e reorganização da matriz extracelular circundante, aumentando o potencial invasivo e a angiogênese tumoral. Esta modulação do microambiente tumoral pró-angiogênese está associado a um mau prognóstico e consequente aumento da letalidade. Diante disso, estudos demonstram que esses fatores de sinalização podem se tornar potenciais alvos farmacológicos. Pesquisas clínicas e pré-clínicas recentes baseiam-se na inibição da neovascularização por bloqueio da interação entre o VEGF e outros fatores de crescimento envolvidos, com seus receptores específicos. Ademais, ensaios *in vitro* e *in vivo* demonstram que outros alvos possíveis incluem a ciclo-oxigenase 2 (COX-2), os receptores semelhantes a Toll (TLR), o ativador do plasminogênio uroquinase e seu receptor (uPA/uPAR), a via sonic hedgehog (SHH) e as vias de sinalização m-TOR. **Conclusões:** Assim, a inibição da angiogênese pode otimizar a terapia e, consequentemente, o prognóstico de pacientes com melanoma. Dessa forma, o investimento em pesquisas associadas as vias e mecanismos da angiogênese pode favorecer o desenvolvimento de promissores alvos farmacológicos para tratamento do câncer.

Palavras-Chave: Melanoma; Angiogênese; Alvo farmacológico.

*ASPECTOS E SUSCEPTIBILIDADE EPIGENÉTICOS A SARS-CoV-2***EPIGENETIC ASPECTS AND SUSCEPTIBILITY TO SARS-CoV-2**

Jôyce Liana da Silva Almeida¹, Luiza de Azevedo Roque¹, Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde, Paraíba-Brasil.

RESUMO

Introdução: A COVID-19, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, é uma enfermidade multifatorial, na qual o ambiente, comorbidades, sexo, idade e a genética contribuem para a patogênese e o desenvolvimento da doença. Uma característica que está sendo investigada pelos pesquisadores é a predisposição genética dos indivíduos mais suscetíveis e super-resistentes ao SARS-CoV-2, considerando fatores como os níveis de expressão, alterações epigenéticas e polimorfismos, mais especificamente para os fatores de entrada viral ADAM17, TMPRSS2 e ACE2. **Objetivos:** Realizar uma revisão sistemática sobre os aspectos e a susceptibilidade epigenética ao SARS-CoV-2, já investigados. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa integrativa constituída por 4 artigos principais e suas referências, obtidos das bases de dados NCBI, PubMed e Google Scholar, relacionados as palavras-chave: “susceptibility”, “epigenetic” e “covid-19”. **Resultados e Discussão:** A infecção do SARS-Cov-2 é altamente dependente da interação entre a proteína spike (S) e os receptores de células hospedeiras e tem uma afinidade de cerca de 20 vezes maior para ACE2 em comparação com as outras proteínas de superfície do SARS-CoV o que explica sua alta taxa de infecção e disseminação, como revelam as literaturas, foi descoberto que a expressão de ACE2 varia em diferentes populações étnicas com relação à frequência alélica de suas variantes, embora outros fatores como os comórbidos possam estar envolvidos na progressão da doença. Sugere-se a regulação epigenética como responsável pelo priming de entrada do vírus e a retenção desta resposta imune do hospedeiro na ativação inicial, e os interferons e as respostas imunes são sensíveis às modificações epigenéticas. Os polimorfismos de ACE2 tem sido relacionado a predisposição genética para a infecção do SARS-CoV-2, um estudo comparou a frequência rs2333574 entre diferentes populações e concluiu que todas as populações exceto para o sul da Ásia, têm um alelo (alelo C) mais prevalente, concluindo com isso que a suscetibilidade a COVID-19 pode aumentar nas populações do sul da Ásia, devido a penetrância incompleta e expressividade variável desse alelo. Outro exemplo dessa interferência epigenética está na baixa suscetibilidade das crianças à infecção pelo SARS-CoV-2, devido à alta expressão da ACE2, além de apresentarem um sistema imunológico inato e alta regeneração do epitélio alveolar. Sabe-se, também, que as diferenças de cromossomos, genes e hormônios são influenciadas pelo sexo biológico do indivíduo, o que causa respostas variadas à diversas enfermidades, e agora incluindo a COVID-19. Consoante as literaturas, o cromossomo X possui o gene ACE-2 e genes relacionados ao sistema imunológico e as respostas imunes inatas e adaptativas. Dessa, forma a possibilidade de direcionar os genes ou reverter a desregulação epigenética de acordo com o gênero pode ser uma alternativa às terapias atuais. **Conclusões:** Por fim, esses estudos se mostram importantes pois auxiliam na compreensão dos determinantes genéticos da COVID-19.

Palavras-Chave: COVID-19; Predisposição genética; Polimorfismos; ACE2.

ASPECTOS GENÉTICOS DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

GENETIC ASPECTS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: A LITERATURE REVIEW

Sandy Ingrid Aguiar Alves¹, Giovanna Zandonadi Haber¹, Anderson Felipe Silva Barros¹, Daniel Mateus de Oliveira Batista¹, Rommel Thiago Jucá Ramos¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ, Instituto de Ciências Biológicas, Pará-Brasil.

RESUMO

Introdução: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, parte do grupo das doenças do neurônio motor (DNM) e tida como a mais conhecida motoneuropatia. Também conhecida como a doença do Stephen Hawking, doença de Charcot ou doença de Gou Lehigh. A maioria dos casos de ELA envolve tanto neurônios motores superiores quanto inferiores, e é incurável, progressiva e fatal. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura abordando aspectos genéticos da ELA. Buscando evidenciar os principais genes envolvidos no desenvolvimento da doença. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa realizada a partir de busca nas bases de dados: BVS, PubMed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores em português e inglês “Genética” e “Esclerose Lateral Amiotrófica”. Foram incluídos artigos publicados de 2011 a 2020 em língua portuguesa e inglesa. Dentre os vários encontrados, foram selecionados 43 após análise primária de títulos e resumos, e então, após leitura mais aprofundada escolhidos os 10 mais pertinentes a temática desta revisão integrativa. **Resultados e Discussão:** A Esclerose Lateral Amiotrófica pode ser classificada quanto sua origem, podendo ser esporádica ou familiar, sendo que ambas ocorrem devido à diversas mutações gênicas com muitos impactos possíveis nos neurônios motores. Na forma familiar o portador herda as mutações que expressam a doença em todo seu organismo, enquanto na forma esporádica estas mutações aparecem com o decorrer da vida do paciente, o qual pode sofrer influência de fatores exógenos. As principais mutações descritas relacionadas à ELA ocorrem nos genes TDP43 (proteína 43 de ligação ao DNA-TAR) que tem papel na regulação da estabilidade do mRNA, *C9ORF72*, que possui em seu íntron um microssatélite o qual se apresenta mais de 30 cópias de sua repetição de hexanucleotídeos GGGGCC, modifica a proteína codificada, SOD1 (superóxido dismutase 1) que neutraliza radicais superóxidos que são tóxicos para a célula. Sendo que, no caso da proteína TDP43 e do gene SOD1 a sua penetrância é muito maior o que sugere que caso forem mutados a chance de expressar a mutação é alta, diferentemente do *C9ORF72* que possui uma penetrância intermediária levando a chance de expressar seja mediana. **Conclusões:** Desse modo, diante dos conhecimentos mais aprofundados sobre a parte genética da doença ELA é possível estudar e buscar entender mais esses genes procurando formas de prolongar a vida do paciente, melhorando sua qualidade de vida e possivelmente proporcionar um maior conforto para o mesmo, visto que a doença ainda não possui uma cura.

Palavras-Chave: Esclerose Lateral Amiotrófica; Genética; Motoneuropatia.

*ASPECTOS GENÉTICOS DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA***GENETIC ASPECTS OF SCHIZOPHRENIA: AN INTEGRATIVE REVIEW**

João Felipe Tinto Silva¹, Lanna do Carmo Carvalho², Ana Carla Marques da Costa³

¹ CENTRO UNIVERSITÁRIO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DO MARANHÃO, Departamento de Saúde, Maranhão - Brasil.

² FACULDADE DE MEDICINA DE RIO VERDE, Departamento de Saúde, Goiás - Brasil.

³ UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO, Departamento de Saúde, Maranhão - Brasil.

RESUMO

Introdução: A esquizofrenia é um transtorno mental de evolução crônica e que acomete pessoas de todas as classes sociais, considerada abordada como uma doença única, mas inclui um grupo de transtornos com etiologias variadas. O indivíduo acometido apresenta delírios, perda de contato com a realidade, ilusões e alucinações. O comportamento é claramente alterado podendo variar entre os afetados. Gêmeos monozigóticos (geneticamente iguais) apresentam risco de 50% de desenvolverem a doença e gêmeos dizigóticos (metade dos genes em comum) apresentam 15%.

Objetivo: Identificar os genes que podem estar relacionados com a esquizofrenia. **Metodologia:** Foi realizado uma revisão integrativa da literatura através das bases de dados LILACS, MEDLINE e Biblioteca Virtual SCIELO, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Esquizofrenia, Genética e Gene. Foram incluídos estudos publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, sendo excluídos estudos fora destes critérios. Foram incluídos 07 estudos na presente revisão por atenderem os critérios de elegibilidade. **Resultados e Discussão:** Os estudos mostram que o sistema dopaminérgico ainda é o alvo da maioria das investigações moleculares. Apontam ainda que o gene do receptor dopaminérgico D3, o gene do transportador de dopamina SLC6A3, o gene SLC6A3, A1343G, e o DRD2 podem estar relacionados com a Esquizofrenia. Evidências sugerem que o sistema serotoninérgico pode estar relacionado com o desenvolvimento da esquizofrenia. Essas evidências surgiram quando se foi observada relação entre o LSD e sintomas psicóticos. Um possível gene candidato para o desenvolvimento da esquizofrenia é o gene que codifica a enzima COMT, que atua no metabolismo da dopamina. Já o gene da apolipoproteína E (ApoE) localizado na região cromossômica 19q13.2 foi alvo de estudos em diversas desordens neurodegenerativas. **Conclusão:** Nesta revisão pode-se constatar que se trata de uma doença muito pesquisada tendo como principal alvo a busca pela elucidação da sua etiologia e seu desenvolvimento. Vários genes foram investigados e associados com a esquizofrenia, apesar de alguns estudos não confirmarem essa associação, ainda sim permitem avanços no conhecimento da doença, pois todos os resultados contribuem para uma maior compreensão dos aspectos envolvidos na esquizofrenia.

Palavras-chave: Esquizofrenia; Genética e Gene.

*ATUAÇÃO DO NERATINIB NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA, INIBINDO O FATOR HER2***ACTION OF NERATINIB IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER, INHIBITING THE HER2 FACTOR**

Matheus Oliveira de Araújo¹, Aline Katiane da Silva Freire¹, Darja Nóbrega Silva Vilar¹, Camila Evelyn Martins², João Manoel Bezerra Viana², Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde, Paraíba-Brasil.

² CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACISA, Paraíba-Brasil

RESUMO

Introdução: O receptor HER2, proporciona um aumento do crescimento epidérmico humano, normalmente pela ampliação do seu gene ERBB, estando presente em cerca de 20% dos indivíduos portadores de câncer de mama, aumentando seu crescimento. Dessa forma, é necessária a busca por tratamentos que inibam esse gene. Estudos recentes apontam que, o Neratinib (Nerlynx[®]), tornou-se eficaz na inibição deste gene, tendo uma ação de forma relevante em pacientes portadores de câncer de mama HER2-positivo. **Objetivos:** Analisar os efeitos e a aplicabilidade do Neratinib no tratamento do câncer de mama, inibindo o fator HER2 da família ERBB. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura utilizando publicações da NCBI, considerando os artigos publicados entre os anos de 2013 a 2019. **Resultados e Discussão:** Verificou-se que existe um número crescente de estudos em relação a atividade da Neratinib em inibir o fator HER2, o qual atua reduzindo a autofosforilação do receptor da célula cancerígena, inibindo eventos como a transdução de sinais e a regulação do ciclo celular, promovendo a parada da continuação do ciclo celular e a apoptose, principalmente no câncer de mama com HER2-positivo. Além disso, por acabar inibindo membros da família ERBB, proporcionando um enfraquecimento da resistência das células cancerígenas a medicamentos como, o trastuzumabe. **Conclusões:** Conclui-se desta forma que várias investigações fornecem pistas imprescindíveis para a ação do Neratinib no tratamento do câncer de mama, por possuir atividade antitumoral, sendo uma opção plausível para o combate a esta doença ao ser combinado com as opções terapêuticas disponíveis.

Palavras-Chave: Câncer, Gene, Tratamentos.

*BIOMARCADORES E O DIAGNÓSTICO DOS TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES***BIOMARKERS AND DIAGNOSIS OF SALIVARY GLAND TUMORS**

Raisa Ferreira Costa¹, Cláudia Malheiros Coutinho Camillo¹

¹A.C.CAMARGO CANCER CENTER, São Paulo-Brasil.

RESUMO

Introdução: Os tumores de glândulas salivares representam tumores raros de cabeça e pescoço e apesar dos avanços sólidos alcançados pelas pesquisas, ainda há uma necessidade intensa de investigar biomarcadores que auxiliem no diagnóstico e prognóstico das neoplasias das glândulas salivares e que expliquem a sua evolução e progressão. **Objetivos:** O presente estudo de revisão narrativa objetivou abordar mecanismos possíveis envolvidos na gênese dos tumores, usando como base o uso de biomarcadores para o tratamento e diagnóstico dos tumores de glândulas salivares. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento na literatura, no período de 2011 a 2020, em diferentes bases de dados, SciELO, da U.S. National Library of Medicine e do National Institutes Health (PubMed) e das bases de dados Web of Science. Como estratégia de busca, foram utilizados os seguintes termos: "Salivary gland tumors" and "Biomarkers" selecionados em consulta com o Medical Subject Headings (MeSH). 10 artigos foram selecionados para esta revisão. **Resultados e Discussão:** Dentre os tumores de glândulas salivar, os adenomas pleomórficos representam os tumores mais frequentes. Alguns estudos sugerem que a origem do tumor é derivada do aumento da proliferação de células ductais na glândula salivar, secundariamente devido a uma lesão no epitélio em consequência de processo inflamatório. No carcinoma mucoepidermoide, a presença de proteínas de fusão, derivadas de rearranjos cromossômicos, constituem um importante fator de diagnóstico e prognóstico, como por exemplo CRTC1-MAML2 que está relacionada à proliferação e diferenciação celular. Já o carcinoma adenoide cístico apresenta uma translocação resultando em uma fusão dos genes MYB-NFIB que contribui para a proliferação, diferenciação celular e metástase. Esses tumores são compostos por células luminais e albuminais dispostas em padrões morfológicos característicos que auxiliam no diagnóstico e também apresentam associação com o prognóstico. **Conclusões:** Assim, a avaliação de alterações na expressão proteica e alterações genéticas possibilita o melhor entendimento da biologia tumoral e o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais direcionadas para esses tumores.

Palavras-Chave Tumores de glândula salivar; Diagnóstico; Biomarcadores; Proliferação; Diferenciação celular.

CÂNCER: AVANÇOS NAS TERAPIAS DIRECIONADAS À TELOMERASE**CANCER: ADVANCES IN THERAPIES TARGETED TO TELOMERASE**

Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva¹, Alison Pontes da Silva¹, Janaracy Lima da Costa Marinho¹, Viviane Gomes da Silva¹, Anderson Ruan de Moraes Silva¹, Bruna Braga Dantas¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde-Unidade Acadêmica de Saúde, Paraíba-Brasil.

RESUMO

Introdução: Os telômeros mantêm a integridade genômica nas células normais e seu encurtamento durante sucessivas divisões celulares induz a instabilidade cromossômica. Geralmente, nas células cancerígenas o comprimento dos telômeros é mantido pela telomerase. Assim, o comprimento destes e a atividade da telomerase são cruciais para o desenvolvimento neoplásico. **Objetivos:** Analisar a contribuição dos telômeros e da telomerase no processo de carcinogênese e respectivos avanços nas terapias tangentes à telomerase. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura, a partir de buscas nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS e Science Direct, utilizando, em português e em inglês, os descritores: Telomerase, Telômeros, Câncer e Ciclo Celular. **Resultados e Discussão:** Alterações na ativação da telomerase contribuem para o desenvolvimento de neoplasias, permitindo o crescimento e progressão do tumor para estados malignos. Nesse ínterim, diferentes mecanismos ativadores podem ser descritos, como expressões dos oncogenes MYC, WNT, E6 e E7. Ademais, mutações no promotor da TERT resultam no aumento da expressão da telomerase. Outrossim, polimorfismos nos genes HTER, ATRX e DAXX alteram o comprimento dos telômeros. Hodiernamente, porém, diversas vias estão sendo desenvolvidas como meio terapêutico direcionadas à telomerase. Exemplos como o gene PINX1 e a via Wnt podem inibir a expressão do mRNA da hTERT, reduzindo o crescimento de células tumorais e induzindo à apoptose. A exploração destes mecanismos específicos de manutenção dos telômeros no câncer levou ao desenvolvimento de drogas como Imetelstat (GRN163L), BIBR1532, 6-tio-dG, VE-822, NVP-BEZ235 e MST-312 sendo investigadas como abordagens terapêuticas frente à telomerase e ao alongamento alternativo dos telômeros tumorais. Pesquisas clínicas e pré-clínicas visando a telomerase, incluindo imunoterapias e inibidores diretos da telomerase, como GV1001, GRNVAC1, UV1, GX-301 e VX-001 mostraram resultados promissores na terapêutica oncológica. Convém ressaltar que o desenvolvimento de estabilizadores G-quadruplex, tankyrase e inibidores de HSP90 objetivando telômeros, montagem da telomerase e T-oligo também foram explorados em ensaios *in vitro* e são considerados promitentes agentes anticâncer. **Conclusões:** Afere-se que mutações moleculares interferem na atividade da telomerase e contribuem para o surgimento de neoplasias. Logo, sugere-se que mais estudos sejam realizados no intuito de encontrar terapias e mecanismos ainda mais específicos que permitam interferir diretamente no processo carcinogênico.

Palavras-Chave: Telômeros; Telomerase; Câncer.

COMPREENSÃO E PREVENÇÃO DA GALACTOSEMIA CLÁSSICA (CG) PELA VISÃO GENÉTICA: REVISÃO DE LITERATURA

COMPREHENSION AND PREVENTION OF CLASSICAL GALACTOSEMIA (CG) BY GENETIC STUDIES: LITERATURE REVIEW

Luana Lohhane de Souza Estevam¹, Barbara Fernandes de Macedo¹, Victória Virna da Silva Ferreira¹, Renata Barros Crispim¹, Tiago de Souza Bido², Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹UNIVERSIDADE FEDERAL DA CAMPINA GRANDE, Centro de Educação E Saúde, Paraíba-Brasil. E-mail: lualohhane@gmail.com

²CENTRO UNIVERSITÁRIO DE JOÃO PESSOA - UNIPE

RESUMO

Introdução: Falha genética que ocasiona uma doença hereditária conhecida por galactosemia clássica (CG), onde o organismo não consegue digerir a galactose, ou seja, influencia parcialmente o funcionamento da enzima galactose-1-fosfato uridililtransferase (GALT). Devido a incapacidade de conversão de enzimas, por vezes pode atrapalhar o processo metabólico e inibir o funcionamento de células. A não remodelação da galactose em glicose faz com que o acúmulo dela no sangue seja maior, desenvolvendo inúmeros problemas. **Objetivos:** Compreender os fatores genéticos da galactosemia clássica, sua atuação e como prevenir problemas mais graves no ser humano. **Metodologia:** Revisão narrativa utilizando bases de dados internacionais como NCBI e PubMed Central, pesquisada com os termos “galactosemia”, “deficiência a galactose”, dos últimos 05 anos, onde foram escolhidos 19 artigos e apenas 10 compilados para desenvolver a pesquisa, sobressaindo os que possuíam testes para análise de casos. **Resultados e Discussão:** A ligação de estudos envolvendo a *Drosophila* e humanos é considerável para entender a via e os tipos de galactosemia existentes, juntamente com as mudanças genéticas e ação de bactérias no organismo. Assim, constatou-se que o erro inato autossômico recessivo do metabolismo da galactose é mais comum em mulheres e na fase inicial da vida. Considerada uma das mais graves nas populações atingidas, a (CG) possui incidência de casos nos Estados Unidos de 1 para 20.000-50.000 bebês, devido a principal fonte alimentar do recém-nascido ser o leite. Ao nascerem, podem apresentar características normais, entretanto, as sequelas surgem ao consumir qualquer composto de leite, podendo desenvolver síndrome de intoxicação deixando-o com risco de vida, com insuficiência hepática, disfunção renal, sepse e edema cerebral, por isso, é importante a triagem neonatal para toda prevenção de problemas. Em adultos, estudos apontaram que as dificuldades estavam relacionadas com fatores do tipo emocional (felicidade, raiva, tristeza, surpresa, nojo e medo), mais complexas nas interações sociais e psicossociais. Como prevenção, mães passam a restringir os compostos lácteos e baixam o consumo de açúcar na dieta evitando complicações neonatais graves, é a saída mais eficaz como tratamento. No geral, os agravos são vômitos, icterícia, diarreia, aborto espontâneo, deficiência cerebral, insuficiência ovariana primária e até sepse por *Escherichia coli*. **Conclusões:** Em suma, é imprescindível testes para descobrir tudo no início, se informar sobre as prevenções e cuidados específicos, e o mais importante é fazer todo o acompanhamento tanto da mãe quanto da criança durante sua fase mais sensível da vida e crescimento.

Palavras-Chave: Galactosemia; Genética; Hereditário; Alimentação; Lactose.

*DESCRIÇÃO DOS GENES ENVOLVIDOS COM A SÍNDROME DE BERARDINELLI-SEIP (BSCL)***DESCRIPTION OF THE GENES INVOLVED WITH BERARDINELLI-SEIP SYNDROME (BSCL)**

Jaísia Lima de Medeiros¹, Geikson Matheus Lima de Medeiros²

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Departamento de Farmácia, Paraíba (PB) - Brasil. Nutricionista, graduada pela UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE, Rio Grande do Norte (RN) – Brasil.

² UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Departamento de Ciências Biológicas, Paraíba (PB) - Brasil.

RESUMO

Introdução: A Síndrome de Berardinelli-Seip (BSCL) é uma alteração genética autossômica recessiva, que impede a estocagem de lipídios nos adipócitos, correspondendo a uma lipodistrofia congênita generalizada, caracterizada pela redução de tecido adiposo, hipertrigliceridemia e grave resistência à insulina. O seu primeiro caso foi registrado em 1954 no Brasil em uma criança de 2 anos. **Objetivos:** Descrever os genes envolvidos com a Síndrome de Berardinelli-Seip. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática, na qual realizou-se um levantamento bibliográfico de artigos nacionais e internacionais, indexados nas seguintes bases eletrônicas: PubMed, Lilacs, SciELO e NCBI, considerando os artigos publicados nos últimos 5 anos, ou seja, entre 2015 a 2020. **Resultados e Discussão:** Os dados encontrados indicam que a BSCL é uma doença resultante da incapacidade dos adipócitos em metabolizar e armazenar os lipídios. Neste contexto, três genes estão associados ao seu desenvolvimento, nos quais dois encontram-se mutados em aproximadamente 95% dos casos: o gene BSCL1 ou AGPAT2 localizado no 9q34 que codifica uma proteína da família das aciltransferases, fundamental para a biossíntese de glicerofosfolídeos e triacilglicerol, e o gene BSCL2 localizado em 11q13 no qual codifica a proteína denominada seipina. Recentemente, a BSCL foi associada a uma nova mutação no gene CAV1 localizado em 7q31, que codifica uma proteína constitutiva da membrana plasmática, a caveolina-1. **Conclusões:** Os resultados confirmam a existência de uma associação entre a BSCL e os genes responsáveis pelo mecanismo de metabolização e armazenamento dos lipídeos, sendo necessária a realização de mais pesquisas para evidenciar a terapêutica mais adequada desta patologia, tendo em vista que ela é uma condição rara e pouco se sabe sobre o seu tratamento.

Palavras-Chave: Lipodistrofia generalizada congênita; Tecido adiposo; Hipertrigliceridemia; Resistência à insulina.

EFEITO DO POLIMORFISMO NO GENE VKORC1 NA DOSE TERAPÊUTICA DE VARFARINA

EFFECT OF POLYMORPHISM ON THE VKORC1 GENE IN THE THERAPEUTIC DOSE OF WARFARIN

Aylla Valéria da Silva Medeiros¹, Wesley Moraes de Araújo¹, Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde, Paraíba-Brasil.

RESUMO

Introdução: A enzima vitamina K epóxido redutase é codificada pelo gene VKORC1. Essa enzima é responsável pela redução da vitamina K 2,3-epóxido inativa na membrana do retículo endoplasmático para vitamina K ativa. A vitamina K é um cofator necessário para a coagulação do sangue. A varfarina é um anticoagulante antagonista da vitamina K muito utilizado em todo o mundo, indicado para pacientes com doenças cardiovasculares. Polimorfismo no gene VKORC1 está associado a resistência ou sensibilidade terapêutica à varfarina, alterando o processo de dosagem desse anticoagulante para cada paciente. **Objetivos:** Realizar um estudo do efeito do polimorfismo no gene VKORC1 influenciando a resposta estável da varfarina. **Metodologia:** Trata-se de um estudo narrativo e exploratório sobre informações genéticas em plataformas bibliográficas de pesquisas científicas BVS, PubMed e a ferramenta GENE do NCBI, através dos descritores: “polymorphism”, “Warfarin” e “VKORC1”, onde foram encontrados 218 artigos publicados entre os anos 2018-2021, foram selecionados 14 nos idiomas português e inglês apresentando pertinência para o estudo. **Resultados e Discussão:** A pesquisa aponta que aproximadamente 1/3 dos pacientes que requerem alteração de dosagem no uso da varfarina possuem polimorfismo no gene VORC1. Isto tem uma repercussão negativa no valor da Razão Normalizada Internacional (INR) que é utilizada para acompanhamento de pacientes que utilizam anticoagulantes orais nos seus tratamentos. Também é importante ressaltar que as complicações com dosagem inadequada são as principais responsáveis pelo quadro clínico complicado, intimamente relacionado à incidência da medição do INR como, por exemplo, o sangramento durante a terapia com varfarina. Dessa forma, notou-se que um único modelo para todos os genótipos pode não fornecer o melhor desempenho na previsão dos requisitos de dosagem de varfarina, já que os resultados terapêuticos dependem da variação alélica neste gene. Nesse sentido torna-se cada dia mais importante a utilização de uma medicação personalizada para cada genoma. Com isso, analisou-se que é de extrema relevância para farmacoterapia o uso de testes farmacogenéticos que melhorem os resultados clínicos e efeitos indesejáveis em casos de polimorfismos genéticos que afetam os efeitos dos fármacos, objetivando o ajuste da dose. Quando o polimorfismo no gene VKORC1 é reconhecido no paciente sobre tratamento com varfarina, minimizará a falha de sensibilidade e resistência ao medicamento. **Conclusões:** Foi possível concluir na análise que o polimorfismo do complexo 1 da vitamina K epóxido redutase (VKORC1) foi identificado como o principal fator genético para as alterações na dose de varfarina.

Palavras-Chave: Polimorfismo; Varfarina; VKORC1.

*ENSINO EM GENÉTICA: UM SERVIÇO À SOCIEDADE NO COMBATE DO NEGACIONISMO CIENTÍFICO EM TEMPOS DE PANDEMIA***TEACHING IN GENETICS: A SERVICE TO SOCIETY IN COMBATING SCIENTIFIC NEGATIVEISM IN TIMES OF PANDEMIC**

Rosivaldo Machado da Silva Júnior¹, Mayane da Silva dos Santos Costa², Lanna do Carmo Carvalho³, Aline Katiane da Silva Freire⁴

¹UNIVERSIDADE FEDERAL DE CATALÃO, Unidade de Biotecnologia, Goiás - Brasil

²UNIVERSIDADE TIRADENTES, Unidade Acadêmica de Enfermagem, Sergipe – Brasil

³UNIVERSIDADE DE RIO VERDE, Unidade Acadêmica de Medicina, Goiás – Brasil

⁴UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINAS GRANDE, Unidade Acadêmica de Saúde, Paraíba – Brasil

RESUMO

Introdução: O presente trabalho será dividido em duas partes igualmente importantes: (1) revisões e análises de casos bibliográficos e (2) aplicação prática do conhecimento demonstrando de forma clara e sucinta a necessidade do ensino em genética no combate do negacionismo científico em tempos de pandemia no Ensino Médio. **Objetivo:** Transmitir aos leitores a importância da genética no combate do negacionismo científico no período de pandemia. **Metodologias:** Em primeira estância será trabalhado revisões de casos bibliográficos que venham atender as expectativas do assunto, possibilitando a construção crítica do conhecimento. Em segundo momento os responsáveis pelo mesmo estudo aplicarão em salas de aulas do Ensino Médio métodos que possibilitem aos alunos entenderem, identificarem e combaterem práticas negacionistas em que se encontram vinculados. Para isso será trabalhado dois questionários: como forma de compreender o que os eles entendem sobre o assunto em questão. O primeiro questionário será aplicado antes dos responsáveis pelo estudo iniciarem os métodos de identificação das práticas negacionistas. Partindo desse pressuposto, os aplicadores então darão início no estudo ao combate do negacionismo científico. Assuntos voltados para a área da genética terão maior destaques, trabalhando didáticas de ensino que permitam que os alunos façam associação do que realmente é fato científico do que é negação. Ao fim do trabalho, será aplicado o segundo questionário para identificar se os estudantes conseguiram absorver o conteúdo que foi trabalhado entre eles. **Resultado e discussões:** sabemos como o negacionismo científico é prejudicial para o desenvolvimento científico, moral e social, e nos últimos anos o avanço da problemática entre as sociedades estão se mostrando preocupantes. Então, partindo desse conhecimento espera-se resultados satisfatórios que possam nos possibilitar a promoção do serviço da genética a sociedade, gerando e promovendo indivíduos críticos, que consigam diferenciar o negável do inegável. **Conclusões:** O estudo nos possibilitou entender que ações devem ser tomadas no combate do negacionismo. Dessa forma, a aplicação da genética é uma arma promissora para o desenvolvimento crítico e libertador dos indivíduos ao combate do negacionismo científico, tornando-se um uma ferramenta eficiente para compreendermos o mundo de uma forma lógica e prática.

Palavras-chaves: Genética; Negacionismo; Sociedade; Combate

*ESTRATÉGIAS DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE DURANTE A PANDEMIA***HEALTH EDUCATION STRATEGIES DURING THE PANDEMIC**

Glória Amorim de Araújo¹, Hellem Nadla Costa da Silva¹, Ariallany Kethruey Pereira Arruda¹, Lucélia Martins Castro¹, Marcela de Oliveira Feitosa¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO, Departamento de Enfermagem, Maranhão-Brasil.

RESUMO

Introdução: O coronavírus corresponde a uma família de vírus que causa infecções respiratórias, incluindo o novo coronavírus (SARS-CoV-2). Nesse cenário, é imprescindível que as equipes interprofissionais de saúde e a população em geral estejam bem orientadas sobre os aspectos biológicos e as interferências desse novo vírus nas questões biopsicossociais de ambos os grupos, visando contribuir de forma promissora para o esclarecimento dos populacionais e adoção das melhores medidas de prevenção e controle da saúde, de modo a minimizar ao máximo os riscos de transmissão e como forma de estabelecer medidas de promoção da saúde. No contexto atual, as tecnologias educacionais em saúde são relevantes, pois apresentam potencialidades de empoderamento social em um ritmo que permite ao ser humano adquirir conhecimentos sobre a realidade em que está inserido. **Objetivos:** Identificar na literatura quais estratégias de educação em saúde têm sido implementadas durante a pandemia da COVID-19 pelos profissionais de enfermagem. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada no banco de dados Biblioteca Virtual em Saúde, onde foram utilizados os Descritores em Saúde “Educação em Saúde”, “Enfermagem” e “COVID-19”; todos conectados pelo operador booleano AND. No início da pesquisa obteve-se 74 artigos que, após passarem pelo processo de filtragem e leitura na íntegra sobraram 8. Foram incluídos os trabalhos disponíveis, entre os anos de 2020 e 2021 e somente artigos em português. Após esse processo, os artigos foram lidos na íntegra e selecionados de acordo com a temática para a extração dos resultados. **Resultados e Discussão:** Em tempos de pandemia, sugere-se que mais pesquisas-ação possam ser desenvolvidas para ampliar a divulgação da educação em saúde com vistas a minimizar a contaminação pela COVID-19 com o objetivo de evidenciar outros contextos e novos entendimentos sobre a pandemia em diversos campos do conhecimento. Os artigos apresentaram várias estratégias de educação em saúde, como por exemplo as *lives*, nas plataformas *YouTube* e *Instagram*, que colaboram para a disseminação de informações confiáveis, além disso, outra estratégia utilizada foi o uso, também, do *Instagram*, para a construção de posts educativos. Outra estratégia apontada nos artigos foi o uso dos *podcasts*, essa utilização de *podcasts* como ferramenta educacional, embora muito eficiente no processo de ensino e aprendizagem, ainda é pouco utilizada na educação formal, sendo ainda menor e menos conhecida na educação em saúde. **Conclusões:** Diante disso, a construção de uma tecnologia educacional é uma importante ferramenta de promoção da saúde visto que possui uma gama de estratégias que podem ser utilizadas e abrange diversos assuntos como também oferece a oportunidade de esclarecer dúvidas.

Palavras-Chave: Educação em Saúde; Covid-19; Enfermagem.

*ESTUDO GENÉTICO DA DOENÇA DE WILSON***GENETIC STUDY OF WILSON'S DISEASE**

Laura Campos Modesto¹; Geovanna Calazans Côrrea¹; Beatriz do Nascimento Bacelar¹; Pedro Henrique Bersan Menezes¹; Phaedra Castro Oliveira²

¹ Acadêmico de Medicina - Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

² Docente do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

RESUMO

Introdução: A doença de Wilson é uma doença genética autossômica recessiva que ocorre devido a mutação do gene ATP7B, causando deficiência do transportador de cobre, o ATPase do tipo P. Devido a esta deficiência, ocorre acúmulo do componente químico no fígado e até mesmo no cérebro, podendo causar danos severos na saúde do indivíduo afetado. Por isso, deve-se conhecer e descrever melhor o gene mutado e o transportador de cobre, para melhor compreender a doença de Wilson, suas implicações e a melhor terapia genética a ser utilizada. **Objetivos:** Descrever as mutações genéticas envolvidas na doença de Wilson. **Métodos:** Foi feita uma revisão de literatura com busca no PubMed através da associação das palavras chaves “Genetic study of wilson's disease” e “ATP7B”, sendo encontrados dezesseis artigos dos anos de 1972 a 2019. Após a leitura dos artigos e resumos, foram utilizados oito artigos para compor a bibliografia, pois descrevia de forma sistemática a doença de Wilson e o gene envolvido de forma sistemática. **Resultados:** Na doença de Wilson o gene ATP7B se localiza na sub-banda 3 da região 1 do braço curto do cromossomo 13, contém 20 íntrons e 21 éxons, estes que codificam a ATPase de transporte de cobre, além disso, ela é sintetizada no retículo endoplasmático e em seguida se localiza nos na face trans do complexo de golgi dos hepatócitos. Além disso, as mutações se localizam nos domínios M e N e a mutação mais frequente é no éxon 14, em pacientes que apresentam a patogênese. A proteína codificada pelo gene pertence à superfamília ATPase tipo P, que possui 11 classes. A ATPase da classe IB é a grande responsável pelo transporte de cobre e outros íons metálicos pelas membranas celulares dos hepatócitos. As mutações do gene têm diversos efeitos nos níveis de expressão proteica, assim como atividade catalítica e de transporte. Alguns estudos sugerem o ambiente, raça, tolerância ao cobre, fatores genéticos, sexo e idade influenciam a mutação para produção de diversos fenótipos. **Conclusões:** É fundamental o melhor estudo da mutação genética que envolve a Doença de Wilson para entender melhor compreensão da sua fisiopatologia e manifestações clínicas. Em relação a isso, é importante ressaltar a importância da terapia celular, mecanismo importante de substituição dos hepatócitos para que ocorra um melhor funcionamento do transportador de cobre, uma vez que este pode amenizar e até melhorar a expressão do ATP7B.

Palavras-chave: Doença de Wilson, Gene ATP7B, Genética, Mutação Genética

*FATORES EPIGENÉTICOS E SEUS AGRAVAMENTOS NA COVID-19***EPIGENETICS FACTORS AND THEIR AGGRAVATIONS IN COVID-19**Leandro Vasconcelos Silva¹, Muriel Pereira Souto¹, Fernando Vianna Cabral Pucci²¹UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA, Curso de Biomedicina, Distrito Federal, Brasil.²UNIVERSIDADE CATÓLICA DE BRASÍLIA, Escola de Saúde e Medicina, Distrito Federal, Brasil.**RESUMO**

Introdução: a COVID-19 é uma doença determinada pela infecção do vírus Sars-CoV-2, que surgiu em Wuhan (China) no ano de 2019. Rapidamente, espalhou e tornou-se uma epidemia na Ásia e Europa e, após poucos meses, culminou na atual pandemia. O Sars-CoV-2 (Vírus responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave) é um vírus pertencente ao gênero Betacoronavírus da família *coronaviridae*. Como os demais vírus, é um parasita intracelular obrigatório. Possuindo um nucleocapsídeo com RNA fita simples e senso positiva, envelopada por lipoproteínas. Diante disso, podemos relacionar a esse vírus mecanismos epigenéticos, os quais, por meio de metilações do DNA, modificações de histonas e RNAs não-codificantes são capazes de favorecer a replicação viral. Esses processos epigenéticos definem a severidade da COVID-19. **Metodologia:** a atual pesquisa constitui-se de uma revisão bibliográfica de asserções relacionadas a epigenética e Covid-19. Foram utilizadas as palavras-chave epigenética, Covid-19 e suscetibilidade genética nas plataformas SciELO (Scientifics Eletronic Library online), PubMed (US National Library of Medicine) e Google Acadêmico. Com base nesses dados apresentados, foram selecionados artigos de relevância publicados no período de 2020 a 2021. **Resultados e discussão:** no organismo humano, o vírus, se liga aos receptores ECA2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2) e Serina Protease (TMPRSS2) das células por meio de um trímero de glicoproteínas presente na membrana, a proteína Spike (S). Após essa interação, ocorre a entrada do material genético, que será replicado pela própria célula hospedeira. Os mecanismos epigenéticos permitem que as células respondam rapidamente às mudanças no ambiente e alterem os perfis de expressão gênica para se adaptarem aos estímulos ambientais. Dessa forma, essas modificações, quando alteradas pela infecção, podem contribuir para muitos aspectos do ciclo de replicação do SARS-CoV-2, por incluírem uma expressão maior dos receptores ECA2. As metilações no DNA, são pequenas alterações que bloqueiam, quando necessário, o local de interação dos genes com as proteínas de transcrição, condensando o DNA para que somente as regiões de interesse naquele momento sejam expressadas. Junto a isso, temos as modificações de histonas, como, alterações pós-traducionais que ocorrem em trincas de aminoácidos nas caudas N-terminais das histonas. Essa grande influência, dos fatores epigenéticos na expressão dos receptores de membrana, é demonstrada em uma ampla visão, na qual pessoas com características semelhantes como raça, idade e sexo, mas, com comorbidades, manifestam a doença de diferentes formas. **Conclusão:** este estudo apresenta informações acerca da epigenética e sua influência na atual COVID-19, uma vez que as alterações do genoma compõem diferentes expressões de genes, implicando no agravamento ou não da doença. Fatores importantes foram associados, são eles a metilação do DNA, modificação de histonas e RNAs não-codificantes. Além disso, destacou-se a expressão do gene ECA2 e suas diferenças no âmbito da epigenética, tornando algumas pessoas mais suscetíveis que outras.

Palavras-chave: epigenética; COVID-19; metilação do DNA; suscetibilidade genética.

FUNÇÕES FISIOPATOLÓGICAS DAS SULFOTRANSFERASES (STs) E A ESTRUTURA DOS GENES ENVOLVIDOS NA SUA PRODUÇÃO (SULTs)

PHYSIOPATHOLOGICAL FUNCTIONS OF SULFOTRANSFERASES (STs) AND THE STRUCTURE OF THE GENES INVOLVED IN THEIR PRODUCTION (SULTs)

Silvânia Narielly Araújo Lima ¹, Amanda Marques de Lima ¹, Maria da Vitória Santos do Nascimento ¹, Maria Vivia Casado Marques ¹ Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde, Paraíba-Brasil

RESUMO

Introdução: Sabe-se há muito tempo que a sulfonação de biomoléculas ocorre em uma variedade de organismos, de procariontes a espécies multicelulares, e novas funções biológicas continuam a ser descobertas em conexão com essa importante transformação. As STs também foram implicadas em muitos processos fisiopatológicos. **Objetivo:** Identificar a influência das sulfotransferases nos sistemas biológicos e os genes envolvidos na sua produção. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de caráter exploratório como ferramenta para a compreensão dos efeitos dos processos fisiopatológicos possivelmente influenciados pelas sulfotransferases, além de aprofundar de forma qualitativa os conhecimentos envolvendo a preocupação sobre esta problemática. **Resultados e Discussões:** Os resultados obtidos mostram que as sulfotransferases são enzimas que catalisam a transferência de grupos sulfo de um doador, como a 5'-fosfosulfato de 3'-fosfoadenosina (PAPS), para um receptor, por exemplo os grupos amino ou hidroxila de uma molécula pequena seja xenobiótica, carboidratos ou proteínas. Claramente a transferência de grupos Sulfo é uma reação importante no metabolismo químico de drogas, carcinógenos químicos, hormônios, ácidos biliares, neurotransmissores, peptídeos e lipídios. Identifica-se dois tipos principais de sulfotransferases, aquelas ligadas à membrana celular e as biodisponíveis no citosol. As SULTs ligadas à membrana que estão localizadas no complexo de Golgi da célula são responsáveis pela sulfonação de peptídeos, proteínas, lipídios e glicosaminoglicanas, afetando características estruturais e funcionais, enquanto as SULTs citosólicas são responsáveis pelo metabolismo de xenobióticos e pequenos substratos endógenos como esteróides, ácidos biliares e neurotransmissores. O genoma humano contém quatro famílias de genes da Sulfotransferase (SULT1, SULT2, SULT4 e SULT6) com 14 membros codificando enzimas citosólicas de 32 a 36 kDA que usam a PAPS como doador de sulfato. Constatou-se que estas enzimas citosólicas são diferentes nas suas distribuições de tecidos e especificidades de substrato. A estrutura do gene é semelhante entre os membros desta família. Exemplarmente o gene SULT1A1 codifica uma das duas fenolsulfotransferases com atividade enzimática termoestável. Múltiplas variantes de splicing alternativo que codificam duas isoformas foram identificadas para este gene. Ele tem sua localização descrita como 16p11.2 possuindo um total de 13 éxons. Suas maiores expressões gênicas são encontradas no duodeno, fígado e no intestino delgado. **Conclusões:** Aproveitando a função de controle de xenobióticos realizado por esta enzima ensaios robustos de atividade enzimática são cruciais para acelerar o progresso do desenvolvimento de novos fármacos relacionados às STs, porque eles podem fornecer controle de reação ideal a um custo mínimo de reagentes e tempo.

Palavras-chave: Sulfotransferases, genes, fisiopatologia.

IMPORTÂNCIA DOS SNPs NA APLICAÇÃO DA NUTRIGENÔMICA PARA O CONTROLE DA OBESIDADE

IMPORTANCE OF SNPs IN THE APPLICATION OF NUTRIGENOMICS FOR OBESITY CONTROL

Barbara Fernandes De Macedo¹, Luana Lohhane de Souza Estevam¹, Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde, Paraíba-Brasil.

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença crônica considerada uma epidemia mundial devido ao fato de mais de 35% da população mundial (2.1 bilhões de pessoas) apresentarem essa morbidade. Consequentemente esses indivíduos apresentam alguns problemas de saúde, como as dislipidemias, doenças cardiovasculares (DCV), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) e alguns tipos de câncer. **Objetivo:** Demonstrar o papel dos SNPs e a aplicação da nutrigenômica e sua contribuição positiva no tratamento da obesidade. **Metodologia:** Foram utilizados bancos de dados públicos internacionais como NCBI e PubMed Central para busca por artigos que tratassem do tema utilizando os descritores “obesidade” e “nutrigenética” datados de 2016 até o momento atual onde 14 artigos foram encontrados, mas apenas 10 foram utilizados para desenvolver a pesquisa, destacando principalmente aqueles que possuem testes analíticos dos casos. **Resultados e Discussão:** Os resultados das interações entre gene-nutriente junto com fatores ambientais (ingestão alimentar ou atividade física) tem grande importância na determinação de fenótipos individuais influenciando o controle de perda de peso em pessoas que estão obesas. Os estudos nutrigenéticos realizados mostraram uma descrição abrangente das variações genéticas em todo o genoma humano, incluindo polimorfismos únicos de nucleotídeos (SNPs) que podem contribuir para a prevenção e o tratamento de doenças crônicas, permitindo prever riscos individuais, explicar sua etiologia e a personalização de seu manejo nutricional envolvendo as ciências da nutrigenômica e nutrigenética na construção de uma dieta personalizada para o tratamento da obesidade e das suas enfermidades. Infelizmente, na maioria dos casos, o principal problema na dieta não é a perda de peso em curto prazo, mas sim, a manutenção da perda a longo prazo. Outros métodos utilizam escores de risco genético (GRS), onde examinam o efeito cumulativo dos SNPs nas interações da dieta e na suscetibilidade a doenças. Os SNPs têm sido incluídos em testes nutrigenéticos com o objetivo de avaliar seu impacto na mudança de hábitos alimentares. **Conclusão:** Podemos concluir que a nutrição de precisão, baseada em dados genômicos, tem importância no tratamento da obesidade. O entendimento e identificação dos SNPs influenciadores desse processo metabólico é necessário para a prevenção e tratamento de doenças com base nessas informações genéticas. As ciências genômicas têm contribuído com a identificação de variantes genéticas envolvidas no desenvolvimento de diversas condições patológicas e podem modificar as estratégias de terapia, e também o resultado de programas de perda de peso, bem como novas estratégias de controle de peso em indivíduos com sobrepeso e obesos.

Palavras-Chave: Nutrigenômica. Nutrigenética. Obesidade. Doença. Perda de peso.

INFLUÊNCIA DA FARMACOGENÉTICA NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS

INFLUENCE OF PHARMACOGENETICS ON THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

Gessymara Cainã Sales da Silva¹, Silvânia Narielly Araújo Lima¹, Maria das Vitória Santos do Nascimento¹, Maria Vívica Casado Marques¹, Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹.

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde, Paraíba – Brasil.

RESUMO

Introdução: A farmacogenética é uma área que estuda a informação genética do indivíduo, a fim de otimizar o tratamento farmacológico. Tendo em vista que, muitas vezes, há interferências genéticas no tratamento medicamentoso que reduzem a eficácia e a segurança dos fármacos. A partir disto, é possível determinar as causas na mudança de respostas com base na individualidade genética. A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença que se caracteriza pela deficiência ou resistência à insulina, podendo levar a complicações microvasculares e macrovasculares graves. A DM exige tratamento medicamentoso, apresentando alta prevalência a nível mundial e, atualmente, afeta mais de 150 milhões de pessoas. **Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi analisar a influência da farmacogenética no tratamento de pacientes diabéticos. **Metodologia:** Foi realizado um estudo de revisão narrativa da literatura nas bases de dados Science Direct, LILACS e Google Acadêmico. Foram utilizados 10 artigos que apresentaram relevância para o estudo, publicados nos últimos 10 anos, nas línguas portuguesa e espanhola. **Resultados e Discussão:** A DM é classificada em dois tipos, 1 e 2. A DM1 tem origem autoimune, devido a predisposição genética. Já a DM2 é caracterizada pela deficiência da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. A causa desta doença se relaciona, principalmente, a fatores genéticos e estilo de vida. Estudos revelaram que há muitos casos de DM por distúrbios poligênicos, bem como foram percebidas várias formas de um único gene. O tratamento é baseado no tipo de DM, podendo ser por insulina ou por hipoglicemiantes orais. As respostas a esses agentes terapêuticos também são afetadas por fatores genéticos e ambientais. Estas variantes genéticas são capazes de induzir no comportamento do fármaco no nosso organismo, sobretudo a nível de interação do fármaco com o receptor presente na ação farmacológica e com os sistemas relacionados aos processos farmacocinéticos. Os genes do complexo antígenos leucocitários humanos (HLA) são os principais determinantes genéticos com predisposição à DM1, sendo os locos predominantes HLA DR (DR3/DR4) e DQA (DQA/DQB). Na DM2, o início precoce da diabetes tem relação com os determinantes genéticos monogênicos e as formas poligênicas ainda não são bem definidas, pois são resultantes da combinação de mudanças de múltiplos genes. Com isso, o diagnóstico molecular da forma monogênica na DM2 é fundamental para a otimização do tratamento. **Conclusões:** Foi perceptível que tanto fatores ambientais quanto genéticos podem influenciar no tratamento da diabetes, sendo o último a causa principal. Portanto, a farmacogenética auxilia em informações que podem orientar o clínico na escolha do melhor tratamento, a partir do desenvolvimento de modelos poligênicos capazes de mostrar a resposta farmacológica e toxicidade em pacientes individuais.

Palavras-Chave: Farmacogenética; Tratamento Farmacológico; Diabetes Mellitus

INFLUÊNCIAS DO GENE G6PD NA ANEMIA HEMOLÍTICA NÃO ESFEROCÍTICA CRÔNICA

INFLUENCES OF THE G6PD GENE ON CHRONIC NON SPEROCYTIC HEMOLYTIC ANEMIA

Jaísia Lima de Medeiros¹, Geikson Matheus Lima de Medeiros², Hiago Levi Pereira Silva³

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Departamento de Farmácia, Paraíba (PB) - Brasil. Nutricionista, graduada pela UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE, Rio Grande do Norte (RN) – Brasil.

² UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Departamento de Ciências Biológicas, Paraíba (PB) - Brasil.

³ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Departamento de Farmácia, Paraíba (PB) - Brasil.

RESUMO

Introdução: O G6PD é um gene autossômico recessivo no qual codifica uma proteína membro da família de enzimas citosólicas, denominada de glicose-6-fosfato desidrogenase, descrita como um agente integrante da via metabólica responsável por proteger a hemácia de eventos oxidativos, apresentando, desta forma, um papel essencial para a manutenção e preservação dos eritrócitos. **Objetivos:** Identificar as influências do gene G6PD na anemia hemolítica não esferocítica crônica. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão sistemática, no qual realizou-se um levantamento bibliográfico de artigos nacionais e internacionais, indexados, durante o período de 2015 a 2020, nas seguintes bases eletrônicas: PubMed, Lilacs, SciELO e NCBI. **Resultados e Discussão:** De acordo com os resultados encontrados no presente estudo, a deficiência de G6PD afeta cerca de 3% a 10% da população brasileira. O G6PD é uma enzima capaz de catalisar a primeira reação da via das pentoses-fosfato, na qual se dá a oxidação da glicose-6-fosfato e da 6-fosfoglicolactona, com a produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH). O NADPH é fundamental para a manutenção do potencial redutor através da liberação de níveis reduzidos de glutathiona (GSH), importantes para proteger os eritrócitos de danos oxidativos e reduzir a suscetibilidade à hemólise. Desta forma, na deficiência de G6PD as hemácias ficam mais sensíveis a efeitos oxidativos, levando ao quadro de anemia hemolítica não esferocítica crônica. **Conclusões:** Os resultados confirmaram a existência de uma associação entre o gene G6PD e o desenvolvimento da anemia hemolítica não esferocítica crônica, sendo necessária a realização de mais pesquisas para evidenciar a terapêutica mais adequada para essa patologia.

Palavras-Chave: Genes; G6PD; Anemia Hemolítica.

MALAT1 COMO POTENCIAL BIOMARCADOR NO CÂNCER GÁSTRICO**MALAT1 AS A POTENTIAL BIOMARKER IN GASTRIC CANCER**

Daniel Mateus de Oliveira Batista¹; Fernanda Jardim²; Jéssica Manoelli Costa da Silva³; Sandy Ingrid Aguiar Alves¹; Danielle Queiroz Calcagno².

¹Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas (PPGOCM), Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular (PPGBM), Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Brasil.

RESUMO

Introdução: O câncer gástrico (CG) é uma das neoplasias mais incidentes no mundo e quarta causa de morte por câncer em ambos os sexos. Apesar dos avanços no diagnóstico e desenvolvimento de terapias, o CG apresenta um mau prognóstico, resultado da ausência de sintomas nos estágios iniciais da doença, diagnóstico tardio e alta heterogeneidade inter e intratumoral. Uma abordagem personalizada baseada na compreensão da tumorigênese sob aspectos genéticos e epigenéticos é necessária para mudar este cenário. Alterações no padrão expressão de RNAs longos não codificantes (lncRNAs) tem sido relacionado ao desenvolvimento de inúmeras doenças, incluindo o CG. O transcrito 1 associado a metástase de adenocarcinoma no pulmão (MALAT1) é um lncRNA altamente expresso em diversos tipos de tecidos e quando desregulado desempenha um papel chave na carcinogênese, progressão do câncer e sensibilidade a terapias. **Objetivos:** Produzir uma revisão de literatura explorando o papel do MALAT1 no CG, buscando explicar seu potencial como biomarcador de diagnóstico, prognóstico e preditivo nesta neoplasia. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa realizada a partir de busca nas bases de dados: BVS, PubMed e Google Acadêmico; utilizando os seguintes descritores em português e inglês “MALAT1 e Câncer Gástrico”. Foram incluídos artigos publicados de 2016 a 2021 em língua portuguesa e inglesa. Dentre os vários encontrados, foram selecionados 56 após análise primária de títulos e resumos, e então, após leitura mais aprofundada escolhidos os 16 mais pertinentes a temática desta revisão integrativa. **Resultados e Discussão:** O MALAT1 é um lncRNA localizado em *speckles* nucleares e possui duas funções moleculares: interações com proteínas e atuando como competidor endógeno (ceRNA). Além disto, este transcrito atua nas seis vias fenotípicas do câncer: angiogênese, metástase, resistência a drogas, proliferação, imunidade e morte celular. No CG MALAT1 promove resistência à cisplatina por meio do aumento da fosforilação das proteínas PI3K, AKT e STAT3 gerando da via PI3K/AKT, também, o aumento na migração, proliferação e invasão destas células neoplásicas; outro exemplo de resistência a droga é a oxaliplatina, este lncRNA age como ceRNA do miR-22-3p impedindo que sua ligação ao mRNA ZFP91, resultando na inibição da apoptose e aumento de resistência a oxaplatina. Além disto, este transcrito atua sobre o complexo caderina vaso endotelial/beta-catenina, diminuindo a expressão da primeira proteína o que resulta no decréscimo da formação de junções aderentes, causando, assim o aumento da angiogênese e metástase. **Conclusões:** De acordo com a literatura, o MALAT1 é um potencial biomarcador diagnóstico para a detecção do câncer gástrico e para prever a resposta ao tratamento de pacientes submetidos ao tratamento de cisplatina. Portanto, explorar as redes moleculares deste transcrito é uma ferramenta valiosa na definição de uma abordagem terapêutica personalizada.

Palavras-Chave: Câncer gástrico; MALAT1; RNAs longos não codificantes; biomarcadores.

*MECANISMO EPIGENÉTICO DE METILAÇÃO DO DNA***MECANISMO EPIGENÉTICO DE METILAÇÃO DO DNA**

Grasiele M. Manzini¹; Thais A. Bertolino¹; Carlos A. Silva²

¹Curso de Graduação em Biomedicina, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista – UNIP, Campinas, SP – Brasil.

²Docente no Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista – UNIP, Campinas, SP – Brasil.

RESUMO

Introdução: A epigenética pode ser definida como o estudo das alterações da expressão gênica, que envolvem mudanças bioquímicas no material genético, mas não alteram a sequência de bases nitrogenadas. Essas modificações podem ser herdadas durante as divisões celulares (sejam mitoses ou meioses) como podem, também, ser potencialmente reversíveis, sendo moduladas por estímulos endógenos e exógenos. Os mecanismos epigenéticos mais bem estudados incluem a metilação de alguns nucleotídeos e a mudança conformacional de proteínas que compõe a cromatina (especificamente, as proteínas histonas). **Objetivos:** Compreender o mecanismo epigenético de metilação do DNA, envolvido na ativação ou inibição de genes. **Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura disponível na base de dados PubMed e na Biblioteca Virtual em Saúde. Utilizaram-se 10 artigos, selecionados de acordo com a relevância do assunto e data de publicação, a partir da busca dos descritores “Epigenômica”, “Metilação de DNA” e “Ilhas de CpG” devidamente cadastrados no DeCs/MeSH. **Resultados:** O estudo epigenético demonstra que a metilação do DNA é indispensável para as funções genômicas dos mamíferos, relacionando-se com processos de regulação gênica, estabilidade cromossômica e imprinting parental. Já se sabe que o mecanismo epigenético de metilação controla a ativação ou silenciamento de um gene, mas de um modo geral, a localização das metilações é que determina a sequência dos acontecimentos. Se ela se manifesta em uma região promotora, o gene não será transcrito e sua expressão será inibida, mas se ela ocorre no corpo do gene, ela não impede sua transcrição, ao contrário, pode estimular e ativar a expressão gênica. A metilação é descrita como um processo de adição de grupos metil às bases nitrogenadas. Ela ocorre usualmente em bases do tipo Citosina, que são convertidas em 5-metilcitosina. Frequentemente, essas citosinas encontram-se adjacentes a uma base Guanina, e essa interação covalente resulta em citosinas diagonalmente próximas, ocasionando uma espécie de estrutura molecular denominada Ilha CpG. As Ilhas CpGs são de extrema importância no estudo da epigenética, pois nessas regiões concentram-se maior atividade de metilação. **Conclusão:** A compreensão da epigenética e de seus mecanismos, envolvidos no silenciamento e ativação de genes, pode contribuir para o diagnóstico e tratamento de doenças genéticas preexistentes, como também pode fornecer base de estudo para compreender de forma esclarecedora a influência dos estímulos exógenos e endógenos na saúde humana, já que esses estímulos moldam a atuação dos genes nos indivíduos.

Palavras-chave: Epigenômica; Metilação de DNA; Ilhas de CpG.

O PAPEL DA NUTRIGENÔMICA COMO FERRAMENTA NA PREVENÇÃO DO CÂNCER

THE ROLE OF NUTRIGENOMICS AS A TOOL IN CANCER PREVENTION

Victória Virna da Silva Ferreira¹, Marcela dos Santos Silva¹, Luana Lohhane de Souza Estevam¹, Renata Barros Crispim¹, Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro De Educação E Saúde, Paraíba-Brasil.

RESUMO

Introdução: Diante das mudanças de hábitos, perfil genético e o estilo de vida pós-moderno no mundo, as pessoas estão propensas a ser sujeitas ao câncer. Entretanto, isso pode ser modificado, pois com uma dieta qualificada é possível prevenir diversas doenças como o câncer. Logo, estudos começaram a ser realizados em relação ao câncer, dieta e a nutrigenômica que é uma área relativamente nova, pois vem ajudando a melhorar a vida dos indivíduos em termos de saúde. Assim, consequentemente auxilia nas despesas evitando gastos com o tratamento para doenças, que podem ser prevenidas com uma alimentação adequada e personalizada, para assim poder beneficiar o ser humano para evitar que indivíduos sejam pacientes oncológicos. **Objetivos:** Analisar a área da nutrigenômica e sua importância para precaver o desenvolvimento do câncer. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica narrativa que foi realizada por meio de levantamento de artigos dos últimos 5 anos, selecionando os que atendiam melhor ao tema proposto, concentrado na plataforma PubMed. Utilizando os descritores “nutrigenômica” e “câncer”. **Resultado e discussão:** É notório que o DNA sofre influência ambiental e a nutrição dos indivíduos é fator determinante para suas modificações, pois é com ela que diversos compostos são ingeridos e afetam sobremaneira o comportamento dos ácidos nucleicos. Nesse sentido, constata-se que é crescente o risco de câncer oral em pacientes espanhóis, e como prevenção para minimizar os danos, a dieta rica em frutas e vegetais surge como efeitos protetores. A predominância de casos de danos ao DNA é ainda maior ao se tratar indivíduos fumantes e bebedores de álcool. É de conhecimento da maioria que pessoas que tem uma alimentação inadequada com alimentos industrializados e com elevado índice de açúcar favorece o aparecimento de células cancerígenas. Dessa forma, estudos foram realizados comprovando que vários nutrientes têm a capacidade de diminuir o crescimento celular descontrolado promovendo o controle de massas malignas pré-existentes. Além disso, vitaminas e minerais são cofatores que estão envolvidos no reparo do DNA possuindo propriedades anticâncer, com isso o seu consumo pode evitar complicações nas células cancerosas. Ademais, pode aumentar a eficácia de quimioterapia ou diminuir os efeitos colaterais ligados aos tratamentos do câncer. **Conclusão:** Diante do exposto, percebe-se com o auxílio da ciência nutrigenômica, o quanto a nutrição vem crescendo em termos de cuidado e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis, como o câncer por exemplo. A nutrigenômica favorece o entendimento da relação entre alimentação e expressão gênica permitindo uma melhor compreensão alimentar para cada indivíduo. Dessa forma, é nítido como a nutrigenômica pode ser favorável na vida das pessoas, logo é notório que uma alimentação inadequada pode influenciar maior agravamento do paciente oncológico.

Palavras-Chave: Nutrigenômica; Câncer; Paciente; Alimentação.

*O USO DA FARMACOGENÔMICA NA TERAPIA PERSONALIZADA***THE USE OF PHARMACOGENOMICS IN PERSONALIZED THERAPY**

Maria da Vitória Santos do Nascimento¹, Silvânia Narielly Araújo Lima¹, Gessymara Cainã Sales da Silva¹, Maria Vívica Casado Marques¹, Francisco Gabriel Pereira¹, Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde, Paraíba-Brasil

RESUMO

Introdução: Nenhum medicamento é eficiente de maneira igualitária para todos os pacientes, alguns respondem com aspectos distintos ao tratamento, em decorrência de fatores epigenéticos, genéticos e ambientais que afetam a eficiência e segurança da droga. A farmacogenômica ou individualização de medicamentos de pacientes a partir de informações genômicas, é um importante campo de pesquisa que está em constante evolução, e vem demonstrando uma grande capacidade de aperfeiçoamento nos resultados de saúde, trazendo benefícios para a sociedade. **Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi a verificação da eficácia dos estudos farmacogenômicos na terapia medicamentosa dos pacientes de forma personalizada. **Metodologia:** Refere-se a uma revisão bibliográfica, utilizando artigos encontrados nas bases de dados Scielo, Science direct e NCBI, com o tema farmacogenômica personalizada entre o período de 2015 a 2021. **Resultados e Discussão:** A maneira de identificar o medicamento e sua dose correta para cada tipo de organismo não é simples, visto que cada um tem uma resposta diferente aos fármacos, daí a importância da abordagem genômica individual, através dela é possível a elaboração de estratégias afim de otimizar o tratamento, auxiliando nas decisões médicas para escolha da terapia mais precisa possível, tendo benefícios como a diminuição dos riscos de efeitos colaterais aliado a medidas de minimização dos eventos tóxicos e aumento do bem estar do paciente, logo essa ferramenta torna-se um eixo essencial para a medicina personalizada. Dos fármacos que provocam reações adversas conhecidas, mais de 80% deles são metabolizados por enzimas polimórficas, a família de enzimas do citocromo P450 é uma delas, sendo um dos principais alvos da pesquisa nessa área. Algumas aplicações clínicas da farmacogenômica abrangem terapias antiplaquetárias, saúde mental, tratamento do HIV, oncologia, entre outros. Porém a introdução da mesma na prática clínica ainda não é acessível para todos, pois ela requer mais investimentos para pesquisa e um bom treinamento para os profissionais de saúde bem como orientações, garantias legais e regulatórias. **Conclusões:** Portanto, apesar de ocorrer vários desafios para tornar a farmacogenômica uma ferramenta frequentemente utilizada na prática médica, é ainda existir a carência de mais incentivo a inclusão da mesma em programas de pesquisa que lidam com a variabilidade da resposta individual dos pacientes ao tratamento, a farmacogenômica tem uma importância significativa no ramo de desenvolvimento biotecnológico direcionado aos medicamentos, sendo uma ferramenta capaz de revolucionar os diagnósticos e as práticas médicas.

Palavras-Chave: Farmacogenômica ; Personalizada.

*OS ASPECTOS GENÉTICOS DO ENVELHECIMENTO E DOENÇAS ASSOCIADAS***THE GENETIC ASPECTS OF AGING AND ASSOCIATED DISEASES**

João Felipe Tinto Silva¹, Lanna do Carmo Carvalho², Ana Carla Marques da Costa³

¹ CENTRO UNIVERSITÁRIO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA DO MARANHÃO, Departamento de Saúde, Maranhão-Brasil.

² FACULDADE DE MEDICINA DE RIO VERDE, Departamento de Saúde, Goiás-Brasil

³ UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO, Departamento de Saúde, Maranhão – Brasil.

RESUMO

Introdução: O envelhecimento é um processo dinâmico que ocorre de maneira natural, onde ocorrem modificações do nível molecular ao morfo-fisiológico, logo após a maturidade, induzindo ao declínio orgânico, aumentando a susceptibilidade e vulnerabilidade a doenças e à morte. A genética do envelhecimento dedica-se ao estudo da contribuição hereditária da espécie e sua interação com o ambiente, que incidem no aumento de modificações biológicas ao longo do tempo. **Objetivos:** avaliar estudos realizados na área da genética que apontam que o envelhecimento está sob um controle genético-ambiental. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases de dados LILACS, MEDLINE e Biblioteca Virtual SCIELO, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Envelhecimento, Genética e Doenças, incluindo estudos publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, excluindo os estudos fora destes critérios. **Resultados e Discussão:** A expressão de genes associados ao envelhecimento está amplamente direcionado para genes mutados, responsáveis pela aceleração do envelhecimento, do que genes que podem retardar esse processo. A existência de doenças geneticamente herdáveis que manifestam vários fenótipos do envelhecimento são conhecidas há bastante tempo. Tais distúrbios genéticos são denominados de síndromes progeróides por acelerarem alguns sinais do envelhecimento normal. Assim, existem muitos genes envolvidos no processo de envelhecimento e com o surgimento de doenças crônicas não-transmissíveis. As evidências apontam que não é só o estilo de vida do indivíduo adulto que interfere na evolução de doenças na velhice. As condições de vida pré-natal e pós-natal também são importantes e precisam ser controladas, a fim de diminuir a prevalência dessas doenças na população. Estudos mostraram que condições de desnutrição detectadas pelo baixo-peso ao nascer tornam esses indivíduos mais suscetíveis a doenças cardiovasculares na fase adulta, bem como a deficiência de alguns compostos nutricionais, como é o caso do folato. O desenvolvimento humano obedece a um programa genético bem estabelecido, ainda que tenha alguns períodos mais flexíveis a respostas ambientais. Sendo assim, a interferência na programação genética do desenvolvimento cria uma cascata de eventos metabólicos que atuam na vida tardia do indivíduo. Talvez esta seja uma das explicações da razão pela qual muitas vezes indivíduos sem risco genético ou ambiental aparente acabam desenvolvendo tais morbidades. **Conclusões:** Os conhecimentos sobre genética, biologia molecular e evolutiva do envelhecimento, aliados aos fatores ambientais, tais como nutrição, estilo de vida e características biopsicossociais são o caminho para se começar a desvendar a rede de complexidade biológica que envolve os processos de saúde, doença, envelhecimento e longevidade humana.

Palavras-Chave: Envelhecimento; Genética e Doença.

REVISÃO DE LITERATURA SOBRE A GENÉTICA DO HOSPEDEIRO E SUA MICROBIOTA INTESTINAL

LITERATURE REVIEW ON HOST GENETICS AND ITS INTESTINAL MICROBIOME

Jaqueline Medeiros da Costa¹, Iany Louise de Medeiros¹, Leticia Emanuelle do Nascimento Brito¹, Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro De Educação E Saúde, Paraíba-Brasil.

RESUMO

Introdução: A microbiota intestinal é definida como uma comunidade complexa de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal. É inicialmente desenvolvida pela transmissão materna durante o parto e, em seguida, influenciada por fatores ambientais e genéticos. A manutenção da estabilidade da microbiota intestinal é fator chave para a saúde do indivíduo. Alterações nesse nicho individualmente podem provocar um conjunto de complicações ao indivíduo como a diminuição de metabólitos essenciais, desnutrição, e repercussão global em outras atividades biológicas essenciais para a vida. **Objetivos:** Avaliar a associação entre a genética do hospedeiro e a sua microbiota intestinal. **Metodologia:** Estudo de revisão narrativa prospectiva realizada a partir da busca de artigos em bases de dados como Google Scholar, Periódicos Capes e Science Direct, utilizando os termos (gut microbiome) e (host genetic), foram utilizados artigos que de algum modo contribuíssem para o entendimento da problemática proposta. **Resultados e Discussão:** Como é possível testar as hipóteses levantadas por este trabalho? Classicamente para fornecer a base para questionar se a variação genética no hospedeiro está associada à variação genética na microbiota é com o estudo de gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ). Em estudo com 416 pares de gêmeos no Reino Unido constatou-se a herdabilidade significativa da composição geral do microbiota e herdabilidade estimada de bactérias individuais altamente hereditárias. O primeiro inclui a família *Christensenellaceae*, *Archaea* metanogênica e o gênero *Tenericutes*, enquanto o segundo é composto principalmente por *Bifidobacteriaceae*. Adicionalmente em estudo com camundongos em um ambiente controlado, verificou-se que a base genética é responsável por uma fração substancial da abundância da microbiota intestinal mais comum. Isto é um dado relevante pois nota-se a influência genética na composição da microbiota intestinal em espécies diferentes. No entanto, sendo a dieta diferente entre os indivíduos, ela pode alterar a composição geral microbiota, gerando dúvidas com relação a estes estudos de associação genética. Essa questão foi contornada através da análise de todo o genoma da composição do microbiota fecal nos huteritas norte-americanos, uma população isolada que vive e come comunitariamente. Os resultados das análises deste estudo revelaram um conjunto de taxas herdáveis e ligações entre taxa microbiana e genes envolvidos na imunidade. Para um grande estudo coorte de indivíduos saudáveis constatou-se que quase um terço dos táxons bacterianos fecais eram hereditários. **Conclusões:** A partir dos dados obtidos nas pesquisas se observa que uma porção da microbiota intestinal é hereditária e influenciada pela genética do hospedeiro.

Palavras-chave: Trato Gastrointestinal. Colonização bacteriana. Hereditariedade.

*STRUCTURAL AND FUNCTIONAL IMPACTS OF THE RS231775
POLYMORPHISM IN CTLA-4 GENE*

**IMPACTOS ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS DO POLIMORFISMO RS231775 NO GENE
CTLA-4**

Rubens Barbosa Rezende¹, Larissa Teodoro²

¹ SANTA RITA COLLEGE, Department of Biomedicine, Minas Gerais-Brazil.

² PAULISTA UNIVERSITY, Institute of Health Sciences, São Paulo-Brazil.

ABSTRACT

Introduction: Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) is a protein encoded by the CTLA4 gene that acts by negatively regulating the response mediated by T cells. The *rs231775* polymorphism consists of the exchange of a Threonine in position 17 for an Alanine and is related with the progression of several diseases including cancer. **Objectives:** To evaluate the morphofunctional and stability changes caused by the presence of the *rs231775* polymorphism. **Methods:** Based on the information available in the NCBI dbSNP and UNIPROT database, the effects of changing T17A amino acids were evaluated using the tools SIFT, Align GVGD, PolyPhen-2, SNAP and PROVEAN. In addition, protein stability was evaluated by MuPRO and I-MUTANT tools. **Results and discussion:** *In silico* analysis shows that T17A alteration does not changes protein similarity between the other homologous proteins (PROVEAN, Score=0.275) or functional impact (Score=0.068). In addition, a structural (ALIGN GVGD, Score=58.02, Class C55) and functional (SNAP, Score=51) impact was observed. Both the structural and the functional impact may be related to benign changes (PolyPhen2, Score=0.007). In addition, a decrease in protein stability was observed in the presence of polymorphism (MuPRO, G=-1.38 and I-MUTANT2.0, RI=1). The literature demonstrates a relationship between *rs231775* in patients with chronic lymphoid leukemia and the appearance of secondary autoimmune hemolytic anemia, considered a predisposing factor, but the mechanism remains unknown. Thus, the structural and functional changes do not play a harmful role, however, the decline of protein stability may be related to appearance of autoimmune and/or secondary diseases, since the decrease in stability indirectly impacts the function of the protein. **Conclusion:** The alterations due to *rs231775* can help to understand the pathophysiological mechanism involved in the autoimmune diseases since protein stability is impaired in the presence of the polymorphism.

Keywords: Genes; Polymorphism, Genetic; Polymorphism, Single Nucleotide; Proteins.

*SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA À TUBERCULOSE***GENETICS SUSCEPTIBILITY TO TUBERCULOSIS**

Luiz Eduardo Ferreira Santos¹, Lanna do Carmo Carvalho¹, Amanda Carolina de Melo Gonçalves¹,
Martinho Gabriel Lima Nunes²

¹ Discente na Universidade de Rio Verde - Campus Goianésia

² Docente na Faculdade das Américas - São Paulo

RESUMO

Introdução: A tuberculose, se trata de uma patologia infecto contagiosa oriunda do *Mycobacterium tuberculosis*, compondo em escala global, um alto comprometimento de saúde pública e elevados índices de morbimortalidade. Esta doença se desenvolve através de uma complexa combinação de fatores. Neste contexto, a associação entre genes, polimorfismos genéticos e tuberculose tem sido avaliada em várias populações, mas os resultados se exibem inconsistentes e inconclusivos. **Objetivos:** O seguinte trabalho busca detectar os genes envolvidos na susceptibilidade e resistência e os principais grupos de risco a desenvolver TB. **Metodologia:** Os dados foram buscados no Departamento de Informática do SUS-DATASUS, através do Sistema de Informações de Agravos de Notificações (SINAM), após a sequência foi utilizado o filtro no período de 2019, no Brasil. **Resultados e discussão:** No escopo desse estudo, constatou -se que a TB possui fatores de risco externos como tabagismo, alcoolismo e condições sociais diversas, mas também existem os fatores intrínsecos, ligados às informações localizadas no DNA, que tornam o indivíduo vulnerável ao adoecimento, as quais quatro alelos foram associados com o risco para aquisição: HLA-DRB1(08:03), HLA-DQB1(06:01), HLA-DQB1(06:09) e HLA-DA1(01:01). Outros cinco alelos estiveram significativamente associados com proteção contra: HLA-DRB1 (07:01), HLA-DQB1 (03:01), HLA-DQB1 (04:02), HLA-DQA1 (04:01) e HLA-DA1 (05:01). Na busca por grupos étnicos, encontrou-se maior frequência em caucasianos, do que em asiáticos e os grupos indígenas possuem um risco de até dez vezes maior de susceptibilidade e óbito, em relação à população brasileira como um todo. **Conclusões:** São diversos os genes já pesquisados em relação a susceptibilidade e resistência para TB e dentre os cinco mais estudados, os genes HLA destaca-se por sua ação no processo de desencadeamento da resposta imune específica. Os resultados sugerem que os genes HLA-DRB1, HLA-DQB1 e HLA-DQA1 podem ser úteis como marcadores para o desenvolvimento de TB, tanto para o risco quanto para a proteção. A investigação desses fatores, definindo os perfis gênicos de suscetibilidade ou resistência à TB, cria uma base de conhecimentos que podem aprimorar futuras pesquisas sobre tratamentos e ações preventivas para essa e diversas outras enfermidades.

Palavras-Chave: Tuberculose; Gene; Susceptibilidade; Polimorfismo Genético.

*TERAPIA GENÉTICA E CÂNCER: UMA BREVE REVISÃO***GENETIC THERAPY AND CANCER: A BRIEF REVIEW**

Alison Pontes da Silva¹, Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva¹, Anderson Ruan de Moraes Silva¹, Janaracy Lima da Costa Marinho¹, Viviane Gomes da Silva¹, Bruna Braga Dantas¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro de Educação e Saúde-Unidade Acadêmica de Saúde, Paraíba-Brasil.

RESUMO

Introdução: Câncer é uma doença genética, em que mudanças em determinados genes podem contribuir para a proliferação descontrolada de células anormais. Tais genes podem ser proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA). Com o avanço da ciência, inúmeros tratamentos para esta doença foram sendo desenvolvidos, tais como quimioterapia, radioterapia, cirurgia, entre outros. Outra forma de tratamento que tem despertado interesse é a terapia genética, a qual consiste em inserir material genético (DNA ou RNA – ácido ribonucleico) dentro de células-alvo, visando destruir ou inibir o crescimento de células cancerígenas. **Objetivos:** Resgatar informações gerais acerca da aplicação da terapia genética no tratamento do câncer. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão do tipo narrativa, em que foram realizadas buscas no PubMed considerando as publicações no período de 2016 a 2021. Para isso, se utilizou dos descritores “*genetic therapy*” e “*cancer*”, sendo empregado o operador booleano AND. Foram excluídos livros, ensaios clínicos sem resultados e editoriais. **Resultados e Discussão:** Em relação aos mecanismos utilizados pela terapia genética, é possível substituir genes supressores de tumor mutados por genes normais, inibir oncogenes, inserir genes “suicidas” nas células tumorais, inibir o processo de angiogênese, estimular a imunidade anti-tumoral, inserir vírus oncolíticos ou editar genes. Dentre as técnicas de edição de genes, uma bastante atual é a CRISPR-Cas9 (do inglês - *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, mediada pela endonuclease Cas9), que consiste, basicamente, em cortar uma sequência de nucleotídeos e inserir uma nova sequência de forma precisa e eficiente. A fim de inserir genes em uma célula, podem ser utilizados vetores virais, tais como retrovírus, lentivírus, adenovírus ou vírus adeno-associado. Também podem ser utilizados vetores não virais, tais como lipossomas ou nanopartículas carreadoras. Quanto às limitações da terapia genética, é possível citar incertezas quanto à eficácia e segurança, bem como questões éticas e de biossegurança. **Conclusões:** Conclui-se que a terapia genética possui um grande potencial de aplicação no tratamento oncológico, podendo ser associada às terapias atuais, porém ainda é necessário realizar mais estudos para garantir eficácia e segurança do uso.

Palavras-Chave: Terapia genética; Câncer; Edição de genes.

VARIANTES DO GENE POLIMÓRFICO CYP2C9 MEDIANTE A UTILIZAÇÃO DO ANTICOAGULANTE VARFARINA

VARIANTS OF THE POLYMORPHIC GENE CYP2C9 USING WARFARIN ANTICOAGULANT

Luiza de Azevedo Roque¹, Jôyce Liana da Silva Almeida¹, Igor Luiz Vieira de Lima Santos¹

¹ UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, Centro De Educação E Saúde, Paraíba-Brasil.

RESUMO

Introdução: A (S) Varfarina é um medicamento anticoagulante de grande importância clínica para doenças tromboembólicas como a embolia pulmonar. O gene CYP2C9 apresenta polimorfismo contendo variantes alélicas em diferentes etnias, além de novas variantes M1L, N218I e *29 terem ganhado reconhecimento no ano de 2020 em povos nativos do Alasca. Na fase I do citocromo P450 o CYP2C9 metaboliza parte considerável dos fármacos clinicamente importantes, entre eles se encontra a (S) Varfarina de relevância, sendo responsável pelo efeito anticoagulante do medicamento. **Objetivos:** Compreender como as variantes do gene CYP2C9 interferem na porcentagem do metabolismo do fármaco na profilaxia de enfermidades tromboembólicas. **Metodologia:** Para analisar essa questão realizou-se um estudo genético aplicado e de revisão bibliográfica no primeiro semestre de 2021 por meio da base de dados online PubMed utilizando os descritores “CYP2C9”, “Varfarina” e “Polimorfismo”, resultando em publicações dos anos 2010 até o momento presente. **Resultados e Discussão:** Em resultado da variação polimórfica do gene CYP2C9, comprova-se que nas variantes CYP2C9*2 e CYP2C9*3 há uma metabolização mais lenta do fármaco em relação com a CYP2C9*1, havendo possibilidade de complicações hemorrágicas caso a dose de Varfarina seja errônea ou ainda havendo associação com outros medicamentos que podem resultar em reações adversas graves. O gene CYP2C9 está diretamente associado com a farmacocinética da Varfarina, outro gene como o VKORC1 está associado com a farmacodinâmica desse composto. Ademais, podendo ocorrer sensibilização do paciente à droga caso seja heterozigoto para o CYP2C9*3 que causaria uma resposta farmacológica exacerbada relacionando-a com doses normais, o que seria perigoso. Dessa forma, se mostra de extrema importância o ajuste de doses terapêuticas para as variabilidades do gene e mais estudos sobre as interações medicamentosas e alimentares com este composto, cuja interação pode vir a modificar o metabolismo e as respostas podem se mostrar diversas entre os organismos, como haver diminuição no nível de absorção. Outro fato relevante é a possível interação medicamentosa onde drogas inibem as enzimas do citocromo, como por exemplo a Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) que é o principal canabioide psicoativo da Cannabis. **Conclusões:** Nesse contexto conclui-se que é essencial conhecer o genótipo de cada paciente submetido ao uso da Varfarina entendendo suas necessidades, oferecendo assistência direcionada a explicar as possíveis interações e cuidados que o paciente deve tomar. Desse modo é possível evitar a alta variabilidade das respostas ao fármaco para que se possa obter comportamentos farmacocinéticos e farmacodinâmicos esperados que são benéficos para o paciente.

Palavras-Chave: Varfarina; Polimorfismo; CYP2C9.

SEÇÃO 2

ANAIS

I CONBRAGEM

RESUMOS

EXPANDIDOS

CAPÍTULO 1

APLICABILIDADE DA PRODIGIOSINA COMO POSSÍVEL DROGA ANTICÂNCER

APPLICABILITY OF PRODIGIOSINA AS A POSSIBLE ANTI-CANCER DRUG

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Silvânia Narielly Araújo Lima

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4848390450941924>

Wendel Vinícius Laurenceo Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Introdução

Os microrganismos são considerados um dos nichos mais prósperos para a produção e aplicação de compostos bioativos de interesse biotecnológico. Entre eles, as bactérias fornecem vantagens devido ao seu ciclo de vida curto, sua baixa sensibilidade às mudanças sazonais e climáticas, bem como sua capacidade de produzir pigmentos de várias cores e tonalidades (CELEDÓN *et al.*, 2021). A prodigiosina, por exemplo, é um desses pigmentos naturais que produz coloração avermelhada. É caracterizada como metabólito secundário de *Serratia marcescens* e de

outras cepas microbianas, como *Streptomyces griseoviridis*, *Pseudomonas magnesorubera*, e espécies de *Vibrio* (KAWASAKI *et al.*, 2018; SONG *et al.*, 2015).

Este pigmento microbiano exibe inúmeras atividades biológicas, como propriedades antibacterianas, antifúngicas, antiprotozoárias, antimaláricas, imunossupressoras e além dessas demonstraram ser agentes apoptóticos eficazes contra várias linhas de células cancerígenas, com múltiplos alvos celulares, incluindo células resistentes a fármacos com pouca ou nenhuma toxicidade para células normais. O efeito pró-apoptótico é seletivo contra células malignas, independentemente e dependente de caspases e resistência a drogas (LI *et al.*, 2018). Nesse contexto, se faz relevante o entendimento sobre as especialidades anticâncer desse metabólito, a fim de promover uma melhor inteligência acerca da temática. Para isso, este trabalho tem o objetivo de elucidar a prodigiosina como um agente anticâncer promissor, através dos seus diversos mecanismos de ação, principalmente em como se dá a indução apoptóticas em células malignas.

Metodologia

O referente trabalho trata-se de um estudo inicial com potencial tecnológico e explicativo, bem como de revisão narrativa para a compreensão dos mecanismos de ação anticâncer da prodigiosina, além de aprofundar de forma qualitativa o entendimento acerca deste pigmento bacteriano com múltiplas atividades biológicas, o que torna de grande interesse para a indústria devido seu potencial aplicabilidade terapêutica. Para a realização deste, as análises das informações foram obtidas em bancos de dados públicos disponíveis online. A pesquisa literária foi realizada no segundo semestre de 2021 sendo concentrada nas plataformas bibliográficas de pesquisas científicas NCBI, PubMed, KEGG e UniProt utilizando os seguintes descritores: “Prodigiosina” e “Propriedades anticâncer”.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos que apresentaram estruturas textuais completas disponíveis nas plataformas de pesquisa, publicações que apresentaram dados qualitativos condizentes com o objetivo proposto, além de estudos científicos de referência dos últimos 21 anos. Foram excluídos da pesquisa trabalhos que não atendiam aos critérios de buscas, bem como aqueles que divergiam do objetivo proposto no presente trabalho. As análises iniciais dos conteúdos encontrados se basearam numa leitura detalhada dos artigos, resultando em uma compilação de quais atenderiam a necessidade. Por fim, as informações pertinentes foram agrupadas de maneira sistematizada para discussão sobre o tema.

Resultados e discussões

Mecanismos de ação anticâncer da prodigiosina

A medicina natural para a terapia do câncer tem se mostrado eficaz e menos tóxica nas células normais, com menos efeitos colaterais, sendo a prodigiosina bacteriana muito estudada para esta finalidade (LI *et al.*, 2018). Nesta perspectiva, acredita-se que as atividades anticâncer apresentadas por esse pigmento sejam o resultado de vários modos de ação: indução de apoptose dependente e independente de caspase, ativação de vias de proteína quinase e indução de parada do ciclo celular. A propósito, a prodigiosina em concentrações não citotóxicas provoca um bloqueio no ciclo celular, enquanto níveis mais elevados de prodigiosina induzem a morte programada dessas células (SAM; POURPAK, 2018).

À título de exemplo da indução de apoptose em células cancerígenas é a ativação do p53, podendo induzir a parada do ciclo celular, em decorrência de sua regulação transcricional de genes-alvo específicos, como p21, Gadd45, Bax, Noxa, DR5 e PUMA. Dessa forma, a reativação funcional desta via é uma estratégia atraente para o desenvolvimento da terapia do câncer, tendo em vista que células funcionalmente deficientes em p53 são suscetíveis à transformação maligna. A prodigiosina é inserida nesse contexto, uma vez que faz exatamente o papel de reativar a atividade de transcrição dependente da família de p53 em células de câncer, devolvendo assim a possibilidade apoptótica (HONG *et al.*, 2014).

Curiosamente, Montaner *et al.*, (2000) em sua pesquisa enfatizou que a prodigiosina também induz apoptose por mecanismos independente de p53, em células deficientes dessa proteína, como as células Jurkat e HL-60. A oncogênese está frequentemente associada a defeitos no p53, este fato pode ser vantajoso sobre demais drogas quimioterápicas. O oncogene p53 é responsável pelo controle mitótico dessas células e ao ser desligado pode ocasionar em um desenvolvimento de mutações somáticas, pois a expressão da proteína P53 ao ser inibida causa uma agressão celular, decorrente da redução da sua atividade apoptótica, podendo ocorrer uma replicação de maneira descontrolada, ocasionando a formação de tumores. Nos últimos anos, a seleção de novos fármacos associados à apoptose eficaz contra tumores com alta proliferação, como leucemias e linfomas, foi introduzida na triagem de novos fármacos anticâncer. Os resultados demonstram que a prodigiosina liberada de *S. marcescens* para o meio de cultura induziu apoptose em quatro linhas de células de câncer hematopoiéticas (Jurkat, NSO, HL-60 e Ramos), mas não em células não malignas (NIH-3T3 e MDCK).

Em contrapartida, a ativação da via Wnt/ β -catenina que ao ser ativada contribui para a iniciação e progressão de vários cânceres humanos, incluindo câncer de mama. A β -catenina é um componente chave da cascata de sinalização Wnt e funciona como um coativador para fatores de transcrição da família do fator de células T, fator de aumento linfóide. Assim, os inibidores do gene GSK3 β promovem a ativação da via Wnt dependente de β -catenina. Os resultados desse estudo avaliaram os efeitos da prodigiosina na sinalização de Wnt/ β -catenina. Os experimentos demonstram que a prodigiosina é de fato um potente antagonista de sinalização de Wnt/ β -catenina, pois atua bloqueando esta via, incluindo a proteína relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP6). Sendo assim, o pigmento microbiano apresentou atividade terapêutica em cânceres de mamas considerados avançados (WANG *et al.*, 2016).

Tumores malignos são caracterizados pela crescente proliferação celular descontrolada devido a desregulação do ciclo. O inibidor da quinase dependente de ciclina (CDK) p27^{KIP1} é um regulador negativo integral do ciclo celular e funciona impedindo a entrada na fase S, ligando-se e inibindo a atividade de CDK2 (BORRIELLO *et al.*, 2011). Clinicamente, baixos níveis de proteína p27^{KIP1} são observados em várias doenças malignas epiteliais humanas, uma delas é o câncer de pulmão. Esse estudo apresentou indicativos de que a prodigiosina induz a antiproliferação em células de adenocarcinoma de pulmão humano, pois leva à parada do ciclo celular na fase G₁, fase responsável pelo crescimento da célula, juntamente com o aumento da expressão dos inibidores de CDK p21^{CIP1} e p27^{KIP1} (HSIEH *et al.*, 2012).

Li, Dan *et al.* (2018) realizou um estudo em camudongos nus com tumor BALB causados por injeções hipodérmica de células cancerosas JEG3 ou PC3 com objetivo de avaliar as atividades anticâncer da prodigiosina, foi administrado o pigmento nos camudongos na veia da cauda. Os resultados foram consideráveis e significativos, produzindo diminuições dependentes da dose, isto é quanto mais aumentava a dose, menor era o volume e peso do tecido tumoral.

A prodigiosina manifestou sua inibição altamente eficaz contra todas as linhas de células cancerosas testadas com grandes valores de inibição (%) na faixa de 90,2-93,9%. As concentrações utilizadas para esses testes foram de 10 μ g/mL, sendo esses valores comparados a um agente quimioterápico, a Mitomicina C, a qual possui valores de inibição de 91,7-94,1%. Dessa forma, o pigmento microbiano inibiu o crescimento de células cancerosas e mostrou atividade anticâncer contra adenocarcinoma de mama (MCF-7), carcinoma de pulmão (A549) e carcinoma hepatocelular (Hep G2). (CHEN *et al.*, 2019; YENKEJEH *et al.*, 2017). No entanto, nenhum dado disponível relata a inibição potente da prodigiosina contra a linha de células WiDr de adenocarcinoma do cólon humano (NGUYEN *et al.*, 2020).

Considerações finais

O câncer é um conjunto de doenças multifatorial, de componente genético já conhecido, que atinge vários órgãos, vias e sistemas do organismo. Com base nisso, os medicamentos anticâncer tem sido amplamente investigados. Assim, a prevenção da neoplasia por agentes de bactérias que inibem a proliferação de células cancerosas, mas não são tóxicas para as células saudáveis, é uma perspectiva estimulante. Para tal, foi possível comprovar e concluir que a prodigiosina é um pigmento microbiano natural importante na prevenção e também no tratamento de células malignas, além disso, o trabalho enfatizou como novos alvos moleculares responsáveis pela ação antiproliferativa da prodigiosina em células cancerosas agem, sendo um dos mais conhecidos e promissores: a ativação de vias por indução apoptóticas, possibilitando um controle mitótico e morte de células tumorais. Portanto, por ser doenças bastante complexas, a elucidação dos modos de ação da prodigiosina e sua avaliação como possível fármaco anticâncer merece maiores averiguações, muito embora seja um achado próspero e valoroso para a ciência.

Referências

- BORRIELLO A, Bencivenga D, Criscuolo M, Caldarelli I, Cucciolla V, Tramontano A, *et al.* Alvejando a proteína p27Kip1: sua relevância na terapia do câncer humano. **Expert Opin Ther Targets**. 2011.
- CELEDÓN, Rodrigo Salazar; DÍAZ, Leticia Barrientos. Natural Pigments of Bacterial Origin and Their Possible Biomedical Applications. **Microorganisms**, v. 9, n. 4, p. 739, 2021.
- CHEN, J .; Li, Y .; Liu, F .; Hou, D.-X .; Xu, J .; Zhao, X .; Yang, F .; Feng, X. Prodigiosin promove a ativação de Nrf2 para inibir o estresse oxidativo induzido por microcistina-LR em células HepG2. **Toxins**. 2019.
- HONG, Bo *et al.* “Prodigiosin rescues deficient p53 signaling and antitumor effects via upregulating p73 and disrupting its interaction with mutant p53.” **Cancer research** vol. 74,4. 2014.
- HSIEH, Hsin-Ying *et al.* “Prodigiosin down-regulates SKP2 to induce p27(KIP1) stabilization and antiproliferation in human lung adenocarcinoma cells.” **British journal of pharmacology** vol. 166,7. 2012.
- KAWASAKI, Takashi; SAKURAI, Fumi; HAYAKAWA, Yoichi. A prodigiosin from the roseophilin producer *Streptomyces griseoviridis*. **Journal of natural products**, v. 71, n. 7, p. 1265-1267, 2008.
- LI, Dan *et al.* “Biological Potential and Mechanism of Prodigiosin from *Serratia marcescens* Subsp. *lawsoniana* in Human Choriocarcinoma and Prostate Cancer Cell Lines.” **International journal of molecular sciences** vol. 19,11 3465. 4 nov. 2018.
- MONTANER, B *et al.* “Prodigiosin from the supernatant of *Serratia marcescens* induces apoptosis in haematopoietic cancer cell lines.” **British journal of pharmacology** vol. 131,3 2000.

NGUYEN, Van Bon *et al.* Novel efficient bioprocessing of marine chitins into active anticancer prodigiosin. **Marine drugs**, v. 18, n. 1, p. 15, 2020.

SAM, M. R.; POURPAK, R. S. Regulation of p53 and survivin by prodigiosin compound derived from *Serratia marcescens* contribute to caspase-3-dependent apoptosis in acute lymphoblastic leukemia cells. **Human & experimental toxicology**, v. 37, n. 6, p. 608-617, 2018.

SONG, Yongxiang *et al.* Cytotoxic and antibacterial angucycline-and prodigiosin-analogues from the deep-sea derived *Streptomyces* sp. SCSIO 11594. **Marine drugs**, v. 13, n. 3, p. 1304-1316, 2015.

WANG, Zhongyuan *et al.* “Prodigiosin inhibits Wnt/ β -catenin signaling and exerts anticancer activity in breast cancer cells.” **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** vol. 113,46. 2016.

YENKEJEH, RA; Sam, MR; Esmaeillou, M. Targeting survivin with prodigiosin isolated from cell wall of *Serratia marcescens* induz apoptose in hepatocellular carcinoma cells. *Zumbir. Exp. Toxicol.* 2017.

CAPÍTULO 2

APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER

APPLICATION OF NANOTECHNOLOGY IN CANCER DIAGNOSIS

Anderson Ruan de Morais Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1574775631458472>

Janaracy Lima da Costa Marinho

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6993101681300663>

Alison Pontes da Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/5012119554608522>

Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/2728260854265380>

Viviane Gomes da Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3355976148583553>

Bruna Braga Dantas

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/5459442137503356>

Introdução

A nanotecnologia é uma área interdisciplinar que se caracteriza pela produção e utilização de estruturas na escala de até 100×10^{-9} m, podendo envolver materiais e dispositivos para diversos fins. Como a maioria dos processos biológicos ocorrem em nanoescala, esta tecnologia tem sido bastante estudada como uma ferramenta potencial para diversos campos da ciência como diagnóstico e tratamento de doenças, entre elas o Câncer (GROBMYER *et al.*, 2011; SIDDIQUI *et al.*, 2012; SILVA, 2015).

Sabe-se que a sobrevivência do paciente com câncer depende principalmente da detecção da doença em um estágio inicial. Dessa forma, um dos principais agravantes desta é o diagnóstico e

tratamento tardio, uma vez que geralmente os sintomas não aparecem até que a doença já esteja em estado avançado. Apesar disso, alguns exames tradicionais utilizados no rastreamento de câncer podem não ser suficientemente precisos para a detecção no início da doença por possuírem sensibilidade e especificidade inadequadas de marcadores individuais (YE, 2018).

Diante disso, percebe-se o intenso investimento científico nessa área biotecnológica para a descoberta de novos biomarcadores que possam facilitar a detecção da doença através da bionanotecnologia. Nessa perspectiva, o presente estudo teve como objetivo fornecer uma visão atual do uso da nanotecnologia no diagnóstico do câncer.

Metodologia

O presente trabalho foi realizado através de pesquisa exploratória e bibliográfica na literatura através da seleção de artigos e dissertações pela plataforma Google Acadêmico publicados entre os anos de 2015 a 2021 que abordam o tema em questão nos idiomas português e inglês. Na busca utilizou-se os termos “nanotecnologia”, “diagnóstico” e “câncer”, sendo excluídos os estudos que não se obtiveram o acesso na íntegra e os que não se encaixaram no critério estabelecido do tema.

Resultados e Discussão

A Bionanotecnologia, como é chamada a nanotecnologia aplicada à saúde humana, pode ser utilizada como uma ferramenta importante em diversos processos, entre estes, o de diagnóstico (MAZZEO; SANTOS, 2018). Conforme descrito por Silva (2015), existem aplicações dessa tecnologia no diagnóstico de células tumorais utilizando nanotermômetros que ao serem submetidos a uma fonte de calor, aquecem nanopartículas e promovem a mudança de cor no material genético. Dessa forma, consegue-se mapear e distinguir as células tumorais das saudáveis, visto que as primeiras têm uma elevada atividade metabólica produzindo uma temperatura mais elevada.

Nanopartículas de ouro (AuNPs) também têm sido alvo de estudos por apresentarem potenciais aplicações na área biomédica, sendo úteis como detectores, biossensores, agentes de contrastes e veículo para entrega de moléculas dentro das células. Além disso, por terem propriedades óticas e eletrônicas diferenciadas, as AuNPs podem ser utilizadas para melhorar a dispersão de luz em técnicas como a colonoscopia, possibilitando a visualização de marcadores moleculares que identificam estágio e tipo de câncer, o que não é possível detectar por técnicas de imagem convencionais. (SILVA, 2016; COSTA; SILVA, 2017).

Segundo Oliveira e Lima (2021), existem pesquisas promissoras que utilizam pontos quânticos (QD) para rastrear o gene HER2, expresso em 25% a 30% dos cânceres de mama. A análise da emissão de infravermelho pelos QDs e a possibilidade de estes serem conjugados com

biomoléculas, revelou elevada biocompatibilidade entre as células cancerígenas com os QDs conjugados, possibilitando uma localização mais fácil das células danosas. Por outro lado, uma grande limitação nessa aplicabilidade está relacionada a toxicidade no uso dos QDs, visto a maioria ser composta por metais pesados, podendo causar efeitos negativos no ser humano.

Apesar disso, outra aplicação dos pontos quânticos, dessa vez para detecção de células de câncer de mama, foi realizada através da associação dos QDs com células-tronco mesenquimais adultas (CTMs) extraídas do tecido conjuntivo da pele. Os pesquisadores notaram que as células mesenquimais marcadas com QD localizavam-se, exatamente, nos tecidos em que as células cancerígenas se encontravam, podendo diferenciá-las dos tecidos saudáveis. Isso acontece devido as CTMs possuírem receptores específicos para quimiocinas que são liberadas por células cancerígenas. Dessa forma, essa tecnologia mostrou-se eficaz para o diagnóstico devido ao brilho e fotoestabilidade que os QDs apresentam, possibilitando o rastreamento dos tecidos doentes (DAPKUTE *et al.*, 2017).

Algumas células cancerosas são liberadas de forma contínua por tumores primários na circulação sistêmica através de vasos adjacentes a ele. Essas células, denominadas Células Tumorais Circulantes (CTC), sempre foram um desafio para a medicina por serem de difícil isolamento e por permanecerem no sangue mesmo em concentrações extremamente baixas (COSTA; SILVA, 2017). Sabendo disso, importantes estudos avaliam o diagnóstico em estágios ainda iniciais do câncer, visando um tratamento eficaz antes do agravamento da doença. Wu (2018) realizou uma pesquisa baseada em um dispositivo de micropilares de níquel (NI) depositados em nanofibras para detecção de CTCs no sangue utilizando como modelo a linhagem celular de câncer de mama. Com isso, evidenciou que os NI conseguiram identificar as células tumorais ainda em estágio precoce, detectando o tumor em sua localização exata.

Além desses, novos métodos de diagnóstico vêm sendo estudados como forma de diagnóstico rápido, confiável e não invasivo, a exemplo dos nanobiosensores. Essa tecnologia é capaz de detectar biomarcadores em pequenas quantidades nas amostras. Um recente estudo simulou computacionalmente, através da técnica de *docking*, o funcionamento de um nanobiossensor capaz de detectar a proteína HER2 em amostras salivares. O trabalho foi um estudo inicial sobre a construção desse dispositivo a fim de auxiliar um pré-diagnóstico e acompanhamento dos níveis de HER2 nos pacientes doentes, necessitando de trabalhos adicionais que analisem a interação dessa tecnologia *in vivo* (SCHULTZ; MARTINS, 2020).

A nanotecnologia é um campo emergente da ciência que envolve estudos em diferentes áreas, dessa forma, existem muitos estudos promissores na área do diagnóstico do câncer, uma

doença tão desafiadora para a medicina. Sob essa perspectiva, a aplicação dessa tecnologia vem permitindo avanços na detecção precoce e localização de tumores o que influencia diretamente no tratamento e no prognóstico do paciente.

Considerações Finais

Neste cenário, a nanotecnologia apresenta-se como um campo de novas possibilidades no desenvolvimento de alternativas mais eficazes para o diagnóstico do câncer. Sabe-se que quanto mais cedo acontece o diagnóstico, maiores as chances de sobrevivência do paciente, por isso a importância de estudos nessa área que visa principalmente a detecção precoce de células cancerígenas no organismo humano.

Existe uma expectativa desses dispositivos serem usados amplamente para o diagnóstico do câncer. Os nanotermômetros que podem ser utilizados em diversos tipos de câncer, as nanopartículas de ouro que melhoraram a técnica da colonoscopia, os pontos quânticos usados na detecção de células cancerígenas da mama, os micropilares de níquel que foram eficientes na detecção de tumores ainda em estágios iniciais e os nanobiossensores que são uma forma eficaz e não invasiva de diagnóstico ainda em estudos.

Apesar de promissores, é importante destacar também que muitos desses estudos estão em estágios iniciais, sendo necessário a realização de mais pesquisas *in vivo* e *in vitro* para assim serem aplicados na prática. Por outro lado, se torna uma esperança para auxiliar no tratamento precoce do câncer, doença que por vezes se espalha de forma silenciosa no organismo.

Referências

COSTA, A. M.; SILVA, V. V. Estratégias nanotecnológicas para diagnóstico e tratamento do câncer. **Revista Saúde e Meio Ambiente**. V, 5, n.2, p. 1-13, 2017.

DAPKUTE, D.; STEPONKIENE, S.; BULOTIENE, D.; SAULITE, L.; RIEKSTINA, U.; ROTOMSKIS, R. Skin-derived mesenchymal stem cells as quantum dot vehicles to tumors. **International Journal of Nanomedicine**, v.12, p. 8129, 2017.

GROBMYER, S. R.; MORSE, D. L.; FLETCHER, B.; GUTWEIN, L. G.; SHARMA, P.; KRISHNA, V.; FROST, S. C.; MOUDGIL, B. M.; BROWN, S. C. The promise of nanotechnology for solving clinical problems in breast cancer. **Journal of Surgical Oncology**, 103(4), 317–325, 2011.

MAZZEO, A.; SANTOS, E. J. C. Nanotecnologia e as células progenitoras adultas multipotentes na Medicina Reparativa: perspectivas terapêuticas. **Einstein** (São Paulo). 16(4): 1-6, 2018.

OLIVEIRA, A. M. B.; LIMA, B. S. S. Nanomedicina: aplicações no diagnóstico e tratamento do câncer. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 12, n.1, p. 84-101, 2021.

SCHULTZ, J. V.; MARTINS, M. O. Modelagem de nanobiossensor não intrusivo para detecção precoce do câncer de mama. **Disciplinarum Scientia**, v. 21, n. 2, p. 141-153, 2020.

SIDDIQUI, I. A.; ADHAMI, V. M.; CHAMCHEU, J. C.; MUKHTAR, H. Impact of nanotechnology in cancer: emphasis on nanochemoprevention. **International journal of nanomedicine**, 7, 591–605, 2012.

SILVA, Ana Carolina Costa. **Nanotecnologia em diagnóstico e terapia no Brasil**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

SILVA, Andressa Alves da. **Síntese e estabilização de nanopartículas de ouro para fins biotecnológicos e cosméticos**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

WU, X.; XIAO, T.; LUO, Z.; HE, R.; CAO, Y.; GUO, Z.; ZHANG, W.; CHEN, Y. A micro-/nano-chip and quantum dots-based 3D cytosensor for quantitative analysis of circulating tumor cells. **Journal of nanobiotechnology**, 16(1) 1-9, 2018.

YE, F.; ZHAO, Y.; EL-SAYED, R.; MUHAMMED, M.; HASSAN, M. Advances in nanotechnology for cancer biomarkers. **Nano Today**, 18, 103–123, 2018.

CAPÍTULO 3

ASSOCIAÇÃO DA MUTAÇÃO DOS GENES BRCA1 E BRCA2 COM O CÂNCER DE MAMA

ASSOCIATION OF BRCA1 AND E BRCA2 GENES MUTATION WITH BREAST CANCER

Yorrane Kelly Gomes Alves

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8709364565927845>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Introdução

O câncer é uma doença multifatorial, pois a junção de vários fatores pode levar ao seu desenvolvimento em um organismo, surge a partir de uma mutação genética. Vários literaturas revelam uma série de alterações em genes tanto de baixa como de alta penetrância, e mesmo alguns desses estudos já nos revelando que a maioria das mutações estão associados aos casos esporádicos, a base hereditária aparece predominantemente, contudo o histórico familiar aumenta o risco para desenvolvimento de um câncer (BENAVIDES-CERQUERA *et al.*, 2016).

As discussões acerca do câncer de mama ganharam repercussão em discussões médicos e no meio social, a partir de 1970, com a inserção de exames de imagem que tornava possível a visualização de lesões no estágio inicial, além do aumento dos movimentos femininos na rede de atenção primária e a reformulação da saúde pública. No ano de 1990 com base no modelo de rastreamento do câncer de colo de útero e os avanços da saúde, passou-se ter mais notoriedade o rastreamento com uso da mamografia (TEIXEIRA; NETO, 2020).

O câncer de mama é considerado um distúrbio molecularmente heterogêneo bastante ligado a tumores malignos que muitas das vezes são letais entre mulheres no mundo todo. Alguns fatores relacionados a genética por exemplo, exercem papel importante no desenvolvimento em um tipo carcinoma. E alguns estudos comprovam a associação do risco de desenvolvimento do câncer mama com polimorfismos de nucleotídeo único em variantes da região 8q24 (WANG *et al.*, 2020).

Atualmente no Brasil, o câncer de mama é o mais frequente entre a população feminina, de acordo com algumas estimativas do Instituto Nacional de Câncer, no ano de 2020 aproximadamente 66.000 casos novos de câncer de mama foram diagnosticados, ou seja, quase 29% dos casos na população feminina. Todavia, mesmo diante de evolução considerável tanto na medicina como nas políticas públicas, as taxas de mortalidade são bastante elevadas em nosso país, tendo em vista que o diagnóstico ocorre em estágios mais avançados (TEIXEIRA; NETO, 2020).

Cerca de 10% das neoplasias mamárias são hereditários, além disso, 25% dos cânceres hereditários foram ligados a mutações germinativas de genes específicos, dentre estes, os mais estudados BRCA1 e BRCA2, são alterações bastantes significativas. Configurasse como uma característica hereditária autossômica dominante que favorece as mulheres tanto ao câncer de mama como também o de ovário, mulheres que apresentam mutações em BRCA têm um risco de 45% a 75% para desenvolverem esse tipo de câncer (BARETTA *et al.*, 2016).

A heterogeneidade genética do câncer de mama familiar é bem conhecida, uma vez que uma parcela significativa da doença está relacionada à herança de mutações altamente penetrantes nos genes BRCA, cujo impacto é influenciado por outros fatores como: a vida reprodutiva da mulher, a menarca precoce, nuliparidade, quando a mulher nunca pariu, além, da idade da primeira gestação a termo após os 30 anos, e menopausa mais tardia. Ainda existe outros fatores a serem considerados que estão relacionados às doenças mamárias benignas, como os fatores dietéticos e endócrinos por exemplo (BERNARDO; SIMÕES; SILVINATO, 2016).

Além disso, estudos apontam que o câncer de mama associado ao BRCA tem um prognóstico que difere do comparado ao de contraparte esporádica, uma vez que, o câncer de mama ligado ao BRCA apresenta um fenótipo mais agressivo do que o de mama esporádico, o gene BRCA1 está relacionado ao câncer de alto grau e triplo negativo na grande maioria das vezes, já quando relacionado ao BRCA2 apresenta em média maior grau histológico em relação aos de casos esporádicos, ou seja, aqueles que são resultados de danos adquiridos através de exposições ambientais, fatores dietéticos e entre outros (BARETTA *et al.*, 2016).

Justifica-se a realização deste estudo por ser de extrema importância para a ciência, além de permitir a compilação de dados acerca a associação dos genes BRCA1 e BRCA2 relacionados com o desenvolvimento do câncer de mama. Como é uma temática bastante relevante para a área da saúde pública, tendo em vista os altos índices de pacientes acometidos por essa patologia, sem falar de todas as implicações sociais e mentais que ainda pode causar. Por consequência, o presente trabalho tem como pretensão de estudo analisar o que a literatura traz em relação dos genes BRCA1 e BRCA2 com o desenvolvimento do câncer de mama.

Desse modo será possível, uma visão mais ampla a respeito da temática, com intuito de agrupar os conhecimentos e construir um estudo com informações relevantes para a área, proporcionando o entendimento de questões voltadas para o câncer de mama e possibilitando uma melhor qualidade de vida dos indivíduos, buscando sempre reduzir os resultados negativos que a doença pode acarretar.

Metodologia

Trata-se de uma revisão da literatura que abordava a temática, tendo em vista apresentar a associação dos genes BRCA1 e BRCA2 relacionados com o desenvolvimento do câncer de mama, bem como compreender como a modificação desse gene altera o organismo do portador.

A pesquisa foi realizada entre os meses de agosto e setembro de 2021, onde para sua elaboração foram executadas buscas de artigos em bases de dados como: Scientific Library Online (SciELO), Google Acadêmico, Pubmed e dissertações. A busca utilizou-se dos seguintes descritores: “genes” and “Breast Neoplasms” isoladamente ou em conjunto. Os artigos foram selecionados sem restrição de data ou língua, sendo traduzidos quando necessário.

Levando em consideração a temática central a ser abordada, foram considerados os artigos e dissertações que atendessem ao tema, publicados nos últimos 5 anos. Por consequência, foram selecionados 17 trabalhos, sendo utilizados após avaliação crítica, 9 de maneira direta para embasamento teórico, priorizando dados atuais. Esta organização possibilitou uma seleção mais minuciosa dos materiais que consistem no trabalho, a partir de uma leitura mais detalhada para a coleta e separação de dados.

Resultados e discussões

O BRCA1 e BRCA2 são genes normais que retardam a divisão celular, foram identificados em meados de 1990, estes genes estão localizados no cromossomo 17q e 13q, respectivamente, responsáveis por codificarem os fatores determinantes para a inibição do crescimento celular. Além disso, alguns outros fatores associados são o controle do ciclo celular, regulação da transcrição gênica, reparo de danos ao DNA, apoptose e outros processos celulares importantes, a exemplo de mutações germinativas comuns BRCA1 nós temos 5382 ins C, 185 del AG, 3819 del 5 e 4153 del A (ZHU et al., 2016).

Já entre as mutações germinativas corriqueiras do BRCA2 temos 4075 del GT e 5802 del4, vale salientar que alterações na linha germinativa desses dois genes acarreta um risco maior para o desenvolvimento de inúmeros tumores malignos ao longo da vida. Quando comparado com não portadores, os cânceres de mamas ligados a BRCA1 (CMs) são predominantemente carcinomas

ductais infiltrantes com auto grau e pouca diferenciação, tumores como esses são constantemente triplo negativos ((receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR) e receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2)) e expressam citoqueratinas 5/6 (CK5 / 6), ciclina E e p53 (ZHU *et al.*, 2016).

Os genes BRCA1 e BRCA2 apresentam estruturas complexas em torno de 100 kb, o gene BCRA1 é encontrado no braço longo do cromossomo 17, e é composto por 22 éxons codificantes capaz de codificar uma proteína com 1.863 aminoácidos. O gene BRCA2 é encontrado no braço longo do cromossomo 13, composto de 27 éxons codificantes, todavia destes, 26 codificam uma proteína com 3.418 aminoácidos. Como os dois genes codificam proteínas nucleares expressas com a integridade genômica por regular o reparo de DNA, podemos dizer que a função deles é ir contra a formação de tumores por meio da reparação de DNA que foram alterados, outra função também importante é a diferenciação de processos celulares (COELHO *et al.*, 2018).

A Salpingo-ooforectomia de redução de risco (RRSO) proporciona para aqueles pacientes com mutações nos genes BRCA uma redução considerável de 50% no risco de desenvolvimento do câncer de mama aproximadamente, e diminuição nas taxas de mortalidade também. O procedimento quando indicado, leva em consideração alguns fatores como a idade do paciente, por exemplo, ademais, é recomendado a realização de RRSO naquelas mulheres com mutações no BRCA1 na faixa etária de 35-40 anos, já para aquelas com mutações no BRCA2, entre 40-45 anos. Haja vista, o risco de câncer de mama em pacientes com alterações BRCA1 tem início em média, de 30-40 anos, ao passo que pacientes com mutações no BRCA2 aumenta em torno de 10 anos depois, consentindo um pouco mais a delonga da cirurgia (DA SILVA FILHO *et al.*, 2020).

O BRCA1 estabelece códigos de uma proteína nuclear que mantém relação com uma boa parte de proteínas regulatórias, responsáveis por participarem de processos fundamentais de nossas células, à exemplos, reparo de DNA, transcrição gênica, controle do ciclo celular e apoptose, isoladamente está envolvido com a reparação de alguns danos genéticos que asseguram a manutenção da integridade do genoma. Quando falamos na perspectiva molecular, ainda não existe uma caracterização de forma clara dos tumores em mulheres jovens (MALVASIO *et al.*, 2020).

Vale salientar que os BRCA1 e BRCA2 por estarem responsáveis por regularizar as atividades de outros genes também apresentam papel bastante significativo para o desenvolvimento embrionário, quando estes genes têm capacidade de assumir diversas formas, acabam perdendo sua habilidade de impedir o surgimento de neoplasias de ovário ou mama, com isso, podemos entender, que também acabam permitindo algumas mutações as quais agem de forma direta com o desenvolvimento de outras neoplasias. Outro fator deve ser levado em consideração, é que esses

genes mutantes são transmitidos de geração para geração por esse motivo é explicado a existência do histórico familiar para essa alteração (COELHO *et al.*, 2018).

No que se refere ao diagnóstico molecular do câncer de mama, as informações que são encontradas nos testes moleculares somadas ao histórico familiar e predisposição genética apontam o verdadeiro risco para a formação do câncer de mama, bem como auxiliam no direcionamento e de como deve se agir para que seja evitado o máximo o risco. A partir, da realização de testes por biologia molecular é possível identificar o quanto antes alterações genes BRCA1 e BRCA2. Com a realização de testes dos genes TP3 e CHEK2, quando confirmada a mutação, esses genes permanecem associados com gene BRCA 1 para facilitar o desenvolvimento do câncer de mama, o que acaba sendo, na fase inicial, uma informação bastante relevante (COELHO *et al.*, 2018).

Se tratando dos mecanismos que tornam inativo a ação desses genes destacamos a perda da heterozigiosidade, que são deleções e duplicações, como também metilação, alterações nos cromossomos e ganho de função auto inibitória, todavia, uma série de mutações vêm sendo relatadas para os genes BRCA1 e BRCA2 de modo que algumas alterações da sequência normal são variantes e não exercem muito significado funcional para a proteína (BERNARDO; SIMÕES; SILVINATO, 2016).

Considerações finais

Dessa forma, mutações hereditárias em BRCA1 e BRCA2 elevam o risco de desenvolvimento do câncer de mama e ovários, como também, ainda pode ser associado a outros tipos de câncer, aquelas pessoas que herdaram essas alterações têm tendência a desenvolverem o câncer mais precocemente do que aquelas que não apresentam mutações.

Foi possível evidenciar e concluir que o câncer de mama, é uma doença com componente genético já conhecido, que atinge milhares de pessoas em todo mundo, além disso quando ocorre sua identificação precoce aumenta o tempo de vida do paciente. De forma geral, os estudos analisados nos revelam que a mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 favorecem ao desenvolvimento do câncer de mama sobretudo naquelas com mutação hereditária, por isso a importância de estudos moleculares sofisticados que auxiliam no diagnóstico.

Se faz necessário, portanto, investimentos em estudos que possam caracterizar o câncer de mama, os conhecimentos adquiridos a partir dos estudos dos genes BRCA tiveram um considerável impacto no manejo de famílias de alto risco para câncer de mama e ovário. Os avanços na área da biologia molecular e da genética nos últimos tempos nos evidencia a existência de uma ligação direta entre a presença de mutações germinativas em alguns genes e o desenvolvimento de câncer.

Referências

BARETTA, Z. et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 40, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059054/pdf/medi-95-e4975.pdf>. Acesso em 12 de SET

BENAVIDES-CERQUERA, J. D. et al. Frecuencia de las mutaciones en los genes. **Revista electrónica semestral revista Centro Centroamericano de Población Universidad de Costa Rica**, v. 14, n. 1, p. 1–25, 2016. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/446/44646470002.pdf>. Acesso em 12 de SET.

BERNARDO, W.; SIMÕES, R.; SILVINATO, A. BRCA1 e BRCA2 em câncer de mama. **Associação Médica Brasileira**, 2016. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/BRCA1-E-BRCA-2-FINAL-2016.p>. Acesso em 13 de SET.

COELHO, A. S. et al. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. **Rev. bras. anal. clin.**, v. 50, n. 1, p. 17–21, 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-911927>. Acesso em 09 de SET.

DA SILVA FILHO, A. L. et al. Hormone therapy after risk-reducing surgery in patients with BRCA1/BRCA2 mutation: Evaluation of potential benefits and safety. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 8, p. 1134–1138, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/cxBbmG4y5NQmftjqfQddWdk/?lang=en>. Acesso em 13 de SET.

MALVASIO, S. et al. Expresión tumoral de BRCA1 y resultados clínicos en pacientes uruguayas diagnosticadas de cáncer de mama antes de los 40 años. **Revista Medica Del Uruguay**, v. 36, n. 1, p. 49–58, 2020. Disponível em: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902020000100123&lang=pt. Acesso em 11 de SET.

TEIXEIRA, L. A.; NETO, L. A. A. Breast cancer in Brazil: Medicine and public health in 20th century. **Saude e Sociedade**, v. 29, n. 3, p. 1–12, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/dtTQhvkW8hzw9mSRYTQCT9v/?lang=pt>. Acesso em 13 de SET.

WANG, X. et al. Variants in the 8q24 region associated with risk of breast cancer: Systematic research synopsis and meta-analysis. **Medicine (United States)**, v. 99, n. 8, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7034712/>. Acesso em 10 de SET.

ZHU, Y. et al. BRCA mutations and survival in breast cancer: An updated systematic review and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 7, n. 43, p. 70113–70127, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5342539/pdf/oncotarget-07-70113.pdf>. Acesso em 09 de SET.

CAPÍTULO 4

ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO rs121913582 DO GENE MRT E O CÂNCER DE TIROIDE

ASSOCIATION OF THE rs121913582 POLYMORPHISM OF THE MRT GENE WITH THYROID CANCER

Rubens Barbosa Rezende

Faculdade Santa Rita, Departamento de Biomedicina, Conselheiro Lafaiete-MG

<http://lattes.cnpq.br/4190529165847133>

Introdução

O câncer de tireoide está entre os mais comuns da região da cabeça e pescoço, sendo mais prevalente em indivíduos do gênero feminino. Em 2018, foi considerado o quinto tumor com maior frequência em mulheres das regiões Nordeste e Sudeste do Brasil (não considerando o câncer de pele não-melanoma) (INCA, 2020).

O gene *MTR* codifica a enzima 5-metiltetrahidrofolato-homocisteína S-metiltransferase, denominada também de metionina sintase. E esta enzima tem a função de catalisar a remetilação de homocisteína a metionina na reação em que se tem a cobalamina na qual funciona como carreadora intermediária de grupos metil. Este gene possui 4Kb e está localizado no cromossomo 1 (1q43), próximo a região telomérica do braço longo (LECLERC *et al.*, 1996). E o polimorfismo *rs121913582* está localizado na região chr1: 236835586 (GRCh38.p13) do gene *MTR*, e corresponde a uma troca G> C promovendo a alteração de aminoácidos de uma Alanina por uma Prolina na posição 410.

Os polimorfismos são variações genéticas que se originam como consequências de mutações, sendo capaz de possuir diferentes classificações dependendo da mutação original, sendo o mais comum o polimorfismo de nucleotídeo único ou *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP), uma vez que essa variação pode ocorrer em 1 a cada 1000 pares de base (BEZERRA *et al.*, 2018).

De forma geral, os SNPs estão presentes em mais de 1% da população e podem estar localizados em várias regiões do gene: promotora, codificadora (éxons) e não codificadoras, tendo a promotora e codificadora a maior probabilidade de modificar o funcionamento do gene e,

consequentemente, a proteína formada. Sendo assim, sendo necessário estudos relacionados aos impactos em que os polimorfismos podem acometer ao indivíduo. E dessa forma, objetivou-se avaliar as possíveis alterações morfofuncionais e de estabilidade proteica decorrentes das alterações dos aminoácidos Alanina por uma Prolina na posição 410, bem como, correlacionar com a função fisiológica da proteína.

Metodologia

Realizou-se a análise *in silico* com base nas informações disponíveis nos bancos de dados NCBI dbSNP (alteração de aminoácidos e posição) e UNIPROT (sequência proteica). Os efeitos da alteração A410P foram avaliados utilizando as ferramentas SIFT e PROVEAN para avaliação funcional e PolyPhen-2 para compreensão da natureza da alteração. Além disso, as alterações de estabilidade proteica foram avaliadas com a ferramenta MuPRO.

Além disso, a correlação entre as alterações morfofuncionais e de estabilidade encontradas na análise *in silico* com o comportamento fisiopatológico da proteína foram realizadas a partir da pesquisa de artigos científicos na base de dados PubMed, por meio dos descritores: “Thyroid Neoplasms” e “Polymorphism, Single Nucleotide”, devidamente cadastrados no DeCS/MeSH, e empregando o operador booleano AND.

Resultados e Discussão

A análise *in silico* do polimorfismo *rs121913582* demonstrou alteração funcional (ferramenta SIFT, Score= 0). Bem como, estima-se que a troca de aminoácidos pode estar relacionada a alterações danosas (PolyPhen-2, Score= 1.000) e está relacionada a modificações na função da proteína (PROVEAN, Score= -4.654). De forma complementar, observou-se diminuição da estabilidade proteica decorrente da alteração Ala410Pro (MuPRO, $\Delta\Delta G = -1.2793966$).

A enzima metionina sintase é codificada pelo gene *MTR*, catalizadora da remetilação de homocisteína a metionina. Sendo esta reação fundamental para a síntese de S-adenosilmetionina, doador esse universal de grupos metil para a metilação do DNA, neurotransmissores, proteínas e fosfolípidios, tendo a vitamina B12 atuante como cofator para a reação (LECLERC *et al.*, 1996).

A literatura reporta que os polimorfismos no gene *MTR*, elevam a homocisteína no plasma, resultando em alterações no percurso do folato (WEINER *et al.*, 2012; JIANG-HUA *et al.*, 2014). Mas vale ressaltar que o metabolismo do folato é indispensável para a síntese e reparo do DNA, e que alterações nos genes que realizam este metabolismo podem estar ligadas a neoplasias malignas, incluindo o câncer de tireoide (ZARA-LOPES *et al.*, 2016).

Como também Leclerc e colaboradores (1996) reportaram que a presença de polimorfismos no gene *MTR* ocasionou perda de função, acarretando um quadro de hiperhomocisteinemia. Em todo o mundo a incidência de neoplasias endócrinas vem aumentando, sendo a mais comum o câncer de tireoide. Tendo como fator etiológico a exposição à radiação ionizante. O fator hereditário é elevado, porém, mesmo com muitas contribuições valiosas de pesquisas recentes de relação ao genoma, a compreensão da predisposição genética ao câncer de tireoide continua restrito (SANTOS *et al.*, 2018).

Sendo assim, fica evidente que a diminuição da estabilidade proteica decorrente da presença do polimorfismo *rs121913582* responsável pela troca Ala410Pro é capaz de impactar diretamente em sua função, uma vez que as ferramentas de análise *in silico* predisseram presença de alterações funcionais decorrentes da troca de aminoácidos, ainda assim, a alteração de estabilidade pode impactar em suas funções, bem como, na ativação e regulação de sua vida de atuação.

Considerações Finais

Contudo, as alterações morfofuncionais são capazes de estarem associadas a processos danosos e a diminuição de estabilidade da proteína, dificultando assim a sua ação. Além disso, a compreensão das alterações morfofuncionais e de estabilidade do *rs121913582* são capazes de auxiliarem na procura por marcadores genéticos e moleculares de diagnóstico precoce para o câncer de tireoide. Como também, possibilitam compreender os possíveis processos de alteração estruturais, funcionais e de estabilidade afetando as vias fisiológicas. E mais pesquisas funcionais são necessárias para elucidar a função do gene *MTR*.

Referências

BEZERRA, L. S. *et al.* Impacts of Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Genetic Polymorphism in Tamoxifen Therapy for Breast Cancer. **Rev Bras Ginecol Obstet.** v. 40, n.12, p. 794-799, 2018. DOI: 10.1055/s-0038-1676303 Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676303> Acesso em: 18 jun. 2021.

INCA. **Câncer de Tireoide.** 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-tireoide> Acessado em: 10 de junho de 2021.

JIANG-HUA, Q. *et al.* Association of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase polymorphisms with breast cancer risk and interaction with folate, vitamin B6, and vitamin B12 intakes. **Tumour Biol.** v. 35, p. 11895-11901, 2014.

LECLERC, D. *et al.* Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutation in patients of the ebIG complementation group of folate/cobalamin disorders. **Hum Mol Genet.** v. 5, p. 1867-74, 1996.

SANTOS, L. S. *et al.* Mismatch repair single nucleotide polymorphisms and thyroid cancer susceptibility. **Oncol Lett.** v. 15, n. 5, p. 6715-6726, 2018.

WEINER, A. S., *et al.* Polymorphisms in the folate-metabolizing genes MTR, MTRR, and CBS and breast cancer risk. **Cancer Epidemiol.** v. 36, p. 95-100, 2012.

ZARA-LOPES, T. *et al.* Role of MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms in thyroid and breast cancer development. **Genet Mol Res.** v. 9, n. 2, p. 15-8, 2016.

CAPÍTULO 5

CARACTERIZAÇÃO CITOGENÉTICA E DETERMINAÇÃO DA REGIÃO ORGANIZADORA NUCLEOLAR DA PIMENTA CAROLINA REAPER (Capsicum chinense Jacq.)

CYTOGENETIC CHARACTERIZATION AND DETERMINATION OF THE NUCLEOLAR ORGANIZING REGION OF PEPPER CAROLINA REAPER (*Capsicum chinense* Jacq.)

Bruno Henrique Gomes

Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Biotecnologia, Uberlândia - MG
<http://lattes.cnpq.br/5690517240496682>

Ana Paula Oliveira Nogueira

Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Biotecnologia, Uberlândia - MG
<http://lattes.cnpq.br/0999266992389089>

Robson José de Oliveira Júnior

Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Biotecnologia, Uberlândia - MG
<http://lattes.cnpq.br/4537038370646907>

Introdução

Existe uma grande biodiversidade de espécies de pimentas na natureza e muitas ainda não domesticadas. Mesmo assim, há o surgimento de várias outras variedades por cruzamento natural ou artificial. A Carolina Reaper é uma variedade híbrida, fruto do cruzamento entre as variedades ‘Habanero’ (*Capsicum chinense* Jacq) e a ‘Naga Bhut Jolokia’ (híbrido entre *Capsicum chinense* e *Capsicum frutescens*). Foi considerada pelo Guinness World Records (2013) a pimenta mais forte do mundo, com unidades de Scoville (SHU) que variam entre 1,15 milhões e 2,200 milhões. Compreender os processos citológicos, como a determinação do número cromossômico, se torna importante para programas de melhoramento genético da espécie. Assim, a citogenética se torna uma ferramenta muito importante.

A citogenética compreende o estudo relativo do cromossomo isolado ou em conjunto, condensado ou estendido, sua morfologia, organização, função e replicação, variação e evolução (GUERRA, 1988, POZZOBON; PEÑALOZA; SANTOS, 2010). Estes estudos permitem buscar

informações diretamente relacionadas à ontogenia e filogenia dos seres vivos através da análise dos cromossomos (GOBERT et al., 2002). As técnicas de citogenética permitem a identificação de regiões específicas nos cromossomos, chamado de bandeamento. Para a obtenção de bandeamentos cromossômicos utilizam-se tratamentos e colorações diferenciais que permitem distinguir os cromossomos ou os cariótipos que não são identificados por meio de coloração homogênea (DAVIDE et al., 2009).

Uma dessas regiões é a região organizadora nucleolar (NOR), que é um local específico nos cromossomos que quando compactados formam constrictões secundárias (SOARES-SCOTT et al., 2005), onde contém os principais genes de RNA ribossômico (rRNA) (SCHWARZACHER; WACHTLER, 1983). A necessidade de determinar a localização das regiões organizadoras do nucléolo é importante para o estudo da expressão dos genes de rRNA 45S e análises de polimorfismos em diferentes espécies, levando ao entendimento da evolução cromossômica e da citotaxonomia (HESLOP-HARRISON, 2000; MONDIN; SANTOS-SEREJO; AGUIAR-PERECIN, 2007). Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo caracterizar os cromossomos e determinar as regiões organizadoras de nucléolos de Carolina Reaper (*C. chinense*) para subsidiar futuros programas de melhoramento genético de pimentas e auxiliar nas classificações taxonômicas do gênero *Capsicum*.

Metodologia

Os meristemas radiculares foram pré-tratados com colchicina por seis horas a 18 °C. As amostras foram fixadas em Carnoy (metanol:ácido acético 3:1, v/v) à temperatura ambiente por até 12 horas. Em seguida os meristemas foram diretamente utilizados no preparo de lâminas ou mantidas a -20 °C até o uso. Para o preparo das lâminas, as raízes foram lavadas com água destilada por duas vezes durante 5 minutos cada. As raízes foram rapidamente enxugadas em papel de filtro e mergulhadas em HCl 2N à 37 °C por 20 minutos para a hidrólise ácida. Após a hidrólise, foram dissecadas em uma gota de ácido acético 45%, cobertas por lamínulas e posteriormente retiradas por congelamento em nitrogênio líquido, e coradas com corante Giemsa 10% por 10 minutos. Após o tempo de coloração, as lâminas foram lavadas com água destilada, secas ao ar. As observações cromossômicas foram feitas em microscópio óptico binocular, sendo que as células com boas condições para a contagem dos cromossomos e montagem do cariótipo foram fotografadas utilizando-se uma câmera digital.

Para a detecção dos nucléolos foi utilizada a técnica de impregnação por nitrato de Prata (HOWELL; BLACK, 1980). Sobre a lâmina adicionou-se 25µl de solução aquosa de gelatina a 2% (acrescida de ácido fórmico na proporção de 1,0 ml para cada 100 ml de solução). Em seguida

adicionou-se 50,0 µl de solução aquosa de nitrato de prata a 50% e 25µl de água deionizada sobre a lâmina. A lâmina foi incubada em estufa a 60 °C, por aproximadamente 5 minutos. Após este tempo as lâminas foram lavadas em água deionizada, e os nucléolos foram visualizados em microscópio óptico, sendo as melhores visualizações documentadas. Em 505 células interfásicas, foi feita a contagem do número máximo de nucléolos por núcleo e sua morfologia.

Resultados e Discussão

A análise dos cromossomos da pimenta Carolina reaper (*C. chinense*) por meio da coloração com Giemsa permitiu descrição do número e morfologia cromossômica. As análises das metáfases revelaram um número cromossômico de $2n = 24$ cromossomos, amplamente descrita na literatura para um grande número de espécies de *Capsicum* (MOSCONE *et al.*, 2007; POZZOBON; SCHIFINO-WITTMANN, 2006;). Corroborando com os resultados de Moscone *et al.* (1995), a fórmula cariótica encontrada nos cromossomos de Carolina reaper foi de 11 metacêntricos e 1 submetacêntrico (cromossomo 12).

Estudos citogenéticos em relação ao número de cromossomos (MOSCONE *et al.*, 2007) e ao comportamento meiótico (MARTINS *et al.*, 2010), envolvendo espécies cultivadas do gênero *Capsicum*, são importantes, pois o número de cromossomos de uma espécie, geralmente, é constante, e pode ser uma característica útil na taxonomia. O surgimento de polimorfismo a nível cromossômico, em indivíduos de uma população pode alterar o citótipo, originando assim, variantes cromossomicamente diferentes, o que poderá influenciar diretamente no fenótipo desses indivíduos (TEODORO PARDO *et al.*, 2007).

Quando coradas com nitrato de Prata, as células do tecido radicular de Carolina reaper apresentaram um ou dois nucléolos marcados, sugerindo que a espécie apresenta NOR simples. Esta metodologia permitiu localizar as NORs e avaliar seu número morfologia. Neste trabalho o número máximo de nucléolos encontrado em cada célula interfásica foi de 2, sugerindo duas regiões organizadoras nucleolares expressando seus genes ribossomais ativos, sendo que cada NOR ativa deve formar um nucléolo no núcleo (CAPERTA *et al.*, 2002).

No total de 505 células analisadas, observou-se a predominância de nucléolos únicos em 69,5% das células, e duplos correspondendo a 30,5%. Pôde-se perceber que há a presença de nucléolos duplos grandes e/ou duplos pequenos podendo ser iguais (homomórficos) ou diferentes (heteromórficos). Os nucléolos heteromórficos apresentaram uma maior frequência (72%) em relação aos homomórficos (28%). A diferença do tamanho dos nucléolos ocorre porque apenas uma pequena parte dos genes de rRNA são ativamente transcritos e a atividade relativa de cada região

organizadora do nucléolo (rDNA 45S) reflete no volume do nucléolo correspondente (RUSSELL; ZOMERDIJK, 2005).

Nas análises cromossômicas, foi verificada que o híbrido apresenta o número de cromossomos $2n=24$ e fórmula cariótica 11 metacêntrico e 1 submetacêntrico, sendo evidenciado por coloração com nitrato de prata 1 a 2 nucléolos por núcleo. Os resultados citogenéticos da variedade de pimenta estudada poderão auxiliar no melhoramento genético de espécies de pimentas, no estudo da evolução cariótica e até mesmo em estudos de eventuais processos de especiação.

Agradecimentos

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais pela bolsa de Iniciação Científica concedida ao primeiro autor durante a graduação.

Referências

CAPERTA, A. D. et al. Genome restructuring in rye affects the expression, organization and disposition of homologous rDNA loci. **Journal of cell science**, v. 115, n. 14, p. 2839–46, 2002. PMID: 12082145.

DAVIDE, L. C. et al. Citogenética e suas aplicações no melhoramento de plantas. **EPAMIG - Informe agropecuário**, v. 30, n. 253, p. 53–63, 2009

GOBERT, V. et al. Hybridization in the section *Mentha* (Lamiaceae) inferred from AFLP markers. **American journal of botany**, v. 89, n. 12, p. 2017–23, 2002. DOI: 10.3732/ajb.89.12.2017

GUERRA, M. **Introdução à Citogenética Geral**. 1. ed. Pernambuco: Guanabara, 1988.

Guinness World Records. Confirmed: Smokin Ed's Carolina Reaper sets new record for hottest chilli. 2013. Disponível em: <<http://www.guinnessworldrecords.com/news/2013/11/confirmed-smokin-eds-carolina-reaper-sets-new-record-for-hottest-chilli-53033>>. Acesso em: 17 jan. 2021

HESLOP-HARRISON, J. S. Comparative genome organization in plants: from sequence and markers to chromatin and chromosomes. **The Plant Cell Online**, v. 12, n. 5, p. 617–636, 2000. DOI: 10.1105/tpc.12.5.617

HOWELL, W. M.; BLACK, D. A. Controlled silver-staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a 1-step method. **Experientia**, v. 36, n. 8, p. 1014–1015, 1980. PMID: 6160049

MARTINS, K. C. et al. Meiose e viabilidade polínica em acessos de *Capsicum annuum* e *Capsicum baccatum*. **Ciência Rural**, v. 40, n. 8, p. 1746–1751, 2010.

MONDIN, M.; SANTOS-SEREJO, J. A.; AGUIAR-PERECIN, M. L. R. Karyotype characterization of *Crotalaria juncea* (L.) by chromosome banding and physical mapping of 18S-5.8S-26S and 5S rRNA gene sites. **Genetics and Molecular Biology**, v. 30, n. 1, p. 65–72, 2007. DOI: 10.1590/S1415-47572007000100013

MOSCONE, E. A. et al. **The evolution of chili peppers (Capsicum - Solanaceae): A cytogenetic perspective.** In: INTERNATIONAL SOLANACEAE CONFERENCE, 6th, 2007, Madison, Wisconsin, USA, Anais eletrônicos... 2007. DOI: 10.17660/ActaHortic.2007.745.5

POZZOBON, M. T.; PEÑALOZA, A. DEL P. DE S.; SANTOS, S. DOS. **Manual de curadores de germoplasma vegetal: Caracterização citogenética e reprodutiva.** Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia Brasília, DF, 2010

POZZOBON, M. T.; SCHIFINO-WITTMANN, M. T. A meiotic study of the wild and semi-domesticated brazilian species of genus *Capsicum* L. (Solanaceae). **Cytologia**, v. 71, n. 3, p. 275–287, 2006. DOI: 10.1508/cytologia.71.275.

RUSSELL, J.; ZOMERDIJK, J. C. B. M. RNA-polymerase-I-directed rDNA transcription, life and works. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 30, n. 2, p. 87–96, 2005. PMID: 15691654.

SCHWARZACHER, H. G.; WACHTLER, F. Nucleolus organizer regions and nucleoli. **Human Genetics**, v. 63, n. 2, p. 89–99, 1983. DOI: 10.1007/BF00291525.

SOARES-SCOTT, M. D. et al. **Citogenética clássica e molecular em passifloras.** In: FALEIRO, F. G.; JUNQUEIRA, N. T. V.; BRAGA, M. FIDELES (Eds.). Maracujá: germoplasma e melhoramento genético. Planaltina - DF: Embrapa Cerrados, 2005. p. 213–239

TEODORO PARDO, C. V. DE; GARCÍA VELÁZQUEZ, A.; CORONA TORRES, T. Polimorfismo cromosômico en *Capsicum annuum* L. (Solanaceae) en recolectas de Puebla, Morelos y Querétaro, México. **Agrocientia**, v. 41, n. 8, p. 873–881, 2007.

CAPÍTULO 6

DIAGNÓSTICO MOLECULAR FRENTE A PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA DO CÂNCER DE MAMA

MOLECULAR DIAGNOSIS AGAINST HEREDITARY PREDICTION OF BREAST CANCER

Viviane Gomes da Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/3355976148583553>

Alison Pontes da Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/5012119554608522>

Anderson Ruan de Morais Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/1574775631458472>

Janaracy Lima da Costa Marinho

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/6993101681300663>

Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/2728260854265380>

Bruna Braga Dantas

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/5459442137503356>

Introdução

Nas últimas décadas, foram registrados, em todo o mundo, um significativo aumento da incidência do câncer de mama e consequentemente da mortalidade associada à essa neoplasia, sendo o câncer mais incidente entre as mulheres, com exceção do câncer de pele não melanoma. A mortalidade observada no Brasil em relação a neoplasia maligna de mama, está diretamente relacionada ao diagnóstico tardio, tendo em vista que apenas 3,4 % dos casos de câncer de mama

são detectados no estágio inicial, enquanto 60% são diagnosticados em estágios avançados, quando a doença já se tornou irremediável (BRAY *et al.*, 2018; PEREGRINO *et al.*, 2012).

A heterogeneidade tumoral da neoplasia maligna mamaria é um grande desafio a ser enfrentado, tendo em vista diferentes achados biológicos, subtipos histológicos e comportamentos clínicos, que juntos determinam o prognóstico das pacientes e podem apresentar desfechos clínicos e respostas distintas aos tratamentos instituídos (ROCHA *et al.*, 2019).

A maioria dos tumores de mama, assim como os tumores em geral, é resultante de alterações genéticas e epigenéticas que se acumulam nas células e que podem mudar a morfologia e a função das mesmas. Estima-se que 5% a 10% dos casos de câncer têm origem hereditária e que a patologia do câncer está ligada a fatores genéticos, relacionados à presença de mutações em determinados genes. Essas mutações são mais comumente encontradas nos genes BRCA1 e BRCA2 (GODONE, 2018).

A oncologia é uma área que vem sendo beneficiada com estudos a partir da exploração de técnicas avançadas do estudo do genoma humano, a fim de detectar e compreender a formação de neoplasias e assim iniciar precedentes para tratamento do câncer. O câncer de mama está entre os primeiros a terem sua tradução genômica no tratamento clínico, revelando vários genes que em diferentes espécies de câncer de mama, obtiveram-se fenótipos que permitem diagnosticar e caracterizar estes tumores (BRANDÃO *et al.*, 2021).

No Brasil, a população possui acesso limitado à avaliação de risco de desenvolvimento do câncer por testes genéticos para indivíduos com suspeita de câncer hereditário, ademais avanços no desenvolvimento de biomarcadores em oncologia vêm desempenhando um papel fundamental na compreensão dos mecanismos moleculares e celulares que conduzem a compreensão sobre o crescimento e a progressão do tumoral. Assim sendo, o objetivo desta pesquisa foi avaliar na literatura, os principais marcadores de predisposição gênica do câncer de mama e realizar recomendações harmonizadas para prosperar diante da detecção precoce do câncer hereditário de mama.

Metodologia

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, que busca informações para melhor compreender as questões relacionadas a predisposição gênica do câncer de mama, além das informações referentes aos avanços e impasses para detecção precoce da neoplasia de mama maligna hereditária.

O levantamento bibliográfico foi executado por meio da seleção de estudos publicados entre os anos de 2011 a 2021. Descritores utilizados para a pesquisa foram: “breast câncer”, “hereditary predisposition”, “tumor markers”, “diagnosis”. Realizou-se a busca de artigos nos indexadores: LILACS, PubMed e Science direct. No entanto, artigos que não compreendiam os critérios estabelecidos da temática foram eliminados, como também teses, dissertações, monografias, manuais, resenhas, notas prévias, editoriais de jornais não científicos e cartas ao editor.

Ademais, uma busca manual foi realizada na lista de referência dos artigos de interesse para selecionar estudos adicionais relevantes, não identificados pela pesquisa eletrônica. Após análise cuidadosa dos artigos, eles foram analisados segundo os critérios: ano de publicação, resultados encontrados e conclusões do estudo.

Resultados e Discussão

O diagnóstico do câncer de mama causar impacto psicológico, funcional, social e isso geralmente interfere negativamente no rastreamento e na busca por um diagnóstico precoce. Por isso, a neoplasia mamária maligna trata-se de um problema persistente para a população feminina. A prevenção primária é considerada de suma importância na assistência à saúde da mulher, devido aos dados de prevalência, incidência, morbidade e mortalidade (PINHEIRO *et al.*, 2013).

Modificações que geram as neoplasias podem ocorrer em genes denominados proto-oncogenes, a princípio são inativos em células normais. Após sua ativação transformam-se em oncogenes responsáveis pela malignização das células. Tais células alteradas passam a se comportar de maneira atípica, multiplicando-se descontroladamente, e com isso, há a necessidade do surgimento de novos vasos sanguíneos para que haja nutrição dessas células. A característica fundamental das células cancerosas envolve sua capacidade de sustentar a proliferação crônica (HANAHAN D; WEINBERG RA, 2011).

Enquanto a predisposição genética a tumores é mediada pela herança da inativação de genes supressores de tumores, particularmente em famílias de alto risco.

Tais genes retardam a divisão celular e agem inibindo ou prevenindo a expressão do fenótipo maligno, reparam erros do DNA ou indicam quando as células devem morrer. Alterações herdadas do gene supressor do tumor foram encontradas em algumas síndromes cancerígenas hereditárias causando certos tipos de câncer, em determinadas famílias. Mas a maioria das mutações de genes supressores do tumor é adquirida, como as anormalidades do gene TP53 que

foram encontradas em mais de metade dos cânceres humanos (KASTENHUBER, 2017; WANG, LI-HUI et al, 2018)

O gene supressor de tumor TP53 (tumor protein53) é um gene localizado no cromossoma 17p13.1 que desempenha um papel importante na regulação do crescimento celular. A perda e/ou alteração da função desse gene pode estar relacionada tanto à iniciação quanto à progressão tumoral. Uma variedade de fatores, como o estresse e fatores de transcrição podem influenciar a interação direta entre p53 e o reparo ao DNA. Tais atividades ocorrem durante o desenvolvimento do câncer que resulta em mudanças biológicas, como o equilíbrio entre a apoptose e a sobrevivência celular (ONAKA, 2021).

Há muito se pensa que uma história familiar de câncer de mama indica a presença de eventos genéticos hereditários que predisõem a essa doença (DE SOUZA, 2020). O estudo de Orozco-Hernández e colaboradores (2018) apontou que vários genes que conferem uma predisposição aumentada para o câncer de mama, mas apenas, BRCA1 e BRCA2, que são genes supressores de tumor atualmente são candidatos para o teste genético clínico, visto que são os únicos que até agora mostram impacto na prática clínica associada a prevenção, detecção precoce, tratamento personalizado e diagnóstico de mulheres com câncer de mama.

O teste genético destinado a mutações em BRCA1, BRCA2 e outros genes de susceptibilidade ao câncer de mama tem sido utilizado como uma ferramenta para determinar a elegibilidade para estratégias aprimoradas de triagem e prevenção do câncer, como um marcador para terapia direcionada. Grandes rearranjos genômicos ocorrem em ambos os genes, mas são mais prevalentes em BRCA1 (14% das mutações) do que em BRCA2 (2,6% das mutações) devido ao grande número de repetições da sequência Alu na região genômica contendo o gene BRCA1 (COUCH, FERGUS J *et al.*, 2014; COELHO *et al.*, 2018).

Os progressos no desenvolvimento de biomarcadores em oncologia desempenham um papel primordial na compreensão dos mecanismos moleculares e celulares que direcionam a compreensão sobre o crescimento e a progressão do tumor. O diagnóstico molecular e a identificação de novos marcadores avançam rapidamente conforme estão sendo elucidados os mecanismos que ocasionam a transformação de uma célula normal em uma célula tumoral. Devido aos avanços moleculares nesta área foram desenvolvidos novos alvos terapêuticos bem como novas estratégias de tratamento. Tais quais, exames genéticos são capazes de identificar se uma pessoa tem alguma mutação em genes ligados à anomalia maligna da mama mesmo antes de o nódulo ser formado (KALIA, 2015; SANTOS, 2020).

A identificação de mulheres portadoras de mutações no BRCA1 e BRCA2 não é realizada constantemente, devido aos custos que implica. Entretanto, apresenta benefícios para as pacientes, tanto no manejo clínico quanto no aconselhamento aos familiares e na possibilidade de ofertar tratamentos iniciais alternativos. Apesar dos exames genéticos não possuírem preço acessível a toda a sociedade, são importantes no que diz respeito ao diagnóstico do câncer de mama, além disto, por serem acompanhados de aconselhamento genético é possível que haja até a prevenção do câncer nas famílias com predisposição para a anomalia.

Considerações Finais

A mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 podem ser hereditárias, estando associado ao diagnóstico precoce em um grande número de cânceres de mama em mulheres com histórico na família. Por conseguinte, para realizar o diagnóstico dessas mutações depende de técnicas moleculares, que estão cada vez mais sofisticadas. No entanto, essas técnicas têm baixa adesão popular devidos altos custos. Estudos nessa área são imprescindíveis, tendo em vista a elucidação das características das alterações genéticas do câncer de mama para que seja possível oferecer um manejo clínico adequado e tecnologias mais acessíveis.

Sendo o paciente precocemente diagnosticado, e, posteriormente, submetido ao tratamento, o prognóstico provavelmente será bom quando relacionado ao câncer de mama. Logo, a prevenção, somada a identificação precoce, é importante para a minimização e controle das taxas de morbidade e mortalidade por essa neoplasia.

Referências

BRANDÃO, Bianca Mello Bandeira et al. Influência da Farmacogenética no Tratamento do Câncer de Mama no Âmbito da Medicina de Precisão: Uma Revisão Sistemática. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 50060-50071, 2021.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

COELHO, Aline Silva et al. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. **RBAC**, v. 50, n. 1, p. 17-21, 2018.

Couch, Fergus J et al. “Duas décadas após o BRCA: estabelecendo paradigmas na prevenção e tratamento personalizado do câncer.” **Science (New York, NY)** vol. 343.6178(2014): 1466-70. doi: 10.1126 / science.1251827

DE SOUSA, Maisa Campêlo et al. Diagnóstico de câncer de mama por exames genéticos: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 1786-1797, 2020.

GODONE, Roberta Luciana do Nascimento. **Identificação de marcadores moleculares para diagnóstico, predição e prognóstico de câncer de mama.** 2018.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.

KALIA, M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism*, v.64, n.3, p.16-21, 2015.

KASTENHUBER, Edward R.; LOWE, Scott W. Putting p53 in context. *Cell*, v. 170, n. 6, p. 1062-1078, 2017.

ONAKA, Beatriz Miotto; MARTINI, Isabelle Thaiz. **Avaliação do padrão de recorrência tumoral relacionada ao diagnóstico molecular em mulheres com câncer de mama: revisão sistemática.** 2021.

OROZCO-HERNÁNDEZ, J. P.; MARÍN-MEDINA, D. S.; MARTÍNEZ-MUÑOZ, M.

A.; MARTÍNEZ, J. W. Genes de predisposición al cáncer de mama. *Salud Uninorte*, v. 34, n. 3, p. 766-783, 2018.

PEREGRINO, Antonio Augusto de Freitas et al . Análise de Custo-efetividade do rastreamento do câncer de mama com mamografia convencional, digital e ressonância. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 17, n. 1, p. 215-222, Jan. 2012.

Pinheiro AB, Lauter DS, Medeiros GC, Cardozo IR, Menezes LM, Barreto RM, et al. Câncer de Mama em Mulheres Jovens: Análise de 12.689 casos. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(3):351-9.

ROCHA, Heloisa Z. et al. Análise comparativa do perfil histopatológico e epidemiológicos dos carcinomas ductal e lobular da mama diagnosticados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre 2008 e 2013. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 55, n. 1, p. 69-86, 2019.

SANTOS, Beatriz Rosário. **Farmacogenômica do cancro de mama.** Universidade do Algarve, Faro, 2016. Disponível em: . Acesso em: 16. de ago. de 2020.

WANG, Li-Hui et al. Loss of tumor suppressor gene function in human cancer: an overview. *Cellular Physiology and Biochemistry*, v. 51, n. 6, p. 2647-2693, 2018.

CAPÍTULO 7

FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AO AUTISMO SINDRÔMICO **GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH SYNDROMIC AUTISM**

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Silvânia Narielly Araújo Lima

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/4848390450941924>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB
<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) constitui um conjunto de distúrbios do desenvolvimento neurológico que acarretam prejuízos na comunicação, linguagem e interação social, com presença de comportamentos repetitivos e estereotipados. Manifestando-se na infância e prevalecendo ao longo da vida, o TEA apresenta diferentes graus de severidade, não possuindo etiologia bem definida, sendo, na maioria das vezes, de causa desconhecida (FRARE *et al.*, 2020).

Embora a maioria dos casos sejam idiopáticos, sem causa definida, é possível identificar uma etiologia genética em cerca de 25% dos indivíduos com TEA. Nesse sentido, quando o autismo

é de causa desconhecida, ele é denominado não síndrômico ou essencial, apresentando menor chance de associação a condições genéticas. Em contrapartida, quando relacionado a fatores genéticos, o autismo é considerado síndrômico, com maior ocorrência de malformações ou características dismórficas. Assim, as condições genéticas comumente relacionadas ao TEA síndrômico incluem Síndromes Monogênicas, Variações do Número de Cópias (CNV) e Cromossomopatias (KOWALNIK; NOWAKOWSKA, 2019).

Diante da complexidade do TEA e as lacunas ainda existentes, principalmente no que se refere a sua etiologia, o presente estudo irá contribuir para elucidação dos mecanismos genéticos associados a essa condição, divulgando informações atualizadas sobre a temática. Logo, essa breve revisão tem como objetivo mapear evidências científicas acerca dos fatores genéticos associados ao desenvolvimento do TEA síndrômico.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que buscou reunir achados de estudos anteriores, realizando a síntese dos resultados e apresentando conclusões atualizadas acerca da temática. A busca dos estudos ocorreu no segundo semestre de 2021, sendo utilizadas as bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline via Pubmed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico.

Para operacionalização da busca, foram utilizados termos consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MESH), resultando na seguinte estratégia de busca: “Transtorno do Espectro Autista” AND “Genética”, em inglês “Autism Spectrum Disorder” AND “Genetics”. Para seleção dos estudos, foram incluídos artigos que atendessem à questão de pesquisa, com texto completo, publicados nos últimos 15 anos e redigidos nos idiomas português, inglês ou espanhol. Foram excluídos estudos como trabalhos de conclusão de curso, teses, relatos de caso e de experiência, editoriais, opinião de especialistas e artigos duplicados.

A seleção dos estudos ocorreu, inicialmente, a partir da leitura de títulos e resumos, de acordo com os critérios de elegibilidade. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra, verificando se atendiam verdadeiramente à questão de pesquisa, resultando na amostra de 06 artigos.

Resultados e Discussão

Na investigação etiológica de condições genéticas que podem estar associadas ao autismo síndrômico, aparecem as síndromes monogênicas, sendo a Síndrome do X Frágil (SXF) a mais comum. Essa condição é resultante da mutação completa do gene FMR1, localizado no cromossomo X, levando à metilação do gene e impedindo a expressão da Proteína do Retardo Mental do X Frágil

(FMRP), essencial para as funções cerebrais normais. Nesse sentido, é recorrente a presença de ambas as condições em um indivíduo, no entanto, essa relação não torna o TEA uma característica própria da SXF, visto que ambos podem ocorrer isoladamente (IVANOV *et al.*, 2015).

O Complexo de Esclerose Tuberosa (TSC), também decorrente de distúrbios em um único gene, sendo os genes supressores de tumor TSC1 ou TSC2, tem sido relacionada ao TEA, uma vez que características do autismo estão presentes em 25-50% dos indivíduos com TSC, embora apenas 1-4% das pessoas diagnosticadas com TEA apresentem TSC. A Síndrome de Rett, relacionada a mutação no gene MECP2, também é citada como uma síndrome onde o autismo foi descrito como uma das possíveis manifestações (CAGLAYAN, 2010).

Ainda no que se refere a etiologia genética do autismo, algumas CNVs estão implicadas nos distúrbios do TEA, correspondendo a 10-20% dos casos de autismo síndrômico. Tais variações caracterizam-se por alterações estruturais do genoma, ocorrendo perda ou ganho de segmentos cromossômicos, podendo implicar em manifestações clínicas relevantes a depender da região envolvida. Além disso, podem ser herdadas ou ocorrer por mutações *de novo*, envolvendo um ou mais genes (IVANOV *et al.*, 2015).

Algumas das CNVs comumente descritas são deleção ou duplicação 16p11.2, identificadas em cerca de 1% dos indivíduos com TEA, deleção/duplicação 22q11-13, deleção/duplicação 1q21.1 e outras. No entanto, algumas dessas variações também podem estar relacionadas a outros distúrbios neurocognitivos, como, por exemplo, esquizofrenia, transtorno bipolar e Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), configurando a ampla variedade fenotípica das CNVs (KOWALNIK; NOWAKOWSKA, 2019; SMITH; SCHERER, 2018).

Nesse contexto, a penetrância incompleta dessas alterações, bem como a heterogeneidade das manifestações clínicas, configuram dificuldades na interpretação do significado das CNVs, sendo complexo determinar se a variação está realmente relacionada ao autismo em um determinado paciente ou representa um achado eventual, visto que a expressão do fenótipo varia a depender do indivíduo (COUTINHO; BOSSO, 2015).

As cromossomopatias constituem outra causa genética conhecida do TEA, sendo possível identificar anormalidades cromossômicas em indivíduos autistas a partir da análise do cariótipo ou pela técnica FISH (Hibridação por Fluorescência *in situ*). A alteração mais recorrente envolve o cromossomo 15, especificamente a região 15q11-q13, que está envolvida em 1-4% dos casos do TEA síndrômico, podendo estar relacionada a Síndrome de Prader Willi ou a Síndrome de Angelman (IVANOV *et al.*, 2015).

A Síndrome de Prader Willi é resultante da deleção da região 15q11-q13 no cromossomo paterno, enquanto a Síndrome de Angelman decorre da deleção da mesma região, mas no cromossomo materno. Tais condições são clinicamente diferentes, no entanto, há casos em que os portadores de ambas as síndromes podem manifestar sintomatologia autista (CAGLAYAN, 2010).

Dessa forma, o TEA é associado a diversos fatores genéticos, embora não exista uma condição facilmente identificável como causa do distúrbio, tendo em vista a complexidade dos mecanismos genéticos e a divergência dos fenótipos (COUTINHO; BOSSO, 2015). Assim, a determinação da etiologia do autismo sindrômico, bem como o não sindrômico, ainda envolve muitos desafios. Estudos continuados e utilizando ferramentas poderosas da biologia molecular e genética estão em constante desenvolvimento para a maior elucidação das relações entre a genética, bioquímica e o desenvolvimento do autismo, procurando cada dia mais desvendar seus mistérios e assim chegar mais perto do entendimento tão complexo desta patologia que acomete milhares de indivíduos em todo o mundo.

Considerações Finais

Apesar da grande heterogeneidade entre os fatores clínicos no que se refere ao TEA sindrômico, ainda que na presença de uma condição genética bem caracterizada, o conhecimento descrito até agora tem mostrado caminhos para o alcance de informações mais concretas, sendo evidente a contribuição genética na etiologia desse transtorno. Entretanto, é imprescindível o desenvolvimento de novos estudos que possibilitem uma melhor compreensão dos fatores envolvidos na etiologia do TEA, bem como para entendimento dos diferentes fenótipos entre os pacientes afetados, de modo a estabelecer estratégias para intervenções futuras utilizando tecnologia de ponta e medicina personalizada.

Referências

CAGLAYAN, A. O. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 52, n. 2, p. 130–138, 2010. DOI 10.1111/j.1469-8749.2009.03523.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20059518/>. Acesso em: 30 ago. 2021.

COUTINHO, J. V. S. C.; BOSSO, R. M. V. Autismo e genética: uma revisão da literatura. **Revista Científica do ITPAC**, v. 8, n. 1, 2015. Disponível em: <https://sumarios.org/artigo/autismo-e-gen%C3%A9tica-uma-revis%C3%A3o-de-literatura>. Acesso em: 21 ago. 2021.

FRARE, A. B. *et al.* Aspectos genéticos relacionados ao Transtorno do Espectro autista (TEA). **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 38007-38022, 2020. DOI 10.34117/bjdv6n6-372. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/11743>. Acesso em: 20 ago. 2021.

IVANOV, H. Y. *et al.* Autism spectrum disorder - a complex genetic disorder. **Folia Medica**, v. 57, n. 1, p. 19-28, 2015. DOI 10.1515/folmed-2015-0015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26431091/>. Acesso em: 21 ago. 2021.

KOWALNIK, B. W.; NOWAKOWSKA, B. A. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field. **Journal of Applied Genetics**, v. 60, n. 1, p. 37-47, 2019. DOI <https://doi.org/10.1007/s13353-018-00480-w>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627967/>. Acesso em: 20 ago. 2021.

SMITH, M. W.; SCHERER, S. W. Progress in the genetics of autism spectrum disorder. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 60, n. 5, p. 445-451, 2018. DOI 10.1111/dmcn.13717. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29574884/>. Acesso em: 21 ago. 2021.

CAPÍTULO 8

INFLUÊNCIA GENÉTICA NO RASTREIO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR HEREDITÁRIA

GENETIC INFLUENCE ON THE SCREENING OF HEREDITARY PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Silvânia Narielly Araújo Lima

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4848390450941924>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Introdução

A Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária (HAPH) é uma patologia que afeta os diversos vasos arteriais presentes a nível pulmonar sobrecarregando-os aumentando sua resistência de forma significativa resultando em uma pressão excessiva na circulação pulmonar que gera insuficiência ventricular direita e possível morte. A HAPH passou por um longo tempo de desconhecimento de causas e fatores associados, porém, desde os anos 2000, fortes estudos têm se intensificado no

rastreio a predisposição da doença, com o objetivo de intervir o mais rápido possível no diagnóstico e prognóstico para o paciente (HERNANDEZ-GONZALEZ, 2020).

A partir das pesquisas envolvendo as mutações no gene Bone Morphogenic Protein Receptor Type 2 (BMP2) foram identificadas em famílias com HAP hereditária evidencia a herança da patologia e facilitando o diagnóstico precoce. Com isso, os testes genéticos e o aconselhamento começaram a ganhar ainda mais importância na identificação e prevenção da doença, sendo estes inclusos na investigação diagnóstica da European Respiratory Society (ERS) (ANDRUSKA; SPIEKERKOETTER, 2018).

Os problemas envolvendo a HAP variam de grau e acometimento desde problemas vasculares locais até reflexos mais distantes e tardios, como a sobrecarga ventricular direita com risco para hipertrofia ventricular direita, até mesmo ruptura de arteriolas pulmonares grande hemorragia interna resultando em dispneia e apneia com morte súbita. A Doença Venoclusiva Pulmonar (DVPI) é o subtipo mais letal de HAPH, trata-se de uma lesão endotelial de alto impacto na circulação sanguínea chegando a causar obstrução intravascular (HERNANDEZ-GONZALEZ, 2020).

Assim, o trabalho torna-se necessário para suprir as dúvidas quanto a patologia da Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária sendo desconhecida e escassa de informações a respeito do seu diagnóstico e principalmente do rastreio genético. Além disso, a temática entra nas estratégias de saúde pública, tendo em vista o reflexo da ascensão de casos nos últimos anos e nos meios diferenciais de diagnóstico utilizando a genética como principal meio de identificação. Portanto, o estudo tem como objetivo se aprofundar nos aspectos genéticos da HAP e no seu rastreio precoce.

Metodologia

Trata-se de um estudo narrativo exploratório com potencial aplicabilidade biotecnológica, bem como de revisão bibliográfica como ferramenta para compreender os aspectos genéticos envolvendo a Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária e seu meio de rastreamento. Os artigos foram identificados por busca bibliográfica realizada no período setembro de 2021 nas seguintes bases de dados: Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed).

Os critérios para inclusão dos estudos primários selecionados foram: artigos que apresentaram estruturas textuais completas disponibilizados na íntegra e gratuitamente, nos idiomas inglês e português, tendo base estudos publicados nos últimos 5 anos, e que apresentem dados

qualitativos condizentes com os objetivos propostos. Foram excluídos da pesquisa artigos de opinião, cartas ao editor e comunicações breves, bem como os trabalhos que não eram condizentes com os objetivos propostos atendiam os critérios de buscas. Na realização das buscas foram utilizadas as seguintes combinações de descritores: “Genética”, “Familial Primary Pulmonary Hypertension” e “Diagnosis”, sendo separados pelo operador “AND”, garantindo a inclusão de todos os artigos que fossem referentes ao tema proposto.

Inicialmente a etapa de busca nas plataformas gerou um resultado de 1.877 artigos encontrados. Em seguida foi procedida a filtragem de acordo com critérios pré-estabelecidos na qual resultou em 700 trabalhos. Após isso, foram lidos os títulos e resumos dos artigos encontrados selecionando os que atendiam os padrões envolvendo a temática principal a ser abordada e que contribuíram para o entendimento de questões voltadas a HAP e fatores associados, o que totalizou 8 artigos para a realização da pesquisa.

Resultados e discussões

Foi identificado que a HAP possui mutações consideráveis no gene *BMPR2* (receptor de proteína morfogenética óssea tipo 2) mais de 70% dos pacientes diagnosticados possuem essa alteração de maneira herdada, o que evidencia que a patogênese da doença venha claramente do *BMPR2* (HEWES, 2020).

Contudo, mutações de *BMPR2* e expressão diminuída de *BMPR2* tenham sido vistas em muitos usuários com HAP idiopática (IPAH), surpreendentemente, apenas uma proporção relativamente pequena (20%) de *BMPR2* os portadores de mutação desenvolvem um fenótipo clínico de HAP, sugerindo fatores ambientais ou genéticos adicionais ou "segundos planos" envolvidos no decorrer do desenvolvimento da patologia, seja reduzindo os sinais de *BMPR2* abaixo de um limiar crítico específico para a surgimento ou visando vias independentes de *BMPR2* relevantes para a patogênese de HAPH (PROSSEDA, 2019).

Os meios de rastreamento do gene *BMPR2* foram essenciais para os achados de variantes raras relacionadas a HAP como por exemplo: *BMPR2*, *EIF2AK4*, *ENG*, *ACVRL1*, *TBX4*, *SMAD9* e *KCNK3* (ANDRUSKA, 2018). Dessa forma, os detalhes das variantes não codificantes que passaram na estratégia de filtragem são fornecidos nos dados suplementares da doença, que podem servir de base para o teste genético e orientação do usuário para fornecer uma melhor qualidade de vida e controle da forma não letal da HAPH (GRAF, 2018).

Em relação a história familiar de HAPH em 6–10% dos usuários não associada a outros distúrbios subjacentes sejam eles adquiridos. Em 2000, a análise genética de tais famílias identificou

mutações significativas da linha germinativa heterozigótica em *BMPR2*, o gene que codifica o receptor de proteína morfogenética óssea tipo 2, um membro da superfamília do fator de crescimento transformador- β (TGF- β). Posteriormente, as mutações também foram identificadas no IPAH (Idiopática) gerando ainda mais confirmação da influência das mutações do gene patogênico. Agora está bem estabelecido que cerca de 70–80% das famílias com HAPH e 10–20% dos casos de IPAH são causados por mutações no *BMPR2* (MORREL, 2019).

As formas de identificação da HPAH de diferem em suas ferramentas específicas de rastreio. A disfunção endotelial atribuível à biodisponibilidade reduzida de óxido nítrico (NO), por exemplo, desempenha um papel importante na patogênese da HPAH. Alterações na sinalização do NO influenciam a vasorreatividade pulmonar deixando ainda mais fácil o diagnóstico e prognóstico da doença. Como biomarcador, os atores na regulação da síntese e degradação de NO podem ser muito valiosos clinicamente. A dimetilarginina assimétrica (ADMA) é o inibidor da síntese de NO endógeno sendo um dos marcadores utilizados nas testagens de identificação (SIQUES, 2019).

Diante do exposto, fica evidente que as alterações do gene *BMPR2* sugere a principal ligação de herança da patologia, desde sua forma simples até a sua forma letal caracterizada pela Doença Venoclusiva Pulmonar (DVPI). Além disso, as formas de rastreio são específicas e muito importantes para o prognóstico efetivo e melhor qualidade de vida do usuário.

Considerações finais

Foi possível observar que o gene *BMPR2* é sensível a variações genéticas que implicam diretamente na herança e variabilidade de complexidade da Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária. Além disso, o estudo mostrou que as formas mutáveis do gene sugerem alterações intravasculares que ocasionam as modificações da circulação local e sistêmica com reflexos nas câmaras cardíacas chegando a gerar hipertrofias e insuficiências cardíacas graves. A herança genética da HAPH é identificada a partir de marcadores em testes genéticos que auxiliam no rastreio e orientação ao usuário. A partir de alterações notáveis também no óxido nítrico endógeno é possível combinar os achados das mutações e dos biomarcadores para a descoberta precoce da doença.

Referências

HERNANDEZ-GONZALEZ, Ignacio; TENORIO, Jair; PALOMINO-DOZA, Julian; MEÑACA, Amaya Martinez; RUIZ, Rafael Morales; LAGO-DOCAMPO, Mauro; GOMEZ, María Valverde; ROMAN, Javier Gomez; VALLS, Ana Belén Enguita; PEREZ-OLIVARES, Carmen. Clinical heterogeneity of Pulmonary Arterial Hypertension associated with variants in *TBX4*. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 216-232, 29 abr. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0232216>.

ANDRUSKA, Adam; SPIEKERKOETTER, Edda. Consequences of BMP2 Deficiency in the Pulmonary Vasculature and Beyond: contributions to pulmonary arterial hypertension. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 19, n. 9, p. 24-99, 24 ago. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19092499>.

HEWES, Jenny L.; LEE, Ji Young; FAGAN, Karen A.; BAUER, Natalie N.. The changing face of pulmonary hypertension diagnosis: a historical perspective on the influence of diagnostics and biomarkers. **Pulmonary Circulation**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 06-09, jan. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2045894019892801>.

PROSEDA, Svenja Dannewitz; TIAN, Xuefei; KURAMOTO, Kazuya; BOEHM, Mario; SUDHEENDRA, Deepti; MIYAGAWA, Kazuya; ZHANG, Fan; SOLOW-CORDERO, David; SALDIVAR, Joshua C.; AUSTIN, Eric D.. FHIT, a Novel Modifier Gene in Pulmonary Arterial Hypertension. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 199, n. 1, p. 83-98, jan. 2019. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201712-2553oc>.

GRÄF, Stefan; HAIMEL, Matthias; BLEDA, Marta; HADINAPOLA, Charaka; SOUTHGATE, Laura; LI, Wei; HODGSON, Joshua; LIU, Bin; SALMON, Richard M.; SOUTHWOOD, Mark. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. **Nature Communications**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 24-26, 12 abr. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-03672-4>.

MORRELL, Nicholas W.; ALDRED, Micheala A.; CHUNG, Wendy K.; ELLIOTT, C. Gregory; NICHOLS, William C.; SOUBRIER, Florent; TREMBATH, Richard C.; LOYD, James E.. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 53, n. 1, p. 18-29, jan. 2019. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01899-2018>.

SIQUES, Patricia; BRITO, Julio; SCHWEDHELM, Edzard; PENA, Eduardo; LEÓN-VELARDE, Fabiola; LACRUZ, Juan José de; BÖGER, Rainer H.; HANNEMANN, Juliane. Asymmetric Dimethylarginine at Sea Level Is a Predictive Marker of Hypoxic Pulmonary Arterial Hypertension at High Altitude. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 10, p. 63-72, 27 maio 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2019.00651>.

ANDRUSKA, Adam; SPIEKERKOETTER, Edda. Consequences of BMP2 Deficiency in the Pulmonary Vasculature and Beyond: contributions to pulmonary arterial hypertension. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 19, n. 9, p. 24-27, 24 ago. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19092499>.

CAPÍTULO 9

INFLUÊNCIAS DO GENE CFTR NO DESENVOLVIMENTO DA FIBROSE CÍSTICA.

INFLUENCES OF THE CFTR GENE IN THE DEVELOPMENT OF CYSTIC FIBROSIS.

Francisco Gabriel Pereira

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/9041515233232260>

Anny Carolini Dantas da Fonseca

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/0377449229061512>

Jessica Gabrielly Feliciano da Costa

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/9903907919176585>

Joanna Karla Freitas Aquino

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3558616373001488>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença que tem um desenvolvimento lento e uma duração longa (doença crônica). Resumidamente, essa doença é causada pela produção de uma proteína específica originada de um gene defeituoso. Essa proteína faz com que o muco produzido seja mais espesso, afetando, principalmente, o sistema digestivo, o pâncreas e os pulmões. Dessa forma, esse muco espesso pode levar ao acúmulo de bactérias e germes nas vias respiratórias e ao bloqueio do sistema digestivo e do pâncreas, causando diversas patologias.

Atualmente, cerca de 2000 mutações diferentes são conhecidas, apenas para o gene CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), e essas mutações foram divididas em seis grupos de acordo com a sua gravidade (ausência ou presença de proteína CFTR ativa em membrana apical). A importância desse estudo reside no fato de entender como se dá a análise e o prognóstico

eficaz da FC. Para isso, torna-se necessário o conhecimento de técnicas genéticas e sua aplicação para o necessário desses genes e suas funções. Para esse entendimento foi realizada uma pesquisa qualitativa do gene CFTR, por meio de plataformas públicas digitais de artigos científicos. Com isso, foi possível observar como é realizado o diagnóstico (no gene CFTR) e o que pode interferir nesse processo. Este trabalho objetiva definir a fibrose cística e revisar mutações (como p.Phe508del) originadas possivelmente devido a miscigenação, que vai levar à identificação precisa do gene CFTR quando há a presença dessa doença.

Metodologia

Trata-se de uma revisão da literatura que abordava a temática, tendo em vista apresentar as implicações do gene CFTR relacionados com o desenvolvimento da fibrose cística, bem como compreender como a modificação desse gene altera o organismo do portador.

A pesquisa foi realizada entre os meses de março e abril de 2020, onde para sua elaboração foram executadas buscas de artigos em bases de dados como: Ministério da Saúde, Instituto Unidos Pela Vida, Scientific Library Online (SciELO), Google Acadêmico, Pubmed e dissertações. A busca utilizou-se dos seguintes descritores: “cystic fibrosis” and “CFTR gene” isoladamente ou em conjunto. Os artigos foram selecionados sem restrição de data ou língua, sendo traduzidos quando necessário.

Considerando a temática central, foram considerados os artigos e dissertações que atendessem ao tema, publicados nos últimos 12 anos. Dessa forma, foram selecionados 14 trabalhos, sendo utilizados após avaliação crítica, 9 de maneira direta e 5 para embasamento teórico, priorizando dados atuais. Esta organização possibilitou uma seleção mais afinada dos materiais que consistem no trabalho, por meio de uma leitura minuciosa para a coleta e separação de dados, a fim de agrupar os conhecimentos e construir um estudo com informações relevantes para a área da saúde, contribuindo para o entendimento de questões voltadas as implicações do gene CFTR relacionados com o desenvolvimento da fibrose cística.

Resultados e discussões

O diagnóstico da fibrose cística a partir da alteração do gene CFTR

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, congênita, autossômica e recessiva grave, conhecida também como mucoviscidose, que afeta vários órgãos e sistemas do organismo. Ocorre devido a mutação de uma proteína conhecida como: Proteína Reguladora da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística ou Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (MARIANO, 2017).

De acordo com o departamento de genética médica e pediatria da UNICAMP, o gene CFTR foi descoberto em 1989 e, desde então, a genética passou a fazer estudos grandiosos sobre a fibrose cística. Foi possível, a partir daí, entender as causas da doença e realizar estudos que mostram a variabilidade na intensidade em que pacientes acometidos com a patologia possam chegar a um estado grave. Nos dias atuais, são conhecidas aproximadamente 2000 mutações diferentes, que podem ocorrer ao longo de todo gene.

As mutações CFTR podem ser integradas em seis classes distintas de acordo com seu efeito de produção da proteína, estabilidade ou função: I) provoca um defeito na transcrição da proteína através de uma alteração na produção de RNA mensageiro. II) ocorre quando a proteína é sintetizada, porém, sem nenhuma glicosilação, permanecendo retida no retículo endoplasmático onde é degradada antes de alcançar a membrana. III) decorre quando a proteína corretamente localizada na membrana celular apresenta algum defeito e conseqüentemente não responde a estímulos agonistas do AMPc, que são essenciais para a abertura do canal de cloreto. IV) caracterizada por diminuição ou defeito na condutância de íons cloreto, contribuindo para que estes íons não possam se mover através do canal de forma correta. V) associada ao "splicing" do RNAm para a CFTR através de um defeito na enzima responsável por mediar este processo, levando a uma redução incompleta do número de canais de cloreto funcionais. VI) conseqüente de alterações de estabilidade da CFTR na superfície da membrana celular (PESSOA *et al.*, 2015).

Então, se algum dos genes CFTR herdados dos pais possuírem alguma mutação que provoque Fibrose Cística, o organismo deste indivíduo produzirá canais de proteína defeituosos, e, de acordo com a forma de cada mutação, as conseqüências seriam: Proteínas CFTR em menor quantidade na superfície celular, que não funcionam de forma correta ou ambas.

Segundo McCarthy VA, e Harris A,

O gene CFTR apresenta um padrão de expressão altamente regulado temporal e espacialmente. Análises dos níveis de mRNA por hibridização *in situ* demonstraram que o CFTR é altamente expresso no epitélio do ducto pancreático e no epitélio intestinal. Além disso, os padrões de expressão de CFTR no feto são mantidos após o nascimento, exceto no sistema respiratório, em que altos níveis de expressão são encontrados nos pulmões de fetos em contraposição à relativa baixa expressão detectada em pulmões de adultos (MCCARTHY VA; HARRIS A, 2005, p.1-8).

No Brasil, a frequência da mutação que provoca esta patogenia não possui números expressivos, possivelmente devido a miscigenação, então, conseqüentemente, o locus CFTR apresenta maior heterogeneidade alélica (SARAIVA-PEREIRA *et al.*, 2011). Portanto, essa pode ser uma das conseqüências desta grande heterogeneidade, sendo que a frequência das mutações é variável de estado para estado. A mutação p.Phe508del está presente nos estados do Paraná, Santa

Catarina, Rio Grande do Sul, São Paulo e Minas Gerais, com frequências entre 45,5 e 50% e, no Rio de Janeiro e Pará, frequências de 28,4 e 22,7% respectivamente. As manifestações clínicas associadas a alterações no gene CFTR incluem: Insuficiência pancreática, níveis elevados de cloreto no suor, doença pulmonar progressiva com infecções bacterianas crônicas de vias aéreas inferiores e infertilidade masculina devido à azoospermia obstrutiva (FAUCZ *et al.*, 2010).

O diagnóstico da doença é realizado através de métodos como o teste do suor, o teste do pezinho, a anamnese completa e o estudo genético do indivíduo. Estes métodos são necessários para evitar equívocos durante as fases iniciais da doença, ao se analisar diversas características fisiológicas do paciente (FEITOSA *et al.*, 2018). E, se mesmo após todos estes procedimentos as alterações não forem identificadas, o diagnóstico não poderá ser concluído (DRUMM *et al.*, 2012).

A FC afeta vários órgãos e, apesar de tratamentos sintomáticos e terapias moduladoras de CFTR que melhoram a qualidade de vida, ela permanece incurável, sendo a doença pulmonar a principal causa de mortalidade (CARLON *et al.*, 2017). Destaca-se a importância do tratamento do paciente, portanto não se pode afirmar qual é o melhor tratamento, embora a maioria dos indivíduos tenham preferência por tratamentos que possam ser realizados sem dependência.

A correção da disfunção de CFTR no nível genético, pela adição de um gene CFTR funcional nas células afetadas das vias aéreas, tem o potencial de ser um tratamento eficaz para a doença pulmonar FC. Nota-se que o gene CFTR tem grande importância para o transporte de íons através da membrana celular, e o indivíduo será acometido de fibrose cística caso os dois genes de CFTR tenham uma mutação que cause a fibrose cística. Como a FC é monogênica, a adição de uma cópia correta do gene CFTR nas células deve ser suficiente para interromper a doença ou evitá-la se iniciada no início da vida (VILLATE-BEITIA *et al.*, 2017).

Nos dias atuais, após inúmeras pesquisas acerca da doença, o prognóstico segue melhorando de forma ininterrupta. Na década de 1930, quando a patologia foi descrita pela primeira vez, 80% das crianças portadoras do gene causador da FC, morriam na primeira semana de vida. Em 1980 a sobrevivência aumentou para 20 anos, alcançando 28 no final dos anos 90. E em 2001 a expectativa de vida dos portadores chegava a 32 anos (SANTANA *et al.*, 2003), o que é considerado por especialistas um bom número, quando comparado a sobrevivência dos pacientes nos anos iniciais da doença.

Considerações finais

Foi possível evidenciar e concluir que a fibrose cística, também conhecida como mucoviscidose, é uma doença com componente genético já conhecido, que atinge vários órgãos e sistemas do organismo e é possível ter sua identificação nos primeiros meses de vida. Dentre vários fatores característicos desta doença, 3 fatores se destacam, são eles: doença pulmonar obstrutiva crônica, níveis elevados de eletrólitos no suor e insuficiência pancreática. A análise do gene CFTR é que determinará se o indivíduo possui fibrose cística.

Referências

SZ, Beatricci. Adesão ao tratamento antes e após plano educacional em crianças e adolescentes com fibrose cística. **[dissertação]** Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina; 2017

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde, Fibrose cística. Brasília: Ministério da saúde, 2018. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/fibrose-cistica/>

Carlson MS, Vidović D, Birket S. Roadmap for an early gene therapy for cystic fibrosis airway disease. **Prenat Diagn.** 2017 Dec;37(12):1181-1190. doi: 10.1002/pd.5164. Epub 2017 Nov 21. Erratum in: **Prenat Diagn.** 2018 Nov;38(12):979. PMID: 28981983.

CORREIA, Cyntia Arivabeni de Araujo et al. **Prevalencia de seis mutações no gene CFTR em portadores de fibrose cística da região de Campinas.** 2005.

Dalcin PTR, Silva FAA. **Cystic fibrosis in adults: diagnostic and therapeutic aspects.** *J Bras Pneumol* 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE ATENÇÃO À FIBROSE CÍSTICA- Instituto Unidos pela Vida. Genes modificadores na Fibrose Cística. Entendendo a fibrose cística, 19 de julho de 2013. Disponível em: <https://unidospelavida.org.br/genes-modificadores-na-fibrose-cistica/>

Mariano T, Conde CR. Assistência do enfermeiro à criança com fibrose cística. **Revista Uningá** 2017; 52(1):144-150

Matos, BA; Martins, RC. Fibrose cística: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research** - BJSCR 2019; Vol.29,n.2,pp.114-119.

NG, Ronny Tah Yen. **Fibrose cística: Avaliação diagnóstica através da Diferença de Potencial Nasal e sua correlação com duas mutações genéticas.** Orientador: Eulalia Sakano. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas)- Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas, Campinas, 2013.

PESSOA, INGRID LACERDA et al. **Fibrose cística: aspectos genéticos, clínicos e diagnósticos.** *Braz J Surg Clin Res*, v. 11, n. 4, p. 30-6, 2015.

RIBEIRO, M. N. A. ; COELHO, J. L. G. ; ALMEIDA, N. dos S. ; BERNARDO, R. V. ; MARTINS, C. F. N. ; FERREIRA, E. L. ; DUARTE, Y. G. ; SANTOS, M. E. C. dos ; PEREIRA,

C. J. C. ; BATISTA, I. O. do V. ; CÂNDIDO, L. N. ; SANTANA, W. J. de ; LUZ, D. C. R. P. .
Cystic fibrosis: history and main means for diagnosis .

Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 3. Disponível em:
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/13075> . Acesso em: 22 jun. 2021.

SARAIVA-PEREIRA, Maria Luiza; FITARELLI-KIEHL, Mariana; SANSEVERINO, Maria
Teresa Vieira. A genética na fibrose cística. **Clinical & Biomedical Research**, v. 31, n. 2, 2011.

Villate-Beitia I, Zarate J, Puras G, Pedraz JL. Gene delivery to the lungs: pulmonary gene therapy
for cystic fibrosis. **Drug Dev Ind Pharm**. 2017 Jul;43(7):1071-1081. doi:
10.1080/03639045.2017.1298122. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28270008.

CAPÍTULO 10

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS INFLUENCIADAS PELO CYP450 E SUA ATUAÇÃO NO ENVELHECIMENTO: REVISÃO DE LITERATURA

PHARMACOKINETIC INTERACTIONS INFLUENCED BY CYP450 AND ITS ACTION ON AGING: LITERATURE REVIEW

Darja Nóbrega Silva Vilar

Universidade Federal de Campina Grande, Departamento de Farmácia, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/2930019167330574>

Wesley Moraes de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1703534649703086>

Matheus Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/7930313657405717>

Viviane Gomes da Silva

Universidade federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité - PB

<http://lattes.cnpq.br/3355976148583553>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Introdução

O progressivo aumento da população idosa, mais que implicações a nível demográfico, acarreta novos desafios para a medicina e a farmácia. Os idosos manifestam características distintas dos adultos (TEIXEIRA, 2015), por isto é tão importante pesquisas relacionando fármacos e idosos.

Envelhecimento é uma modificação natural da fisiologia que ocorre durante a vida, definido como processo natural onde mudanças morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas realizam a adaptação do organismo (ANGELO; VALE, 2019). Os idosos possuem três atributos que os diferenciam de outras idades: polifarmácia, polipatologia e alterações fisiológicas ligadas ao envelhecimento que transformam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos

(OSCANOA, 2004). Essas três características estão interligadas, uma vez que as mudanças fisiológicas acometem diversas patologias e é necessário o uso de diversos medicamentos.

A alta taxa de polifarmácia na velhice submete o idoso a uma terapêutica farmacológica mais delicada, exigindo mais cuidado no manuseio e administração de horários dos medicamentos (DA SILVA; MACEDO, 2013). O fenômeno que acontece quando a ação ou a farmacocinética de um fármaco são modificadas pela administração de um segundo fármaco é denominado interação medicamentosa (BALLEN *et al.*, 2017). Quanto maior o número de medicamentos, classes terapêuticas e idade, maior é o risco de interação (VELOSO *et al.*, 2019). Podendo ser satisfatórias quando melhoram o efeito terapêutico.

A maior parte das interações farmacocinéticas acontece em razão da ação de um fármaco no sistema enzimático do citocromo P450 (CYP450), os medicamentos podem assumir o papel de inibidores, indutores ou substratos da atividade metabólica. Essas enzimas variam geneticamente podendo alterar a resposta do paciente ao uso de certos medicamentos (CABRERA *et al.*, 2009).

O funcionamento metabólico do sistema CYP450 é relacionado a idade e abarca quase 60 genes que codificam enzimas, as principais são: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e CYP3A5. Estas têm a função de biotransformação de 90% das drogas (TORRES, 2016) e estão localizadas especialmente no fígado, mas são encontradas no intestino delgado, pulmões, rins e até no coração (FATUNDE; BROWN, 2020)

Esta revisão integrativa tem como objetivo analisar e identificar a relação do CYP450 nas atividades metabólicas representando uma grande variabilidade na farmacocinética e resposta de medicamentos na farmacologia geriátrica, tendo em vista que os idosos correspondem a um grupo com maior disponibilidade às interações medicamentosas.

Metodologia

No processo de revisão da literatura foram encontrados 6780 artigos, mas existem poucos estudos enfatizando a correlação entre idosos e sua farmacoterapia com o CYP450 apenas 15 foram utilizados como referência. Os artigos foram encontrados utilizando os descritores: “elderly”, “Cytochrome p450”, “polypharmacy” e “metabolismo de fármacos”, publicados na língua inglesa, portuguesa e espanhol. Disponíveis em bases de dados como PUBMED.gov, SciELO, PMC, Google Acadêmico e MEDLINE.

Resultados e Discussão

A análise do metabolismo dos organismos vivos é um desafio científico dos mais complicados e desafiadores, atualmente enredada e estudada numa ampla área chamada de metabolômica, onde tenta-se analisar o máximo possível de metabólitos utilizados e produzidos por determinadas células. Essa tarefa é árdua complexa e repleta de interações intrincadas que não são facilmente divisíveis, tornando esta ciência ao mesmo tempo nova, excitante e com descobertas aplicáveis diárias. O metabolismo dos fármacos possui a finalidade de transformá-lo em um agente menor com atividade e de simples excreção. Muitas enzimas têm essa habilidade, dentre elas se destaca o Citocromo P450 (TORRES, 2016).

Essas enzimas recebem esse nome pois estão ligadas às membranas de uma célula (cito) e apresentam um pigmento heme (cromo e P) que absorve a luz no comprimento de onda de 450 nm quando sujeito ao monóxido de carbono (LYNCH; PRICE, 2007). No meio celular, as enzimas do citocromo P450 estão contidas no retículo endoplasmático e nas mitocôndrias. As enzimas presentes nas mitocôndrias normalmente estão envolvidas na síntese e no metabolismo de substâncias internas, por outro lado, as enzimas no retículo endoplasmático em sua maioria metabolizam substâncias externas, principalmente medicamentos e poluentes ambientais. Variações genéticas do citocromo P450 podem alterar o funcionamento das enzimas. Os efeitos dos polimorfismos são observados com maior destaque na quebra de medicamentos. De acordo com o gene e com o polimorfismo, os medicamentos podem ser metabolizados de maneira mais rápida ou lenta.

O polimorfismo acontece quando um alelo variante troca um ou ambos os alelos do tipo selvagem. Alelos variantes codificam uma enzima CYP450 que tem ação reduzida ou inexistente. Pessoas com duas cópias de alelos variantes são metabolizadores lentos, enquanto os híbridos possuem atividade enzimática reduzida. Os que herdam várias cópias de alelos do tipo selvagem apresentam excesso de atividade enzimática (LYNCH; PRICE, 2007). As interações medicamentosas acontecem devido a utilização de uma variedade de medicamentos causando, em sua maioria, efeitos indesejáveis nos usuários. As mudanças farmacocinéticas e farmacodinâmicas no envelhecimento da população indicam uma maior vulnerabilidade às interações medicamentosas entre os idosos (CABRERA *et al.*, 2009). Classificamos os medicamentos como substratos, indutores ou inibidores. Nas interações medicamentosas resultantes da inibição de enzimas do CYP450 são mais comuns que as provocadas pela indução enzimática, e normalmente acontece quando inibidor e substrato competem pelo sítio de ligação da enzima. A inclusão de indutores do CYP450 no tratamento do paciente pode ter como principal consequência clínica a redução da efetividade de um dos medicamentos. E os efeitos da inibição envolvem crescimento na toxicidade

do medicamento alterado pela interação ou redução da eficácia quando o medicamento necessita das enzimas do CYP450 para ser ativado (BRAZ *et al.*, 2018)

Um estudo realizado em 2010 no hospital público geral de ensino de Belo Horizonte tendo como base pacientes com 60 anos ou mais concluiu que a maioria dos fármacos utilizados atuava sobre enzimas do CYP450, acarretando grande capacidade para ocorrência de interações medicamentosas. Compreender a implicação de cada fármaco sobre o CYP450 torna-se fundamental a prescrição de medicamentos de idosos, dado que interações medicamentosas são capazes de diminuir ou aumentar o efeito, acarretando reações adversas. Em termos clínicos é essencial o conhecimento em relação a atividade dos fármacos com CYP450, para auxiliar as decisões clínicas dos profissionais da saúde em relação à farmacoterapia geriátrica, colaborando para maior segurança e efetividade no uso dos medicamentos (BRAZ *et al.*, 2018).

Outro estudo, realizado em 396 idosos entre 60 e 95 anos residentes em um distrito da região central do município de Londrina (Paraná) no ano de 2007, demonstrou que os idosos analisados fazem uso de grande número de medicamentos que operam no sistema CYP450. A maior parte dos medicamentos ativos foi qualificada como substrato, mas alguns também utilizaram medicamentos inibidores e indutores. A maioria (61,4%) dos idosos estudados usava pelo menos um medicamento que atuava no CYP450, tornando maior o potencial para interações medicamentosas. Mulheres utilizavam mais destas drogas e por isso apresentavam um risco maior de eventos adversos a medicamentos (CABRERA *et al.*, 2009).

A quantidade de medicamentos utilizados entre as duas faixas etárias não diferiu, mas idosos mais de 75 anos podem exibir um risco maior de interação medicamentosa do que o apresentado pelos indivíduos de 60 a 75 anos. Isto é devido ao fato de que com o envelhecimento a taxa de metabolismo hepático muda, aumentando a vulnerabilidade dos idosos a medicamentos que atuam no CYP450. Normalmente, pacientes mais velhos demonstram baixa atividade enzimática por causa de suas enfermidades, aumentando assim o risco de efeitos adversos. Quase um terço dos idosos examinados utilizava dois ou mais medicamentos relacionados ao CYP450, representando uma possível complicação do medicamento (CABRERA *et al.*, 2009).

Devido a prevalência de polifarmácia causada pelas múltiplas comorbidades presentes no envelhecimento, faz-se necessária uma maior atenção na terapia de idosos em relação a interação medicamentosa. É importante considerar o estado clínico do paciente, realizar uma análise minuciosa das drogas utilizadas para evitar medicamentos impróprios, em situações em que não possam ser suspensos é imprescindível realizar um monitoramento constante.

Considerações Finais

Os tratamentos com medicamentos aumentam com o avanço da idade e as alterações fisiológicas ocorrendo, a presença de novas terapias é comum em pessoas idosas. Por essa razão, a população idosa é mais frágil a reações adversas relacionada a medicamentos devido alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas ocasionadas pelo envelhecimento e a polifarmácia.

Os dados apresentados nessa revisão mostram o uso de drogas no sistema CYP450 de idosos e leva a conclusão da importância da necessidade de um maior conhecimento das atividades dos medicamentos na prática clínica e da compreensão dos efeitos adversos na prescrição geriátrica e como isso iria reduzir os riscos, tendo em vista que o uso de medicamentos metabolizados pelo sistema CYP450 deve seguir os critérios de risco e benefício pertinentes a essa faixa etária. Esses cuidados são de grande importância para a boa qualidade de vida desses indivíduos, além de evitar complicações desnecessárias que acomete gastos extras ao sistema público.

Referências

ANGELO, Mariza Aparecida; VALE, Jessica de Sousa. **Enfermagem Oncológica: Humanização No Cuidado A Pessoas Idosas**. 2019.

BALEN, Eloise et al. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 66, n. 3, p. 172-177, 2017.

BRAZ, Cyntia de Lima et al. **Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio**. 2018.

CABRERA, Marcos AS, et al., Use of drugs that act on the cytochrome P450 system in the elderly. **Clinics** 64.4. p. 273-278, 2009.

CYTOCHROME p450. **Genetics Home Reference**, 2020. Disponível em: < <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genefamily/cytochromep450> >. Acesso em: 25 de maio de 2020.

DA SILVA, Elaine Aparecida; MACEDO, Luciana Conci. < b> Polifarmácia em Idosos. **Saúde e Pesquisa**, v. 6, n. 3, 2013.

FATUNDE, Olubadewa A.; BROWN, Sherry-Ann. The Role of CYP450 Drug Metabolism in Precision Cardio-Oncology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 2, p. 604, 2020.

LYNCH, Tom; PRICE, Amy L. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. **American family physician**, v. 76, n. 3, p. 391-396, 2007.

OSCANOA, Teodoro. Interacción medicamentosa en Geriátria. In: **Anales de la Facultad de Medicina**. UNMSM. Facultad de Medicina. p. 119-126, 2004

TEIXEIRA, João Carlos Fernandes Coutada. **Farmacocinética Geriátrica**. 2015. Tese de Doutorado. [sn].

TORRES, Luciana Vilar. MAGNITUDE DO POLIMORFISMO NOS GENES DA FAMÍLIA DO CITOCROMO P450 NAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS; UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 14, n. 3-especi, p. 10-17, 2016.

VELOSO, Ronara Camila de Souza Groia et al. Fatores associados às interações medicamentosas em idosos internados em hospital de alta complexidade. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 17-26, 2019.

WIJNEN, P. A. H. M. et al. The prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 26, p. 211-219, 2007.

CAPÍTULO 11

INVESTIGAÇÃO DE POLIMORFISMO GENÉTICO NO microRNA MIR-423 NA SUSCETIBILIDADE A MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

INVESTIGATION OF GENETIC POLYMORPHISM IN MIR-423 microRNA IN ORAL MUCOSITIS SUSCEPTIBILITY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA.

Anderson Maciel Neves.

Centro Universitário Fibra, Curso de odontologia, Belém, Pará, PA, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/2483045693798547>

Tatiane Piedade de Souza.

Laboratório de Genética Humana e Médica, Instituto de Ciências Biológicas, Belém, Pará, PA, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/0885682045942977>

Alayde Vieira Wanderley.

Hospital Ophir Loyola, Departamento de Pediatria, Belém, Pará, PA, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/9147110476057842>

Ney Pereira Carneiro dos Santos.

Núcleo de Pesquisas em Oncologia, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, PA, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/1290427033107137>

Darlen Cardoso de Carvalho.

Centro Universitário Fibra, Curso de odontologia, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/5194473299350614>

Camile de Barros Lopes.

Centro Universitário Fibra, Curso de odontologia, Belém-PA.

<http://lattes.cnpq.br/091243347456682>

Introdução

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma forma predominante de câncer em crianças, constituindo cerca de um terço de todas as neoplasias malignas infantis (SWERDLOW *et al.*, 2008; BHOJWANI *et al.*, 2015; XU *et al.*, 2018). O metotrexato (MTX) é um antimetabólito amplamente

utilizado nos esquemas terapêuticos contra LLA. Apesar do seu sucesso clínico, o tratamento com MTX pode resultar em toxicidades graves, podendo levar não apenas a morbidade, mas também à interrupção do tratamento da doença (VAGACE *et al.*, 2012; GERVASINI; VAGACE, 2012).

A mucosite oral (MO) é a principal reação adversa observada em crianças em tratamento com MTX para LLA (NEMES *et al.*, 2018). A MO é caracterizada como uma inflamação na mucosa oral que causa dor, ulcerações, com ou sem pseudomembrana, sangramentos e infecções locais ou sistêmicas (RIBEIRO *et al.*, 2017; WONG, 2014).

O MTX possui grande variabilidade de resposta entre os pacientes, a qual pode ser parcialmente explicada por polimorfismos em genes responsáveis por codificar proteínas relacionadas às vias farmacocinéticas e farmacodinâmicas desse medicamento. Dessa forma, muitos estudos são centralizados em variações em genes que codificam essas proteínas, porém, é importante destacar que variações em regiões não codificante, como os microRNAs (miRNAs), podem ter um impacto relevante na resposta quimioterápica ao MTX, podendo também serem alvos relevantes para identificar indivíduos que são mais susceptíveis às toxicidades decorrentes do tratamento da LLA, incluindo a MO (MISHRA *et al.*, 2008).

Os miRNAs são pequenos ácidos ribonucleicos, de aproximadamente 21 a 23 nucleotídeos que regulam a expressão do gene pós-transcricionalmente (ROMAINE *et al.*, 2015). O gene *MIR-423* codifica o *has-miR-423*, o qual participa de vias regulatórias dos genes relacionados ao controle do ciclo celular e conseqüentemente à proliferação celular (KE *et al.*, 2020). Um dos genes alvos para este miRNA é o *CDKN1A*, o qual codifica uma proteína encarregada pela interrupção da multiplicação celular em resposta aos danos no DNA, portanto, tem função essencial na regulação celular relacionada a transição G1/S e posterior proliferação celular (LI *et al.*, 2017; TORRUELLA-LORAN *et al.*, 2019). Desta forma, a falha deste mecanismo regulatório pode estar associada a patogênese da MO, resultando na diminuição da taxa de proliferação do epitélio oral por dano tecidual e morte celular (VILLA; SONIS, 2015).

Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho foi investigar a associação do polimorfismo genético no gene *MIR-423* (rs6505162) e à ocorrência da mucosite oral em pacientes pediátricos portadores de LLA em tratamento com MTX.

Metodologia

Amostra

Este é um estudo transversal, retrospectivo. A amostra foi composta por 80 amostras de DNAs de pacientes pediátricos com LLA (entre 1 e 15 anos de idade) que foram diagnosticados

entre os anos de 2006 e 2016 em dois hospitais públicos referência no tratamento de câncer infantil (Hospital Ophir Loyola e Hospital Oncológico Infantil Octavio Lobo, Belém-PA, Brasil), e cujo sangue foi previamente obtido, para realizar projetos de pesquisa sobre o mesmo assunto. A coleta das amostras foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Pará (número de aprovação: 119.649). O tratamento inicial dos pacientes foi realizado de acordo com protocolo BFM-2002 (Grupo Europeu Berlim-Frankfurt Münster). Os pacientes foram estratificados em grupos de risco padrão, médio e alto. Na fase de consolidação e manutenção foram utilizadas MTX e 6-mercaptopurina (6-MP). Na fase de consolidação para os pacientes de risco padrão e de médio, foi aplicado o protocolo M. Esse protocolo consiste em doses de 2.000 mg/m² de MTX. O protocolo de HR (5.000 mg/m² de MTX) foi aplicado para os pacientes classificados como de alto risco.

Durante a fase de manutenção, os pacientes de risco padrão e médio receberam 20 mg/m² de MTX, enquanto os pacientes de alto risco foram tratados com o protocolo de *St. Jude* (PIU *et al.*, 2004), que consiste em 40 mg/m² de MTX.

Os dados de toxicidade foram coletados dos prontuários dos pacientes e classificadas de acordo com NCI *Common Toxicity Criteria* versão 4.0. Foram incluídas exclusivamente as toxicidades grave de MO (grau 3-4) relatada para cada paciente durante o período de consolidação e manutenção do tratamento da LLA.

Genotipagem dos polimorfismos

O material genético foi extraído de amostras de sangue periférico dos pacientes, utilizando o Kit de Extração *Mini Spin Plus – 250* (Biopur, Brasil) e quantificadas pelo espectrofotometro NanoDrop 1000 (*Termo Scientific NanoDrop 1000*; NanoDrop Technologies, Wilmington, DE). A análise molecular do polimorfismo foi realizada com o sistema *TaqMan* (*Applied Biosystems*, Foster City, Califórnia, EUA) utilizando o equipamento *7500 Real-Time PCR System* (*Applied Biosystems*).

A análise da ancestralidade genética foi realizada através de um painel de 61 *Ancestry Informative Markers* (AIM), conforme descrito por Santos *et al.* (2010) e Ramos *et al.* (2016). As proporções individuais de ancestrais europeus, africanos e ameríndios foram estimadas usando o *software* STRUCTURE v.2.3.3, assumindo três populações parentais (europeias, africanas e ameríndias).

Análise dos dados

O *software* JASP v. 0.14.0 foi usado para realizar todas as análises estatísticas (teste t de *Student*, teste de *Mann-Whitney*, teste do qui-quadrado e regressão logística). O efeito do

polimorfismo sobre o risco de desenvolver MO foi avaliado por regressão logística, controlada para os grupos de risco de estratificação dos pacientes com LLA. Foram considerados significativos *p-value* (P) inferiores ou igual a 0,05.

Resultados e Discussão

Os dados clínicos e demográficos dos 80 pacientes incluídos no estudo estão descritos na Tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de $5,463 \pm 3,80$. O sexo masculino foi mais frequente (63,8%) assim como a leucemia do tipo B (83,8%). A maioria dos pacientes apresentaram estratificação de alto risco (53,8%). Em geral, 23 pacientes (28,8%) apresentaram episódios de MO grau 3-4 na fase de consolidação e manutenção da terapia para LLA infantil. Em relação à ascendência genômica, observou-se que a composição étnica dos pacientes com foi de 43% Europeu, 21% Africano e 36% Ameríndio.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos pacientes investigados.

Características	Frequência (%)
Gênero	
Masculino	51 (63,8)
Feminino	29 (36,2)
Idade do diagnóstico (média, SD±)	5,46 ± 3,80
Tipo de leucemia	
B	67 (83,8)
T	13 (16,2)
Contagem de leucócitos no diagnóstico μ/L	
<50.000	56 (70)
≥ 50.000	24 (30)
Risco de estratificação	
Padrão	30 (37,5)
Alto	43 (53,7)
Médio	7 (8,8)
Presença de mucosite	
Não	57 (71,2)
Sim	23 (28,8)
Ancestralidade genética (média, SD±)	
Europeu	0,433 ± 0,133
Ameríndia	0,357 ± 0,151
Africano	0,204 ± 0,089

Abreviações: SD, desvio padrão.

As análises de comparação dos dados clínicos e demográficos (tipo de leucemia, leucometria, risco de estratificação, gênero, idade e ancestralidade genética) entre os pacientes que

apresentaram MO com os que não apresentaram não demonstrou nenhuma diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$).

Inicialmente foram coletadas amostras de 80 pacientes com LLA, no entanto, 33 pacientes foram excluídos das análises genéticas por não obtiverem genotipagens bem-sucedidas, restando 47 pacientes para as análises. Os dados de frequência genotípica e alélica para a variante rs6505162 do gene *MIR-423*, assim como os resultados das associações dessa variante com a MO grave estão apresentados na Tabela 2.

Entre os pacientes que apresentaram MO, 42,8% exibiam o genótipo CC, 14,4% o genótipo CA e 42,8% o genótipo AA. O genótipo AA da variante rs6505162 do gene *MIR-423* foi relacionado a um efeito de proteção para desenvolver MO grave no tratamento da LLA infantil quando comparada aos demais genótipos (OR=0,387; IC95%=0,158 – 0,945; $P=0,037$).

Tabela 2. Análise de associação da variante genética selecionada e a incidência de mucosite oral no tratamento de LLA infantil.

GENÓTIPO	MUCOSITE		P *	OR (IC95%) *
	SIM (%)	NÃO (%)		
<i>MIR-423</i> _rs6505162	6 (42,8)	10 (30,3)	0,037	AA vs AC+ CC 0,387 (0,158 – 0,945)
CC	2 (14,4)	14 (42,4)		
CA	6 (42,8)	9 (27,3)		
AA	0,50	0,51		
Alelo C	0,50	0,49		
Alelo A				

* Regressão logística controlado pela variável de risco de estratificação.

Considerações Finais

Conclui-se, que o genótipo AA da variante rs6505162 do gene *MIR-423* pode ser relevante na proteção de ocorrência de MO grave em pacientes pediátricos com LLA tratados com MTX na população estudada, quando comparada aos demais genótipos. Esses achados contribuem para uma melhor compreensão do papel de polimorfismos em genes de miRNAs na modulação de risco de toxicidade no tratamento da LLA infantil.

Referências

BHOJWANI, D. *et al.* Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Clin North Am**, v. 62, n.1, p.47-60, 2015.

GERVASINI, G.; VAGACE, J.M. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. **Front Genet**, v. 3, n.1. p.1–11, 2012.

KE, R. *et al.* Functional mechanism and clinical implications of MicroRNA-423 in human cancers. **Cancer Medicine**, v. 9, n. 23, p. 9036, 2020.

- LI, C. F. *et al.* miR-938 promotes colorectal cancer cell proliferation via targeting tumor suppressor PHLPP2. **European Journal of Pharmacology**, v. 807, p. 168–173, 2017.
- MISHRA, P. J. *et al.* MiRSNPs or MiR-polymorphisms, new players in microRNA mediated regulation of the cell: Introducing microRNA pharmacogenomics. **Cell Cycle**, v. 7, n. 7, p. 853–858, 2008.
- NEMES, J. *et al.* Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy. Review of the literature]. **Orv Hetil**, v. 159, p. 495-502, 2018.
- PUI, C.H. *et al.* Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. **Blood**, v. 104, n.9, p. 2690-6, 2004.
- RAMOS, B.R. *et al.* Neither self-reported ethnicity nor declared family origin are reliable indicators of genomic ancestry. **Genetica**, v. 144, n.3, p. 259-65, 2016.
- RIBEIRO, I. L. A. *et al.* Oral mucositis in pediatric patients in treatment for acute lymphoblastic leukemia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 12, 2017.
- ROMAINE, S. P. R. *et al.* MicroRNAs in cardiovascular disease: An introduction for clinicians. **Heart**, v. 101, n. 12, p. 921–928, 2015.
- SANTOS, N.P. *et al.* Assessing Individual Interethnic Admixture and Population Substructure Using a 48 – Insertion-Deletion. **Hum Mutat**, v. 31, n.3, p.184-90, 2010.
- SWERDLOW, S.H. *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: **IARC Press**. p. 157–78, 2008.
- TORRUELLA-LORAN, I. *et al.* rs12416605:C>T in MIR938 associates with gastric cancer through affecting the regulation of the CXCL12 chemokine gene. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, v. 7, n. 8, p. 832, 2019.
- VAGACE, J.M. *et al.* Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 84, p. 274–286, 2012.
- VILLA, A.; SONIS, S. T. Mucositis: Pathobiology and management. **Current Opinion in Oncology**, v. 27, n. 3, p. 159–164, 2015.
- WONG, HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. **ScientificWorldJournal**, p. 581795, 2014.
- XU, H. *et al.* Insights of Acute Lymphoblastic Leukemia with Development of Genomic Investigation. **Methods Mol Biol**, v. 1754, p. 387-413, 2018.

CAPÍTULO 12

MEDICINA PERSONALIZADA: SONHO OU REALIDADE? UMA RESENHA DESCRITIVA

PERSONALISED MEDICINE: DREAM OR REALITY? A DESCRIPT REVIEW

Camilla Albertina Dantas de Lima

Universidade Federal de Pernambuco, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/6046544265282213>

Ana Carollyne Dantas de Lima

Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Terapia Ocupacional, João Pessoa - PB

<https://orcid.org/0000-0002-2735-4090>

Resenha de: Pharmacogenetics, Pharmacogenomics and Ayurgenomics for Personalized Medicine: A Paradigm Shift

Autor: Pooja D. Gupta

Introdução

A busca por uma abordagem personalizada da medicina é relatada desde os tempos de Hipócrates, que se utilizava de características individuais como idade e aspectos físicos para iniciar sua orientação terapêutica. Da mesma forma, abordagens tradicionais como a Ayuverda, começavam a apontar para a contribuição da individualidade no sucesso terapêutico. A medicina tradicional indiana praticava uma intervenção individualizada, se baseando na constituição diferente de cada indivíduo, o chamado prakrit, que conferia diferentes níveis de predisposição à diferentes doenças. Com os avanços das tecnologias de análise genética, a Farmacogenômica e a Farmacogenética trazem a comprovação científica que a personalização pode garantir o sucesso terapêutico. O artigo **“Pharmacogenetics, Pharmacogenomics and Ayurgenomics for Personalized Medicine: A Paradigm Shift**, do autor Pooja D. Gupta, o autor traz para reflexão a importância do diálogo entre conhecimento popular e ciência moderna com a criação de um ambiente interdisciplinar capaz de gerar estratégias de tratamentos de baixo custo e alta efetividade. Dessa forma, além de valorizar a cultura essa união é capaz de promover saúde e melhor compreensão do processo saúde-doença, se baseando em conhecimentos adquiridos em séculos de experiência. O presente resumo tem como objetivo descrever os principais pontos levantados pelo artigo citado.

Resenha Descritiva

O termo Farmacogenômica foi utilizado pela primeira vez em 1959 pelo cientista Friedrich Vogel e a teoria que variações genômicas poderiam alterar respostas à medicamentos foi proposta pela primeira vez pelo fisiologista inglês Garrot. Mas já nas origens da Medicina Ocidental, Hipócrates se utilizou de conceitos da medicina personalizada, pontuando fatores como idade e aspectos físicos dos pacientes para dar início à orientação medicamentosa. As primeiras observações de variações de resposta à drogas são datadas da década de 50, referente à um relaxante muscular metabolizado pela N-acetiltransferase. Em meados da década de 60 já era relatado um estudo de similaridade de respostas a medicamentos entre gêmeos monozigóticos e diferença destas entre gêmeos dizigóticos. No entanto, a dificuldade de estudos em famílias e a constatação de que poucas terapias teriam a influência de um só gene, fez a farmacogenômica caminhar a passos lentos até o advento dos avanços moleculares, bioinformática e estudos de genoma completo (do inglês Genome-wide association studies - GWAS).

A Farmacogenômica é definida no artigo como “um ramo da ciência que lida com a identificação sistemática de todos os genes humanos, seus produtos e variações de expressão e função inter e intra-individualmente” e difere do termo Farmacogenética por conta da sua aplicação prática: enquanto a Farmacogenômica inicia sua pesquisa em variações genéticas que podem levar indivíduos a diferentes respostas terapêuticas, a Farmacogenética busca uma causa genética a partir de uma resposta já verificada em determinada terapia. De acordo com isto, a Farmacogenômica pode ser definida como a ciência que analisa as respostas individuais frente às drogas, tanto do ponto de vista terapêutico quanto de efeitos adversos, de acordo com as variações genéticas de cada indivíduo. Apesar da resposta terapêutica ser influenciada por diversos elementos como perfil fisiológico e fatores ambientais, a constituição genética apresenta um fator de destaque que traz à medicina a possibilidade de tratamentos pessoalmente específicos, potencialmente eficazes e com minimização dos efeitos colaterais.

De acordo com os últimos dados da ciência moderna, os humanos apresentam 99,9% de semelhança em seu genoma e as diferenças fenotípicas permitidas pelo 0,1% são decorrentes principalmente dos polimorfismos de único nucleotídeo (Single Nucleotide Polymorphisms - SNPs). Estudos de associação genética, em especial os de GWAS, já identificam SNPs, ou associações destes, relacionados a diferenças na resposta terapêutica. Técnicas como o microarranjo (*microarray*) e métodos quantitativos com utilização de sondas específicas são empregados nos estudos genéticos, além dos métodos mais tradicionais, que embora sejam menos eficientes, são mais próximos à possível aplicação em laboratórios clínicos por serem mais baratos e práticos.

Associando a facilidade metodológica ao conhecimento atual do genoma humano, podemos visualizar um futuro muito próximo para a difusão da prática da Farmacogenômica/Farmacogenética. A indicação de medicamentos específicos para determinados perfis genéticos possibilita a maximização de efeitos terapêuticos e diminuição de danos às células circunvizinhas saudáveis além de evitar exposição de indivíduos não-responsivos à testes clínicos e terapias ineficazes, tornando os ensaios clínicos mais baratos, rápidos e com menores custos.

Em contrapartida, muitos são os obstáculos que a ‘nova’ ciência terá que enfrentar, a começar pelo desafio metodológico e analítico da complexa rede de elementos envolvidos em um processo patológico. A quantidade de genes envolvidos, as análises de dados e as ferramentas utilizadas podem demandar tempo e associar dificuldade aos processos de estudo. O uso de tecnologias robustas pode não apenas aumentar os custos e gerar um problema econômico nestas análises, mas também impossibilitar sua aplicação clínica direta, tanto pela dificuldade de manuseio quanto pela questão financeira. Outra questão bastante debatida referente a este tema é o aspecto ético associado à genotipagem de indivíduos que podem provocar uma segregação étnica e social.

Na área de recursos humanos o desafio para os profissionais é a transformação de uma técnica responsiva para uma prognóstica e conseqüentemente a mudança de uma ciência descritiva para uma ciência preventiva. A integração dos profissionais de saúde nas áreas de genômica ainda está comprometida por conta da educação de base tradicional, a despeito das perspectivas da Medicina Genômica para aplicação da Medicina Personalizada. Não se pode esquecer também da Indústria Farmacêutica e dos seus muitos medicamentos que não mais serão utilizados. No entanto, frente às suas grandes vantagens todas essas questões necessitam ser revistas e discutidas, para que todas essas ferramentas não sejam negligenciadas.

Uma das grandes vantagens, ainda não citada anteriormente na resenha, está no potencial que a medicina personalizada tem para embasar cientificamente métodos da medicina popular e antiga de alguns povos, a exemplo da Ayurveda, a antiga ciência indiana de medicina. De acordo com o autor, Ayurveda não é uma tradição herbal ou folclórica, mas sim “um sistema natural de cuidados de saúde que se originou na Índia há mais de 5000 anos”. A prática milenar é baseada na teoria do *tridosha*, que classifica os indivíduos em diferentes tipos de *prakrit* que conferem diferentes níveis de predisposição à diferentes doenças e por isto pratica uma intervenção individualizada, partindo do pressuposto de que todos os indivíduos são constitutivamente diferentes. Da mesma forma, os medicamentos também são classificados para a *rasapanchaka* (farmacologia ayurvedica), de acordo com: *Rasa* (gosto), *Guna* (Propriedade), *Virya* (potência), *Vipaka* (sabor digestivo) e *Prabhava* (efeito).

A semelhança da concepção de individualidade deu origem à prática Ayurgenômica, que integra princípios da Ayurveda com genômica, dando vida ao debate de como as drogas podem ter variáveis níveis de eficácia de acordo com o *prakriti* em estudo. Associados à genômica, os atributos Ayurveda apresentam potencial de prevenção e promoção da saúde para a longevidade e melhoria da qualidade de vida através da prática individualizada, além de poder auxiliar nas lacunas geradas pela natureza complexa das interações genéticas. É importante salientar que apesar das suposições, a relação entre DNA e *prakriti* ainda não foi comprovadamente estabelecida, o que não impede que as inovações em genômica e proteômica tenham potencial em validar terapias antigas, impedindo que elas entrem em descrédito e continuem contribuindo para promoção de saúde quando utilizadas de forma correta.

Considerações Finais

Terapias de uso da cultura popular e terapias milenares, a exemplo da Ayurveda destacada no artigo, podem constituir uma estratégia de prognósticos, diagnósticos e tratamentos de baixo custo e alta efetividade quando associadas aos conhecimentos adquiridos na medicina moderna, criando um ambiente de abordagem interdisciplinar com potencial para resolução de questões problemáticas na área das ciências da saúde. Valendo-se de todos os benefícios citados e aqueles ainda apenas previstos, a valorização não apenas dos avanços da medicina moderna, mas também o olhar analítico em conceitos antigos já utilizados em saúde, representam uma área a ser explorada para melhor compreensão do processo saúde-doença e maior promoção em saúde. Desta forma, a medicina personalizada não é apenas um sonho para o futuro, mas um presente em expressivo crescimento decorrente de um passado isento da tecnologia, como vista nos moldes atuais, mas não menos dotado de sabedoria.

Referências

GUPTA, P. D. Pharmacogenetics, Pharmacogenomics and Ayurgenomics for Personalized Medicine: A Paradigm Shift. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 77, n. 2, p. 135-41, 2015. Doi: 10.4103/0250-474X.156543.

CAPÍTULO 13

NUTRIGENÔMICA

NUTRIGENOMICS

Aline Correia de Souza

Estudante da Faculdade Internacional da Paraíba, curso de Biomedicina, João Pessoa-PB

<https://lattes.cnpq.br/4148680453942699>

Matheus de Souza Silva

Estudante da Faculdade Internacional da Paraíba, curso de Biomedicina, João pessoa-PB

<https://orcid.org/0000-0001-8623-8674>

Rodrigo Luiz Targino Dutra

Professor da Faculdade Internacional da Paraíba, Msc. em ciência dos alimentos, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/1960582495030354>

Introdução

O campo da genética dentro da nutrição demonstrou que a comida possui uma função fundamental dentro do equilíbrio homeostático de variados processos dentro da fisiologia humana, diretamente se ligando com a expressão gênica. Devido a resultados do projeto genoma humano (2003), existem possibilidades de estudos mais aprofundados sobre a modulação do genoma humano através da ingestão de comida, seja benéfico ou não (VALLEJO, 2004).

O genoma humano é 99% idêntico, se baseando em cada um na sua individualidade, só possuindo um diferencial de 0,1%. Essa pequena proporção é o que vai definir sua cor de pele, olhos, cabelos, riscos de desenvolvimento de certas doenças e necessidade de determinados nutrientes. Essas diferenças são os chamados polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs). A quantidade deles no genoma humano chega a ultrapassar 10 milhões (CONTI, 2010). Dentro destes princípios foi-se proposto um conceito de individualidade bioquímica para definir que cada pessoa possui seu próprio metabolismo (VALLEJO, 2004).

Existe um interesse na investigação dessa interação entre os genes e a dieta comum de cada pessoa, modelando o metabolismo e assim, a expressão gênica pode possuir uma intensa relação com o desenvolvimento de doenças. É muito mais do que estilo de vida, devendo-se isso pelo fator da heterogeneidade genética humana, é algo que pode chegar ao nível de passar de geração para

geração. Considerando a alimentação atual, incluindo alimentos processados e refinados, se baseando na manipulação dos alimentos, que também pode ser um problema fundamental, tem crescido o número dessas situações (VALLEJO, 2004).

Hipócrates uma vez disse “Deixe teu alimento ser teu remédio”. Já é bem conhecido que existem certos tipos de alimento que podem proporcionar uma melhor saúde, além de propriedades nutricionais básicas. Um exemplo clássico disso é a constatação de que o consumo de uma taça de vinho tinto por dia pode ajudar na redução do risco de, por exemplo, doenças cardiovasculares (CONTI, 2010). Sabendo da interação da nutrição com o bem-estar e manutenção da saúde, assim como da interação investigada entre o consumo alimentar e as interferências genéticas, que cada vez mais a nutrigenômica vem ganhando destaque.

A nutrigenômica se baseia na investigação dessas variações entre os genes devido à alimentação própria de cada pessoa. É importante frisar que diferentes genes específicos em versões variadas, mesmo com um alimento específico, afetam cada um de uma maneira única. Isso cabe muito a cada um individualmente. Entretanto, o ambiente também vai afetar isso de alguma forma. É o que é chamado de Epigenética. Seu objetivo seria determinar como os genes, nesse caso, se comportam e esclarecem o ponto de alguns problemas em saúde que permanecem em alta, como diabetes. Se esclarece então, que a função do alimento hoje pode até se enquadrar como algo que pode modelar a fisiologia corpórea e o genoma em si, de acordo com os parâmetros da epigenética nos dias de hoje (TOMMASO, 2021).

A obesidade, por exemplo, é muito conhecida tendo como causa seu estilo de vida. Entretanto, obesidade nem sempre quer dizer que um indivíduo permanece em estado de doença ou complicações a mais. Porém existe o fato de que a genética também se inclui nesses casos e foi atestado que os que possuem alguma tendência genética vão desenvolver a condição de obesidade mais tipicamente do que os que não tem nenhuma herança em seu genoma. Testes genômicos são fundamentais para se ter conhecimento sobre esses casos, como é o comum em obesidade tipo III (BIANCO, 2020). A alimentação influencia diretamente na atividade dos genes e os genes influenciam na necessidade de obter nutrientes (CONTI, 2010).

A nutrigenômica é um campo de estudo que se baseia nessa investigação entre como essas sequências entre os genes são afetadas por um estilo de vida que como até ter obtido início desde a infância e causar imensos problemas no futuro, como na idade adulta com diabetes, hipertensão, dentre outras possíveis patologias. O objetivo desta pesquisa é expor e oferecer maior entendimento sobre a relação entre genes, alimentação e epigenética e em como isso, mesmo na atualidade, causa muitas patologias crônicas.

Metodologia

O presente estudo, caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de caráter descritivo, possuindo coorte transversal, esta revisão foi feita por meio de pesquisas entre revistas e livros, além dos bancos de dados da BVS (biblioteca virtual em saúde) e SciELO, utilizando como descritores principais: Nutrigenômica, consumo alimentar, Patologias, Genética e interação genética.

Resultados e Discussão

Alimentação e saúde

Uma boa alimentação vai desencadear uma possível supressão de genes que possam desencadear doenças; na atualidade a medicina ortodoxa não oferece muito para aqueles que passam por determinadas patologias de origem hereditária. Entretanto, existe uma medida mais atualizada chamada terapia bioquímica nutricional, que serve justamente para prevenir aquele paciente de um desenvolvimento patológico.

Uma nova pesquisa fornece certas dietas específicas para cada indivíduo, baseado em sua composição genética (VALLEJO, 2004). Embora possa aparentar uma realidade muito futurista, já existem situações que demonstram o poder da nutrigenômica, como pacientes com fenilcetonúria, fazendo uma dieta restrita em fenilalanina (CONTI,2010).

Nos dias de hoje já temos conhecimento sobre boas dietas com muita facilidade. Uma em destaque é a dieta mediterrânea, fazendo consumo de peixes, azeite, frutas, vegetais e até um copo de vinho tinto por dia. Foi comprovado por pesquisas como a Epic (European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition) que uma dieta desse porte ajuda na prevenção de patologias crônicas e até cânceres (TOMMASO, 2021). A questão básica por trás de tudo é que o ambiente externo, como o tipo ou fração de uma dieta, altera o indivíduo internamente em nível molecular, proporcionando até mesmo um retardo da possibilidade de uma doença. Se isso se iniciar desde a menoridade, vai ajudar e proporcionar milhares de benefícios.

Um das principais razões para o crescimento oportunista de milhares de patologias comuns principalmente hoje em dia, como diabetes e problemas cardiovasculares, poderiam ser citadas como alimentação inadequada, com comidas com muito sal e gordura, não praticar exercícios, consumo de tabaco e excessos com alcoolismo. Tudo isso proporciona uma intensa modificação conforme o tempo vai passando, também existindo os fatores como poluentes ambientais, vai condicionando para uma saúde difícil.

Pesquisas já atestam que consumir ácidos graxos ômega-3, naturalmente mais comum em peixes, vai acarretar uma alteração na expressão gênica de mais de 1000 genes, relacionado com retardo de desenvolvimento em aterosclerose (TORNIAL, 2016).

Obesidade e genética

A obesidade terciária é baseada em mutações monogênicas e digênicas, incluindo umas trinta síndromes clínicas severas e além de já se ter superobesidade tem outros transtornos sérios e malformações, devido a possíveis alterações genéticas graves. Nestes casos, alguns genes relacionados à obesidade estão diretamente ausentes ou apresentam mutações graves que anulam sua função, ocasionando a ausência de proteínas fundamentais; isso que causa superobesidade (BIANCO, 2020).

As características de seus genes vão além de estilo de vida. O diagnóstico seria por quadro clínico e análises cromossômicas. Esses genes alteram a conduta alimentar de uma pessoa obesa, com predominância em pessoas com polimorfismos genéticos, podendo haver menor percepção dos sabores, agir como um viciado por certos alimentos (genes DRD2 e ANK1), menor controle da ingestão alimentar e menor dificuldade para sentir saciedade (genes FTO, MC4R, leptina), alterações em receptores gustativos (gene T1R2), variações relacionadas com o centro de recompensa (gene CD36), dentre alguns outros.

Diante de um paciente com essa problemática, lembrar que estilo de vida também é uma coisa que afeta bastante ao longo do tempo até o próprio genoma humano, podendo até provocar uma série de alterações ao longo da vida, seria o que chamamos de epigenética. Um paciente que adquiriu um grau de obesidade assim, pode muito bem desencadear outros milhares de problemas como problemas cardiovasculares, Diabetes tipo II, Hipertensão arterial, Dislipidemia, alguns tipos de câncer, SOP (Síndrome do ovário Policístico), esteatose hepática, hipotireoidismo, dentre outras mais. Tudo está fundamentalmente relacionado. É claro, nem todo grau de obesidade requer que alguém esteja muito doente ou queira dizer que a genética é sempre a principal precursora de tudo. Essa pesquisa indica que o estilo de vida, principalmente a alimentação, está se envolvendo diretamente com o DNA e causando mudanças metabólicas e possíveis mutações consecutivas ao longo da vida. Causando o resultado final de uma saúde precária e possíveis riscos de outras patologias.

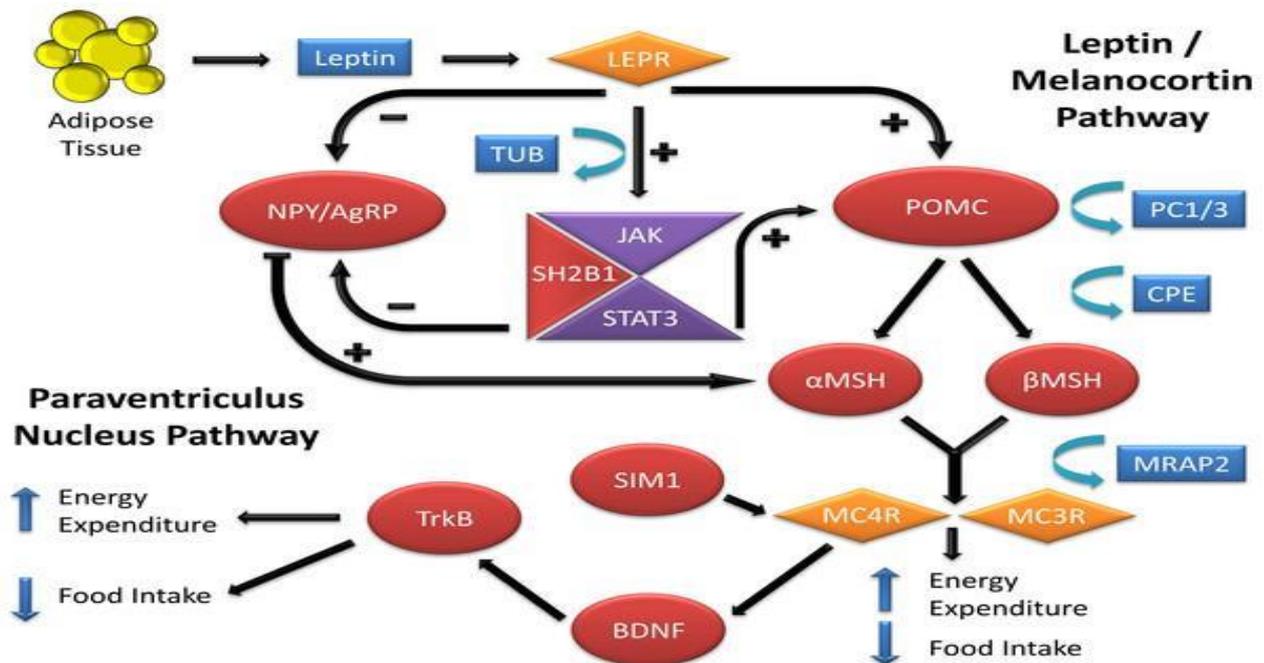


Figura 1: Genes envolvidos com obesidade monogênica

Fonte: DOI: 10.7717/peerj.856/fig-1

Considerações Finais

A descoberta da nutrigenômica foi de fato um grande marco para a área de nutrição, uma forma mais profunda, considerando que a base dela é analisar os dois pontos (alimentação e genes) de uma forma mais molecular, mas associando com a alimentação do dia a dia.

É necessário maiores pesquisas para um melhor entendimento e aprofundamento sobre essa forma mais atual de praticar ciência, considerando a sua grande possibilidade de realmente prevenir problemas graves e comuns no cotidiano mundial. Já se tem noção que certos alimentos fazem muito bem para a saúde humana, tais como peixe, azeite, frutas variadas, legumes, brócolis e alho. O estilo de vida de uma pessoa irá afetar a saúde em totalidade. Então, conclui-se que a área da nutrigenômica é um passo a mais da ciência como inovação, em busca de melhores tratamentos e até prevenção de doenças crônicas.

Referências

Achille De Tommaso. **Epigenética E Nutrizione: La scienza per vivere a lungo; sani e mangiando bene**. 21 de maio de 2021.

Aline de Conti. **Nutrigenômica: a ciência da nutrição na era pós genoma**. FOOD INGREDIENTS BRASIL Nº 15 - 2010.

AZEVEDO, M. J. de; MARTINEZ, J. A; STEEMBURGO, T. **Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito.** Artigo publicado no site Scielo em 2 de junho de 2009, disponível no link: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000500003>

García Vallejo, Felipe **La genómica nutricional: um novo paradigma de la investigación de la nutrición humana.** Colombia Médica [en línea]. 2004, 35 (3), 150-160 [fecha de Consulta 7 de Julio de 2021]. ISSN: 0120-8322. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28300306>

Dr. Guilermo Augusto Bianco. **Dieta Nutrigenómica Integrativa: Adelgace con el método que revoluciona el mundo.** 4 de abril de 2020

Guilherme Tornial. Nutrigenômica: nutrição a nível molecular .21 de julho de 2016. disponível em : <https://profissaobiotec.com.br/nutrigenomica-nutricao-a-nivel-molecular/>.

VALENTE, M. A.S. et al. **Nutrigenômica/nutrigenética na elucidação das doenças crônicas.** HU. Revista, Juiz de Fora, MG, v. 40, n.3 e 4, p. 239 – 248, dez. 2014.

Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. 2015. **Genética da obesidade em camundongos e humanos: para frente e para trás, e para trás novamente.** *PeerJ* 3:e856 <https://doi.org/10.7717/peerj.856>

CAPÍTULO 14

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DO GENE APOE E A SUA INFLUÊNCIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

GENETIC POLYMORPHISMS OF THE APOE GENE AND THEIR INFLUENCE ON ALZHEIMER'S DISEASE

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Silvânia Narielly Araújo Lima

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4848390450941924>

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma de demência mais comum associada à idade. É uma patologia neurodegenerativa caracterizada pela presença de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares no cérebro, bem como diminuição geral do cérebro e do número de neurônios. A DA se manifesta apresentando declínio progressivo das manifestações cognitivas, ligadas à percepção, aprendizagem, memória, ao raciocínio, funcionamento psicomotor e ao aparecimento de quadros

neuropsiquiátricos graves que resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação. (FARFAN *et al.*, 2017; SANTANA *et al.*, 2019).

Os fatores correlacionados ao surgimento da doença são genéticos, epigenéticos e ambientais, caracterizando-a como um distúrbio bastante complexo e de origem multifatorial. Dessa forma, entre os genes mais estudados, destaca-se a apolipoproteína E (APOE), que polimorfismo nesse gene é o principal determinante de risco genético da DA de início tardio, cujos sintomas se desenvolvem após os 65 anos de idade (ARAÚJO *et al.*, 2019; YAMAZAKI *et al.*, 2019).

Existem três principais variantes alélicas de APOE, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, no qual a APOE $\epsilon 4$ está associado a um risco aumentado para o desenvolvimento da patologia amilóide prejudicando vários aspectos da função cerebral normal, aumentando assim o risco de DA de início tardio em 3-4 vezes, e carregar dois alelos aumenta o risco em 9–15 vezes, o alelo APOE $\epsilon 2$ confere um risco diminuído em relação ao APOE comum alelo $\epsilon 3$ (YAMAZAKI *et al.*, 2019).

Justifica-se a realização deste estudo por ser um assunto de grande relevância para a ciência por possibilitar a compilação de dados a respeito das implicações do gene APOE relacionados com o desenvolvimento da doença de Alzheimer e como a modificação desse gene altera o organismo do portador, além de ser uma temática de extremo interesse para a saúde pública, devido ao alto índice de casos e consequências à integridade física, mental e social, deixando o idoso total ou parcialmente dependente de cuidados de enfermagem cada vez mais complexos. Assim, o estudo tem como objetivo aprofundar os conhecimentos sobre a DA e compilar dados sobre influência do gene APOE no desenvolvimento desta patologia.

Metodologia

Trata-se de um estudo narrativo exploratório com potencial aplicabilidade biotecnológica, bem como de revisão bibliográfica como ferramenta para compreender as implicações do gene APOE relacionados com o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Os artigos foram identificados por busca bibliográfica realizada no período de agosto a setembro de 2021 nas seguintes bases de dados: Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed).

Os critérios para inclusão dos estudos primários selecionados foram: artigos que apresentaram estruturas textuais completas disponibilizados na íntegra e gratuitamente, nos idiomas inglês e português, tendo base estudos publicados nos últimos 10 anos, e que apresentarem dados qualitativos condizentes com os objetivos propostos. Foram excluídos da pesquisa artigos de opinião, cartas ao editor e comunicações breves, bem como os trabalhos que não eram condizentes com os objetivos propostos atendiam os critérios de buscas. Na realização das buscas foram

utilizadas as seguintes combinações de descritores: “Genética”, “Doença de Alzheimer” e “Apo E”, sendo separados pelo operador “AND”, garantindo a inclusão de todos os artigos que fossem referentes ao tema proposto.

Inicialmente a etapa de busca nas plataformas gerou um resultado de 2.739 artigos encontrados. Em seguida fora procedida a filtragem de acordo com critérios pré-estabelecidos na qual resultou em 1800 trabalhos. Após isso, foram lidos os títulos e resumos dos artigos encontrados selecionando os que atendiam os padrões envolvendo a temática principal a ser abordada e que contribuíram para o entendimento de questões voltadas as implicações do gene APOE relacionados com o desenvolvimento da DA, o que totalizou 11 artigos para a realização da pesquisa.

Resultados e discussões

O acelerado crescimento da população idosa é uma realidade mundial. O envelhecimento traz consigo grandes problemas e mudanças morfofisiológicas que desafiam os sistemas de saúde. Essas modificações estão atreladas ao declínio natural de funções fisiológicas, ocasionando maior vulnerabilidade, fragilidade e maior incidência de processos patológicos (DANIEL *et al.*, 2018).

Diante desse processo de longevidade, aumenta a prevalência de demências, principalmente a doença de Alzheimer, doença neurodegenerativa que progride gradativa e lentamente, com morte celular, resultando em dano cerebral. Suas características patológicas incluem a acumulação e agregação de duas proteínas neurotóxicas no Sistema Nervoso Central: a β -amilóide (A β) e tau hiperfosforilada (pTau) que formam emaranhados neurofibrilares intracelulares e estão frequentemente acompanhados de intenso dano microvascular e abundante inflamação nas regiões cerebrais afetadas. Essas mudanças levam à perda de memória, mudanças no pensamento, deterioração de funções cognitivas como, a orientação, atenção e linguagem e outras funções cerebrais (STORTI *et al.*, 2016; MILITÃO; BARROS, 2017; GRIMALDI *et al.*, 2018).

Os fatores correlacionados ao surgimento da doença são genéticos, epigenéticos e ambientais, caracterizando-a como um distúrbio de origem multifatorial. A genética corresponde aproximadamente 70% de risco de desenvolver à DA. Estudos mostram que numerosos genes de suscetibilidade e variantes de codificação associados ao risco de desenvolver o Alzheimer foram identificados, entretanto devido ao seu tamanho de efeito e alta prevalência, o polimorfismo na APOE é considerado o maior fator de risco genético da DA de início tardio e recentemente foi demonstrado que afeta a doença em parte por meio de sua função imunomoduladora (SHI *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2019; YAMAZAKI *et al.*, 2019).

Um dos componentes genéticos que quando mutado implica na patogênese e progressão da DA é o polimorfismo no gene da Apolipoproteína E, uma proteína 34 kDa composta por 299 aminoácidos, membro da superfamília das apolipoproteínas anfífilas trocáveis. O gene APOE está localizado no cromossomo 19, na posição 13.2 (19q13.32), dentro da região genômica previamente associada à doença de Alzheimer de início tardio, possuindo 6 exões. Encontra-se ligado a lipoproteínas plasmáticas e centrais, a qual estão relacionados aos emaranhados de Alzheimer e à proteína β -amilóide em placas senis, além disso, participa da redistribuição dos lipídios que se seguem à neurodegeneração do cérebro. Existem três alelos APOE descritos (ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4, dando origem às isoformas apoE2, apoE3 e apoE4). É expresso em hepatócitos, monócitos, macrófagos, adipócitos, astrócitos e células renais (LANFRANCO *et al.*, 2020).

A Apolipoproteína E desempenha um papel essencial na manutenção da homeostase lipídica. No cérebro, a apoE é produzida predominantemente por astrócitos e pela micróglia. Além disso, os neurônios expressam esta proteína em resposta à lesão excitotóxica. Os neurônios maduros necessitam de uma alta demanda de colesterol e, embora possam sintetizá-lo fisiologicamente é necessário colesterol adicional associado à apoE. Essa proteína inicia a formação de partículas semelhantes à lipoproteína de alta densidade (HDL) no cérebro, facilitando a transferência de colesterol e fosfolípido entre as células (LIAO *et al.*, 2017; LANFRANCO *et al.*, 2020).

O colesterol é de suma importância para o funcionamento normal do cérebro humano, pois aproximadamente 25% de todo colesterol presente no corpo localiza-se no cérebro. A função mais importante da apoE é o transporte do colesterol e outros lipídios aos neurônios e outras células cerebrais para manter a função adequada como, crescimento neuronal, reparo e remodelação de membranas, biogênese de organela e sinaptogênese, embora a apoE também possua extrema importância na plasticidade sináptica, transdução de sinal e imunomodulação (LANFRANCO *et al.*, 2020).

Desse modo, a apoE periférica é incorporada às partículas de lipoproteína no plasma, e a apoE do Sistema Nervoso Central é incorporada às partículas de lipoproteína no LCR e no líquido intersticial do parênquima cerebral. Um desequilíbrio na homeostase do colesterol está associado a um risco aumentado de doenças neurodegenerativas, como é o caso da doença de Alzheimer (LANFRANCO *et al.*, 2020).

Com o exposto, observa-se que polimorfismos no gene da apoE são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da DA. Além disso, observa-se que a doença de Alzheimer possui alta complexidade, principalmente em relação à genética da doença, devido ao grande número de genes envolvidos.

Considerações finais

Foi possível evidenciar e concluir que a doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo progressivo de origem multifatorial que acomete múltiplas funções corticais, incluindo memória, pensamento, compreensão e linguagem. Além disso, observou-se no presente estudo que os fatores genéticos têm um papel importante no surgimento e desenvolvimento desta patologia, sendo causadas por uma vulnerabilidade biológica hereditária. No qual, uma mutação em um nucleotídeo pode acentuar o grau de expressividade de determinado gene e causar problemas ao indivíduo

Referências

ARAÚJO P. G. A.; MEDEIROS, M. G. M.; NUNES, F. M.; ARAÚJO, O. T. et al. **Processo de envelhecimento associado à doença de Alzheimer e seus aspectos genéticos e farmacológicos**. Atena Editora, v. 4, p. 44-54; 2019. Disponível em: < <https://www.atenaeditora.com.br/wp-content/uploads/2019/11/E-BOOK-Políticas-de-Envelhecimento-Populacional-4.pdf>>. Acesso em: 21. ago. 2021.

DANIEL, F.; FERNANDES, V.; SILVA, A.; SANTO, E.H. Rastreamento cognitivo em estruturas residenciais para pessoas idosas no Concelho de Miranda do Corvo, Portugal. **Ciência e Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v.24, n.11, 2018. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232019001104355&script=sci_arttext>. Acesso em: 13. set. 2021.

FARFAN, O. E. A.; FARIAS, B. G.; ROHRS, S. M. R. et al. Cuidados de enfermagem a pessoas com demência de Alzheimer. **Revista CuidArt**. 2017; 11(1): 138-145. Disponível em: < <http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v1/19%20Artigo%20Cuidados%20Enf.%20Alzheimer.pdf>>. Acesso em: 20. ago. 2021.

GRIMALDI, A. et al. Inflammation, neurodegeneration and protein aggregation in the retina as ocular biomarkers for Alzheimer's disease in the 3xTg-AD mouse model. **Cell death & disease**, v. 9, n. 6, p. 685, 2018.

LANFRANCO, MARIA FE et al. ApoE Lipidation as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. **Jornal internacional de ciências moleculares**. vol. 21,17 6336. 1 de setembro de 2020, doi: 10.3390 / ijms21176336. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7503657/>>. Acesso em: 14.set.2021.

LIAO, FAN et al. Metabolismo e funções da apolipoproteína E no cérebro e seu papel na doença de Alzheimer. **Opinião atual em lipidologia**, vol. 28,1, 2017: 60-67. doi: 10.1097 / MOL.0000000000000383. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5213812/>>. Acesso em: 14.set.2021.

MILITÃO, O. A.; BARROS, S. M. A. Doença de Alzheimer: genética e novos avanços. **Temas em Saúde**, João Pessoa, v. 17, n.1, 2017. Disponível em: < <http://temasemsaude.com/wpcontent/uploads/2017/05/17115.pdf>>. Acesso em: 13. set.2021.

SANTANA, M. A.; OLIVEIRA, G. S. E.; FLORIANO, L. K. L. et al. Assistência de enfermagem a pessoas com Alzheimer. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, Alagoas, v. 5, n. 2, p. 51-60; 2019.

SHI, YANG E DAVID M HOLTZMAN. Interação entre imunidade inata e doença de Alzheimer: APOE e TREM2 no centro das atenções. **Revisões da natureza Immunology**, vol. 18,12: 759-772. 2018. doi: 10.1038 / s41577-018-0051-1. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425488/>>. Acesso em: 14.set.2021.

SILVA MVF, LOURES CMG, ALVES LCV, DE SOUZA LC, BORGES KBG, CARVALHO MDG. Doença de Alzheimer: fatores de risco e medidas potencialmente protetoras. **J Biomed Sci**, v. 26,1 33.2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507104/>>. Acesso em: 14.set.2021.

STORTI, LUANA BALDIN et al. Sintomas neuropsiquiátricos de idosos com doença de Alzheimer e o sofrimento dos cuidadores familiares. **Revista latino-americana de enfermagem** vol. 24 e2751. 2016, doi: 10.1590 / 1518-8345.0580.2751. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4996083/>>. Acesso em: 13. set. 2021.

YAMAZAKI, Y., ZHAO, N., CAULFIELD, TR, LIU, CC, & BU, G. Apolipoproteína E e doença de Alzheimer: patobiologia e estratégias de direcionamento. **Revisões da natureza. Neurology**, 2019; 15 (9), 501-518. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0228-7>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7055192/>>. Acesso em: 21. ago. 2021.

CAPÍTULO 15

PRÉ-DISPOSIÇÃO E SUSCETIBILIDADE GENÉTICA ASSOCIADA AO CÂNCER DE PULMÃO

PRE-DISPOSURE AND GENETIC SUSCEPTIBILITY ASSOCIATED WITH LUNG CANCER

Janaracy Lima da Costa Marinho

Universidade Federal de Campina Grande, Unidade Acadêmica de Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6993101681300663>

Anderson Ruan de Moraes Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Unidade Acadêmica de Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1574775631458472>

Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Unidade Acadêmica de Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/2728260854265380>

Alison Pontes da Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Unidade Acadêmica de Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/5012119554608522>

Viviane Gomes da Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Unidade Acadêmica de Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3355976148583553>

Bruna Braga Dantas

Universidade Federal de Pernambuco, Unidade Acadêmica de Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/5459442137503356>

Introdução

O câncer abrange uma série de neoplasias malignas que são decorrentes de um acúmulo de mutações genéticas, primariamente em proto-oncogenes e/ou genes supressores de tumor. Essas doenças estão associadas a vários fatores, extrínsecos ou intrínsecos ao nosso organismo (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020), e vem se tornando cada vez mais frequente. Estima-se que, em 2020, tenham ocorrido 19.292.789 novos casos de câncer no mundo, sendo 626.030 deles no Brasil (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021a; FERLAY *et al.*, 2020).

O câncer de pulmão, por sua vez, representa o 3º tipo de câncer com maior incidência e o 6º lugar referente as principais causas de morte no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020), sendo o quarto câncer de maior incidência no nosso país, e é considerado o câncer que mais matou brasileiros em 2020 (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021b). O principal fator associado a esta neoplasia é o consumo de cigarros. Apesar disso, não fumantes também desenvolvem a doença, que está relacionada também a fatores genéticos e condições hereditárias, ainda que não muito frequentes (YAMAMOTO; YATABE; TOYOOKA, 2018).

Nos últimos anos, a oncogenética apresentou grandes avanços ao redor do mundo, inclusive no Brasil. A suscetibilidade genética de vários tipos de cânceres vem sendo estudados na tentativa de melhores prognósticos, assim como tratamentos mais efetivos (YAMAMOTO; YATABE; TOYOOKA, 2018). Testes genéticos para rastreamento e aconselhamento genético vem sendo implantados na rede de saúde privada do país desde 2015 (SALES, LAJUS, 2018). Pensando nesse crescente avanço da oncogenética, o presente trabalho tem o objetivo de discutir a correlação entre a pré-disposição e a suscetibilidade genética associada ao câncer de pulmão.

Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão exploratória e bibliográfica da literatura acerca da oncogenética associada ao câncer de pulmão. Os bancos de dados escolhidos para a pesquisa foram o Google Acadêmico, Pubmed e Scielo. Foram selecionados 10 artigos originais e de revisão, dissertações e teses que abordassem o tema proposto, em português, espanhol e inglês, que tenham sido publicados a partir de 2014. Foram excluídos aqueles que não puderam ser acessados na íntegra. Os descritores utilizados foram “genética”, “câncer de pulmão”, “hereditário”.

Resultados e Discussão

Cerca de 10% dos cânceres de pulmão são resultados da exposição a agentes químicos, histórico familiar e/ou fatores genéticos. Mesmo sendo o consumo de cigarro o principal fator desencadeador dos tumores no pulmão, é necessário que existam fatores genéticos adicionais que, junto com os agentes de exposição, venham a provocar o câncer (EOM *et al.*, 2015). Essas alterações genéticas estão relacionadas a diversos fatores, como por exemplo as características étnico raciais. São três categorias que classificam as variantes genéticas que influenciam o risco do câncer de pulmão: variantes raras de alto risco, variantes de risco moderado e variantes comuns de baixo risco (WANG *et al.*, 2017). O mapeamento genético do câncer de pulmão, assim como de outros tipos de câncer, portanto, se torna essencial para o tratamento e sobrevida dos pacientes (SCHNEIDER, 2017).

Em indivíduos fumantes e não fumantes, a pré-disposição genética aumenta em cerca de 25% de chances de desenvolver a neoplasia pulmonar. Cerca de 8% dos casos de câncer de pulmão, por sua vez, são herdados ou ocorrem por uma pré-disposição genética, independente do hábito de fumar, sendo este um agravante. Genes envolvidos no reparo do DNA (ácido desoxirribonucleico), por exemplo, quando sofrem disfunção, aumentam a chance de desenvolvimento do carcinoma (ZEHNG, 2015). O DNA pode ser danificado de várias maneiras, desde mutações espontâneas devido as trocas químicas, até por substâncias mutagênicas, conhecidas como carcinógenas, que causam trocas de bases nitrogenadas durante a replicação do DNA (PRADO, 2014).

Pesquisas sobre o câncer de pulmão e a suscetibilidade genética demonstraram mutações ativadoras somáticas no domínio da tirosina quinase no receptor de crescimento epidérmico (EGFR) favorecendo o câncer pulmonar. Há relatos na literatura de casos de câncer de pulmão com mutações do EGFR na linhagem germinativa, mesmo sem história familiar evidente desse câncer. Com a terapia, os tumores geralmente recorrem a um mecanismo de resistência adquirida. O principal mecanismo dessa resistência é uma segunda mutação EGFR T790M, que permite uma estimativa de 31% de risco de câncer de pulmão em pessoas não fumantes portadores dessa mutação (GAZDAR *et al.*, 2014; YAMAMOTO, YATABE, TOYOOKA, 2018).

A mutação no HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano) também é encontrado em relatos de mutações condutoras do câncer de pulmão. Além dessas, ainda há relatos de outras mutações da linha germinativa associadas ao carcinoma pulmonar, como alteração no gene LKB1, presente na linha germinativa de pacientes com a síndrome de Peutz-Jeghers, uma desordem autossômica dominante que caracterizada pelo crescimento de pólipos no trato gastrointestinal e outras neoplasias, que resultam em uma incidência aumentada para vários cânceres, inclusive o de pulmão (YAMAMOTO, YATABE, TOYOOKA, 2018; SOSA, RÍOS, MARTIN, 2021).

Estudos recentes também mostram alterações nos genes IL6 (interleucina 6), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) e VDR (receptor de vitamina D). Schneider (2017), em seu estudo para traçar o perfil fisiopatológico dos portadores de câncer de pulmão, realizado com 92 amostras, obtidas de 50 pacientes em tratamento para câncer de pulmão no Centro Integrado de Oncologia do Hospital Ana Nery de Santa Cruz do Sul e obtidas de 40 indivíduos saudáveis, revelou, na análise para a identificação de suscetibilidade genética de acordo com a frequência e o tipo de micronúcleos, diferença nos alelos de risco nos genes IL6, TNF- α e VDR pois apresentaram alterações nos pacientes com câncer de pulmão. Esses pacientes apresentaram redução significativa nas células basais, aumento de células binucleadas e de broto nuclear, além de cromatina condensada, células carioréticas, cariolíticas e picnóticas, quando comparados com os indivíduos controle.

A descoberta de mutações predisponentes a tumores são cruciais para identificar pessoas saudáveis que se encontram em risco de desenvolver o câncer. Identificar essas mutações e realizar triagem de populações de alto risco para o câncer de pulmão pode ser uma forma de diminuir a taxa de mortalidade da doença. Estudos sobre câncer de pulmão podem ajudar a elucidar a etiologia e mecanismos do tumor pulmonar e identificar novos biomarcadores para detecção e diagnóstico precoce e melhores medidas preventivas (KANWL, DING, CAO, 2017).

Considerações Finais

A pesquisa genética sobre os cânceres é de extrema importância, principalmente quando relacionado ao câncer de pulmão, cuja taxa de letalidade mundial ainda é muito alta, pois o diagnóstico geralmente é tardio. A pesquisa e o mapeamento genético dessa doença ajudam a melhorar diagnósticos e, conseqüentemente, os tratamentos para essa neoplasia. Além disso, um rastreamento efetivo de pessoas saudáveis susceptíveis ao desenvolvimento do câncer de pulmão poderá ser realizado, com a progressão de avanços científicos e tecnológicos nessa área, podendo salvar milhares de vidas.

Referências

- EOM, S. *et al.* Paraoxonase 1 Genetic Polymorphisms and Smoking and Their Effects on Oxidative Stress and Lung Cancer Risk in a Korean Population. **Plos One Journal**, v. 10, n. 3, p. 1-15, 2015.
- FERLAY, J. *et al.* **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. Lyon, França: Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today> Acesso em 24 jun. 2021.
- GAZDAR, A. *et al.* Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 9, n. 4, p. 456-463, 2014.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER **Tipos de câncer: Câncer de pulmão**. [Rio de Janeiro, RJ]: Instituto Nacional De Câncer, 2021b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao> Acesso em 24 jun. 2021.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Números de câncer**. [Rio de Janeiro, RJ]: Instituto Nacional De Câncer, 2021a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> Acesso em 24 jun. 2021.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O que é câncer**. [Rio de Janeiro, RJ]: Instituto Nacional De Câncer, 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/o-que-e-cancer> Acesso em 24 jun. 2021.
- SALES, L. A. P; LAJUS, T. B. P. Aconselhamento genético em oncologia no Brasil. **Revista de Medicina**, v. 97, n. 5, p. 448-453, 2018.

SCHNEIDER, M. R. **Suscetibilidade genética, dano e reparação do DNA e sua relação com o perfil fisiopatológico de pacientes com câncer de pulmão.** Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde) – Universidade de Santa Cruz do Sul 2017. Santa Cruz do Sul, p. 110. 2017.

SOSA, L. E.; RÍOS, Y. G.; MARTIN, M. L. Síndrome de Peutz-Jeghers. Informe de caso. **MediCiego**, v. 26, n. 4, 2021.

WANG, J.; LIU, Q.; YUAN, S. *et al.* Predisposição genética para câncer de pulmão: integração abrangente da literatura, meta-análise e avaliação de múltiplas evidências de estudos de associação de genes candidatos. **Scientific Reports**, v. 7, p. 8371, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The top 10 causes of death.** Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Acesso em 24 jun. 2021.

YAMAMOTO, H.; YATABE, Y.; TOYOOKA, S. Síndromes hereditárias de câncer de pulmão visando nunca fumantes. **Transl Lung Cancer Res**, v. 7, n. 4, p 498-504, 2018.

ZHENG, X. *et al.* Distinct genetic alterations in small cell carcinoma from different anatomic sites. **Experimental hematology e oncology**, v. 4, n. 2, p 1-9, 2015.

CAPÍTULO 16

VISÃO GERAL SOBRE A IMPORTÂNCIA DA GENÉTICA NA COVID-19

OVERVIEW OF THE IMPORTANCE OF GENETICS AT COVID-19

Silvânia Narielly Araújo Lima

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde/CES, Cuité-PB.

<http://lattes.cnpq.br/4848390450941924>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde/CES, Cuité-PB.

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Introdução

A pandemia global causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-COV-2) chegou drasticamente e comprometeu o sistema de saúde pública de vários países. Com isso, houve a necessidade de um acompanhamento nas mudanças epidemiológicas da COVID-19 tanto no Brasil quanto mundialmente, tendo em vista que o vírus é altamente transmissível, sendo fundamental manter as medidas de prevenção como o distanciamento social e o uso de máscaras (SOUSA *et al.*, 2020)

A genética percorreu um longo caminho desde as descobertas de Gregor Johann Mendel (1822-1884) até os dias atuais, em que estuda a herança biológica, compreensão dos genes, genética

populacional, biologia molecular, epigenética e dentre outros (GAYON, 2016). Portanto, a genética é uma grande aliada que pode ser utilizada no combate à COVID-19.

O vírus da SARS-COV-2 sofreu uma enorme evolução, adaptação e disseminação, que alertou os cientistas com o intuito de encontrar alvos terapêuticos mais eficazes e investigar os aspectos de sua replicação e patogênese. Esses fatores genéticos juntos a outros fatores de risco, como ambientais, são determinantes na suscetibilidade do desenvolvimento de infecções do trato respiratório, como a SARS-COV-2 (TANG *et al.*, 2020).

A genética é uma ciência transversal que não se limita a uma área específica, na atual pandemia, é de suma importância, pois, vai desde a identificação da doença, até o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico, prevenção de contágios, elaboração de vacinas e proposta de potenciais ou aprimoramento de futuros tratamentos (LIU *et al.*, 2020). Devido às amplas áreas de atuação e as contribuições para a humanidade, é imprescindível o reconhecimento desta ciência e do seu uso no combate à SARS-COV-2.

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a importância da genética destacando os papéis fundamentais no enfrentamento da COVID-19.

Metodologia

Neste trabalho, foi realizada uma revisão da literatura, de caráter exploratório, através de artigos científicos encontrados nos idiomas de espanhol, inglês e português gratuitamente nos bancos de dados: *Scielo*, *PubMed*, Google acadêmico. Os critérios de inclusão foram os títulos e resumos identificados ao tema, onde foram selecionados 35 artigos, que apresentaram informações relevantes para elaboração do presente estudo. Subsequentemente, foram excluídos 13 dos artigos selecionados, pois desviaram do tema abordado ou não apresentaram relevância. Permitindo assim, tomar maiores conhecimentos sobre o estudo e dar mais riqueza de informação ao trabalho.

Resultados e Discussão

O primeiro caso de infecção pela Covid-19 foi relatado em dezembro de 2019 em Wuhan, na China (ONU, 2020). No entanto, ainda não se conhecia a doença em humanos, por isso, houve a necessidade de conhecê-la para gerar alternativas de tratamento. Nesse sentido, a genética pode ser uma grande aliada, pois oferece as informações genéticas que envolvem os processos entre o parasito e o hospedeiro e, conseqüentemente, na maior compreensão sobre a doença, permitindo o desenvolvimento de propostas no tratamento da COVID-19 (TANG *et al.*, 2020).

Os coronavírus são um grupo de vírus que geralmente afetam um amplo espectro de mamíferos e outros grupos de animais, em que a genética desempenha um papel fundamental na identificação dessa doença já que, quando manifestados os sintomas específicos, devem ser alertadas as autoridades sanitárias (GORBALENYA *et al.*, 2020). Através da genética são identificadas as doenças, permitindo entender sua origem e direcionamento para os tratamentos e combate de enfermidades, como no caso da SARS-COV-2.

Nesse sentido, os estudos filogenéticos permitem determinar a origem dessas doenças, tornando-se útil para descartar e evitar a propagação de teorias da conspiração, mas também necessita de medidas governamentais para controlá-las. Também auxiliam efetivamente na vigilância dessas doenças emergentes, dos estágios iniciais dessas crises de saúde pública, em que permitem estimar o valor do número de reprodução do vírus e a sua taxa de infecção (ZHANG *et al.*, 2020). Portanto, a genética é necessária para a identificação de um novo coronavírus e planejar as ações necessárias para controlar a doença, sendo estes os passos fundamentais para começar a tomar medidas adequadas contra a COVID-19 ((TANG *et al.*, 2020; LAI *et al.*, 2021).

Após ser confirmada a doença, as etapas de técnicas de diagnósticos são vitais para estimar as taxas de contágio e mortalidade, avaliando a situação de cada paciente e tomando decisões médicas necessárias. No nível governamental torna-se possível prever a curva de infectados em cada região. Muitas estratégias que, desde o desenvolvimento, implementação e otimização de técnicas de diagnóstico para COVID-19, têm sido desde o início um percurso longo e contínuo devido à crise de saúde (UDUGAMA *et al.*, 2020).

Devido à sua alta sensibilidade, os testes baseados na detecção de ácidos nucleicos pela técnica de RT-qPCR têm sido mais utilizados, sendo importante ressaltar que seu grande poder de diagnóstico se beneficia com a combinação de outras técnicas (POON *et al.*, 2003). No entanto, não se limita a técnica de RT-qPCR, mas facilita e abre possibilidades de novas técnicas de diagnóstico rápido, em desenvolvimento, como as baseadas em CRISPR (ZHANG *et al.*, 2020). A genética no sentido de diagnóstico desempenha um papel fundamental por sua alta sensibilidade, que permite a aplicação de variantes e inovações que beneficiam a humanidade em termos de diagnóstico a COVID-19.

A genética auxilia no desenvolvimento de vacinas para a COVID-19, as vacinas que estão sendo projetadas com base em vírus atenuados, RNA, proteínas virais e proteínas multiepitopos, utilizando de diferentes metodologias e tecnologias, como DNA recombinante (ZHOU *et al.*, 2020). Por muitos anos, o desenvolvimento de vacinas foi um processo extremamente trabalhoso, de alto custo e longo período de tempo. No entanto, atualmente com o auxílio de imunobioinformática e

modelagem de proteínas, com base em informações de sequências genéticas e a identificação de epítomos altamente imunogênicos, vem sendo realizados por ter os custos consideravelmente mais baixos (RIBAS-APARICIO *et al.*, 2017). Em relação ao desenvolvimento de vacinas para COVID-19, a genética foi uma ferramenta essencial na redução do tempo e dos custos, pois essas tecnologias permitiram a fabricação de vacinas eficientes.

A genética contribui no planejamento de tratamentos eficazes para a COVID-19, conforme as populações e indivíduos específicos (ZHANG *et al.*, 2020). Dentre as técnicas, temos a farmacogenética e farmacogenômica (WEINSHILBOUM; WANG, 2006). A farmacogenética estuda a relação entre a variabilidade genética e a eficácia de um medicamento. A farmacogenômica, por outro lado, estuda as bases genéticas e moleculares de uma doença para encontrar novas rotas de tratamento necessário considerar uma estratégia conforme as populações para obter com maior exatidão a eficácia e toxicidade dos medicamentos propostos para tratar a COVID-19 (WEINSHILBOUM; WANG, 2006).

Assim, as diversas técnicas nos fornecem informações genéticas que oferecem alternativas para descobrir as origens das doenças, prevenir, tratar infecções e possibilitar a proteção da população quando vulnerável às graves condições de COVID-19.

Considerações Finais

Portanto, a genética é uma ciência que demonstrou ser essencial para controlar e combater a atual pandemia da COVID-19, estando envolvida desde a identificação da doença, o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico e desenvolvimento de vacinas, melhoramento de medicamentos e terapias para COVID-19. Necessitando do reconhecimento da sua importância mundialmente, com isso, compreender e promover o investimento nesta área pelos governos e empresas privadas. Porém, por se tratar de um tema altamente relevante, espera-se auxiliar neste trabalho no conhecimento atual sobre o potencial papel da genética, mas vale ressaltar que ainda há a necessidade de mais estudos.

Para trabalhos futuros pretende-se realizar uma maior revisão bibliográfica para investigar a importância da genética tanto no tratamento da COVID-19 quanto de outras doenças.

Referências

GAYON, J. From Mendel to epigenetics: History of genetics. **Comptes rendus biologies**, v. 339, n. 7-8, p. 225-230, 2016.

GORBALENYA, A, E. *et al.* Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020.02. 07.937862. **Back to cited text**, n. 2, 2020.

LAI, A. *et al.* Early phylogenetic estimate of the effective reproduction number of SARS-CoV-2. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 6, p. 675-679, 2020.

LIU, C. *et al.* Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. v.6, n. 3, p- 315–331 **ACS Cent Sci.** 2020.

POON, L. LM *et al.* Early diagnosis of SARS coronavirus infection by real time RT-PCR. **Journal of Clinical Virology**, v. 28, n. 3, p. 233-238, 2003.

RIBAS-APARICIO, R. M. *et al.* The impact of bioinformatics on vaccine design and development. **Vaccines; InTech: Rijeka, Croatia, 2017.**

SOUSA, G. O. *et al.* Evolução epidemiológica da COVID-19 no Brasil e no mundo. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e630974653-e630974653, 2020.

TANG, X. *et al.* On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. **National Science Review**, v. 7, n. 6, p. 1012-1023, 2020.

UDUGAMA, B. *et al.* Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. **ACS nano**, v. 14, n. 4, p. 3822-3835, 2020.

ONU. Doença por coronavírus (COVID-19), Situation Report-135. 2020. Acesso em 26 de agosto de 2021. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200603-covid-19-sitrep-135.pdf?sfvrsn=39972feb_2>.

WEINSHILBOUM, R. M.; WANG, L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. **Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.**, v. 7, p. 223-245, 2006.

ZHANG, F. *et al.* **A protocol for detection of COVID-19 using CRISPR diagnostics.** v. 8, 2020. Acesso em 26 de agosto de 2021. Disponível em: <<https://go.idtdna.com/rs/400-UEU-432/images/Zhang%20et%20al.%2C%202020%20COVID-19%20detection%20%28updated%29.pdf>>.

ZHOU, Qiongqiong Angela *et al.* Potential therapeutic agents and associated bioassay data for COVID-19 and related human coronavirus infections. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 3, n. 5, p. 813-834, 2020.

SEÇÃO 3

ANAIS

I CONBRAGEM

ARTIGOS

COMPLETOS

CAPÍTULO 17

27-HIDROXICOLESTEROL E SEU EFEITO NO PERFIL MUTACIONAL DE PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

27-HYDROXYCHOLESTEROL AND ITS EFFECT ON THE MUTATIONAL PROFILE OF PATIENTS WITH BREAST CANCER: AN INTEGRATIVE REVIEW

Maria de Lourdes de Oliveira Carvalho

Universidade Federal de Pernambuco, Núcleo de Ciências da Vida, Caruaru-PE

<http://lattes.cnpq.br/3429828616105672>

José Rony de Andrade Alves

Universidade Federal de Pernambuco, Núcleo de Ciências da Vida, Caruaru-PE

<http://lattes.cnpq.br/8260863748112550>

Lorena Karla da Silva

Centro Universitário Tabosa de Almeida – Asces Unita, Caruaru-PE

<http://lattes.cnpq.br/0999072337727962>

Aline Katiane da Silva Freire

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/2459010835635984>

Silvânia Narielly Araújo Lima

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4848390450941924>

Pâmella Grasielle Vital Dias de Souza

Centro Universitário Vale do Ipojuca, Docente do Núcleo de Saúde, Caruaru-PE

<http://lattes.cnpq.br/5216708451386257>

Resumo

Introdução: recentemente se descobriu que metabólitos do colesterol, o 25-hidroxicolesterol e principalmente o 27-hidroxicolesterol (27-HC), são capazes de atuar nos receptores de estrogênio. Sabendo que o câncer de mama é o tipo de câncer mais diagnosticado em mulheres, e que a maioria dos tumores é dependente de hormônios, isto é, possuem receptores de estrogênio, o 27-HC pode ter papel central na neoplasia mamária. **Objetivo:** buscar na literatura científica estudos que comprovem a relação entre o 27-HC e o seu efeito no perfil mutacional do câncer de mama. Metodologia: foi realizada uma revisão integrativa, na qual, a princípio, foram definidos os descritores “27-HC” e “câncer de mama”. Em seguida, foi realizada uma busca com esses descritores no idioma inglês no banco de dados PubMed. Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis na íntegra, datados a partir de janeiro de 2017 até julho de 2021, contidos nos idiomas português e inglês e que tratassem do papel do 27-HC no perfil

mutacional de pacientes com câncer de mama. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados e sem relevância quanto ao objetivo deste estudo. **Revisão de literatura:** inicialmente foram encontrados 33 artigos científicos e, após a análise dos critérios de inclusão e de exclusão, foram selecionados 10 artigos. Os estudos selecionados mostram que o 27-HC participa em todas as oito etapas do processo metastático do câncer de mama hormônios-dependentes: crescimento do tumor primário, angiogênese, transição epitelial-mesenquimal, invasão, intravasão, sobrevivência na circulação, extravasamento e dormência e/ou crescimento do tumor secundário. **Conclusão:** conclui-se que o 27-HC participa de mutações no câncer de mama, facilitando a metástase das células tumorais e, portanto, está relacionado com piores prognósticos do câncer de mama e com tratamentos refratários em tumores hormônios-dependentes.

Palavras-chave: câncer de mama; 27-hidroxicolesterol; mutação.

Abstract

Introduction: it was recently discovered that cholesterol metabolites, 25-hydroxycholesterol and mainly 27-hydroxycholesterol (27-HC), are capable of acting on estrogen receptors. Knowing that breast cancer is the most commonly diagnosed type of cancer in women, and that most tumors are hormone dependent, that is, they have estrogen receptors, 27-HC may play a central role in breast cancer. **Objective:** to search the scientific literature for studies that prove the relationship between 27-HC and its effect on the mutational profile of breast cancer. **Methodology:** an integrative review was carried out, in which, at first, the descriptors “27-HC” and “breast cancer” were defined. Then, a search was performed with these descriptors in the English language in the PubMed database. Inclusion criteria were articles available in full, dated from January 2017 to July 2021, contained in Portuguese and English and dealing with the role of 27-HC in the mutational profile of patients with breast cancer. Exclusion criteria were duplicate articles and without relevance to the purpose of this study. **Literature review:** initially 33 scientific articles were found and, after analyzing the inclusion and exclusion criteria, 10 articles were selected. The selected studies show that 27-HC participates in all eight stages of the hormone-dependent breast cancer metastatic process: primary tumor growth, angiogenesis, epithelial-mesenchymal transition, invasion, invasion, survival in circulation, extravasation and dormancy, and /or secondary tumor growth. **Conclusion:** it is concluded that 27-HC participates in mutations in breast cancer, facilitating metastasis of tumor cells and, therefore, it is related to worse prognosis of breast cancer and refractory treatments in hormone-dependent tumors.

Keywords: breast cancer; 27-hydroxycholesterol; mutation.

Introdução

Os estrogênios não controlam somente o ciclo menstrual e a função reprodutora, mas também são responsáveis por outros importantes processos fisiológicos, como a formação de massa óssea e a função vasomotora nas paredes dos vasos sanguíneos. A estrutura química única dos estrógenos permite que eles atuem nos Receptores de Estrogênio (RE), presentes nos diversos tecidos do organismo, dentre eles as estruturas reprodutoras, urinárias, ósseas e cardiovasculares. Porém, recentemente se descobriu que metabólitos do colesterol, o 25-hidroxicolesterol (25-HC) e principalmente o 27-hidroxicolesterol (27-HC), também são capazes de atuar nos RE e provocar alterações no organismo. Já foi observada a relação desses metabólitos do colesterol com aterosclerose, osteoporose, doenças neurodegenerativas e câncer de mama e de próstata. Sendo assim, hoje o 25-HC e o 27-HC são chamados de Moduladores Seletivos de Receptores de Estrogênio (SERMs) (HE; NELSON, 2017).

Uma relação muito intensa foi observada entre o 27-HC e o câncer de mama. Diante disso, é extremamente importante estudos sobre a relação entre o 27-HC e a neoplasia mamária, visto que o câncer de mama é o tipo de câncer mais diagnosticado em mulheres, e a maioria dos tumores é dependente de hormônios, isto é, possuem receptores de estrogênio e, portanto, são capazes de se ligar ao 27-HC. A atuação do 27-HC nos receptores de estrogênio parece fazer com que alguns cânceres de mama sejam refratários ao tratamento com tamoxifeno. Sendo assim, o objetivo principal deste estudo é buscar na literatura científica estudos que comprovem a relação entre o 27-HC e o seu efeito no perfil mutacional do câncer de mama (HE; NELSON, 2017).

Metodologia

Trata-se de um estudo qualitativo, realizado por meio de uma revisão bibliográfica integrativa, sendo desenvolvido nos meses de junho e julho de 2021. Primeiramente, definiu-se a questão norteadora: “qual o impacto do 27-hidroxicolesterol no perfil mutacional de pacientes com câncer de mama?”. Em sequência, escolheram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e Medical Subject Headings (MESH), em português, “27-hidroxicolesterol” e “câncer de mama”, e, em inglês, “27-hydroxicholesterol” e “breast cancer”. Para a chave de busca, os descritores foram combinados com o operador booleano “AND”.

Em seguida, realizou-se a busca no banco de dados National Library of Medicine (PUBMED). Como fatores de inclusão, selecionaram-se os artigos que estivessem disponíveis na íntegra, datados a partir do ano de 2017, contidos nos idiomas português e inglês e que tratassem do papel do 27-hidroxicolesterol no perfil mutacional de pacientes com câncer de mama. Como critérios de exclusão, estabeleceu-se que seriam excluídos os artigos que estivessem duplicados e sem relevância quanto ao objetivo deste estudo. Inicialmente foram encontrados 33 artigos, destes, após uma leitura minuciosa dos títulos e resumos, foram selecionados 10 artigos que passaram nos filtros de inclusão e de exclusão.

Disso, realizou-se uma avaliação crítica e sintética dos dados obtidos. Inicialmente, obteve 33 publicações. Foram excluídos 16 por estarem duplicados ou não atenderem os critérios de elegibilidade. Então, as publicações restantes, que totalizaram 17, foram lidos na íntegra, dos quais foram excluídos 7 pelo nível de relevância temática ou até mesmo por não apresentarem clareza na discussão.

Resultados e Discussão

Todos os artigos científicos selecionados foram retirados do banco de dados PUBMED, 100% (n=10). Todos os estudos utilizados estavam disponíveis no idioma inglês, 100% (n=10). Os

estudos estavam distribuídos entre os anos de 2017 e 2020, tendo a frequência de 30% no ano de 2017 (n=3), 10% no ano de 2018 (n=1), 20% no ano de 2019 (n=20) e 40% no ano de 2020 (n=4), não havendo estudos do ano de 2021. Com os dados obtidos, pôde-se compreender o papel do 27-HC no perfil mutacional do câncer de mama, facilitando sua metástase.

O processo metastático ocorre em oito etapas: crescimento do tumor primário, angiogênese, transição epitelial-mesenquimal, invasão, intravasão, sobrevivência na circulação, extravasamento e dormência e/ou crescimento do tumor secundário. Os estudos selecionados demonstram a participação do 27-HC em todas as oito etapas do processo metastático do câncer de mama hormônios-dependentes. A primeira etapa é o crescimento do tumor primário. Parece que o 27-HC atua reduzindo a degradação proteossômica da proteína C-MYC (fator de transcrição de ativador do ciclo celular), através da redução da sua desfosforilação e ubiquização. A proteína C-MYC é um oncogene que promove a proliferação e a invasão das células tumorais (figura 1) (CEDÓ, L.; REDDY, S. T.; MATO E. *et al*, 2019).

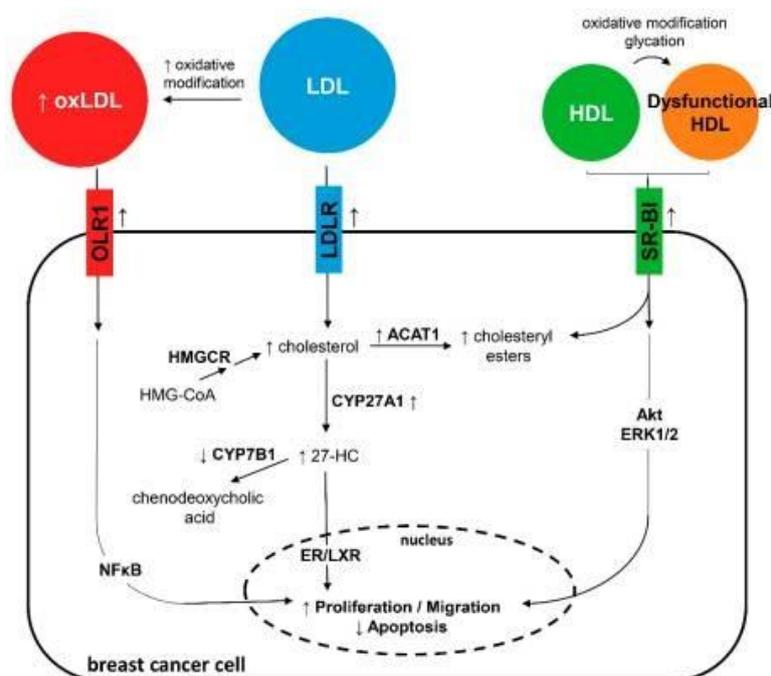


Figura 1: Representação do 27-HC e de sua atuação nos núcleos das células tumorais, reduzindo a apoptose e aumentando a proliferação.

Fonte: CEDÓ, L.; REDDY, S. T.; MATO E. *et al*, 2019.

Para facilitar o processo de intravasão, as células tumorais alteram a configuração do tecido endotelial, transformando as células endoteliais, antes do tipo epitelial, cuboides, com fortes interações com a matriz extracelular e com as células vizinhas e estacionárias em células endoteliais do tipo mesenquimal, de aspecto esticado, sem interações com a matriz extracelular nem com as

células vizinhas e móveis, processo chamado de transição epitelial-mesenquimal (TEM). Parece que o 27-HC atua provocando a fosforilação e a acetilação do fator de transcrição STAT3 no núcleo das células endoteliais, favorecendo a transição epitelial-mesenquimal e, conseqüentemente, a metástase das células tumorais. Além disso, a ativação do fator de transcrição STAT3 resulta na ativação do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), que promove o processo de angiogênese (figura 2) (CEDÓ, L.; REDDY, S. T.; MATO E. *et al*, 2019; JIAO; ZHEN; WU *et al*, 2020).

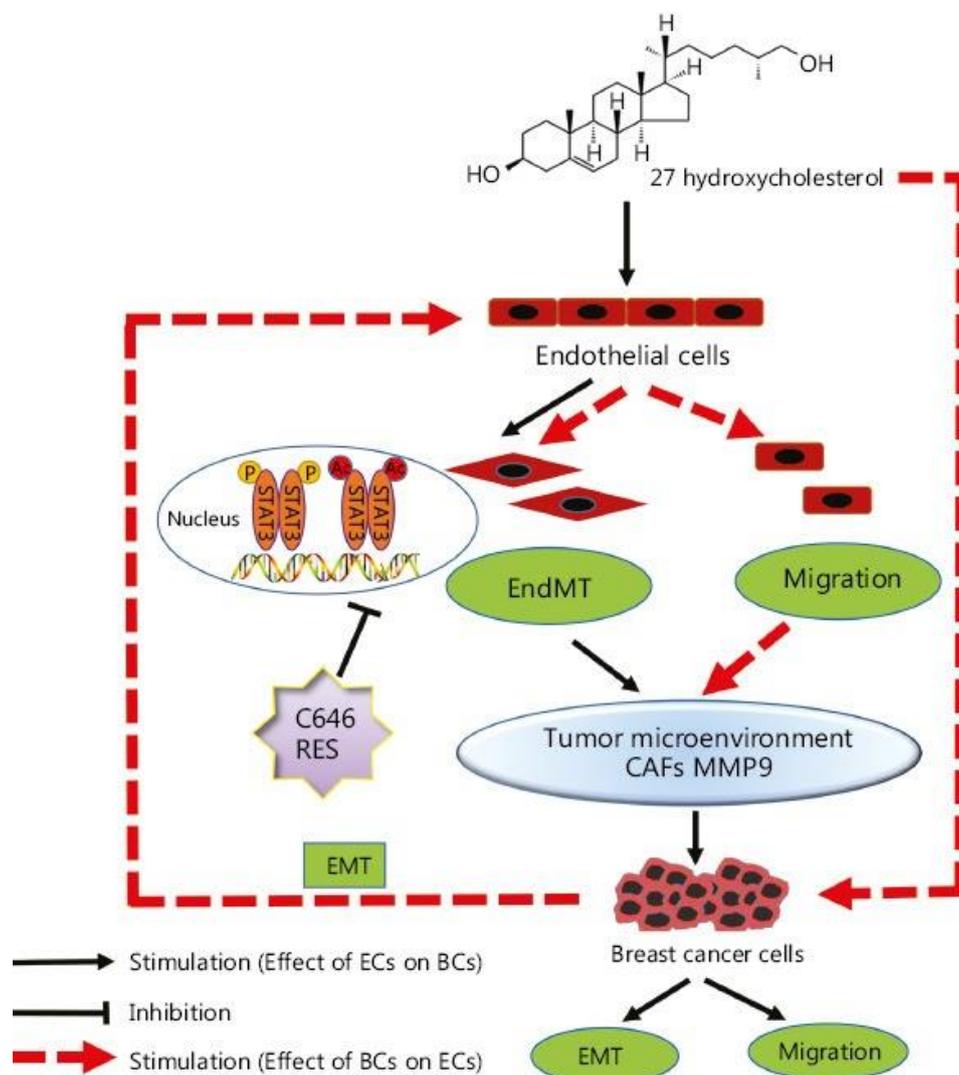


Figura 2: Representação do 27-HC e de sua atuação nos núcleos das células endoteliais, provocando a fosforilação e a acetilação dos STAT3.

Fonte: JIAO; ZHEN; WU *et al*, 2020.

Após conseguirem atravessar a barreira endotelial e adentrar nos vasos sanguíneos, as células tumorais precisam sobreviver na circulação sanguínea, as chamadas Células Tumorais Circulantes (CTCs). Para isso, as CTCs não exibem certos marcadores na sua superfície, o que evita sua

destruição pelas células do sistema imune. Parece que o 27-HC também está relacionado com a redução da concentração de células T CD8 citotóxicas, o que reduz ainda mais a vigilância imunológica do organismo para com as células tumorais (CEDÓ, L.; REDDY, S. T.; MATO E. *et al*, 2019; JIAO; ZHEN; WU *et al*, 2020; SHI; LEE; LIN *et al*, 2019).

Considerações Finais

Os estudos selecionados confirmam a participação do 27-HC em mutações no câncer de mama, facilitando a metástase das células tumorais. Sendo assim, o 27-HC está relacionado com piores prognósticos do câncer de mama e com tratamentos refratários em tumores hormônios-dependentes. Diante disso, a redução da ingestão de colesterol na dieta, principalmente em mulheres pós-menopausa, associado ao tratamento medicamentoso com estatinas em casos de hipercolesterolemia parece ter um desfecho positivo no tratamento e na prevenção de recidiva nos casos de neoplasia da mama hormônios-dependentes. Apesar destas considerações finais, é válido enfatizar que os estudos selecionados para esta revisão integrativa foram realizados com testes em animais. Portanto, são necessários mais estudos, principalmente em humanos, que demonstrem essa relação. Apesar disso, os resultados já são bastante promissores (ASGHARI; UMETANI, 2020; KIMBUNG; INASU; SYALHAMMAR *et al*, 2020).

Referências

ASGHARI, A.; UMETANI, M.. Obesity and Cancer: 27-Hydroxycholesterol, the Missing Link. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 14, 2020.

BAEK, A. E.; YU, Y. A., HE, S. *et al*. The cholesterol metabolite 27 hydroxycholesterol facilitates breast cancer metastasis through its actions on immune cells. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, 2017.

CEDÓ, L.; REDDY, S. T.; MATO E. *et al*. HDL and LDL: Potential New Players in Breast Cancer Development. **Clinical Medicine**, v. 8, n. 6, 2019.

CORNET, C.; WALTER, B.; SOOKTHAI, D. *et al*. Circulating 27-hydroxycholesterol and breast cancer tissue expression of CYP27A1, CYP7B1, LXR- β , and ER β : results from the EPIC-Heidelberg cohort. **Breast Cancer Research**, v. 22, n. 1, 2020.

HE, S.; NELSON, E. R.. 27-Hydroxycholesterol, an endogenous selective estrogen receptor modulator. **Maturitas**, v. 104, p. 29-35, 2017.

JIAO, K.; ZHEN, J.; WU, M. *et al*. 27-Hydroxycholesterol-induced EndMT acts via STAT3 signaling to promote breast cancer cell migration by altering the tumor microenvironment. **Cancer Biol Med**, v. 17, n. 1, p. 88-100, 2020.

KIMBUNG, S.; INASU, M.; SYALHAMMAR, T. *et al*. CYP27A1 expression is associated with risk of late lethal estrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal patients. **Breast Cancer Research**, v. 22, n. 1, 2020.

NELSON, E. R.. The significance of cholesterol and its metabolite, 27-hydroxycholesterol in breast cancer. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 466, p. 73-80, 2018.

SHI, S. Z.; LEE, E. J.; LIN, Y. J. *et al.* Recruitment of monocytes and epigenetic silencing of intratumoral CYP7B1 primarily contribute to the accumulation of 27-hydroxycholesterol in breast cancer. **American Journal of Cancer Research**, v. 9, n. 10, p. 2194-2208, 2019.

WANG, C. W; HUANG, C. C.; CHOU, P.H. *et al.* 7-ketocholesterol and 27-hydroxycholesterol decreased doxorubicin sensitivity in breast cancer cells: estrogenic activity and mTOR pathway. **Oncotarget**, v. 8, n. 39, p. 66033-66050, 2017.

CAPÍTULO 18

A CONTRIBUIÇÃO DAS VACINAS MULTI-EPÍTOPOS AO COMBATE ÀS DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

THE CONTRIBUTION OF MULTI-EPITOPE VACCINES TO THE FIGHT AGAINST NEGLIGENCED DISEASES

Deyse Nazareth Marinho Gondim

Universidade Federal de Campina Grande, Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8261564051229360>

Gabriel Ferreira Marques

Universidade Federal de Campina Grande, Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/5611753623584765>

Ana Luiza Marinho Leite

Universidade Federal de Campina Grande

<http://lattes.cnpq.br/9958048542567378>

Rafael Trindade Maia

Universidade Federal de Campina Grande, Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/2415016408445222>

Resumo

Aproximadamente 1,6 bilhão de pessoas são acometidas anualmente por um grupo de doenças classificadas como negligenciadas, demonstrando urgência para o desenvolvimento de abordagens de profilaxia e tratamento das mesmas. A elaboração de vacinas através da abordagem de múltiplos epítomos vem em uma crescente tendência nos últimos anos, haja vista sua capacidade de gerar resposta imunológica em diferentes sorotipos de um mesmo patógeno, tornando-se uma alternativa promissora para as doenças negligenciadas. O presente trabalho teve como objetivo avaliar o potencial biotecnológico de vacinas multi-epítomos, através de uma revisão integrativa da literatura, bem como de prospecção tecnológica. Os resultados demonstram um crescente número de abordagens acerca da tecnologia nos últimos anos, bem como sua ligação direta com a bioinformática, desde a predição das estruturas primárias envolvidas nas reações imunológicas até a modelagem 3D e complexação, agilizando os processos de desenvolvimento e diminuindo os gastos. O presente estudo demonstra o atual cenário do desenvolvimento de vacinas multi-epítomos através de abordagens bioinformáticas.

Palavras-Chave: imunizantes, múltiplos epítomos, bioinformática

Abstract

Approximately 1.6 billion people are affected annually by a group of diseases classified as neglected, demonstrating the urgency for the development of prophylaxis and treatment approaches. The development of vaccines through the

approach of multiple epitopes has been increasing in recent years, given its ability to generate an immune response in different serotypes of the same pathogen, making it a promising alternative for neglected diseases. The present work aimed to evaluate the biotechnological potential of multi-epitope vaccines, through an integrative literature review, as well as technological prospecting. The results demonstrate an increase in multi-epitope approaches in recent years, as well as their direct link with bioinformatics, from the prediction of primary structures involved in immune reactions to 3D modeling and complexation, streamlining development processes and reducing costs. The present study demonstrates the current scenario of multi-epitope vaccine development through bioinformatics approaches.

Keywords: immunizing, multiple epitopes, bioinformatics

Introdução

Diariamente várias pessoas são acometidas por um grupo heterogêneo de patologias, que tem como característica principal o acometimento de populações de baixo nível socioeconômico. Esse grupo é denominado por diversos estudiosos como doenças negligenciadas (DN), uma vez que, por sua permanência em populações em caráter de vulnerabilidade social, não se existe um incentivo adequado para desenvolvimento de tratamentos medicamentosos ou imunizantes (LUNA; CAMPOS, 2020).

Dentre as principais doenças negligenciadas, podemos classificar como mais importantes (através do contingente de indivíduos afetados e gravidade), leishmanioses, doença de Chagas, tracoma, hanseníase, dengue e malária, bem como outras parasitoses (OMS, 2017).

No ano de 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou dados onde aponta que aproximadamente 1,6 bilhão de pessoas são acometidas por uma ou mais DNs, demonstrando que além de medidas sanitárias arrojadas, se faz necessária a intervenção urgente da comunidade científica, visando a profilaxia e tratamento dos pacientes acometidos (OMS, 2017).

Apesar de todas as dificuldades mencionadas anteriormente, existem estudos sendo conduzidos atualmente, levando assim esperança de dias melhores a essas populações tão oprimidas. Dentre eles, a produção de vacinas vem se destacando no decorrer dos últimos anos (KAR; NARSARIA; BASAK; DEB; CASTIGLIONE; MUELLER; SRIVASTAVA, 2020).

Com o desenvolvimento das abordagens de elaboração de vacinas, não se faz mais necessária a utilização do patógeno como um todo, uma vez que se existe a metodologia de vacinas por epítopo (minimalista). Epítopo pode ser classificado como uma sequência relativamente pequena do patógeno, significativamente imunogênica, levando assim a uma imunidade relevante contra o patógeno (YANG; BOGDAN; NAZARIAN, 2021).

Existe ainda uma subdivisão relativamente recente da abordagem de epítopos denominada multi-epítopo, onde é realizada a complexação de diversos epítopos em um agente imunizante, visando gerar uma resposta de anticorpos à múltiplos sorotipos de um determinado antígeno. Essa

resposta múltipla é bastante eficaz quando observamos agentes como os vírus da influenza, que possui diversos sorotipos capazes de causar o processo de adoecimento (DROPPA-ALMEIDA; ROCHA; SANTOS; SOUZA; SILVA; PADILHA, 2021).

Em sua elaboração inicialmente faz-se a predição e seleção dos epítomos a serem utilizados, através de características físico-químicas, seletividade e afinidade aos complexos de histocompatibilidade (MHC) I e II. Em seguida, os peptídeos são conectados através de ligantes de resíduos aos modelos estruturais, aumentando assim a imunogenicidade. O alinhamento dos epítomos em sua maioria não é linear, são complexos tridimensionais, com uma matriz central e resíduos espalhados. É necessário observar ainda que a imunogenicidade, antigenicidade e alergenicidade das estruturas envolvidas são avaliadas através de métodos computacionais e experimentais (GALÚCIO, 2020).

Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura acerca do desenvolvimento e potencial de vacinas múltiplo epítomo para doenças negligenciadas, bem como uma prospecção tecnológica das tecnologias envoltas nas mesmas.

Os artigos foram selecionados através das plataformas *Scielo*, *Pubmed* e *Google Acadêmico*, no mês de junho de 2021, observando sua relevância, bem como ano de publicação mais próximo da atualidade. Após sua seleção os artigos foram amplamente analisados e discutidos, visando resultados claros e objetivos acerca dos temas abordados.

A prospecção tecnológica foi realizada em junho de 2021, utilizando-se como banco de dados a *Patent Inspiration*, uma base de registros de gratuito acesso, com patentes depositadas mundialmente, inclusive no Brasil, usualmente empregada em trabalhos de prospecção. Essa plataforma nos fornece uma visão geral sobre o estado de registros de uma determinada tecnologia, permitindo-nos avaliar o desenvolvimento tecnológico, assim como os principais depositantes das tecnologias através de suas localizações. Essa base de dados pode ser utilizada até mesmo por usuários com pouca experiência em busca de patentes.

As palavras-chave *multi-epitop** e *vaccin**, foram designadas no campo de busca com a junção “and” no final das palavras para adesão de todas as possíveis possibilidades de variação. Após essa filtragem de dados, as reivindicações e a descrição de cada patente foram analisadas para uma identificação mais precisa dos objetos das patentes.

A descrição dos programas utilizados na elaboração *in silico* de vacinas multi-epítomos foi pesquisada em artigos e em tutoriais disponibilizados pelos desenvolvedores nos sites dos programas.

Resultados e Discussão

Prospecção tecnológica

Um levantamento de patentes relacionadas a vacinas desenhadas a partir de uma abordagem de epítomos múltiplos incorreu em uma relação de 210 patentes. Dentre essas, foram selecionadas as que eram voltadas ao desenvolvimento de vacinas destinadas a doenças específicas. Os achados estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Quantidade de patentes relacionadas a vacinas multi-epítomos para cada doença/agente infeccioso.

DOENÇAS E AGENTES ETIOLÓGICOS	QUANTIDADE DE PATENTES
Influenza vírus (provocam gripe)	16
Leishmaniose	2
Bursite infecciosa em aves	2
Febre aftosa	18
<i>Eimeria acevulina</i> (anorexia e diarreia em aves)	1
Câncer	10
Criptosporidíase	4
Hepatite C	8
Hepatite B	4
Encefalite japonesa	1
Malária	1
Esquistossomose	1
HIV	2
Citomegalovirose	1
Bronquite aviária	1
Metapneumovirose	1
<i>Helicobacter pylori</i> (gastrite)	3
Doença de Newcastle (conhecida como peste aviária)	2
Artrite reumatoide	1
<i>Clamidia psittaci</i> (pneumonia)	1
<i>Ehrlichia ruminantium</i> (causa doença conhecida como "água no coração")	4
Vírus sincicial do trato respiratório	1
<i>Streptococcus iniae</i> (meningoencefalite e sepsis)	2

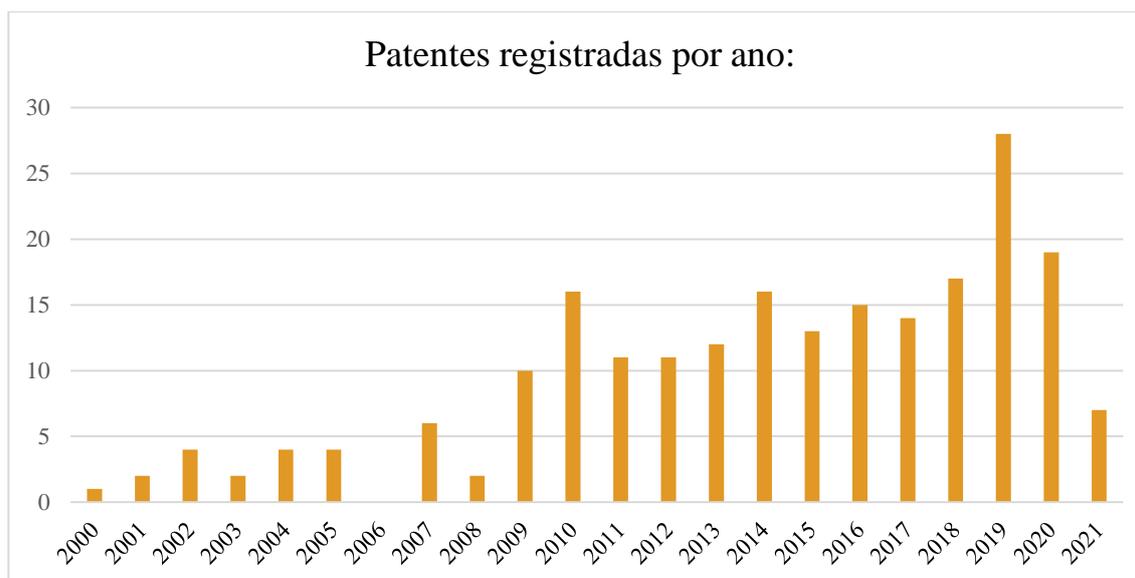
Laringotraqueíte em aves	1
Febre hemorrágica de Xinjiang	1
Vírus da diarreia bovina	1
<i>Echinococcus multilocularis</i> (verminose)	1
Coronavírus bovino	1
<i>Mycoplasmas</i> (pneumonia)	2
Adenovírus (resfriado)	1
Herpesvírus em bovinos	2
Brucelose	1
<i>Fasciola hepatica</i> (a depender da espécie contaminada, danifica vasos sanguíneos, trato gastrointestinal, pulmões ou fígado)	1
Febre suína	1
Toxoplasmose	1
Papiloma vírus (lesões epidérmicas)	1

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Destacam-se, dentre as patentes analisadas, as voltadas ao controle da febre aftosa, que visam diminuir as perdas na pecuária; ao controle da influenza; e à prevenção e tratamento de diversos tipos de câncer. Essas não são doenças negligenciadas. Por serem doenças, humanas ou não, que afetam um número elevado de indivíduos e interferem em todas as classes sociais, há um montante elevado de pesquisas e investimentos direcionados a elas.

As demais patentes citadas na relação são, em sua maioria, voltadas para prevenção de doenças negligenciadas em humanos e doenças que acometem animais. A maior parte dessas doenças comuns entre animais pode ser transmitida aos seres humanos, principalmente àqueles que realizam o manejo dos animais. Dessa forma, ao evitar o contágio de animais não humanos aos humanos, tem-se o benefício indireto de evitar a disseminação de diversas doenças que atingem setores populacionais de menor renda.

A tecnologia das vacinas multi-epítomos A utilização da abordagem múltiplos epítomos no desenvolvimento de vacinas começou a ganhar força no século XXI. De acordo com a pesquisa realizada no site de busca de patentes “Patent Inspiration”, a primeira patente data do ano 2000 e se tratava de tecnologia destinada a sensibilização ou melhora da resposta imune perante sensibilização por múltiplos epítomos do antígeno canceroso CA125. A partir de então, o número de patentes envolvidas com o tema tem aumentado, conforme gráfico 1.

Gráfico 1: Patentes relacionadas às vacinas múltiplos-epítomos registradas por ano no mundo

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

As invenções relacionadas ao tema são oriundas de diversos países. Contudo, China e Estados Unidos, juntos, são detentores de 66% das tecnologias apresentadas.

De acordo com Zhang (2018), vacinas elaboradas a partir de múltiplos epítomos possuem diversas vantagens frente a vacinas clássicas ou vacinas de único epítomo. Dentre as vantagens estão o potencial de induzir simultaneamente fortes respostas imunes celular e humoral; e serem compostas por vários epítomos de diferentes tumores ou cepas virais, expandindo o espectro de alvos. Ao apresentar ao organismo diversos epítomos antigênicos, diminui a probabilidade de o agente patogênico desenvolver uma mutação que driblaria o reconhecimento pelo sistema imune, aumentando a durabilidade da proteção vacinal mediante patógenos com elevada taxa de mutação.

Além disso, a utilização de múltiplos epítomos de um parasita em uma vacina permite o desenvolvimento de anticorpos combatentes contra o agente infeccioso em vários estágios do ciclo de vida deste. Diante dessa possibilidade, Shey (et al, 2019) elaborou uma vacina portando 4 epítomos antigênicos expressos durante os primeiros estágios da larva L3 (estágio em que a larva infecta humanos) e 2 expressos na microfilária de *Onchocerca volvulus*.

De acordo com Yang (2021), o desenvolvimento de uma vacina composta por múltiplos epítomos do agente infeccioso passa por diversas etapas realizadas com auxílio de ferramentas de bioinformática. Abaixo, seguem algumas dessas etapas e ferramentas que podem ser utilizadas em seu desenvolvimento:

- Predição de epítomos para células B. Pode ser realizada com uso de ferramentas de bioinformática, como *BepiPred 2.0*, *SVMtrip*, *ABCPred* e *BCPreds*. Consiste em uma busca de epítomos potencialmente antigênicos para células B a partir de estruturas 3D resolvidas ou de sequências lineares existentes em bancos de dados como o IEDB (JESPERSEN, 2017);

- Predição de epítomos para Linfócitos T Citotóxicos. Ferramentas como *NetMHCpan 4.1* e *NetMHC* preveem a ligação de epítomos, dentro de uma sequência proteica, a qualquer molécula de MHC de classe I de sequência conhecida usando redes neurais artificiais (DTU BIOINFORMATICS);

- Predição de epítomos para Linfócitos T Helper. Medições realizadas por ferramentas como *NetMHCIIpan 4.0 server* e *NetMHCII* aferem a afinidade entre epítomos presentes em sequências proteicas e os três isótipos de MHC classe II de humanos e de camundongos;

- Busca por regiões similares entre as sequências. Triagem realizada pelo algoritmo *BLASTp*, do servidor *UNIPROT* (YANG, 2021);

- Análise da cobertura vacinal na população humana mundial. Considerando a enorme variabilidade das moléculas MHC em humanos e que são conhecidos mais de mil alelos diferentes, ferramentas como a Population Coverage (IEDB Analysis Resource) calculam a cobertura da vacina perante a diversidade da população humana;

- Avaliação de antigenicidade. A antigenicidade pode ser avaliada por ferramentas como *Vaxijen 2.0 server*, que verifica a classificação de antígenos com base nas propriedades físico-químicas das proteínas, sem recurso ao alinhamento de sequências; e *AntigenPro server*, que prevê a antigenicidade a partir de representações da sequência primária e cinco algoritmos de aprendizado de máquina (DOYTCHINOVA, 2007; CHENG, 2007);

- Avaliação da alergenicidade. Uma análise das propriedades físico-química da sequência de aminoácidos, realizada por ferramentas como *Allergen FP*, verifica fatores como hidrofobicidade dos aminoácidos, tamanho, propensão à formação de hélices e de folhas β , e correlação com aminoácidos abundantes no organismo humano (DRUG DESIGN GROUP, 2021);

- Avaliação da solubilidade. Programas como *Protein-Sol* avaliam a solubilidade a partir da sequência proteica, calculam a carga da superfície e a hidrofobicidade da estrutura, predizem a estabilidade dos dobramentos da proteína e suas propriedades biofísicas (WARWICKER GROUP, 2021);

- Toxicidade. Ferramentas como *ToxinPred* indicam regiões tóxicas de uma proteína para que sejam removidas (IIIT, 2021);

- Análise das propriedades físico-químicas. Hidropaticidade, carga, tempo de meia-vida, índice de instabilidade, valor do ponto isoelétrico teórico e peso molecular podem ser avaliados por ferramentas como *ExPASy ProtParam* (GASTEIGER, 2021);

- Predição da estrutura secundária. *RaptorX property* é um dos servidores de predição de estrutura proteica disponíveis na web. Ele indica, simultaneamente, estrutura secundária, acessibilidade ao solvente e regiões desordenadas. Seu uso é interessante principalmente para proteínas sem homólogos próximos, pois não utiliza informações de modelos (WANG, 2016);

- Modelagem da estrutura 3D, refino e validação. *RaptorX Contact Predict* é uma ferramenta que prevê os dobramentos. Funciona bem em proteínas com poucos homólogos de estruturas bem resolvidas (WANG, 2016). Para refino, é elegível o *GalaxyRefineComplex*. Para validação e cálculo do score da estrutura, *ProSA web server* é um bom programa;

- Predição conformacional para os epítopos de células B. O programa *ElliPro* é capaz de prever anticorpos lineares e descontínuos com base na estrutura tridimensional de uma proteína (IEDB, 2021);

- Otimização de códons. Para a otimização podem ser utilizados programas como o *GenSmart™ Codon Optimization*, que trabalha sequências de genes selvagens ou recombinantes em sistemas de expressão em células procarióticas e eucarióticas, incluindo de mamíferos, de fundos, de insetos e de vegetais, tirando proveito dos conhecimentos acerca de genética populacional e de imunologia e aplicando abordagem multifatorial para simular a sequência otimizada; e *Java Codon Adaptation Tool* (JCat), que trabalha sequências de procariotos e alguns eucariotos, adaptando a sequência para expressão na célula hospedeira, melhorando a taxa de expressão (GENSCRIPT, 2021; GROTE, 2008);

- Clonagem in silico. O programa *SnapGene* auxilia no planejamento da expressão da proteína desenhada em uma célula hospedeira, por meio da inserção da sequência em um vetor de expressão (INSIGHTFUL SCIENCE, 2021);

- Docking molecular. Nessa fase, é realizada simulação da ligação entre a proteína e os ligantes. Para isso, são levados em consideração o formato, as interações eletrostáticas, interações de van der Waals, interações de Coulomb e as pontes de hidrogênio. Pagadala (2017), realizou um levantamento atribuindo scores a diversos softwares que têm a função de realizar docagem molecular. Os mais bem colocados foram *AutoDock Vina*, *GOLD* e *MOE-Dock*;

- Simulação da dinâmica molecular do complexo vacina-receptor. Essa simulação cria gráficos que apontam a estabilidade da ligação entre a proteína e os ligantes. Pode ser feita, por exemplo, pelo programa GROMACS 5.1.4 (JYOTISHA, 2020).

Considerações Finais

A abordagem de múltiplos epítomos se demonstra uma técnica viável e promissora no que se diz respeito à produção de agentes imunizantes, visando doenças negligenciadas. Através de prospecção tecnológica, observa-se uma crescente nesse tipo de desenvolvimento, entretanto, muitos dos estudos avaliados destinam-se a validação dessa metodologia para animais, sendo assim, ainda se faz necessário um maior contingente de investimento em pesquisas humanas, haja vista a necessidade da saúde mundial.

Diversas vantagens estão atreladas à abordagem multi-epítomo, destacando-se a capacidade de gerar resposta imunológica à diferentes sorotipos do patógeno causador da doença, sem a necessidade de um imunizante específico para cada, diminuindo o tempo de imunização e gastos do processo.

O desenvolvimento dos imunizantes está intrinsecamente atrelado à bioinformática, haja vista sua necessidade nas mais diversas etapas de preparação. Desde a predição das estruturas primárias envolvidas no processo, até a modelagem 3D dos complexos, tudo passa por softwares, visando uma maior confiabilidade no estudo.

Apesar de ser classificada com um ramo relativamente “jovem” da biotecnologia, a bioinformática vem quebrando barreiras antes inimagináveis, acelerando processos e diminuindo gastos, gerando confiabilidade, segurança e acima de tudo eficácia na predição e consequente produção de imunizantes.

Referências

CHENG, J; BALDI, P. Improved Residue Contact Prediction Using Support Vector Machines and a Large Feature Set. **BMC Bioinformatics**. v. 8, p. 113- 12, 2007.

DOYTCHINOVA, I A; FLOWER, D R. VaxiJen: a server for prediction of protective antigens, tumour antigens and subunit vaccines. **BMC Bioinformatics**, v. 8, n. 4, 2007.

DROPPA-ALMEIDA, Daniela; ROCHA, Felipe Santos; SANTOS, Tatiane Batista dos; SOUZA, Bruna Mylena Alves de; SILVA, Glenda Amaral da; PADILHA, Francine Ferreira. Epítomos imunodominantes de proteína putativa corynebacterium pseudotuberculosis apresentam interações com tlr-2 in silico / immunodominant epitopes of putative protein corynebacterium pseudotuberculosis interacts with tlr-2 in silico. **Brazilian Journal Of Development**, v. 7, n. 3, p. 29655-29670, 2021.

DRUG DESIGN GROUP. Bioinformatics tool for allergenicity prediction. **Allergen FP**, 2021. Disponível em: <https://ddg-pharmfac.net/AllergenFP/method.html>. Acesso em: 24 jun. 2021.

DTU BIOINFORMATICS. NetMHCpan 4.1, 2021. Disponível em: <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHCpan/> DTU BIOINFORMATICS. NetMHCpan 4.1, 2021. Disponível em: <http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHCpan/>. Acesso em: 24 jun. 2021.

DTU HEALTH TECH. Pan-specific binding of peptides to MHC class II alleles of known sequence. **NetMHCIIpan - 4.0**, 2021. Disponível em: <https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetMHCIIpan-4.0>. Acesso em: 24 jun. 2021.

GALÚCIO, J. M. P. **Planejamento de proteínas imunogênicas multi-epítopo visando o desenvolvimento de uma vacina de nova geração para a infecção do vírus Nipah**. 2020. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Biociências, Instituto de Biodiversidade e Florestas, Universidade Federal do Oeste do Pará, Santarém, 2020.

GASTEIGER, E; HOOGLAND, C; GATTIKER, A; DUVAUD, S; WILKINS, M R; APPEL, R D; BAIROCH, A. Protein Identification and Analysis Tools on the ExPASy Server. **Expasy**, 2021. Disponível em: https://web.expasy.org/docs/expasy_tools05.pdf. Acesso em: 22 jun. 2021.

GENSCRIPT. **Gensmart Codon Optimimization**, 2021. Disponível em: https://www.genscript.com/gensmart-free-gene-codon-optimization.html?src=google&gclid=Cj0KCQjwiqWHBhD2ARIsAPCDzalTHIMjOdgFteglSw6MIOstPjyAuqi_FuO4jAL4eGvhwWRdjsY9-ooaAgYuEALw_wcB. Acesso em: 22 jun. 2021.

GROTE, A. Java Codon Adaptation Tool. **Technical University of Braunschweig**. 2008. Disponível em: <http://www.jcat.de/Introduction.jsp>. Acesso em: 22 jun. 2021.

IEDB. **Population Coverage – Tutorial**, 2021. Disponível em: <http://tools.iedb.org/population/help/>. Acesso em: 22 jun. 2021.

IEDB. **ElliPro – Tutorial**, 2021. Disponível em: <http://tools.iedb.org/ellipro/help/>. Acesso em: 22 jun. 2021.

IIIT – Indraprastha Institute of Information Technology. Designing and prediction of toxic peptides. **ToxinPred**, 2021. Disponível em: <https://webs.iiitd.edu.in/raghava/toxinpred/contact.php>. Acesso em: 22 jun. 2021.

INSIGHTFUL SCIENCE. **SnapGene**. 2021. Disponível em: <https://www.snapgene.com/>

JESPERSEN, M C; PETERS, B; NIELSEN, M; MARCATILI P. BepiPred-2.0: improving sequence-based B-cell epitope prediction using conformational epitopes. **Nucleic Acids Res.** v. 45, p. 1-11, 2017.

JYOTISHA, S S; QURESHI, I A. **Multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2 applying immunoinformatics and molecular dynamics simulation approaches**. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 1, n.1, 2020.

KAR, Tamalika; NARSARIA, Utkarsh; BASAK, Srijita; DEB, Debashrito; CASTIGLIONE, Filippo; MUELLER, David M.; SRIVASTAVA, Anurag P. A candidate multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-24, 2020.

LUNA, Expedito José de Albuquerque; CAMPOS, Sérgio Roberto de Souza Leão da Costa. O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 2, p. 1-14, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Integrating neglected tropical diseases into global health and development - **4th WHO Report on Neglected Tropical Diseases**. Geneva: World Health Organization; 2017.

PAGADALA, N S; SYED, K; TUSZYNSKI J. Software for molecular docking: a review. **Biophys Rev**, v. 9, n. 2, 2021.

SHEY, R A; GHOGOMU, S M; ESOH, K K. In-silico design of a multi-epitope vaccine candidate against onchocerciasis and related filarial diseases. **Scientific Reports**, v. 9, p. 4409, 2019.

WANG, S; LI, W; LIU, S; XU, J. RaptorX-Property: a web server for protein structure property prediction. **Nucleic Acids Research**. v. 1, n. 1, 2016.

WARWICKER GROUP. Protein-Sol. **University of Manchester**. 2021. Disponível em: <https://protein-sol.manchester.ac.uk>. Acesso em: 23 jun. 2021.

YANG, Zikun; BOGDAN, Paul; NAZARIAN, Shahin. An in silico deep learning approach to multi-epitope vaccine design: a sars-cov-2 case study. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-21, 2021.

ZHANG, Lifang. Multi-epitope vaccines: a promising strategy against tumors and viral infections. **Cellular e molecular immunology**, v. 1, n. 1, 2018.

CAPÍTULO 19

A GENÉTICA POR TRÁS DA FIBROSE CÍSTICA E SUA UTILIZAÇÃO PARA DETECÇÃO PRECOCE DA DOENÇA

THE GENETICS BEHIND CYSTIC FIBROSIS AND ITS USE FOR EARLY DETECTION OF THE DISEASE

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Jayana Gabrielle Sobral Ferreira

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1584506132058215>

Anne Wirginne de Lima Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/03555988944231>

Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4630155667695496>

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Yorrane Kelly Gomes Alves

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8709364565927845>

Wesley Moraes de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

Resumo

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética, congênita, autossômica e recessiva, que se manifesta ainda na infância ou na adolescência afetando inúmeros órgãos e sistemas no organismo. No qual, ocorre devido a mutação de uma proteína, conhecida como Proteína Reguladora da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística (C FTR), o que provoca aumento da viscosidade do muco no corpo humano. Sua morbidade é significativamente maior em brancos de ascendência europeia. Objetivou-se através desse estudo identificar na literatura a patogênese da fibrose cística desde sua alteração genética até sua detecção precoce, além de investigar as contribuições da genética para o diagnóstico na triagem inicial da criança com essa patologia. Essa revisão integrativa foi realizada nos meses de junho e julho de 2021 que compilou artigos publicados nas bases de dados MEDLINE e PubMed. Através da busca nas bases de dados com os descritores: “Genética”, “Fibrose Cística” e “Diagnóstico precoce” foram filtrados pelos critérios de inclusão e exclusão gerando um total 8 artigos utilizados para a análise. Identificou-se que o gene associado a essa doença é denominado CFTR e se localiza no cromossomo 7, sendo dividido em 27 éxons. Até o momento, mais de 1.700 variações de sequência foram identificadas no gene CFTR. Dessa forma, conclui-se que a FC é uma doença crônica, altamente letal e multissêmica, que faz vítimas em todo mundo e necessita de formas de diagnóstico precoce a fim de aumentar a sobrevivência do fibrocístico, além da disponibilização do aconselhamento genético para o paciente e sua família.

Palavras-Chave: Genética. Fibrose Cística. Diagnóstico precoce.

Abstract

Cystic Fibrosis (CF) is a genetic, congenital, autosomal and recessive disease, which manifests itself in childhood or adolescence, affecting numerous organs and systems in the body. In which, it occurs due to a mutation of a protein, known as the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulating Protein (C FTR), which causes an increase in the viscosity of mucus in the human body. Its morbidity is significantly higher in whites of European descent. The objective of this study was to identify in the literature the pathogenesis of cystic fibrosis from its genetic alteration to its early detection, in addition to investigating the contributions of genetics to the diagnosis in the initial screening of children with this pathology. This integrative review was carried out in June and July 2021, which compiled articles published in the MEDLINE and PubMed databases. By searching the databases with the descriptors: "Genetics", "Cystic Fibrosis" and "Early diagnosis" were filtered by the inclusion and exclusion criteria, generating a total of 8 articles used for the analysis. It was identified that the gene associated with this disease is called CFTR and is located on chromosome 7, being divided into 27 exons. To date, more than 1,700 sequence variations have been identified in the CFTR gene. Thus, it is concluded that CF is a chronic, highly lethal and multisemic disease, which causes victims worldwide and requires early diagnosis in order to increase the survival of cystic fibrosis, in addition to the availability of genetic counseling for the patient and your family.

Keywords: Genetics. Cystic Fibrosis. Early Diagnosis.

Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética de grande preocupação clínica podendo gerar limitações e desgastes emocionais para pacientes acometidos por essa patologia. Ela é causada por uma alteração na proteína CFTR, um canal de cloreto das glândulas exócrinas. Essa disfunção gera um prejuízo principalmente pulmonar, pois diminui a secreção de cloreto e aumenta a absorção de sódio nos canais epiteliais de sódio gerando a remoção de água das secreções celulares deixando-as viscosas por conter bastante soluto (NAEHRIG *et al.*, 2017).

A incidência de FC é comumente diagnosticada no mundo todo, na Europa por exemplo, a taxa de fibrose cística está entre o 1:2000 e os nascimentos entre 1:3000. Na África meridional, a frequência de portador é 1 em 42, com uma incidência calculada de 1 em 7056 nascimentos. A incidência na América Latina varia do 1:3900 ao 1:8500. As avaliações para o Médio Oriente estão entre o 1:2560 e o 1:15,876 (SHAFFER, 2019).

A gravidade da FC em casos individuais depende em parte da sensibilidade variável do órgão e da função residual geneticamente determinada da proteína CFTR 99% dos pacientes masculinos afetados são inférteis devido à azoospermia obstrutiva e 87% dos pacientes têm insuficiência pancreática exócrina, complicações em órgãos variados podem se tornar presentes. A gravidade da doença particularmente o grau de envolvimento pulmonar, que é um determinante crucial da morbidade e mortalidade também depende de outros genes modificadores da doença e do ambiente socioeconômico do paciente (NAEHRIG *et al.*, 2017).

A identificação do gene CFTR em 1989 abriu uma nova era na compreensão da FC. Desde então, mais de 2.000 mutações foram identificadas e vários defeitos presentes na proteína foram entendidos mais detalhadamente. Essas mutações, em grande parte, são as principais responsáveis por a FC ser uma doença multisistêmica, mesmo tendo mais gravidade no trato respiratório, ela ainda consegue se disseminar pelos epitélios do trato respiratório, o pâncreas exócrino, o intestino, o sistema hepatobiliar e as glândulas sudoríparas exócrinas. As maiores gravidades da doença são morbidades como: doença pulmonar obstrutiva progressiva com bronquiectasia, insuficiência e desnutrição pancreática, sinusite e bronquite recorrentes e infertilidade masculina. Sendo a doença pulmonar a mais incidente e mortal (ONG, 2017).

Dessa forma, o diagnóstico precoce da doença se faz através de testes que geralmente são realizados após o nascimento da criança. O diagnóstico de fibrose cística requer pelo menos uma característica clínica da doença e / ou história de um irmão com a doença e / ou um teste de triagem neonatal positivo, bem como a demonstração de disfunção CFTR. Este último pode ser estabelecido por um teste do suor, por um teste de genética molecular ou, em casos individuais, por métodos eletrofisiológicos. A medição de cloreto no suor é 96,5% sensível e 99% específica e é o método de primeira escolha, sendo positivo quando a disfunção do CFTR requer altos valores de cloreto no suor (= 60 mmol / L). Os testes genéticos moleculares constituem a segunda fase dos testes diagnósticos confirmatórios realizados após o teste de suor, uma investigação completa e mais demorada do gene CFTR permite a detecção de até 99% de todas as mutações, de modo que duas mutações podem ser encontradas em 98% de todos os pacientes com fibrose cística (NAEHRIG *et al.*, 2017).

Diante do contexto da patologia, destaca-se a importância da detecção precoce da doença, tendo em vista as várias formas de descobrir ainda cedo, e sendo a genética uma aliada significativa para o diagnóstico final. O prognóstico do paciente com FC será voltado a melhor qualidade de vida e uma educação em saúde eficaz para toda a família, minimizando agravos e acompanhando da melhor maneira a evolução / involução da fibrose cística. Os principais objetivos do tratamento são o desenvolvimento físico e psicossocial adequado à idade, especialmente no que diz respeito à função e estrutura pulmonares, altura e peso corporal, e evitar complicações orgânicas sendo de fundamental interesse para todos os envolvidos na vida do paciente.

Dessa forma, objetivou-se analisar detalhadamente na literatura a patologia da fibrose cística desde sua alteração genética até sua detecção precoce, além de investigar as contribuições da genética para o diagnóstico na triagem inicial da criança com essa patologia.

Metodologia

A metodologia baseou-se em uma pesquisa de revisão integrativa de artigos científicos versando sobre a genética por trás da fibrose cística e suas contribuições para a detecção precoce da doença. Entende-se por revisão integrativa de literatura o levantamento sobre as principais teorias que norteiam o trabalho científico, buscando solução para o problema analisando, produzindo ou explicando o objeto a ser investigado (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

A pesquisa foi realizada em junho de 2021 nas seguintes plataformas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e PubMed.

Assim, os critérios para inclusão dos estudos primários selecionados foram: artigos disponibilizados na íntegra e gratuitamente, nos idiomas inglês e português com o período de 2017 a 2021, e que abordassem sobre a temática proposta. Foram excluídos os artigos cujo texto completo não estivesse disponível na modalidade gratuita, estudos secundários, carta ao leitor, teses, dissertações. Utilizou-se as seguintes combinações de descritores: “Genetics”, “Cystic Fibrosis”, “Early Diagnosis”, sendo separados pelo operador “AND”, garantindo a inclusão de todos os artigos que fossem referentes ao tema proposto.

A pesquisa foi realizada de forma independente, por meio do cruzamento nas bases selecionadas. Desta forma, foram encontrados 108 artigos indexados nas bases de dados consultadas, sendo: 18 na base MEDLINE a partir do cruzamento dos DECS: “Genetics AND Cystic Fibrosis AND Early Diagnosis” e 90 na PubMed com os DECS “Genetics AND Cystic Fibrosis AND Early Diagnosis”, após filtragem, análise criteriosa dos artigos e critérios de exclusão, foram selecionados 14 publicações, que se adequaram a questão norteadora e são objeto desta

pesquisa de revisão integrativa. Permaneceu na amostra final após esse processo 6 artigos da base de dados PUBMED, e 2 da MEDLINE.

A seguir, o quadro 1 está representado pela seleção dos artigos pesquisados, excluídos e selecionados por bases de dados.

Quadro 1. Distribuição dos artigos selecionados para revisão, segundo base de dados.

ARTIGOS	BASE DE DADOS	
	PUBMED	MEDLINE
PESQUISADOS	90	18
EXCLUÍDOS	84	16
SELECIONADOS	6	2
TOTAL	8	

Fonte: Dados dos autores, 2021.

Assim, os artigos foram compilados, sintetizados e organizados de maneira a terem suas principais informações expostas, agrupando-as de maneira sistematizada por meio do programa Microsoft Office Word.

Resultados

A amostragem contou com 8 artigos selecionados e analisados, que respondiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos na pesquisa. Sendo que estas publicações apresentaram as respostas mais precisas para o objetivo inicial do estudo, que estão descritas no quadro 2, na sequência numeração, autores/ano, título e objetivos.

Quadro 2: Distribuição dos artigos selecionados apresentado autor, título, objetivo, ano. Cuité (PB), 2021.

Nr.	Autor/ano	Título	Objetivo
01	ALMUGHEM <i>et al.</i> , 2020.	Fibrose Cística: Visão Geral das Tendências Atuais de Desenvolvimento e Estratégias Terapêuticas Inovadoras.	Elucidar o conhecimento atual sobre a patogênese da FC e fornecer uma visão geral das abordagens terapêuticas.
02	CASTELLANI <i>et al.</i> , 2017.	Fibrose cística: uma visão clínica.	Analisar os efeitos da Fibrose Cística na clínica médica e suas repercussões na vida dos pacientes.
03	MATOS <i>et al.</i> , 2020.	Fibrose Cística: uma revisão de literatura.	Apresentar os principais métodos de diagnóstico e tratamento

		Da Fibrose Cística.	
04	NAEHRIG <i>et al.</i> , 2017.	Fibrose cística.	Analisar os sinais clínicos da fibrose cística, o procedimento de triagem neonatal e os exames confirmatórios a serem solicitados em caso de teste de triagem positivo.
05	ONG <i>et al.</i> , 2017.	Fibrose cística e ausência congênita do Vas Deferens.	Investigar a ausência congênita do Vas Deferens associado a Fibrose Cística.
06	ROSA <i>et al.</i> , 2020.	Uma visão abrangente da fibrose cística na ilha de São Miguel (Açores, Portugal).	Analisar a dimensão da FC em aspectos restritos a ilha de São Miguel.
07	SHAFFER <i>et al.</i> , 2019.	Epidemiologia da fibrose cística: Incidência e Predominância.	Investigar a epidemiologia e prevalência da FC com foco nas influências sociais, ambientais e culturais.
08	WEI <i>et al.</i> , 2020.	Os avanços da pesquisa nos mecanismos moleculares subjacentes à patogênese da fibrose cística: do aprimoramento técnico às aplicações clínicas (revisão).	Investigar a patologia da FC a nível molecular e a importância dos métodos técnicos no manejo clínico do usuário.

Fonte: Dados dos autores, 2021.

Evidenciam-se oito artigos que no seu título apresentam o nome “Fibrose cística”, seis com o descritor “genética” em seu conteúdo, e apenas dois no seu corpo de estudo evidencia o descritor “Dianóstico precoce”. Em seguida, o Quadro 3 apresenta a distribuição dos artigos selecionados segundo o autor, o ano, o idioma, o método do estudo e a base de dados selecionadas.

Quadro 3: Distribuição dos artigos selecionados apresentado autor/ ano, idioma, método e base de dados. Cuité (PB), 2021.

Nr.	Autor/ano	Idioma	Método	Base de dados
01	ALMUGHEM <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Estudo descritivo	PUBMED
02	CASTELLANI <i>et al.</i> , 2017.	Inglês	Estudo descritivo	PUBMED
03	MATOS <i>et al.</i> , 2020.	Português	Estudo descritivo	MEDLINE
04	NAEHRIG <i>et al.</i> , 2017.	Inglês	Estudo exploratório	PUBMED

05	ONG <i>et al.</i> , 2017.	Inglês	Estudo exploratório	PUBMED
06	ROSA <i>et al.</i> , 2020.	Português	Estudo exploratório	MEDLINE
07	SHAFFER <i>et al.</i> , 2019.	Português	Revisão descritivo	PUBMED
08	WEI <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Estudo descritivo	PUBMED

Fonte: Dados dos autores, 2021.*

*Identificam-se que quatro artigos foram desenvolvidos em 2020, três em 2017 e um em 2019. Desses 5 eram no idioma em inglês e apenas 3 em português. Em relação ao método tem-se 5 estudos descritivos e 3 estudos exploratórios. As bases de dados mais prevalente foi a Pubmed, seguida da MedLine.

Discussão

A fibrose cística (FC) é uma doença complexa, hereditária causada por alelos mutantes, autossômicos, recessivos. Trata-se de uma doença genética multissistêmica com gravidade da doença que varia de leve a fatal (NAEHRIG *et al.*, 2017).

É causada pela disfunção dos canais de cloreto das glândulas exócrinas, especificamente da chamada proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), causando a liberação de íons de cloreto (Cl⁻) em tecidos epiteliais e hiperativa os canais de sódio epiteliais (ENaC) que auxiliam na absorção de íons de sódio (Na⁺). A proteína CFTR é um canal de íon endotelial que desempenha um papel importante na regulação do íon epitelial, transporte de água e homeostase dos fluídos, medeia o transporte de íons de cloreto através da membrana celular. Anormalidades na proteína CFTR perturbam o equilíbrio entre os íons Na e Cl⁻, levando à diminuição da secreção de cloreto e, por sua vez, ao aumento da absorção de sódio através dos canais epiteliais de sódio e remoção de água das secreções, que são, portanto, anormalmente viscosas (NAEHRIG *et al.*, 2017; ALMUGHEM *et al.*, 2020).

Por consequência, o muco fica espesso e pegajoso que não pode ser removido pelos cílios, o que acaba causando função mucociliar inadequada e infecções crônicas, tornando-o um bom ambiente para o crescimento e proliferação microbiana. Essas secreções espessas e viscosas podem causar inchaço, inflamações e infecções como bronquite e pneumonia, resultando em deterioração com dificuldades respiratórias com risco de vida. Esse muco também pode bloquear o trato digestório e o pâncreas, o que impede que enzimas digestivas cheguem ao intestino. As morbidades incluem doença pulmonar obstrutiva progressiva com bronquiectasia, hospitalizações frequentes por doença pulmonar, apneia, insuficiência e destruição pancreática, movimentos intestinais anormais, sinusite e bronquite recorrentes, além de dificuldade em ganhar peso e infertilidade (NAEHRIG *et al.*, 2017; WEI *et al.*, 2020).

Essa doença atinge inúmeros órgãos e sistemas do organismo, pulmões, pâncreas, vias aéreas superiores, fígado, intestino e órgãos reprodutivos, em vários graus. A FC é incurável e sua morbidade é significativamente maior em brancos de ascendência europeia ao passo que é menos disseminada entre as populações africanas e asiáticas, entretanto, atinge ambos os sexos igualmente. Assim, o número de pacientes com FC em uma determinada população varia dependendo de sua etnia (WEI *et al.*, 2020; ALMUGHEM *et al.*, 2020).

Estudos mostram que em todo mundo cerca de 70.000 pessoas sejam diagnosticadas com esta patologia, sendo considerada uma doença genética grave mais comum na infância. No Brasil, dados do Ministério da Saúde apontam que um em cada 25 pessoas carregam o gene da enfermidade. Estima-se que 1:3.000 recém-nascidos sofrem com esta patologia no norte da Europa, enquanto essa proporção é 1:10.000 recém-nascidos na América Latina (BRASIL, 2019; ALMUGHEM *et al.*, 2020).

A genética está diretamente relacionada com o surgimento de um quadro de FC. Embora a FC, seja monogênica, os fenótipos dos pacientes com FC são heterogêneos, o que pode ser atribuídos a múltiplos reguladores que contribuem para o surgimento da doença (WEI *et al.*, 2020).

O gene associado a essa doença é denominado Regulador de Condutância de Transmembrana de Fibrose Cística (CFTR), em que existe uma série de informações sobre achados clínicos envolvendo esse gene na plataforma OMIM (Online Mendelian Inheritance in Human). Este gene foi mapeado no Cromossomo Autossomo (7) com sua localização no braço longo (q) posição (31.2) Centimorgans, contendo 27 éxons (7q31.2). A mutação desse gene é a causa da patogênese da FC. Até o momento, o número de mutações associadas a FC está aumentando, com aproximadamente 1.700 mutações do CFTR sendo previamente reconhecidas como propensas ao surgimento desta patologia (WEI *et al.*, 2020). No entanto, este número foi reestimado em 442 em 2020 de acordo com a tradução clínica e funcional do site CFTR (www.cftr2.org; data de acesso: 05/07/2021).

As possíveis mutações foram identificadas como responsáveis pela etiologia da Fibrose Cística, no qual pode causar alterações na sequência de aminoácidos, afetando tanto o nível de expressão quanto as funções do CFTR, ou até mesmo, introduzir sinais prematuros e exibir uma nova sequência de aminoácidos que se encontra ausente no gene CFTR normal (WEI *et al.*, 2020).

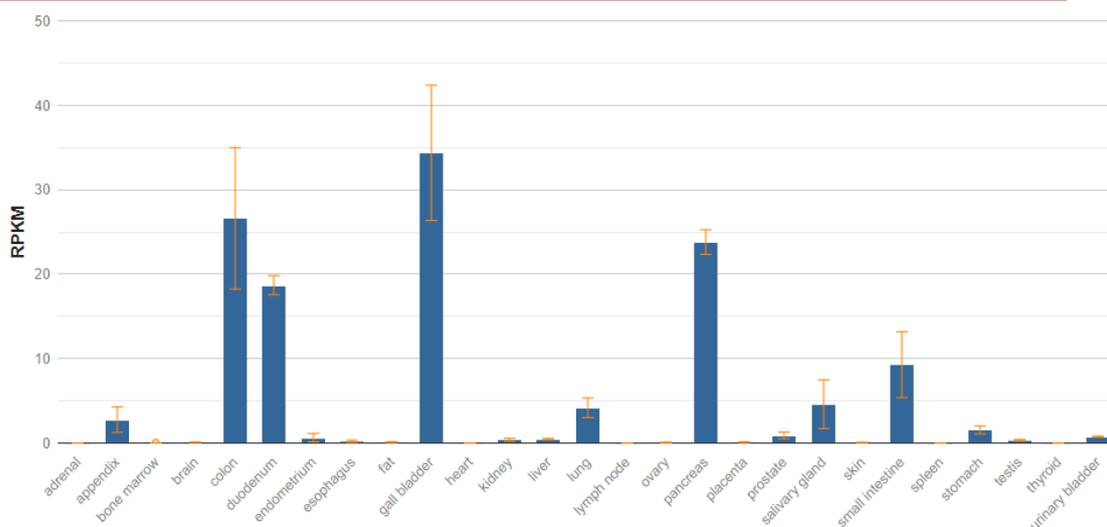


Figura 1: Principais locais de expressão das proteínas CFTR (Regulador de Condutância de Transmembrana de Fibrose Cística), expressa em quantidades de RNAs lidos RPKM/amostra.

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1080>.

As principais relações bioquímicas conhecidas do gene CFTR estão descritas na figura 2.

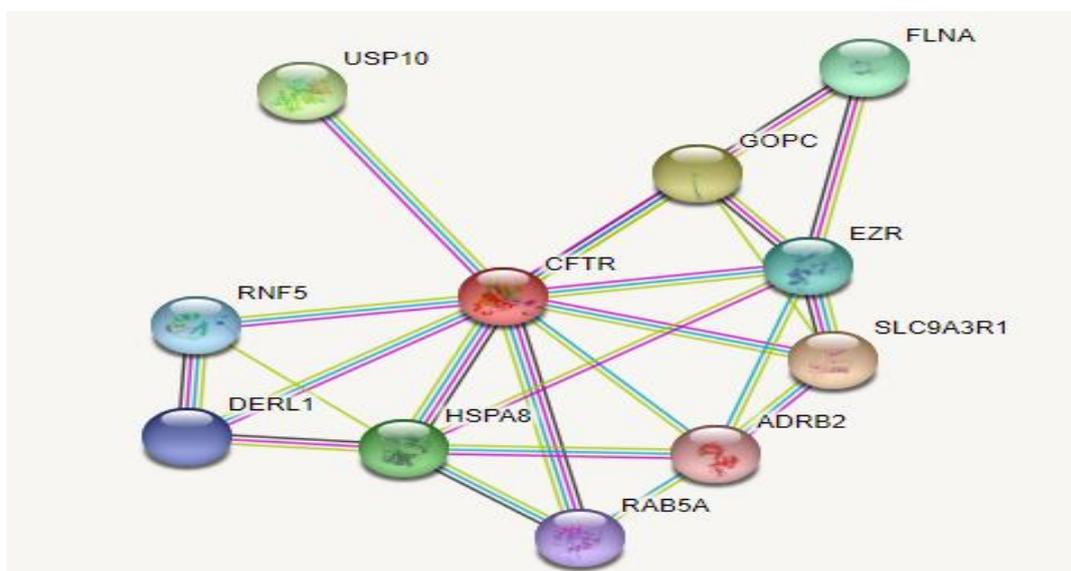


Figura 2: Genes diretamente relacionados com o CFTR.

Fonte: <https://string-db.org/cgi/network?taskId=bqyxqRfyqJnh&sessionId=bs4LzS6GxKPw>

O indivíduo acometido por FC traz consigo o gene defeituoso, que é expresso quando uma criança herda o gene RTFC defeituoso de ambos os genitores. Considerando a complexidade da informação genética relacionada à FC, é de suma importância o seu conhecimento para uma melhor compreensão acerca da doença, bem como contribui para novas formas de diagnosticá-lo mais

precocemente, facilitando assim o seu tratamento e a disponibilização do aconselhamento genético para o paciente e sua família.

A fibrose cística tem implicações para a vida toda, pois é uma doença incurável e muitas vezes fatal, assim, o diagnóstico precoce é essencial para uma abordagem preventiva e um tratamento adequado, evitando maiores danos à vida da criança e do paciente adulto melhorando significativamente a qualidade e a expectativa de vida (ROSA *et al.*, 2020).

O diagnóstico da FC requer tanto alguma evidência clínica como, triagem neonatal que é realizada através do teste do pezinho, irmãos com fibrose cística, sinais clínicos, bem como a demonstração de disfunção CFTR por uma concentração elevada de cloreto no suor, por um teste de genética molecular ou, em casos individuais, achados eletrofisiológicos anormais (NAEHRIG *et al.*, 2017; MATOS *et al.*, 2020).

O conhecimento da genética, das mutações causadoras da FC e seus fenótipos associados foram de suma importância para o surgimento de drogas capazes de controlar as vias enzimáticas comprometidas, a realização de um diagnóstico precoce e um tratamento e terapias direcionadas a mutações específicas ou classes de mutação, consequência da heterogeneidade clínica da genética da FC (ROSA *et al.*, 2020).

Contudo, uma vez descoberto o gene responsável pela fibrose cística e suas mutações, é possível traçar condutas mais apropriadas tanto do ponto de vista diagnóstico precoce quanto terapêutico implicando em tratamento individualizado incluindo vacinação, atividade física, suporte nutricional, tratamento medicamentoso, fisioterapia respiratória, acompanhamento psicológico, aconselhamento genético, detecção precoce, controle das infecções respiratórias, monitorando a progressão da doença e a ocorrência de complicações, o que pode ser crucial para o seu prognóstico e sua sobrevida, visto que é uma doença que não tem cura. O aconselhamento genético é fundamental nesses casos para o planejamento familiar evitando que a FC se manifeste nos futuros filhos, além de proporcionar medidas adequadas a fim de reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente em questão.

Considerações finais

Com o exposto e através da identificação dos estudos conclui-se que a FC é uma doença genética autossômica recessiva incurável relacionada com um defeito no cromossomo de número 7. Tal patologia, possui uma grande preocupação clínica pois pode gerar limitações e desgastes emocionais para os pacientes acometidos, prejudicando a sua homeostasia e gerando um prejuízo

principalmente pulmonar, pois diminui a secreção de cloreto e aumenta a absorção de sódio nos canais epiteliais de sódio.

Observou-se no presente estudo que os fatores genéticos têm um papel importante no surgimento e desenvolvimento desta patologia, sendo causada por uma alteração na proteína CFTR, um canal de cloreto das glândulas exócrinas.

Diante disso, é de extrema importância a realização do diagnóstico precoce pois possibilita uma maior taxa de resposta ao tratamento, proporciona uma melhor sobrevida e qualidade de vida ao paciente e pode ser realizado através do Teste do Suor que é considerado padrão-ouro de identificação da fibrose cística, o Teste do Pezinho nas crianças, a anamnese e o sequenciamento genético.

Contudo, com o conhecimento da genética e das mutações do gene CFTR é possível que mais estudos possam trazer respostas ainda mais precisas quanto as formas de tratamento desta patologia aumentando a expectativa de vida dos fibrocísticos.

Referências

ALMUGHEM FA, ALDOSSARY AM, TAWFIK EA, ALOMARY MN, ALHARBI WS, ALSHAHRANI MY, ALSHEHRI AA. Cystic Fibrosis: Overview of the Current Development Trends and Innovative Therapeutic Strategies. **Pharmaceutics**. 2020 Jul 2;12(7):616. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7407299/>>. Acesso em: 01 de jul.2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fibrose Cística é genética e mais comum na infância. 2019. Disponível em: < <https://bvsm.sau.gov.br/fibrose-cistica-e-genetica-e-mais-comum-na-infancia/>>. Acesso em: 05 jul.2021.

CASTELLANI, Carlo; ASSAEL, Baroukh M. Fibrose cística: uma visão clínica. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [s. l.], n. 74, p. 129–140, 2017. Disponível em: <http://search-ebSCOhost.com.ez292.periodicos.capes.gov.br/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=27709245&lang=pt-br&site=ehost-live>. Acesso em: 19 jun. 2021

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014. Disponível em: <http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904> . Acesso em: 05 jul.2021.

MATOS, B.A.; MARTINS, R.C. Fibrose Cística: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. vol.29, n.2, pp.114-119. Disponível em: < https://www.mastereditora.com.br/periodico/20200105_095238.pdf>. Acesso em: 08 jul.2021.

NAEHRIG, Susanne; CHAO, Cho-Ming; NAEHRLICH, Lutz. Fibrose cística. **Dtsch Arztebl Int**, [s. l.], n. 114, p. 564-574, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596161/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

ONG, Thida; MARSHALL, Susan G; KARCZESKI, Barbara A; STERNEN, Darci L; CHENG, Edith; GARRY, Corte. Fibrose cística e ausência congênita do Vas Deferens. *In*: FIBROSE cística

e ausência congênita do Vas Deferens. [S. l.]: **GeneReviews**, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

ROSA, JOANA *et al.* Uma visão abrangente da fibrose cística na ilha de São Miguel (Açores, Portugal). **BMC pediatrics**. vol. 20:2. 2020. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6942372/>>. Acesso em: 07 jul.2021.

SHAFFER, Catherine. Epidemiologia da fibrose cística: Incidência e Predominância. *In: Epidemiologia da fibrose cística: Incidência e Predominância*. 9. ed. News Medical, 26 fev. 2019. Disponível em: [https://www.news-medical.net/health/Cystic-Fibrosis-Epidemiology-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Cystic-Fibrosis-Epidemiology-(Portuguese).aspx). Acesso em: 19 jun. 2021.

WEI, TAO *et al.* Os avanços da pesquisa nos mecanismos moleculares subjacentes à patogênese da fibrose cística: do aprimoramento técnico às aplicações clínicas (revisão). **Molecular medicine reports**. vol. 22,6 (2020): 4992-5002. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646950/>>. Acesso em: 05 jul.2021.

CAPÍTULO 20

A PROVA DE DNA NA ERA DA PATERNIDADE SOCIOAFETIVA

THE DNA PROOF IN THE SOCIO-AFFECTIVE PATERNITY ERA

Mariana Silva Utsch Carnevalli (mestranda bolsista CAPES/ PROSUC)

Universidade Católica de Petrópolis, Programa de Pós-Graduação em Direito

<http://lattes.cnpq.br/7644887155744181>

Maria Isabela Ribeiro (mestranda)

Universidade Católica de Petrópolis, Programa de Pós-Graduação em Direito

<http://lattes.cnpq.br/3822617897488894>

Rodrigo Grazinoli Garrido

Universidade Católica de Petrópolis, Programa de Pós-Graduação em Direito

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade Nacional de Direito

<http://lattes.cnpq.br/4027138006793482>

Resumo

O presente trabalho tem por objetivo analisar como o Poder Judiciário deve se comportar, nas demandas de ações de investigação de paternidade, frente às novas formas de filiação e ao reconhecimento da paternidade socioafetiva. Com o avanço da biomedicina que possibilitou a realização de reprodução assistida heteróloga, a paternidade não mais pode ser vista com base exclusivamente no vínculo biológico. Com isso, surgiu a possibilidade de reconhecimento do vínculo socioafetivo, especialmente nos casos em que há doação de esperma sob a garantia de anonimato do doador. Assim é que o Direito brasileiro tem se deparado com o conflito existente entre o direito à identidade genética e as novas possibilidades de filiação, num movimento de desbiologização da paternidade. Portanto, se faz necessária uma evolução os paradigmas judiciais, que ainda tratam a prova de DNA como absoluta nas ações investigativas de paternidade, no sentido de acompanhar os avanços científicos e sociais.

Palavras-chave: socioatividade; direito de família; registro civil; exame de DNA; identidade genética; direitos de personalidade.

Abstract

This work pretends to analyze how the Brazilian Judiciary should behave in the demands of paternity investigation actions, in view of the new forms of affiliation and the recognition of socio-affective paternity. With the advance of biomedicine that made it possible to perform heterologous assisted reproduction, paternity can no longer be seen based exclusively on the biological bond. With this, the possibility of recognizing the socio-affective bond emerged, especially in cases where sperm are donated under the guarantee of anonymity of the donor. Therefore, Brazilian law has been faced with the conflict between the right to genetic identity and the new possibilities of affiliation, in a movement to debiologized paternity. Thus, it is necessary to evolve the legal paradigms, which still treat DNA evidence as absolute in paternity investigative actions, in order to keep up with scientific and social advances.

Keywords: socio-affective; family law; civil registry; DNA exam; genetic identity; personality rights.

Introdução

Os avanços da medicina e da biotecnologia possibilitaram que a humanidade incorporasse o exame de DNA como forma de identificação civil. Igualmente, permitiram, com o advento das técnicas de reprodução humana assistida, que novos formatos de famílias surgissem.

Assim, naturalmente, novas problemáticas e demandas nasceram também na seara jurídica, especialmente no que se refere ao direito à identidade genética e às formas de investigação e declaração de paternidade.

Com o advento da possibilidade de reprodução assistida heteróloga, na qual ovócitos e/ou espermatozoides são doados de forma anônima, o direito à identidade genética enquanto personalíssimo passou a ser questionado mediante à garantia de anonimato dos doadores de gametas.

Paralelamente, as novas formas de reprodução e formatação de família gerou a necessidade de uma mudança do paradigma da filiação baseada exclusivamente no vínculo biológico. Seja devido à reprodução heteróloga, ou a possibilidades como a adoção, a socioafetividade passou a ser considerada também como caráter elementar na constatação do vínculo de paternidade e maternidade.

Com base nesses preceitos e na constante necessidade de evolução do Direito a fim de acompanhar as mudanças da sociedade, esse trabalho propôs analisar como a prova de DNA, nas ações de investigação de paternidade, deve ser analisada, tendo em vista o advento de novos marcadores do vínculo paterno, notadamente a socioafetividade.

Assim, objetivou-se analisar se o caráter absoluto e incontestado, antes conferido ao exame de DNA em sede de ações investigativas de paternidade pelo Poder Judiciário brasileiro, ainda é cabível diante das novas formas de constituição de famílias. Especialmente nos casos de filhos fruto de reprodução assistida heteróloga, a relatividade da prova de DNA fica ainda mais evidente, na medida em que o vínculo biológico é estabelecido com indivíduo que optou por doar espermatozoides sob a proteção da garantia normativa do anonimato.

Destarte, foi realizada uma análise, com base em revisão bibliográfica e jurisprudencial, a respeito do novo valor da prova de DNA nas ações de investigação de paternidade, as possibilidades de declaração judicial e de registro civil de paternidade com base no vínculo socioafetivo e o direito personalíssimo à identidade genética em conflito com o direito ao anonimato do doador de gametas.

O artigo é composto, portanto, por cinco partes. A primeira tratará da consolidação no ordenamento jurídico e doutrina brasileiros do direito à identidade genética como um direito de personalidade. O segundo abordará a evolução e valoração da utilização da prova de DNA nas ações de investigação de paternidade. No terceiro item, será tratado sobre a regulamentação das técnicas de reprodução assistida heteróloga e a consolidação do reconhecimento no vínculo socioafetivo

como suficiente para declaração de paternidade. No quarto tópico, será explorada as previsões normativas acerca das possibilidades de registro civil com o advento da reprodução assistida, especialmente nos casos heterólogos, em que pelo menos um dos declarantes não possuem vínculo biológico com o menor a ser registrado. Por fim, na quinta parte, são examinadas as possibilidades de contestação de paternidade na reprodução assistida heteróloga e o valor da prova de DNA nas ações de investigação de paternidade no Brasil.

Direito à identidade genética

Ao longo de toda a história da humanidade, o homem busca por formas de conhecer sua ancestralidade como um mecanismo para compreender sua origem e, por conseguinte, alcançar o desenvolvimento pessoal e autoconhecimento. A partir dessa motivação, a ciência descobriu a possibilidade de identificação humana através de sequências polimórficas do DNA. “Com o advento da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), a partir de 1985, abriu-se caminho para a aplicação mais ampla dos testes de DNA na identificação humana” (GARRIDO, 2009, p.03).

Dos avanços da ciência nas pesquisas sobre a identificação humana através do reconhecimento de sequências genômicas sobrevieram os conceitos de patrimônio genético e dados genéticos. Enquanto os dados genéticos têm a capacidade de identificar uma pessoa, descobriu-se que eles também expõem sua linhagem familiar, possibilitando, por meio da comparação, a identificação de laços biológicos entre progenitores e sua prole, assim como a outros membros de uma mesma família. Desse modo, dentre inúmeras outras descobertas, o advento do DNA tornou possível a identificação de pai ou mãe e filhos biológicos de forma precisa e assertiva, assim como o reconhecimento de avós, netos, etc. Trata-se de uma forma de identificação hoje comum, mas que, no século passado, representou um imensurável avanço da ciência biomolecular no estudo do corpo humano.

Naturalmente, a evolução biotecnológica traz repercussões no Direito e na forma como a sociedade se organiza política e juridicamente. A possibilidade de se utilizar o DNA como meio de prova de filiação e objeto de investigação de parentesco alterou substancialmente o Direito de Família e Sucessões, inclusive inaugurando um novo direito de personalidade: o direito à identidade genética. Isso porque, os direitos da personalidade preexistentes, como direito à vida, à honra, à privacidade, etc., não eram mais suficientes para tutelar as novas situações e possibilidades jurídicas.

Bruno Naves e Maria de Fátima Freire de Sá destacam:

O advento da Biotecnologia modificou todo o espaço privado. Novas searas e problemas requerem a reconstrução da categoria de “direitos” da personalidade. Não mais como direitos inerentes ao ser humano, pois tal predicção recobra rigidez jusnaturalista, e mesmo juspositivista, de direitos *ex ante*, fora da situação concreta. (NAVES; SÁ, 2017, p. 29)

Os direitos de personalidade, como um direito individual e fundamental, traduzem a expressão máxima da proteção da dignidade da pessoa humana, que é considerada a tutela primordial do Estado Democrático de Direito, colocando a pessoa como o núcleo do valor jurídico. Os direitos de personalidade clássicos são: à vida, à liberdade, à honra, à intimidade, à incolumidade física, à integridade moral, à preservação da própria imagem, ao nome, dentre outros. São direitos de natureza não patrimonial, essenciais à realização da pessoa humana e, por isso, de caráter absoluto intransmissíveis, irrenunciáveis, imprescritíveis e vitalícios.

Adriano de Cupis conceitua os direitos de personalidade, distinguindo-os dos demais direitos subjetivos:

existem certos direitos sem os quais a personalidade restaria uma susceptibilidade completamente realizada, privado de todo valor concreto: direito sem os quais todos os outros direitos subjetivos perderiam todo interesse para o indivíduo – o que equivale a dizer que, se eles não existissem, a pessoa não existiria como tal. São esses os chamados ‘direitos essenciais’, com os quais se identificam precisamente os direitos da personalidade. Que a denominação de direitos da personalidade seja reservada aos direitos essenciais justifica-se plenamente pela razão de que eles constituem a medula da personalidade. (CUPIS, 2004, p.24)

O direito à identidade genética passou a ser reconhecido pela doutrina internacional e nacional como integrante do rol dos direitos de personalidade como uma expressão dos avanços da ciência e das relações interpessoais. As novas possibilidades de formação familiar, tanto por intermédio das técnicas de reprodução humana assistida, quanto pela adoção e famílias monoparentais, elevaram a importância do reconhecimento da identidade genética como um direito fundamental inclusive com vistas a proteger o melhor interesse da criança e do adolescente.

Nesse sentido, Maria de Fátima Freire de Sá e Ana Carolina Brochado Teixeira aduzem:

Deflagra-se o biológico como o primeiro fator a compor a pessoa humana, que carrega consigo o dado correspondente à herança genética. Portanto, ele é inegável na composição de sua ontologia. O direito ao conhecimento da origem genética, que ora denominamos de fundamental, traz consigo a revelação da memória genética, que pode coincidir – ou não – com a memória familiar, componente indelével da historicidade pessoal (SÁ; TEIXEIRA, 2005, p. 64-65).

No espectro do ordenamento jurídico brasileiro, o direito à identidade genética tem fundamento na dignidade da pessoa humana, preconizado no artigo 1º, II da Constituição Federal de 1988. Além disso, o princípio da não discriminação (artigos 3º, IV e 227, §6º) endossa o referido direito, numa analogia ao direito dos filhos adotivos sobre o conhecimento dos seus pais biológicos. Assim, o direito à identidade genética tem se consolidado como um direito fundamental no âmbito do direito brasileiro.

Nessa toada, a prova de DNA passou a ser elemento probatório fundamental nas ações que visam reconhecimento de filiação, especialmente as ações de investigação de paternidade.

No julgamento do RE 363889/DF, o Tribunal Pleno do STF firmou seu entendimento sobre o direito à identidade genética, no seguinte sentido:

(...) Não devem ser impostos óbices à busca da identidade genética, como natural emanção do direito de personalidade de um ser, de forma a tornar-se igualmente efetivo o direito à igualdade entre os filhos, inclusive de qualificações, bem assim o princípio da paternidade responsável. (BRASIL, 2011).

O direito à identidade genética se consolidou no ordenamento jurídico brasileiro, portanto, como um direito fundamental, personalíssimo, intransferível, indisponível e irrenunciável. Trata-se, outrossim, de um direito contemporâneo, que apesar de já reconhecido e consolidado, ainda está suscetível aos novos avanços e transformações da biomedicina e da sociedade.

Isso porque a descoberta do DNA e suas possibilidades de identificação humana foram só o ponta pé inicial dos inúmeros avanços que a ciência vem sofrendo nas últimas décadas. Ideias como inteligência artificial, clonagem e reprodução humana assistida, que em 1953 não passavam de sonhos, atualmente já são realidade.

As técnicas de reprodução humana assistida, notadamente, são um avanço consideravelmente popular nos tempos atuais, dado que a sua procura tem crescido vertiginosamente no mundo e no Brasil.

Naturalmente, essas novidades biomédicas tem gerado novos desdobramentos ao direito à identidade genética, sobretudo ante às possibilidades de doação de gametas e reprodução assistida heteróloga. E delas sobrevém novas discussões quanto ao caráter absoluto e fundamental do direito à identidade genética e da prova de DNA nas ações judiciais respectivas, agora em choque com os novos atores envolvidos.

A prova de DNA nas ações de investigação de paternidade

A ação de investigação de paternidade é uma ação judicial de cunho declaratório, podendo ser de iniciativa do pretense filho ou do suposto pai. Sua finalidade é de reconhecer a filiação, ou seja, o vínculo de parentesco em linha reta de primeiro grau que decorre tanto do vínculo de sangue quanto de outra origem legal, como por exemplo, da adoção, das técnicas de reprodução assistida, da socioafetividade. Mas, além disso, a referida ação também tem a função de proteger o direito subjetivo personalíssimo, extrapatrimonial e indisponível, ou seja, o estado civil das pessoas.

O indivíduo, como unidade da vida social e jurídica, tem necessidade de afirmar a própria individualidade, distinguindo-se dos outros indivíduos, e, por consequência, ser conhecido por quem é na realidade. O bem que satisfaz esta necessidade é o da identidade, o qual consiste, precisamente, no distinguir-se das outras pessoas nas relações sociais. Poderia

pôr-se a questão de saber se tal bem deve preceder na hierarquia dos modos de ser morais da pessoa, os bens da honra e do resguardo, mas não sofre dúvida a sua grande importância, pois o homem atribui grande valor, nos somente ao afirmar-se como pessoa, mas como uma certa pessoa, evitando-lhe a confusão com outros (CUPIS, 2004, p. 180).

O grande desafio jurisdicional entorno do reconhecimento ou negativa da paternidade questionada em juízo sempre foi o alcance de provas capazes de comprovar de forma cabal o vínculo ou a inexistência dele.

Antes do advento e adesão pelo meio jurídico da prova pericial de DNA, tais demandas se valiam da análise de provas documentais e testemunhais que comprovassem a existência de relação íntima entre o suposto pai e a mãe, assim como a coincidência temporal entre o período em que se deu o relacionamento e a concepção que levou ao nascimento do filho. Com a possibilidade de comprovação mediante exame de DNA em sede de perícia técnica, as demais provas perderam seu objeto e escopo principal, tendo em vista o grau de certeza e confiabilidade dado à comprovação científica da paternidade. Nesse sentido, Rodrigo Garrido e Eduardo Rodrigues destacam que:

Está claro que a prova biológica, em especial a prova genética, alcançou posição de destaque nas varas criminais e de família, tornando-se um recurso “irresistível e imperioso” e deixando de ser meio complementar de prova para fundamentar as decisões dos magistrados. (GARRIDO; RODRIGUES, 2015, p.101)

Assim, esse novo cenário em que seria possível a confirmação ou negação do vínculo biológico de paternidade através da prova biológica revolucionou o direito de família e, sobretudo, a forma como as ações de investigação de paternidade passaram a ser conduzidas no Brasil. O critério de decisão deixou de ser baseado em presunção, para ser fundado na certeza concedida pela ciência.

Nas palavras de Humberto Theodoro Junior:

Por outro lado, a liberdade de investigação de robusteceu com o auxílio das modernas técnicas laboratoriais de determinação genética do parentesco, de maneira que, em nossos dias, deixou de ter influência maior a simples ficção jurídica derivada de presunções legais, porquanto dispõem os tribunais de acesso científico à verdade real em torno da paternidade biológica.

Deixar, portanto, o juiz de usar a prova pericial de terminação científica da paternidade biológica pelos recursos da pesquisa genética do DNA, cujo percentual de certeza atinge a 99,99999%, equivale a desprezar o princípio da verdade real tão caro ao regime atual de tutela à filiação. (JUNIOR, 1999, p.19)

Exatamente nessa perspectiva da possibilidade de se atingir a verdade real do processo através da prova de DNA, a Lei nº 14.138, de 16 de abril de 2021, alterou a Lei nº 8.560/1992, que regula a investigação de paternidade, para permitir que, nos casos de falecimento ou desconhecimento do paradeiro do pai, o juiz determine a realização de exame de pareamento do

código genético em parentes consanguíneos. Consigna, ainda, a nova lei que a recusa gerará a presunção de paternidade, a ser analisada com o restante do conjunto probatório.

Neste sentido, o Superior Tribunal de Justiça já havia editado em 2004 a Súmula nº 301 que prevê que em “ação investigatória, a recusa do suposto pai a submeter-se ao exame de DNA induz presunção Juris tantum de paternidade”.

É inegável que o exame de DNA como mecanismo de prova revolucionou o direito, especialmente o direito de família. Contudo, tem se assistido uma verdadeira sacralização do mesmo nas ações de investigação de paternidade, na medida em que essa prova tem sido tratada de forma cabal. A verdade é que, em varas de família abarrotadas de processos pendentes de instrução, análise e decisão, o advento da prova de DNA representou um alívio, um fundamento absoluto e, até mesmo, uma “fórmula milagrosa”.

Nesse sentido, Zeno Veloso defende, em A dessacralização do DNA, o seguinte:

O Juiz não pode assumir uma posição passiva e subalterna de mero homologador de laudos. A afirmação do perito não pode substituir a sentença judicial. A veneração ao exame do DNA não pode continuar ensejando um tarifamento de provas, a todos os títulos condenável. O exame de DNA, embora de importância capital, deve ser colocado em seu devido lugar, ou seja, num conjunto probatório. É mais uma prova, não a prova divina, a prova absoluta, bastante e única. (VELOSO, 2000, p.07)

Não obstante a questão do caráter absoluto conferido à prova biológica, há na atualidade outra face da utilização da prova de DNA para reconhecimento de paternidade: o advento da possibilidade de se estabelecer uma relação pai-filho baseada na socioafetividade.

Diante desse novo vínculo, não mais marcado pela compatibilidade biológica, crescente na sociedade contemporânea, pautar a declaração (ou negativa) de paternidade meramente no liame biológico provado pelo exame de DNA significa confundir as noções de genitor e pai. O conceito de pai pode até se coincidir com a de genitor, mas não pode ser furtada sua característica inegável que ultrapassa a mera noção da capacidade reprodutiva.

A reprodução assistida heteróloga e o advento da filiação socioafetiva

Acompanhando os avanços científicos que descobriram a estrutura do DNA e suas possibilidades de identificação humana, no século XX a evolução das pesquisas biotecnológicas possibilitou a utilização de técnicas artificiais para reprodução humana, são as chamadas técnicas de reprodução humana assistida (RHA). O principal objetivo desses tratamentos é auxiliar pessoas e casais que lidam com problemas de infertilidade. No entanto, com a alteração das relações sociais que levou a quebra de paradigmas nas configurações familiares, os mesmos também oportunizaram

a reprodução para casais homoafetivos, produções independentes e indivíduos que sofrem com esterilidade.

Juridicamente, essas novas formas de famílias foram sedimentadas mediante os direitos ao livre planejamento familiar e à autonomia reprodutiva. Os mesmos são consolidados como integrantes do rol dos Direitos Humanos em âmbito mundial desde 1993, mediante o Programa de Ação do Cairo, oriundo da Conferência sobre População e Desenvolvimento do Cairo, do qual o Brasil é signatário.

Nesse sentido, Miriam Ventura, na obra *Direitos Reprodutivos no Brasil*, salienta:

A efetivação dos Direitos Reprodutivos envolve assegurar direitos relativos à autonomia e autodeterminação das funções reprodutivas, que correspondem às liberdades e aos direitos individuais reconhecidos nos Pactos e Convenções de Direitos Humanos e na lei constitucional brasileira. E direitos de dimensão social, como aqueles relativos à saúde, educação, segurança, que têm como finalidade proporcionar as condições e os meios necessários para a prática livre, saudável e segura das funções reprodutivas e da sexualidade.

(...) Neste sentido, a atual concepção dos Direitos Reprodutivos não se limita à simples proteção da procriação humana, como preservação da espécie, mas envolve a realização conjunta dos direitos individuais e sociais referidos, por meio de leis e políticas públicas que estabeleçam a equidade nas relações pessoais e sociais neste âmbito. (VENTURA, 2009, p.20)

Destarte, as técnicas de reprodução assistida extracorpóreas¹ são classificadas em duas categorias: homóloga e heteróloga. As técnicas homólogas referem-se às que o casal utiliza os próprios gametas para a reprodução, sem doação por terceiros de óvulo ou espermatozoide e, por consequência, de material biológico. Já as técnicas heterólogas são aquelas em que a reprodução depende da doação de material biológico de terceiro, podendo ser doação de óvulo, espermatozoide (unilaterais) ou embrião (bilateral).

Paulo Lôbo explica essa diferenciação:

A inseminação artificial homóloga é a que manipula gametas da mulher (óvulo) e do marido (espermatozoide). A manipulação que permite a fecundação, substitui a concepção natural, havida da cópula. O meio artificial resulta da impossibilidade ou deficiência para gerar de um de ambos os cônjuges. (LÔBO, 2009, p. 221).

A questões relativas à doação de gametas e embrião são regulamentadas no Brasil pela Resolução nº 2.168/2017, do Conselho Federal de Medicina, que constitui a principal norma regulamentadora das técnicas de RHA, de modo geral.

A capítulo IV da referida resolução estabelece os critérios necessários para doação de gametas e embriões, preconizando que esta não pode ter caráter lucrativo/comercial; idades limite

¹ Técnicas extracorpóreas são aquelas em que a manipulação e fecundação do óvulo pelo espermatozoide é realizada fora do corpo humano (*in vitro*) com a posterior transferência do embrião para o útero. Também existem as técnicas intracorpóreas (ou intrauterinas), em que não há manipulação externa do óvulo e/ou do embrião.

dos doadores; e que a identidade de doadores e receptores deve ser preservada. Quanto ao último ponto, é previsto:

4. Será mantido, obrigatoriamente, sigilo sobre a identidade dos doadores de gametas e embriões, bem como dos receptores. Em situações especiais, informações sobre os doadores, por motivação médica, podem ser fornecidas exclusivamente para médicos, resguardando-se a identidade civil do(a) doador(a).

5. As clínicas, centros ou serviços onde são feitas as doações devem manter, de forma permanente, um registro com dados clínicos de caráter geral, características fenotípicas e uma amostra de material celular dos doadores, de acordo com legislação vigente.

6. Na região de localização da unidade, o registro dos nascimentos evitará que um(a) doador(a) tenha produzido mais de duas gestações de crianças de sexos diferentes em uma área de um milhão de habitantes. Um(a) mesmo(a) doador(a) poderá contribuir com quantas gestações forem desejadas, desde que em uma mesma família receptora. (BRASIL, 2017, p.05)

Assim é que a regulamentação brasileira – considerando que não há lei que normatize o tema – resguarda o doador do sigilo quanto à sua identidade, tanto perante os doadores, quanto perante o(s) filho(s) fruto(s) dessa reprodução. Trata-se de um processo de quebra de paradigmas na associação entre vínculo biológico e parentalidade, com a ascensão do caráter afetivo dado a relação entre pais e filhos. Igual raciocínio é dado aos casos de adoção.

Em vistas disso, a filiação se fragmentou em biológica e socioafetiva. A socioafetividade traz uma noção de “desbiologização” da paternidade, na medida em que considera que o vínculo pai-filho é pautado pela convivência, e construído a partir do sentimento comum de fraternidade e desenvolvimento do afeto. Desse modo, ultrapassa-se a noção tradicional de que a paternidade deve ser constituída meramente pelo liame biológico e genético.

Nesse ínterim, a legislação civil passou a admitir o reconhecimento da parentalidade pela via socioafetiva, de modo a garantir aos pacientes de RHA que tem seus filhos mediante a doação de gametas ou embriões a titulação de pais. O artigo 1.597 do Código Civil prevê:

Art. 1.597. Presumem-se concebidos na constância do casamento os filhos:

V - - havidos por inseminação artificial heteróloga, desde de que tenha prévia autorização do marido. (BRASIL, 2002).

Igualmente, o Superior Tribunal de Justiça também já se manifestou sobre a paternidade socioafetiva:

RECONHECIMENTO DE FILIAÇÃO. AÇÃO DECLARATÓRIA DE NULIDADE. INEXISTÊNCIA DE RELAÇÃO SANGÜÍNEA ENTRE AS PARTES. IRRELEVÂNCIA DIANTE DO VÍNCULO SÓCIO-AFETIVO.

- Merece reforma o acórdão que, ao julgar embargos de declaração, impõe multa com amparo no art. 538, par. único, CPC se o recurso não apresenta caráter modificativo e se foi interposto com expressa finalidade de prequestionar. Inteligência da Súmula 98, STJ.

- O reconhecimento de paternidade é válido se reflete a existência duradoura do vínculo socioafetivo entre pais e filhos. A ausência de vínculo biológico é fato que por si só não revela a falsidade da declaração de vontade consubstanciada no ato do reconhecimento. A relação socioafetiva é fato que não pode ser, e não é, desconhecido pelo Direito. Inexistência de nulidade do assento lançado em registro civil.

- O STJ vem dando prioridade ao critério biológico para o reconhecimento da filiação naquelas circunstâncias em que há dissenso familiar, onde a relação socioafetiva desapareceu ou nunca existiu. Não se pode impor os deveres de cuidado, de carinho e de sustento a alguém que, não sendo o pai biológico, também não deseja ser pai socioafetivo. A contrario sensu, se o afeto persiste de forma que pais e filhos constroem uma relação de mútuo auxílio, respeito e amparo, é acertado desconsiderar o vínculo meramente sanguíneo, para reconhecer a existência de filiação jurídica.
Recurso conhecido e provido. (BRASIL, 2007, p.267).

Desse modo, vê-se que o caráter socioafetivo da relação parental vem adquirido valoração jurídica equiparável à do vínculo biológico, num movimento que acompanha a evolução do paradigma familiar, que já não é mais naturalmente associado à biogenicidade e ao matrimônio.

Nesta toada, Victor Carneiro destaca a relevância da filiação socioafetiva frente à possibilidade da anulação de paternidade:

Ademais, há de se ressaltar que uma vez constituída a filiação socioafetiva ela não pode ser desfeita ao bel prazer do pai ou da mãe, sobretudo se, inobstante a incompatibilidade biológica, ela já fosse conhecida. A anulação da paternidade ou maternidade apenas pode ser comprovada se ocorrer a comprovação de vício de consentimento, ou qualquer circunstância que demonstre, de forma cabal, não se ter criado a ligação socioafetiva se não fosse o vício. (CARNEIRO, 2021, p.64)

Portanto, a evolução social das formas de configuração familiar, especialmente diante da possibilidade da reprodução assistida heteróloga, logrou consolidar a filiação socioafetiva no ordenamento jurídico pátrio, equiparando-a ao vínculo biológico/genético. Outrossim, dessa inovação jurídico-social emergem as demandas quanto ao conflito do elo socioafetivo com o direito de identificação genética e o sigilo do doador de gametas, os quais serão abordados na perspectiva das ações de investigação de paternidade nos capítulos seguintes.

O registro civil nos casos de reprodução assistida heteróloga

O Registro Civil de Nascimento passou a ser regulamentado em nosso ordenamento jurídico brasileiro em 1973 com a entrada em vigor da lei de Registros Públicos (lei nº 6.015/73) e, é por meio dele que a pessoa, o ser humano em si, passa a ser identificado e protegido em sua vida jurídica e social.

Nessa seara, a função do registro civil é fixar o estado civil ou estado de família da pessoa, provando seu nome, filiação, idade, capacidade para atos da vida civil entre outros fatos, tornando-os público.

Importante destacar que a Constituição Federal de 1988 estabelece em seu artigo 1º, III como um dos fundamentos da República Federativa do Brasil, a dignidade da pessoa humana, que além de nortear os direitos fundamentais é a expressão da essência humana.

Neste sentido, conforme leciona Marcos Roberto Haddad Camolesi:

o Registro Civil das Pessoas Naturais exerce fundamental papel na concretização da dignidade humana, uma vez que reflete os principais fatos da vida civil da pessoa civil, baseando-se em assentamentos nos livros específicos dos nascimentos emancipações e das interdições, dos casamentos, dos óbitos, entre outros (...) o que de certa forma alteram o registro, podendo de todos os atos, salvo determinação judicial, expedir certidões, o que garante à sociedade o direito da informação e a publicidade do ato (CAMOLESI, 2016, p.133).

O registro civil é fundamental para que o recém-nascido seja inserido em sua família e no meio social, viabilizando assim o exercício dos direitos fundamentais previstos na Constituição Federal e que, portanto, devem ser assegurados pelo Estado. No entanto, destaca-se que a ausência do registro de nascimento, não impossibilita o indivíduo de adquirir e exercer direitos, tendo em vista que é o seu nascimento com vida que lhe dá personalidade e não o registro civil. (LOUREIRO, 2014, p.73)

Com o advento das técnicas de reprodução humana assistida e a consolidação de novos modelos e formatos de famílias, também o campo do registro civil passa a padecer de mudanças paradigmáticas.

Para solucionar essa questão a Corregedoria do Conselho Nacional de Justiça-CNJ editou o provimento nº 63/17 que dispõe sobre o registro de nascimento e a emissão da certidão dos filhos havidos por reprodução assistida heteróloga, aquela que resulta da doação de material biológico de terceiro.

De início, faz-se necessário destacar que de acordo com a Carta Magna² não há distinção entre filhos, todos devem ser tratados de formas iguais independentemente de como foram concebidos ou passaram a fazer parte de determinada família, conforme o princípio da igualdade entre os filhos. Além disso, acrescenta-se que a Constituição da República prevê em seu artigo 3º, IV que um dos objetivos da República Federativa do Brasil é “promover o bem de todos, sem preconceitos de origem, raça, sexo, cor, idade e quaisquer outras formas de discriminação”.

Nos termos do provimento nº 63 do CNJ o registro civil de nascimento de filho havido por técnicas de reprodução assistida deverá ser feito independentemente de prévia autorização judicial, mediante o comparecimento de ambos os pais. No entanto, se os pais forem casados ou conviverem em união estável poderá somente um deles comparecer ao ato de registro apresentando toda a documentação necessária³.

² Art. 227, § 6º da CRFB/88: Os filhos, havidos ou não da relação do casamento, ou por adoção, terão os mesmos direitos e qualificações, proibidas quaisquer designações discriminatórias relativas à filiação.

³ Art. 17. Será indispensável, para fins de registro e de emissão da certidão de nascimento, a apresentação dos seguintes documentos: I – declaração de nascido vivo (DNV); II – declaração, com firma reconhecida, do diretor técnico da clínica, centro ou serviço de reprodução humana em que foi realizada a reprodução assistida, indicando que a criança foi gerada por reprodução assistida heteróloga, assim como o nome dos beneficiários; III – certidão de casamento,

Um ponto importante que o provimento traz é no que se refere a “inseminação post mortem”, pois para que se lavre o registro de nascimento é necessário “o termo de autorização prévia específica do falecido ou falecida para uso do material biológico preservado, lavrado por instrumento público ou particular com firma reconhecida”⁴.

Por fim, vale destacar que o artigo 18 do mencionado provimento, veda a recusa ao registro e a expedição das certidões, em razão da relevância do princípio a que se destina tutelar, qual seja, o princípio da dignidade da pessoa humana.

As possibilidades de contestação de paternidade na reprodução assistida heteróloga e o valor da prova de DNA

Destarte, ambos os fenômenos – do exame de DNA como mecanismo de prova e das técnicas de reprodução humana assistida – tiveram o condão de revolucionar as relações e, por conseguinte, o direito de família.

O advento da possibilidade da paternidade socioafetiva e da doação de gametas coloca por terra o valor absoluto conferido à prova de DNA. Isso porque, considerando as regras normativas brasileira que preconizam o anonimato do doador das células germinativas, é possível questionar: pode ser considerado pai, pela via judicial, aquele que doa espermatozoide para reprodução assistida, sob a garantia do anonimato? Pode ser negada a paternidade daquele que não possui vínculo biológico, mas consente com a realização de reprodução assistida heteróloga com sua companheira, mediante o recebimento de esperma doado sob a garantia do anonimato?

Tais questões, novas ao Direito e fundamentais aos envolvidos (filhos, pais e doadores de gametas), somente poderão ser respondidas de forma definitiva com a remodulação jurídica e jurisdicional, na medida em que as provas nas ações de investigação de paternidade precisarão ser analisadas, nesses casos, sob novas perspectivas.

As demandas judiciais sobre o tema, no entanto, já existem. No julgamento da Apelação Cível nº. 70011497393, a desembargadora Iris Helena Medeiros Nogueira explicitou que:

não passa alguém a ser pai, no sentido mais profundo da palavra, por causa de uma decisão judicial. Também não deixa de sê-lo em razão de uma nova descoberta científica, porque a autêntica paternidade não se funda na verdade biológica, mas calça-se na verdade afetiva.

Não estou a afirmar a negativa do direito de a autora conhecer as suas origens. O que entendo, de outro modo, é o fato de que carece de fundamento o pedido para que se condene

certidão de conversão de união estável em casamento, escritura pública de união estável ou sentença em que foi reconhecida a união estável do casal.

⁴ Art 17, § 2, provimento nº 63/17 CNJ: Nas hipóteses de reprodução assistida post mortem, além dos documentos elencados nos incisos do caput deste artigo, conforme o caso, deverá ser apresentado termo de autorização prévia específica do falecido ou falecida para uso do material biológico preservado, lavrado por instrumento público ou particular com firma reconhecida.

o pai a pagar uma compensação financeira (e milionária!) para suprir prejuízos morais que não consigo objetivar. Em searas outras que não a dos limites desta ação, repito o que disse antes, a procedência da ação investigatória de paternidade só pode ser acolhida como benéfica, partindo-se do pressuposto (por ela indicado) segundo o qual o pai biológico seria pessoa abastada, já que o sistema jurídico lhe assegura uma série de benesses em face da qualidade de filha. O universo jurídico oferece outros meios de busca das necessidades de cunho material que não a ação travestida de indenização por danos morais, mas com fim diverso e que o nome contempla. (RIO GRANDE DO SUL, 2005).

Assim é que não há como se atribuir ao mero doador de espermatozoides – que o faz sob a garantia do anonimato – a condição de “pai”. Quando muito, pode se falar em genitor. Isso porque, o mesmo consente em doar seu material genético a fim de que outra família possa concretizar o desejo de ter filhos, desejo esse não partilhado pelo doador.

Há, portanto, nos casos de reprodução assistida heteróloga, a possibilidade da prevalência da verdade socioafetiva sobre a verdade biológica, na medida em que o vínculo genético não terá o condão de determinar uma real relação de filiação nesses casos.

Portanto, caso a caso, e deixando de lado o viés absoluto da prova biológica, caberá ao Judiciário, na medida em que demandado, sopesar os efeitos e em quais circunstâncias será cabível a quebra do anonimato do doador de esperma nas ações de investigação de paternidade, assim como a declaração de vínculo de filiação com o mesmo. Esse é o caminho da “desbiologização” da paternidade.

Conclusões

Tanto as possibilidades de identificação humana por meio do exame de DNA, quanto as técnicas de reprodução assistida, ocasionaram uma mudança nos paradigmas da sociedade moderna a respeito das formas de configuração das famílias, de filiação. Via de consequência, faz-se necessário que o Direito e o Poder Judiciário também evoluam nos seus conceitos e garantias.

Nesse sentido, o caráter absoluto conferido à prova de DNA nas ações de investigação de paternidade não mais se sustenta. Isso porque, passou a ser possível que a paternidade seja exercida independentemente do vínculo biológico, especialmente nos casos de reprodução assistida heteróloga, em que há doação de gametas. Assim, a socioafetividade também deve ser analisada, caso a caso, a fim de se declarar ou negar a paternidade nessas demandas.

Destarte, também passa a ser importante que a garantia de anonimato ao doador, resguardada no ordenamento jurídico brasileiro, passe a ser sopesada. Isso porque, o reconhecimento da paternidade socioafetiva leva necessariamente ao entendimento de que a sociedade contemporânea não mais admite que o papel do pai seja declarado meramente devido ao vínculo biológico. Tanto é assim que, para fins de registro civil, mesmo nos casos de reprodução assistida heteróloga – quando

não há vínculo biológico com o pai declarante – o ordenamento jurídico brasileiro admite o registro da paternidade socioafetiva sem a necessidade de autorização judicial.

Assim, a prova biológica, apesar de essencial e indispensável ao direito de família, não mais pode ser analisada de forma absoluta pelo Poder Judiciário brasileiro, na medida em que atualmente a verdade socioafetiva tem adquirido, nos casos de filiação em que ocorreu doação de gametas, caráter tão relevante quanto a verdade biológica. Assim é que também o Direito, especialmente através das demandas judiciais, precisa evoluir no sentido que a ciência já alcançou: a desbiologização da paternidade é um movimento atual e sem volta.

Referências

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm Acesso em: 14 jun. 2021

BRASIL. Supremo Tribunal Federal. **Recurso Extraordinário nº 363889/DF**. Relator: Min. Dias Toffoli. Órgão julgador: Tribunal Pleno. 16 dez. 2011. Disponível em: <https://jurisprudencia.stf.jus.br/pages/search/sjur202975/false> Acesso em: 17 mai. 2021.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. **Recurso Especial 878.941/DF**. Relator: Nancy Andrighi – Terceira Turma. Diário de Justiça Eletrônico, Brasília, 17 set. 2007. Disponível em: https://scon.stj.jus.br/SCON/GetInteiroTeorDoAcordao?num_registro=200600862840&dt_publicacao=17/09/2007. Acesso em: 20 jun. 2019.

BRASIL. **Lei nº 14.138**, de 16 de abril de 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.138-de-16-de-abril-de-2021-314698969> Acesso em: 14 jun. 2021.

CAMOLESI, Marcos Roberto Haddad. **Registro civil das pessoas naturais: o exercício pleno de dignidade da pessoa humana**. Ed. Porto Alegre: Núria Fabris, 2016.

CARNEIRO, Victor Augusto de Souza. **A concorrência de direito da personalidade na reprodução heteróloga: o difícil acesso ao direito à identidade genética e à manutenção do direito ao sigilo do doador de material genético** (tese de dissertação de mestrado – PUC Minas). Belo Horizonte, 2021.

CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA. **Provimento nº 63** de 14 de novembro de 2017. Disponível em: <https://atos.cnj.jus.br/atos/detalhar/2525> Acesso em: 14 de jun. 2021.

CUPIS, Adriano de. **Os direitos da personalidade**. Campinas: Romana Jurídica, 2004.

GARRIDO, R.G.; RODRIGUES, E. L. . **O Banco de Perfis Genéticos Brasileiro Três Anos após a Lei nº 12.654**. Revista de Bioética y Derecho, v. 35, p. 94-107, 2015.
JUNIOR, Humberto Theodoro. **Prova – princípio da verdade real – poderes do juiz – ônus da prova e sua eventual inversão – provas ilícitas – prova e coisa julgada nas ações relativas à paternidade (DNA)**. In: Revista Brasileira de Direito de Família, nº 3, do IBDFAM, outubro-

dezembro/99, Síntese Editora, p.05/23. Disponível: <https://www.direitodefamilia.adv.br/2020/wp-content/uploads/2020/07/prova.pdf> Acesso: 14 jun. 2021.

LÔBO, Paulo Luiz Neto. **Direito ao estado de filiação e direito à origem genética: uma distinção necessária.** Revista Jus Navigandi, ISSN 1518-4862, Teresina, ano 9, n. 194, 16 jan. 2004. Disponível em: <https://jus.com.br/artigos/4752>. Acesso em: 28 de jun. 2021.

LOUREIRO, Luiz Guilherme. **Registros públicos: teoria e prática.** 6.ed.rev., atual e ampla. Rio de Janeiro: Forense; São Paulo: Método, 2014.

NAVES, Bruno Torquato de Oliveira; SÁ, Maria de Fátima Freire de. **Direitos da Personalidade.** Belo Horizonte: Arraes Editores, 2017.

RIO GRANDE DO SUL. Tribunal de Justiça do Rio Grande do Sul (Nona Câmara Cível). **Apelação Cível nº 70011497393. Responsabilidade civil. Indenização. Danos morais. Paternidade afetiva. Consaguinidade.** Relatora: Íris Helena Medeiros Nogueira, 20 de junho de 2005. Disponível em: https://www.tjrs.jus.br/buscas/jurisprudencia/exibe_html.php Acesso em: 14 jun. 2021.

RIZZARDO, Arnaldo. **Direito de Família II.** Rio de Janeiro: Aide Editora, 1994.

RUGER, André. **Conflitos familiares em genética humana: o profissional da saúde diante do direito de saber e do direito de não saber.** 2007. 220 f. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Direito.

SÁ, Maria de Fátima Freire de; TEIXEIRA, Ana Carolina Brochado. **Filiação e biotecnologia.** Belo Horizonte: Mandamentos, 2005.

VELOSO, Zeno. **A dessacralização do DNA.** In: A Família na Travessia do Milênio, Anais do II Congresso Brasileiro de Direito de Família, IBDFAM, Belo Horizonte, 2000. Disponível em: <https://www.direitodefamilia.adv.br/2020/wp-content/uploads/2020/07/zeno-veloso-dessacralizacao.pdf> Acesso em: 14 jun. 2021.

VENTURA, Miriam. **Direitos reprodutivos no Brasil.** 3. ed. Brasília: UNFPA, 2009.

CAPÍTULO 21

ABCESSO INTRATONSILAR CAUSADO POR Corynebacterium diphtheriae NÃO PRODUTORA DE TOXINA DIFTÉRICA CONFIRMADO POR PCR MULTIPLEX: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA SOBRE INFECÇÕES ATÍPICAS CAUSADAS POR AGENTES PATOGÊNICOS DA DIFTERIA

INTRATONSILLAR ABSCESS CAUSED NON-DIPHTHERIA TOXIN PRODUCING *Corynebacterium diphtheriae* CONFIRMED BY MULTIPLEX PCR: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW OF ATYPICAL INFECTIONS CAUSED BY DIPHTHERIA PATHOGENS

Andreza do Espírito Santo Cucinelli#

State University of Rio de Janeiro, Laboratory of Diphtheria and Corynebacteria of Clinical
Relevance, Rio de Janeiro-RJ
<http://lattes.cnpq.br/6918848605710038>

Elisabete Alves Cappelli#

State University of Rio de Janeiro, Laboratory of Diphtheria and Corynebacteria of Clinical
Relevance, Rio de Janeiro-RJ
<http://lattes.cnpq.br/7398599068520311>

Brunna Santoro Garcia

State University of Rio de Janeiro, Laboratory of Diphtheria and Corynebacteria of Clinical
Relevance, Rio de Janeiro-RJ
<http://lattes.cnpq.br/4610169759131997>

Camilla de Oliveira Maia

State University of Rio de Janeiro, Laboratory of Diphtheria and Corynebacteria of Clinical
Relevance, Rio de Janeiro-RJ
<http://lattes.cnpq.br/3622970894882457>

Cassius de Souza

State University of Rio de Janeiro, Laboratory of Diphtheria and Corynebacteria of Clinical
Relevance, Rio de Janeiro-RJ

<http://lattes.cnpq.br/3804846868751208>

Liliane Simpson Lourêdo

State University of Rio de Janeiro, Laboratory of Diphtheria and Corynebacteria of Clinical
Relevance, Rio de Janeiro-RJ

<http://lattes.cnpq.br/4889250338234616>

Louisy Sanches dos Santos Sant'Anna

State University of Rio de Janeiro, Laboratory of Diphtheria and Corynebacteria of Clinical
Relevance, Rio de Janeiro-RJ

<http://lattes.cnpq.br/5999066009401057>

Prescilla Emy Nagao Ferreira

State University of Rio de Janeiro, Laboratory of Diphtheria and Corynebacteria of Clinical
Relevance, Rio de Janeiro-RJ

<http://lattes.cnpq.br/0102666260390526>

Alessandra Mattos Saliba

State University of Rio de Janeiro, Laboratory of Diphtheria and Corynebacteria of Clinical
Relevance, Rio de Janeiro-RJ

<http://lattes.cnpq.br/6134920105834158>

Ana Luíza Mattos-Guaraldi

State University of Rio de Janeiro, Laboratory of Diphtheria and Corynebacteria of Clinical
Relevance, Rio de Janeiro-RJ

<http://lattes.cnpq.br/8091118564093203>

Cucinelli AES and Cappelli EA contributed equally for the first authorship of the manuscript.

Resumo

A difteria é uma doença causada por *Corynebacterium diphtheriae* produtora de toxina diftérica. Além da difteria clássica, um número crescente de infecções sistêmicas causadas por cepas de *Corynebacterium diphtheriae* não produtoras de toxina diftérica têm sido relatadas e complicam o diagnóstico e o tratamento das infecções. As dificuldades do diagnóstico laboratorial de rotina, utilizando testes bioquímicos convencionais, e os avanços da genômica e proteômica permitiram o desenvolvimento de técnicas moleculares que são utilizadas como ferramentas relevantes na identificação rápida e precisa das espécies de *Corynebacterium* spp. Este estudo relata o caso original de um abscesso intratonsilar ocasionado por uma cepa de *C. diphtheriae* não produtora de toxina diftérica, confirmada por mPCR. Além disso, o trabalho apresenta uma revisão das infecções atípicas, causadas por espécies patogênicas deste gênero, reportadas em todo o mundo, reforçando a necessidade de uma identificação acurada, com técnicas laboratoriais adequadas, especialmente em países da América do Sul onde a difteria é endêmica. As mudanças no perfil das infecções causadas por estes microrganismos alertam para a importância de os profissionais de saúde estarem atentos e atualizados em relação ao diagnóstico clínico e identificação laboratorial das espécies patogênicas de *Corynebacterium*, uma vez que o reconhecimento precoce pode contribuir para o controle dos surtos de difteria que devem aumentar nos próximos anos em decorrência da pandemia de COVID-19.

Palavras-Chave: *Corynebacterium diphtheriae*, cepas não toxigênicas, abscesso intratonsillar, infecções atípicas.

Abstract

Diphtheria is a disease caused by the toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae*. Besides classical diphtheria, an increasing number of systemic infections caused by non-toxigenic *C. diphtheriae* strains have been reported and complicate the diagnosis and treatment of infection. Difficulties of routine laboratory diagnosis using conventional biochemical tests and the advances in genomics and proteomics have allowed the development of molecular methods which are used as relevant tools for accurate and fast identification of *Corynebacterium* spp. This study provides the original case of an intratonsillar abscess due to a non-diphtheria toxin producing *C. diphtheriae* strain, confirmed by mPCR. In addition, the work presents a review on atypical infections caused by pathogenic species from this genus, reinforcing the need for accurate identification with appropriate techniques, especially in South American countries where diphtheria is endemic. Changes in the profile of infections caused by these microorganisms highlight the importance of health professionals being aware and up to date, in terms of clinical diagnosis and laboratorial identification of pathogenic *Corynebacterium* species, since early recognition can contribute to the control of diphtheria outbreaks that are expected to increase in the coming years as results of the COVID-19 pandemic.

Keywords: *Corynebacterium diphtheriae*, non-toxigenic, intratonsillar abscess, atypical infection.

Introduction

Immunization program coverage is one of the most successful economic and health interventions worldwide. Unfortunately, there are still many countries with low vaccination coverage where some harmful vaccine-preventable diseases remain endemic. Outbreaks of re-emerging diseases in the coming years because of COVID-19 pandemic is a matter of concern, partially due to the increase indiscriminate use of antimicrobial agents in therapy added to the current intense migratory movements of different origins in some continents (AKSEER et al., 2020; CUCINELLI, 2020; DOOCY et al., 2019; EXAVIER et al., 2019; OPAS, 2019). Furthermore, a worldwide significant decrease in the population's vaccination occurred in consequence of the COVID-19 pandemic. The World Health Organization (WHO) estimated that at least 80 million children will be susceptible to immune-preventable diseases, due to a decrease in vaccination coverage during the COVID-19 pandemic, including diphtheria (OPAS, 2020).

During recent five-years period (2015-2019), 23 diphtheria outbreaks were reported to WHO in several countries: Asia (n=12) - India, Pakistan, Bangladesh, Yemen, Indonesia, Philippines, Thailand, Vietnam, Malaysia, Nepal, Papua, New Guinea, Laos; Africa (n=07) - Mozambique, Niger, Nigeria, Central African Republic, Sudan, Madagascar, Ethiopia; Europe - Germany, United Kingdom, Ireland; North America (n=01) - Canada; Central America (n=01) - Haiti; South America (n=02) - Venezuela and Brazil (DOOCY et al., 2019; EXAVIER et al., 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). In Europe, a decreased or inadequate immunity to diphtheria is becoming more frequent, indicating a higher susceptibility to future diphtheria outbreaks (ZOU et al., 2020).

These facts indicate the need for intensified epidemiological surveillance measures to prevent diphtheria outbreaks in Brazil in the near future. Among the actions that could be immediately promoted by epidemiological surveillance are the massive campaigns of vaccination

in the coming years and investigation of antibody levels from Brazilian population for vaccination coverage offered by the Unified Health System (SUS) (CUCINELLI, 2020).

Classic and zoonotic diphtheria mainly caused by diphtheria toxin (DT) producing *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans*, respectively, constitute a serious health problem within many regions of the world. Diphtheria should be suspected in any patient, particularly due to the significant number of individuals susceptible to this potentially fatal disease and the emergence of non-DT producing strains as the causative agents of atypical invasive infections, especially among individuals of different age groups living in endemic areas. Changes in the clinical-epidemiology and virulence features of diphtheria pathogens have been increasingly reported (MATTOS-GUARALDI et al., 2003; SANTOS et al., 2015; SIMPSON-LOURÊDO et al., 2019).

Evaluation of endemic and epidemic conditions, recurrent infections, and transmission are crucial in controlling outbreaks, to prevent dissemination and emergency of new epidemics of diphtheria. Genomic analysis has become essential during investigation of epidemics as well as to determine the virulence potential, trace of cross-transmission, diagnosis, and elucidate the mechanisms of resistance to antimicrobial agents of *Corynebacterium* spp. strains (HIRATA et al., 2011; SANTOS et al., 2015; TROST et al., 2012; VIGUETTI et al., 2012).

The present study substantiates the importance of maintaining appropriate experience with *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* pathogens in order to guarantee continued vigilance by laboratories and medical community in tropical and South American countries. Expertise and recognition of classic and atypical infections due to *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* strains are a matter of concern and interest in Brazil. This is the first report of a case of intratonsillar abscess due to a non-DT producing *C. diphtheriae* in an adult patient, an additional atypical infection whose diagnosis was performed using molecular methods.

Methods

Case Report

Origin of clinical isolate and culture conditions: A 21-year-old female adult was attended at an ambulatorial department located at Rio de Janeiro metropolitan area, Brazil. On medical suspicion of intratonsillar infection, analysis of abscess secretion collected by needle aspiration was initially performed in a Brazilian laboratory medical diagnostic company.

Aliquots of the clinical specimen were inoculated on both Columbia agar base added of 5% sheep blood and tellurite-chocolate-agar plates (Columbia Agar Base Difco®), with 5% defibrinated

sheep blood and 1% potassium tellurite, and incubated at 37°C in 3–5% CO₂ atmosphere and monitored for 72 h (BERNARD, 2019; CAMELLO et al., 2003; SANTOS et al., 2015; SIMPSON-LOUREDO et al., 2014). Since irregular Gram-positive rods (IGPRs) were isolated in pure culture from clinical material of tonsillar abscess, the bacterial colonies were sent for further identification (BERNARD, 2019).

Phenotyping, molecular characterization and toxigenicity testing: Identification of IGPR clinical isolate grown on sheep blood agar medium was carried out by using both phenotypic tests and the Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight - MALDI-TOF (VITEK® MS; bioMérieux®) assay as previously described (CAMELLO et al., 2003; PIMENTA et al., 2008b; SIMPSON-LOURÊDO et al., 2019).

Corynebacterium-like colonies, preliminarily analysed by morphology, pigmentation and hemolysis, were characterized as catalase and DNase-positive. *C. diphtheriae* clinical strain was identified by MALDI-TOF MS with 99% probability. Then, *C. diphtheriae* clinical strain was sent for further analysis in the Laboratory of Diphtheria and Corynebacteria of Clinical Relevance - LDCIC/FCM-UERJ, the Collaborating Centre for Reference and Research on Diphtheria/National Health Foundation/Ministry of Health, Brazil.

A multiplex PCR (mPCR) was carried out to provide identification of potentially toxigenic corynebacterial species, based on primers targeting the following genes: *rpoB* (*Corynebacterium* spp.), 16S rRNA (*C. ulcerans* and *C. pseudotuberculosis*), *pld* (only for *C. pseudotuberculosis*), *dtxR* (*C. diphtheriae*) and *tox* gene (diphtheria toxin-DT) (TORRES et al., 2013).

Antimicrobial susceptibility testing: The antimicrobial susceptibility profiles were determined by the disk diffusion method on Mueller-Hinton agar (MHA) plate (Plast Labor®, Brazil) supplemented with 5% sheep blood using a bacterial inoculum in saline (0.9% NaCl) equivalent to a 0.5 McFarland standard, according to BrCAST-EUCAST guidelines (BRCAST, 2019). Five antimicrobial agents were used: penicillin (1U), gentamicin (10 µg), ciprofloxacin (5 µg), linezolid (10 µg), and vancomycin (5 µg).

Ethical approval: The study (CAAE 02762918.2.0000.5259) was approved by the Research Ethics Committee of Hospital Universitario Pedro Ernesto/Universidade do Estado do Rio de Janeiro. The consent to participate was not required because the investigated isolate was taken as a part of standard care (diagnostic purposes).

Results and Discussion

The MALDI-TOF methodology collaborated for a faster and accurate (99.9%) identification of *C. diphtheriae* strain isolated from intratonsillar abscess. Data illustrated in **Figure 1** confirmed that the clinical isolate was identified as a non-DT-producing *C. diphtheriae* strain, since the primer set for the *tox* gene detection used in the mPCR assay gave a negative result. Additionally, analysis by the disk diffusion method demonstrated *C. diphtheriae* strain susceptible to penicillin, ciprofloxacin, gentamicin, linezolid e vancomycin.

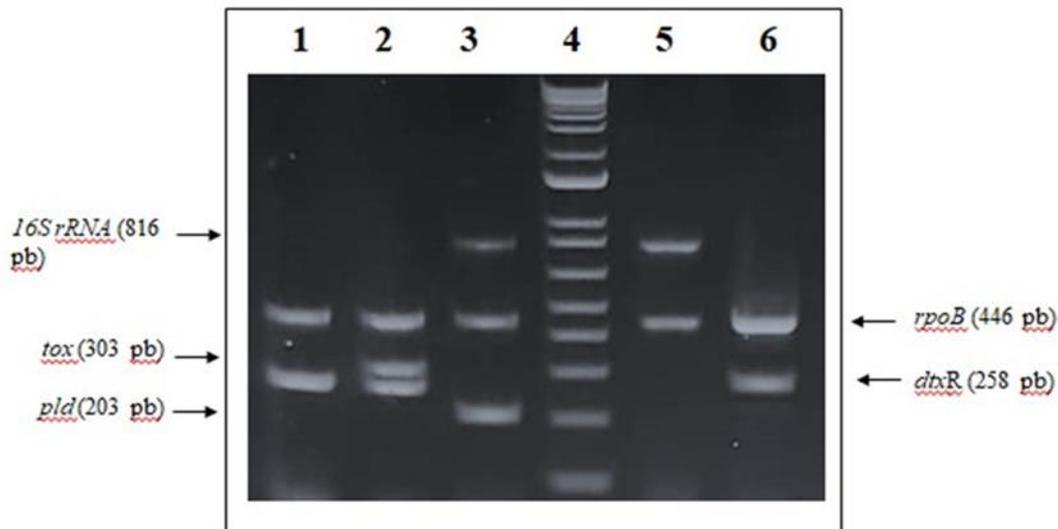


Figure 1: Amplification profile generated by multiplex PCR (mPCR) for identification of *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, and *Corynebacterium pseudotuberculosis*, and determination of the strain toxigenic status. 1, *C. diphtheriae* ATCC 27010 (tox-); 2, *C. diphtheriae* ATCC 27012 (tox+); 3, *C. pseudotuberculosis* 1002 (tox-); 4, molecular weight (Invitrogen® 1 kb plus DNA ladder); 5, *C. ulcerans* 809 (tox-); 6, *C. diphtheriae* clinical isolate (tox-). The mPCR reactions were performed with the following primer pairs: 16SF/16SR (*16S rRNA* gene), C2700F/C3130 (*rpoB* gene), pldF/pldR2 (*pld* gene), DtxR1F/DtxR1R (*dtxR* gene), DiphT 4F/DiphT 4R (*tox* gene). **Fonte:** (TORRES et al., 2013).

To the best of our knowledge, this is the first report of a case of intratonsillar abscess due to a DT-negative *C. diphtheriae* strain in an adult patient. Peritonsillar abscess is an acute infection located between the capsule of the palatine tonsil and the superior constrictor muscle of the pharynx, usually on one side of the throat. Symptoms are similar to tonsillitis, generally feeling unwell and neck swelling because of the abscess. This disease can occur in all age groups, but teenagers and young adults 20 to 40 years of age are most frequently affected. Infection of the peritonsillar tissues

in classic diphtheria by secondary invaders, such as *Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus viridans* is not uncommon (GALIOTO, 2017; SHULMAN et al., 2012).

During the last decades unusual clinical and epidemiological features of diphtheria cases have been verified, including cases and/or outbreaks among completely immunized adults and children, and the emergence of *Corynebacterium ulcerans* as the main causative agent of diphtheria through zoonotic transmission in some countries (DIAS et al., 2011; MATTOS-GUARALDI et al., 2008; OKAMOTO et al., 2018; SIMPSON-LOURÊDO et al., 2019; YASUDA et al., 2018). Moreover, atypical infections caused by non-DT-producing *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* strains have been increasingly reported (SANTOS et al., 2015; VIGUETTI et al., 2012), which suggests that other virulence factors could be expressed by these pathogens, in addition to DT production (HIRATA, 2008; HIRATA et al., 2002).

Cutaneous atypical infections due to DT-negative *C. diphtheriae* strains have been increasingly reported, particularly among HIV patients, homeless, alcoholic, impoverished groups, and elderly patients (COEN et al., 2019; SHANMUGAM et al., 2021; WOLLINA et al., 2019). Genital ulceration due DT-positive *C. diphtheriae* strains may also occur (FUCHS et al., 2020). In Brazil, DT-negative and/or DT-positive *C. diphtheriae* strains were isolated from infected skin ulcers due to *Leishmania brasiliensis*, ecthyma, burn wounds and ingrown nails (MATTOS-GUARALDI et al., 2003).

Recently, a DT-negative *C. diphtheriae* was identified as the causing agent of bloodstream infection in an elderly diabetic with cutaneous non-healing chronic ulcers on toe region and peripheral vascular disease, which was diagnosed incidentally on routine blood culture by MALDI-TOF assay and confirmed with adequate conventional and PCR methods (SHANMUGAM et al., 2021).

A 60-year-old female presented with a slow-healing finger-burn wound infected with a DT-producing *C. ulcerans* strain. Four close contacts were identified, two of whom were healthcare professionals (OTHIENO et al., 2019). In Brazil, a fatal case of pulmonary infection and leg skin ulcers due to DT-negative *C. ulcerans* strain in an elderly woman was first reported in the Rio de Janeiro metropolitan area (MATTOS-GUARALDI et al., 2008). The higher virulence potential expressed by the clinical isolated was lately investigated. Interestingly, the genome sequence analyses verified that more toxins than expected may be produced by *C. ulcerans* and *C. diphtheriae* pathogens, independent of DT. Both *C. ulcerans* and *C. diphtheriae* strains were found to secrete proteins with structural similarity to Shiga-like toxins with cytotoxic effects to animal and human

macrophages and epithelial cell lines (HIRATA, 2008; TROST et al., 2012; WEERASEKERA et al., 2019).

Cases of invasive infections due to DT - positive and DT- negative *C. diphtheriae* strains have been reported, including adults, children, HIV, cancer patients and transplant recipients: bacteremia, catheter-related infections, endocarditis, osteomyelitis and arthritis (GOMES et al., 2009; HIRATA, 2008; MARTINS et al., 2009; MATTOS-GUARALDI et al., 2001; NG et al., 2019; RAMDHAN et al., 2019; SANGAL; HOSKISSON, 2016; SANTIS et al., 2020; SHANMUGAM et al., 2021). Pulmonary infections and necrotizing sinusitis due to DT-negative and/or DT-positive *C. ulcerans* strains, with possible fatal outcome cases may also occur. Interestingly, cases of concurrent infectious mononucleosis with diphtheria due to both pathogens *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* may also occur, especially in partially immunized children (CYRIL et al., 2020; MATTOS-GUARALDI et al., 2011; SIMPSON-LOURÊDO et al., 2019; WELLINGHAUSEN et al., 2002; YASUDA et al., 2018).

It is important to note that *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* strains presenting resistance to antimicrobial agents from different sources have been observed in some countries. Data emphasize the need for a continuous survey of antibiotic susceptibility for these pathogens (HENNART et al., 2020; HIRATA, 2008; PIMENTA et al., 2008a; SANTOS et al., 2015; SIMPSON-LOURÊDO et al., 2019). Moreover, prompt investigation of cases with efficient laboratorial procedures is essential, also to prevent dissemination of *Corynebacterium* pathogens since laboratory errors may be significant in view of the several clinical forms which corynebacterial diseases can take in addition to the expanded frequency of cases due to DT-negative *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* (BAIO et al., 2013; BERNARD, 2019; MATTOS-GUARALDI et al., 2003; ZASADA; MOSIEJ, 2018).

Due to the difficulties of diagnosis in the laboratory routine through conventional biochemical tests, MALDI-TOF MS represents a relevant tool in the laboratory for identification of species of DT-producing *Corynebacterium* spp. and most of non-DT-producing pathogenic strains, due to easy procedure, rapid results (15 minutes), and accurate identification of several bacterial species, including misidentified *Corynebacterium* spp. pathogens in specific nosocomial clinical specimens.

In Brazil, a multiplex PCR (mPCR) protocol was developed, and it has been used for clinical diagnosis, epidemiological and virulence research (PIMENTA et al., 2008b; TORRES et al., 2013). The mPCR represents a fast, simple, and reliable methodology for identification and differentiation

between DT-producing and non-DT-producing strains of *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* and *C. pseudotuberculosis*, as shown in **Figure 1**.

Other molecular methods, such as real-time PCR (Polymerase Chain Reaction) assay testing a combination of *tox* and *rpoB* genes are also used for the identification of *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* and *C. pseudotuberculosis* strains and the expression ability of DT. Of note, if clinical laboratories are not equipped for further biochemical or toxigenicity tests, pure cultures should be submitted to collaborating reference and research on laboratory of diphtheria (BERNARD, 2019).

In addition to the application of genomic techniques for the identification of bacterial pathogens in clinical microbiology laboratories, improvements should become widely available for the rapid and precise detection of DT-producing *Corynebacterium* spp., including direct analysis of swabs and other clinical samples, as already done with *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* in some laboratories, including Brazil (PIMENTA et al., 2008a; TORRES et al., 2013; TROST et al., 2012). Molecular typing of *C. diphtheriae* isolates also provides baseline information regarding the spread of endemic strains and biotypes, outbreaks, and trace cross-transmission situations (SANGAL; HOSKISSON, 2016; SANTOS et al., 2015; SHARMA et al., 2019). In Brazil, multilocus sequence typing (MLST) assay verified that a DT-positive *C. diphtheriae* (VA01) isolated from a completely vaccinated woman with classic respiratory diphtheria was part of a clonal complex that comprises pathogens isolated in Canada (ST80). Data reinforced that diphtheria can be caused by both endemic and imported *C. diphtheriae* clones (VIGUETTI et al., 2012).

Final Considerations

The original case of an intratonsillar abscess due to a non-DT-producing *C. diphtheriae* strain isolated in pure culture added to the overview and discussion of several worldwide reported cases concerning classic and atypical cases of infections reinforce the fact that *Corynebacterium* pathogenic species should be identified through adequate laboratorial procedures, especially in endemic South American countries. In conclusion, clinicians, microbiologists, and health protection professionals should be aware of diphtheria and the increase in atypical diseases due to *C. diphtheriae* and *C. ulcerans*, since a high rate of suspected cases, early recognition and prompt initiation of specific and supportive therapy can be lifesaving and contribute for controlling endemicity and outbreaks of classic and zoonotic diphtheria, particularly in the coming years because of COVID-19 pandemic. Continuous investment in molecular laboratory techniques, research of phenotypic and genotypic pathogenic features, improved vaccines, and control strategies due to *C. diphtheriae* and *C. ulcerans* is essential.

Acknowledgements

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), and Sub-Reitoria de Pós-graduação e Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (SR-2/UERJ).

Conflict of interest: The authors declared that they have no conflict of interest.

References

- AKSEER, Nadia et al. Women, children and adolescents in conflict countries: an assessment of inequalities in intervention coverage and survival. **BMJ Global Health**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. e002214, 2020. DOI: 10.1136/bmjgh-2019-002214. Disponível em: <http://gh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgh-2019-002214>. Acesso em: 1 jul. 2021.
- BAIO, Paulo Victor Pereira et al. Molecular Identification of Nocardia Isolates from Clinical Samples and an Overview of Human Nocardiosis in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 7, n. 12, 2013. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002573. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24340116/>. Acesso em: 1 jul. 2021.
- BERNARD, K. A. Coryneform Gram-Positive Rods. In: CARROLL KC, PFALLER MA, LANDRY ML, MCADAM AJ, PATEL R, RICHTER SS, Et Al (org.). **Manual of Clinical Microbiology**. Washington: ASM Press, 2019. p. 488–534.
- BRCAST. **Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters**. 2019. Disponível em: <http://brcast.org.br/documentos/>. Acesso em: 1 jul. 2021.
- CAMELLO, Thereza Cristina Ferreira; MATTOS-GUARALDI, Ana Luiza; FORMIGA, Luiz Carlos Duarte; MARQUES, Elizabeth Andrade. Nondiphtherial *Corynebacterium* species isolated from clinical specimens of patients in a university hospital, Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, [S. l.], v. 34, n. 1, p. 39–44, 2003. DOI: 10.1590/S1517-83822003000100009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822003000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 1 jul. 2021.
- COEN, Matteo; ALBERTO, Chloé; ÉPERON, Gilles; CHERKAOUI, Abdessalam; SCHRENZEL, Jacques. Diphtheria: new clinical presentations of an old disease. **Rev Med Suisse**, [S. l.], v. 15, n. 646, p. 786–790, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969492/>. Acesso em: 1 jul. 2021.
- CUCINELLI, Andrezza do Espírito Santo. DOENÇAS REEMERGENTES E VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA: FATORES QUE FAVORECEM NOVAS EPIDEMIAS NO CONTEXTO DA COVID-19 NO BRASIL. In: ASENSI, Felipe (org.). **CONHECIMENTO E MULTIDISCIPLINARIDADE**. 1a. ed. Rio de Janeiro: Pembroke Collins, 2020. v. 2p. 69–91.
- CYRIL, Gladys; RATHISH, Balram; WILSON, Arun; WARRIER, Anup; VISWAM, Vineeth. A Case of Diphtheria and Infectious Mononucleosis Co-Infection in a Partially Vaccinated Boy. **Cureus**, [S. l.], v. 690, n. 10, p. 10–13, 2020. DOI: 10.7759/cureus.11227. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/42693-a-case-of-diphtheria-and-infectious-mononucleosis-co->

infection-in-a-partially-vaccinated-boy. Acesso em: 1 jul. 2021.

DIAS, A. A. S. O. et al. Strain-dependent arthritogenic potential of the zoonotic pathogen *Corynebacterium ulcerans*. **Veterinary Microbiology**, [S. l.], v. 153, n. 3–4, p. 323–331, 2011. DOI: 10.1016/j.vetmic.2011.06.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21742447/>. Acesso em: 1 jul. 2021.

DOOCY, Shannon; PAGE, Kathleen R.; HOZ, Fernando de La; SPIEGEL, Paul; BEYRER, Chris. Venezuelan Migration and the Border Health Crisis in Colombia and Brazil. **Journal on Migration and Human Security**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 79–91, 2019. DOI: 10.1177/2331502419860138. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2331502419860138>. Acesso em: 1 jul. 2021.

EXAVIER, Marc-Mesadieu; PAUL HANNA, Michele; MUSCADIN, Emanise; FREISHSTAT, Robert J.; BRISMA, Jean-Pierre; CANARIE, Michael F. Diphtheria in Children in Northern Haiti. **Journal of Tropical Pediatrics**, [S. l.], v. 65, n. 2, p. 183–187, 2019. DOI: 10.1093/tropej/fmy021. Disponível em: <https://academic.oup.com/tropej/article/65/2/183/4982660>. Acesso em: 1 jul. 2021.

FUCHS, Frieder; MARKERT, Derya; WAGNER, Isabel V; LIEBAU, Max C.; BERGER, Anja; DANGEL, Alexandra; SING, Andreas; FABRI, Mario; PLUM, Georg. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* –Associated Genital Ulceration. **Emerging Infectious Diseases**, [S. l.], v. 26, n. 9, p. 2180–2181, 2020. DOI: 10.3201/eid2609.180830. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818407/>. Acesso em: 1 jul. 2021.

GALIOTO, NICHOLAS J. PERITONSILLAR ABSCESS. **American Family Physician**, [S. l.], v. 95, n. 8, p. 501–506, 2017. Disponível em: http://www.jstage.jst.go.jp/article/jibiinkoka1947/96/2/96_2_219/_article. Acesso em: 1 jul. 2021.

GOMES, Débora L. R. et al. *Corynebacterium diphtheriae* as an emerging pathogen in nephrostomy catheter-related infection: Evaluation of traits associated with bacterial virulence. **Journal of Medical Microbiology**, [S. l.], v. 58, n. 11, p. 1419–1427, 2009. DOI: 10.1099/jmm.0.012161-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19628642/>. Acesso em: 1 jul. 2021.

HENNART, Melanie et al. Population genomics and antimicrobial resistance in *Corynebacterium diphtheriae*. **Genome Medicine**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 107, 2020. DOI: 10.1186/s13073-020-00805-7. Disponível em: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-020-00805-7>. Acesso em: 1 jul. 2021.

HIRATA, Jr. Potential pathogenic role of aggregative-adhering *Corynebacterium diphtheriae* of different clonal groups in endocarditis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [S. l.], v. 41, n. 11, p. 986–991, 2008. DOI: 10.1590/S0100-879X2008001100007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmr/a/3z6RwjRj4SS4czkSNdJKvbw/?lang=en>. Acesso em: 1 jul. 2021.

HIRATA, R. et al. Similarity of rpoB gene sequences of sucrose-fermenting and non-fermenting *Corynebacterium diphtheriae* strains. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, [S. l.], v. 99, n. 3, p. 733–737, 2011. DOI: 10.1007/s10482-010-9519-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20941542/>. Acesso em: 1 jul. 2021.

HIRATA, Raphael; NAPOLEÃO, Fátima; MONTEIRO-LEAL, Luiz Henrique; ANDRADE,

Arnaldo F. B.; NAGAO, Prescilla E.; FORMIGA, Luiz Carlos D.; FONSECA, Leila S.; MATTOS-GUARALDI, Ana Luíza. Intracellular viability of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains in HEp-2 cells. **FEMS microbiology letters**, [S. l.], v. 215, n. 1, p. 115–9, 2002. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2002.tb11379.x. Disponível em: <https://academic.oup.com/femsle/article/215/1/115/503782> Acesso em: 1 jul. 2021.

MARTINS, CAS; FARIA, LMD; SOUZA, MC; CAMELLO, TCF; VELASCO, E.; HIRATA JR, R.; THULER, LCS; MATTOS-GUARALDI, AL. Microbiological and host features associated with corynebacteriosis in cancer patients: a five-year study. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S. l.], v. 104, n. 6, p. 905–913, 2009. DOI: 10.1590/S0074-02762009000600015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762009000600015&lng=en&tlng=en. Acesso em: 1 jul. 2021.

MATTOS-GUARALDI, A. L. et al. First detection of *Corynebacterium ulcerans* producing a diphtheria-like toxin in a case of human with pulmonary infection in the Rio de Janeiro metropolitan area, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S. l.], v. 103, n. 4, p. 396–400, 2008. DOI: 10.1590/S0074-02762008000400014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18660996/>. Acesso em: 1 jul. 2021.

MATTOS-GUARALDI, A. L. et al. Concurrent diphtheria and infectious mononucleosis: Difficulties for management, investigation and control of diphtheria in developing countries. **Journal of Medical Microbiology**, [S. l.], v. 60, n. 11, p. 1685–1688, 2011. DOI: 10.1099/jmm.0.027870-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21680765/>. Acesso em: 1 jul. 2021.

MATTOS-GUARALDI, Ana Luíza; DUARTE FORMIGA, Luiz Carlos; MARQUES, Elizabeth Andrade; PEREIRA, Gabriela Andrade; MOREIRA, Lílian Oliveira; PIMENTA, Fabrícia Pires; FERREIRA CAMELLO, Thereza Cristina; OLIVEIRA, Elsa Fuchshuber. Diphtheria in a vaccinated adult in Rio de Janeiro, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, [S. l.], v. 32, n. 3, p. 236–239, 2001. DOI: 10.1590/S1517-83822001000300015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjm/a/QC8ZK7ZmLKFfZTvJ58947KG/?lang=en#:~:text=RESUMO-,Difteria%20em%20adulto%20vacinado%20no%20Rio%20de%20Janeiro%2C%20Brasil,consecutivos%2C%20no%20Rio%20de%20Janeiro>. Acesso em: 1 jul. 2021.

MATTOS-GUARALDI, Ana Luíza; MOREIRA, Lílian Oliveira; DAMASCO, Paulo Vieira; HIRATA, Raphael. Diphtheria Remains a Threat to Health in the Developing World - An Overview. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S. l.], v. 98, n. 8, p. 987–993, 2003. DOI: 10.1590/S0074-02762003000800001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/7tMWw4NP3tsPTzTd9jSC4QB/?lang=en>. Acesso em: 1 jul. 2021.

NG, Jacinta; DOWNTON, Teesha; DAVIDSON, Natalie; MARANGO, James. *Corynebacterium diphtheriae*- infective endocarditis in a patient with an atrial septal defect closure device. **BMJ Case Reports**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. e229478, 2019. DOI: 10.1136/bcr-2019-229478. Disponível em: <https://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2019-229478>. Acesso em: 1 jul. 2021.

OKAMOTO, Koh; HATAKEYAMA, Shuji; SUGITA, Chise; OGURA, Kenichi; UEDA, Reiko; KOUHA, Hiroko; NAKATA, Junko. Nasal diphtheria (chronic carriage) caused by nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [S. l.], v. 24, n. 9, p. 759–762, 2018. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.01.015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487033/> Acesso em: 1 jul. 2021.

- OPAS, Organização Panamericana da Saúde. **Novo relatório pede ação urgente para evitar crise de resistência antimicrobiana.** 2019. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5922:novo-relatorio-pede-acao-urgente-para-evitar-crise-de-resistencia-antimicrobiana&Itemid=812. Acesso em: 20 jun. 2020.
- OPAS, Organização Panamericana da Saúde. **O Programa de Imunização no Contexto da Pandemia COVID-19.** 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/immunization-program-context-covid-19pandemic-march-2020>. Acesso em: 1 jul. 2021.
- OTHIENO, Richard; MARK, Kate; ETHERSON, Michelle; FOSTER, Geoffrey; MURRAY, Steven; KALIMA, Pota; FRY, Norman K.; CAMERON, Claire; STRACHAN, Jenni. A case of cutaneous toxigenic *Corynebacterium ulcerans* likely acquired from a domestic dog. **Access Microbiology**, [S. l.], v. 1, n. 7, p. 1–5, 2019. DOI: 10.1099/acmi.0.000025. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/acmi/10.1099/acmi.0.000025>. Acesso em: 1 jul. 2021.
- PIMENTA, Fabricia P.; HIRATA, Raphael; ROSA, Ana C. P.; MILAGRES, Lucimar G.; MATTOS-GUARALDI, Ana L. A multiplex PCR assay for simultaneous detection of *Corynebacterium diphtheriae* and differentiation between non-toxigenic and toxigenic isolates. **Journal of Medical Microbiology**, [S. l.], v. 57, n. 11, p. 1438–1439, 2008. a. DOI: 10.1099/jmm.0.2008/000414-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18927428/>. Acesso em: 1 jul. 2021.
- PIMENTA, Fabricia P.; MATIAS, Gisele A. M.; PEREIRA, Gabriela A.; CAMELLO, Thereza C. F.; ALVES, Gabriela B.; ROSA, Ana C. P.; HIRATA, Raphael; MATTOS-GUARALDI, Ana L. A PCR for dtxR gene: Application to diagnosis of non-toxigenic and toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. **Molecular and Cellular Probes**, [S. l.], v. 22, n. 3, p. 189–192, 2008. b. DOI: 10.1016/j.mcp.2008.01.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378421/>. Acesso em: 1 jul. 2021.
- RAMDHAN, N. D.; BLOM, J.; SUTCLIFFE, I. C.; PEREIRA-RIBEIRO, P. M. A.; SANTOS, C. S.; MATTOS-GUARALDI, A. L.; BURKOVSKI, A.; SANGAL, V. Genomic analysis of a novel nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strain isolated from a cancer patient. **New Microbes and New Infections**, [S. l.], v. 30, p. 2–5, 2019. DOI: 10.1016/j.nmni.2019.100544. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S205229751930040X>. Acesso em: 1 jul. 2021.
- SANGAL, Vartul; HOSKISSON, Paul A. Evolution, epidemiology and diversity of *Corynebacterium diphtheriae*: New perspectives on an old foe. **Infection, Genetics and Evolution**, [S. l.], v. 43, p. 364–370, 2016. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.06.024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291708/>. Acesso em: 1 jul. 2021.
- SANTIS, Antonio De et al. Non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* infective endocarditis with embolic events: a case report. **BMC Infectious Diseases**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 907, 2020. DOI: 10.1186/s12879-020-05652-w. Disponível em: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05652-w>. Acesso em: 1 jul. 2021.
- SANTOS, L. S. et al. Diphtheria outbreak in Maranhão, Brazil: Microbiological, clinical and epidemiological aspects. **Epidemiology and Infection**, [S. l.], v. 143, n. 4, p. 791–798, 2015.

DOI: 10.1017/S0950268814001241. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703400/>
Acesso em: 1 jul. 2021.

SHANMUGAM, Lakshmi; PRIYADARSHI, Ketan; KUMARESAN, Mahalakshmi; SIVARADJY, Monika; UPADHYAY, Praveen; ELAMURUGAN, TP; SASTRY, Apurba S. A Rare Case Report of Non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* Bloodstream Infection in an Uncontrolled Diabetic With Peripheral Vascular Disease. **Cureus**, [S. l.], n. May, p. 0–7, 2021. DOI: 10.7759/cureus.14947. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34123644/>. Acesso em: 1 jul. 2021.

SHARMA, Naresh Chand; EFSTRATIOU, Androulla; MOKROUSOV, Igor; MUTREJA, Ankur; DAS, Bhabatosh; RAMAMURTHY, Thandavarayan. Diphtheria. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 81, 2019. DOI: 10.1038/s41572-019-0131-y. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41572-019-0131-y>. Acesso em: 1 jul. 2021.

SHULMAN, Stanford T.; BISNO, Alan L.; CLEGG, Herbert W.; GERBER, Michael A.; KAPLAN, Edward L.; LEE, Grace; MARTIN, Judith M.; VAN BENEDEN, Chris. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A *Streptococcal* Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 55, n. 10, p. e86–e102, 2012. DOI: 10.1093/cid/cis629. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/55/10/e86/321183>. Acesso em: 1 jul. 2021.

SIMPSON-LOUREDO, Liliane et al. *Corynebacterium ulcerans* isolates from humans and dogs: fibrinogen, fibronectin and collagen-binding, antimicrobial and PFGE profiles. **Antonie van Leeuwenhoek**, [S. l.], v. 105, n. 2, p. 343–352, 2014. DOI: 10.1007/s10482-013-0080-5. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10482-013-0080-5>. Acesso em: 1 jul. 2021.

SIMPSON-LOURÊDO, Liliane et al. Detection and virulence potential of a phospholipase D-negative *Corynebacterium ulcerans* from a concurrent diphtheria and infectious mononucleosis case. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, [S. l.], v. 112, n. 7, p. 1055–1065, 2019. DOI: 10.1007/s10482-019-01240-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30771116/> Acesso em: 1 jul. 2021.

TORRES, Luciene de Costa et al. Multiplex polymerase chain reaction to identify and determine the toxigenicity of *Corynebacterium* spp. with zoonotic potential and an overview of human and animal infections. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S. l.], v. 108, n. 3, p. 272–279, 2013. DOI: 10.1590/0074-0276108032013003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778659/>. Acesso em: 1 jul. 2021.

TROST, Eva et al. Pangenomic study of *Corynebacterium diphtheriae* that provides insights into the genomic diversity of pathogenic isolates from cases of classical diphtheria, endocarditis, and pneumonia. **Journal of Bacteriology**, [S. l.], v. 194, n. 12, p. 3199–3215, 2012. DOI: 10.1128/JB.00183-12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22505676/>. Acesso em: 1 jul. 2021.

VIGUETTI, S. Z. et al. Multilocus sequence types of invasive *Corynebacterium diphtheriae* isolated in the Rio de Janeiro urban area, Brazil. **Epidemiology and Infection**, [S. l.], v. 140, n. 4, p. 617–620, 2012. DOI: 10.1017/S0950268811000963. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/15610>. Acesso em: 1 jul. 2021.

WEERASEKERA, Dulanthi; MÖLLER, Jens; KRANER, Max Edmund; AZEVEDO ANTUNES,

Camila; MATTOS-GUARALDI, Ana Luiza; BURKOVSKI, Andreas. Beyond diphtheria toxin: cytotoxic proteins of *Corynebacterium ulcerans* and *Corynebacterium diphtheriae*. **Microbiology, [S. l.]**, v. 165, n. 8, p. 876–890, 2019. DOI: 10.1099/mic.0.000820. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.000820>. Acesso em: 1 jul. 2021.

WELLINGHAUSEN, Nele; SING, Andreas; KERN, Winfried V.; PERNER, Sven; MARRE, Reinhard; RENTSCHLER, Jochen. A fatal case of necrotizing sinusitis due to toxigenic *Corynebacterium ulcerans*. **International Journal of Medical Microbiology, [S. l.]**, v. 292, n. 1, p. 59–63, 2002. DOI: 10.1078/1438-4221-00186. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438422104702118>. Acesso em: 1 jul. 2021.

WOLLINA, U.; BITEL, A.; NEUBERT, F.; KOCH, A. LOCALIZED CUTANEOUS NON-TOXIC DIPHTHERIA. **Georgian Med News, [S. l.]**, n. 289, p. 114–116, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31215890/>. Acesso em: 1 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **REVIEW OF THE EPIDEMIOLOGY OF DIPHTHERIA – 2000-2016**. 2018. Acesso em: 1 jul. 2021.

YASUDA, Ikkoh et al. Severe Pneumonia Caused by Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* Infection, Japan. **Emerging Infectious Diseases, [S. l.]**, v. 24, n. 3, p. 588–591, 2018. DOI: 10.3201/eid2403.171837. Disponível em: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/3/17-1837_article.htm. Acesso em: 1 jul. 2021.

ZASADA, A. A.; MOSIEJ, E. Contemporary microbiology and identification of *Corynebacterium* spp. causing infections in human. **Letters in Applied Microbiology, [S. l.]**, v. 66, n. 6, p. 472–483, 2018. DOI: 10.1111/lam.12883. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/lam.12883>. Acesso em: 1 jul. 2021.

CAPÍTULO 22

*ANÁLISE DE POPULAÇÕES BACTERIANAS RESISTENTES AOS
ANTIMICROBIANOS EM AMBIENTE HOSPITALAR NO MUNICÍPIO DE CUITÉ-
PB.*

**ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL RESISTANT BACTERIAL POPULATIONS IN
HOSPITAL ENVIRONMENT IN THE CITY OF CUITÉ-PB.**

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB.

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4630155667695496>

Jayana Gabrielle Sobral Ferreira

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1584506132058215>

Anne Wirginne de Lima Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/03555988944231>

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Wesley Morais de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

Yorrane Kelly Gomes Alves

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

Resumo

Os microrganismos são responsáveis por alterações moleculares profundas em diferentes ambientes. Dentre esses estão os complexos ambientes hospitalares, onde sua presença é causadora de impactos, muitas vezes, deletérios e incontroláveis para as equipes médicas e seus pacientes devido ao seu alto poder de adaptação as condições adversas impostas por pressões seletivas específicas, principalmente aquelas causadas por antibióticos. Esse trabalho tem como objetivo analisar a presença de populações bacterianas resistentes aos antibióticos em ambientes hospitalares no município de Cuité-PB. Metodologicamente, as amostras em triplicatas foram coletadas em seis pontos diferentes do Hospital, com auxílio de SWABs, posteriormente, foi realizado o cultivo microbiológico, testes antimicrobianos com ampicilina, contagem, isolamento e extrações de DNA das amostras para futuras técnicas moleculares de identificação. Os resultados obtidos demonstraram um alto grau de heterogeneidade e variabilidade fenotípicas das amostras, estas quando submetidas a diferentes concentrações de ampicilina apresentaram elevada persistência, o que torna um fato ainda mais preocupante, pois as infecções bacterianas aumentam a morbimortalidade dos indivíduos, com projeções de até 10 milhões para 2050. Assim, conclui-se que a análise de microrganismos presentes no ambiente hospitalar é de grande importância científica, social e econômica, pois auxilia na busca por mecanismos de resistência aos antimicrobianos e na tomada de decisões pelo poder público na busca de soluções. Nesse sentido, também se faz importante a preocupação com relação ao uso indiscriminado de antibióticos pela sociedade, uma vez que é clara a presença de microrganismos resistentes, principalmente, em ambientes hospitalares.

Palavras-Chave: Resistência bacteriana, Técnicas moleculares, Microrganismos.**Abstract**

Microorganisms are responsible for profound molecular changes in different environments. Among these are the complex hospital environments, where their presence causes impacts, often deleterious and uncontrollable, for medical teams and their patients due to their high adaptability as adverse conditions imposed by specific selective pressures, especially those caused by antibiotics. This work aims to analyze the presence of bacterial populations resistant to antibiotics in hospital environments in the city of Cuité-PB. Methodologically, triplicates were collected in six different points of the Hospital, with the aid of SWABs, later, microbiological culture, antimicrobial tests with Ampicillin, counting, isolation and DNA extractions of future for future molecular identification techniques were carried out. The results obtained demonstrated a high degree of heterogeneity and phenotypic variability of the. These when subjected to different Ampicillin determinations, high persistence, which makes this fact even more worrying, as bacterial increase the morbidity and mortality of individuals, with projections of up to 10 million for 2050. Thus, it is concluded that an analysis of microorganisms present in the hospital environment is of great scientific, social and economic importance, as it helps in the search for antimicrobial resistance mechanisms and in decision-making by the government in search of solutions. In this sense, it is also important to be concerned about the indiscriminate use of antibiotics by society, since the presence of resistant microorganisms, especially in hospital environments, is clear.

Keywords: Bacterial resistance, Molecular techniques, Microorganisms.**Introdução**

As bactérias possuem a capacidade de desencadear processos infecciosos, além disso persistem no organismo humano comprometendo a saúde dos indivíduos. Esses microrganismos são considerados um reservatório de genes de resistência antimicrobiana com os mais diferentes

princípios e habilidades de sobrevivência em condições extremas ou assépticas (MOREIRA *et al.*, 2020). Entretanto, também existem as bactérias comensais, que estão presentes na nossa microbiota normal e competem com as patogênicas por espaço e alimento (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Um dos maiores desafios de saúde pública em todo o mundo é o aumento do número e dos tipos de resistências antimicrobianas, o uso e mau uso de antimicrobianos na medicina é uma das principais causas desse problema crescente (PÉREZ-ETAYO *et al.*, 2020). Para se tornarem resistentes aos antimicrobianos, as bactérias adotaram estratégias moleculares, ou seja, mutações genéticas e aquisição de genes resistentes, à exemplo disso, é a formação de biofilme, sendo um dos fatores de virulência mais importante de bactérias patogênicas, pois permitem que estas escapem do mecanismo de defesa do hospedeiro (LÉPESOVÁ *et al.*, 2020). Nesse sentido, já foi descrito que entre 5 bactérias analisadas 3 apresentam resistência a mais de 3 antibióticos diferentes.

O âmbito hospitalar é o local onde se encontra um excelente habitat para bactérias adquirirem resistência aos antibióticos. De um modo geral, o paciente internado está sujeito a diversas terapias medicamentosas que o torna susceptível a adquirir infecção hospitalar, exemplificado pelo caráter oportunista das bactérias a organismos que já estão imunossuprimidos. Sendo assim, o perfil de resistência é quase exclusivamente baseado em amostras de pacientes hospitalizados, principalmente aqueles com doenças infecciosas graves e invasivas (BOADA *et al.*, 2018). Dessa forma, há vários fatores que podem contribuir para transmissão destes microrganismos nos serviços de saúde, como por exemplo: pacientes colonizados e/ou infectados, contaminação das mãos dos profissionais, equipamentos e superfícies, entre outros (DE FREITAS, 2020).

Da Costa e Junior (2017) citam que as infecções hospitalares se associam a diversos fatores dentre eles falhas na biossegurança e em seus procedimentos operacionais padrão (uso e manutenção de equipamentos, EPIs e realização de técnicas e procedimentos). Além desses, falhas do controle microbiológico da vigilância dos pacientes, isolamento impróprio de pacientes contaminados, falhas no serviço farmacêutico no que diz respeito as avaliações das prescrições médicas controlando o motivo da utilização do fármaco, modo de usar, posologia e armazenamento.

Nessa perspectiva o trabalho objetiva realizar uma análise microbiológica bem como de resistência antimicrobiana em amostras de ambientes hospitalares no município de Cuité-PB, utilizando métodos dependentes e independentes de cultivo microbiano, técnicas microbiológicas clássicas e análises metagenômicas, aplicando as áreas de genética, biologia molecular e microbiologia. Nesse sentido, esse estudo possibilita a obtenção de dados, que permitem o isolamento e a prospecção de identificação dos microrganismos mais representativos desses ambientes. É notório que pesquisas nesta área auxiliam uma visão ampla dessas estruturas

populacionais influenciadoras da saúde coletiva, buscando promover o bem-estar da população, especialmente em um momento tão delicado que o país se encontra, fomentado pelo surgimento do SARS-CoV-2.

Metodologia

Locais das Amostras

Os experimentos foram desenvolvidos no Laboratório de Genética, situado no Centro de Educação e Saúde, da Universidade Federal de Campina Grande, localizado na cidade de Cuité/PB. As amostras foram coletadas no Hospital e Maternidade Nossa Senhora das Mêrces, sendo elas realizadas com os EPIs necessários para esse tipo de ambiente, utilizando SWABs estéreis por óxido de etileno e coletados individualmente de cada ambiente e devidamente catalogados para evitar a contaminação, os tubos de armazenamento das amostras possuem dimensões de 13 x 150 mm.

Os locais de amostras são de diferentes departamentos do hospital e foram coletados em triplicatas. Os locais P1 e P2 são de setores próximos e foram coletadas na maternidade e obstetrícia, respectivamente. Já os locais P3, P4 e P5 foram coletados na sala de urgência, no posto I e no laboratório. Enquanto o P6 está em uma área mais afastada das demais, esta foi coletada no setor de pediatria. Todas as coletas foram respaldadas por acordo mútuo entre os pesquisadores e os representantes das instituições envolvidas tomando todas as precauções principalmente em tempos de pandemia.

Contagem e Cultivo dos Microrganismos

As comunidades microbianas gerais foram quantificadas pelo procedimento de diluições seriadas em placas de petri contendo meio de cultivo rico LB (Luria Bertani) composto de 10g de Bacto Triptona, 5g de Extrato de Levedura, 10g NaCl e 1ml de NaOH 1N (Opcional), quando sólido foi utilizado 15g de Ágar Bacteriológico para 1L.

Foram realizados cálculos para obter o valor final das unidades formadoras de colônias. Sendo realizado o controle negativo para cada plaqueamento e as amostras que precisaram passar por diluições seriadas são explicadas pelo fato de extrapolar a quantidade de colônias por placa, o que dificulta o processo da contagem.

Testes antimicrobianos com Ampicilina

Foi realizado cultivo acrescido de Ampicilina com a concentração final de 10µg/mL para cada amostra coletada do ambiente hospitalar do município. Além disso, concentrações diferentes de Ampicilina passaram a ser executadas na amostra do sanitário do banheiro da maternidade, uma

vez que esta apresentou maior multiplicidade bacteriológica. Nos testes para essa amostra utilizou-se as respectivas concentrações 10µg/mL, 50µg/mL, 100µg/mL, 150µg/mL. Após a realização do teste com Ampicilina, o parâmetro foi avaliado pela quantidade de unidades formadoras de colônias, permitindo a análise de eficiência do antibiótico frente a população microbiana do ambiente hospitalar.

Posteriormente, almeja-se realizar testes com outros antibióticos disponíveis em laboratório como, a Higromicina, Canamicina, Tetraciclina, Penicilina, Azitromicina e Rifamicina, para aumentar os estudos e entendimento sobre atividade terapêutica no combate a bactérias, bem como a resistência antimicrobiana destas.

Extração do DNA Metagenômico (DNAm)

O DNA metagenômico foi extraído em triplicatas utilizando o procedimento de extração de DNA Total pelo método CTAB.

Resultados e Discussão

Análise Microbiológica do Hospital e Maternidade Nossa Senhora das Mercês

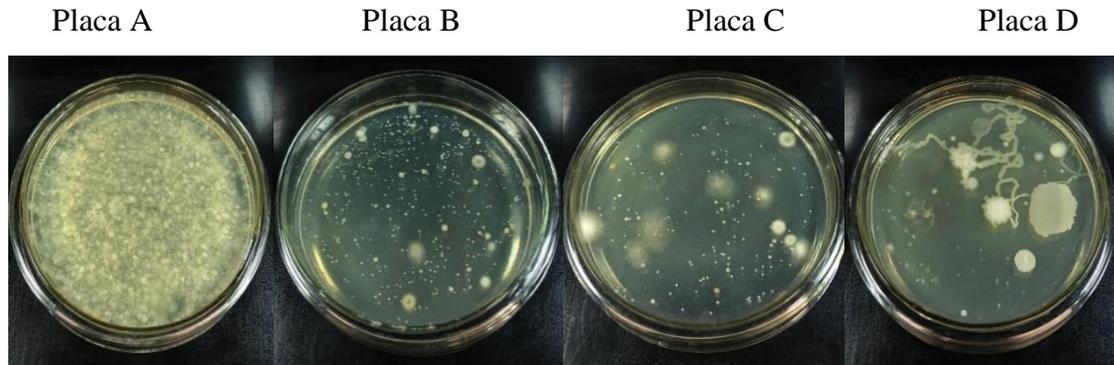
A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que milhões de pessoas todos os anos são infectadas no âmbito hospitalar. Estas infecções podem ocorrer em decorrência da condição clínica do paciente, ausência da vigilância epidemiológica e sanitária, péssima educação em higienização pelos profissionais e do uso irracional ou inadequado dos antimicrobianos (FIOCRUZ, 2010; WHO, 2014; ANVISA, 2020).

As bactérias estão presentes em todos os lugares, e em ambientes hospitalares, onde as pessoas estão mais susceptíveis às infecções tornam-se ainda mais comprometedoras para a qualidade de vida das pessoas. Nesse sentido, os resultados obtidos demonstram uma diversidade no desenvolvimento de bactérias para as seis áreas analisadas no Hospital Municipal de Cuité. Este fato denota a importância de conhecermos cepas resistentes aos antibióticos, para assim, designar a terapêutica mais adequada para o paciente.

O trabalho denota a relevância da utilização de técnicas moleculares, uma vez que estas facilitam consideravelmente para a detecção a respeito da variedade microbiana e da composição da comunidade no ambiente, bem como para uma maior prospecção de linhagem resistentes e genes responsáveis por conferir tal resistência.

Apesar da época pandêmica e toda dificuldade encontrada ao acesso do ambiente hospitalar os resultados foram satisfatórios. O Quadro 1 demonstra as placas selecionadas para extração do

DNA, a partir de seus isolados, de acordo com área do hospital, numeração das placas por ambiente (P), numeração de placa por local de cada ambiente (PL) e numeração de isolados de acordo com sua quantidade, referenciando assim, cada placa, são elas, P1PL1 (sanitário do banheiro da maternidade), P4PL2 (mesa de recepção do posto de urgência), a placa P3PL3 (maca da sala de urgência) e a P1PL3 referente a barra de segurar do banheiro da maternidade.



Quadro 1: Amostras selecionadas para extração de DNA (P1PL1): placa A – sanitário; (P4PL2) placa B – mesa de recepção; (P3PL3) placa C – maca; (P1PL3) placa D – barra de segurança.

Fonte: Autoria Própria.

É possível notar a heterogeneidade entre as espécies de bactérias presentes nas localidades do hospital. No quadro 1 a placa A referente ao sanitário do banheiro da maternidade demonstrou um enorme número de colônias disponíveis, apresentando uma única característica morfológica, enquanto as demais placas referentes aos locais de coleta apresentam características morfológicas significativas nas mais variadas tonalidades e formas.

Os patógenos responsáveis pela maioria das infecções neonatais invasivas são frequentemente resistentes aos antibióticos comumente usados, e muitos são resistentes a antibióticos de várias classes diferentes, incluindo medicamentos de último recurso, o que complica ainda mais e limita as possibilidades de tratamento (TUMUHAMYE *et al.*, 2021). As superfícies dos hospitais estão altamente contaminadas com bactérias, que são uma fonte potencial de infecções nosocomiais.

Saadi (2021) em seu estudo identificou comunidades bacterianas isoladas de superfícies hospitalares negligenciadas após rotina de limpeza em um hospital público argelino. A triagem de contaminação bacteriana no leito do paciente, telefones fixos de recepção, maçanetas e equipamentos médicos durante cinco meses gerou 108 inóculos. As Bactérias Gram negativas foram o grupo dominante (62,03%) representado principalmente por *Enterobacteriaceae* (42,59%), enquanto *Staphylococcus aureus* pertencentes a Gram positivas foi o principal patógeno observado (15,74%).

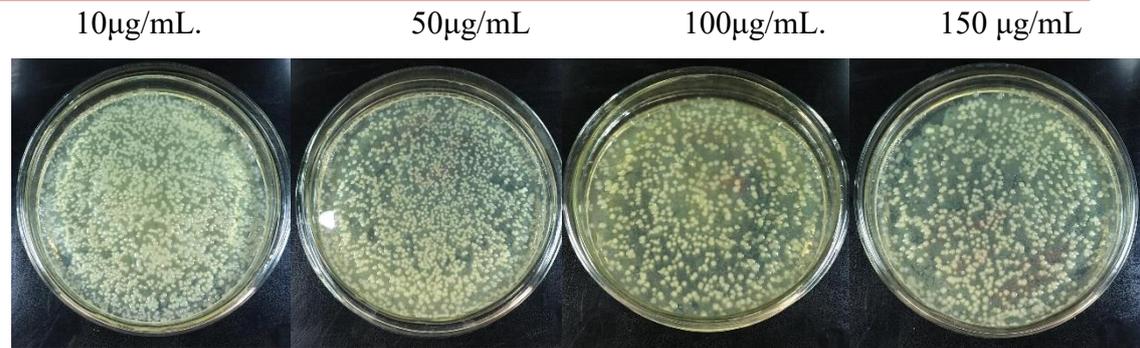
Pesquisas com o patógeno *Acinetobacter baumannii* relatou o aumento do uso de antibióticos e de organismos resistentes a múltiplos medicamentos sendo um problema emergente nesta situação de pandemia. Os pacientes com COVID-19 que sofreram de infecção bacteriana têm um tempo de internação mais longo e têm maior mortalidade. Por conseguinte, a prática de controle de infecção deve ser estritamente conduzida para reduzir a infecção secundária ou associada aos cuidados de saúde (ASMARAWATI *et al.*, 2021).

Testes antimicrobianos com a Ampicilina

Segundo a ANVISA a ampicilina quando em associação com sulbactam é ativa contra cepas produtoras de beta-lactamases incluindo *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E.coli*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Klebsiella spp.* e anaeróbios. Por outro lado, não possui atividade antimicrobiana contra *P. aeruginosa* ou cepas de enterobacteriaceas indutoras de beta-lactamases. Já existem relatos de cepas de *E. coli* resistentes a esta associação, tal fato pode explicar o aparecimento e resistência das bactérias, mesmo estando expostas a este antibiótico. O quadro 2 demonstra as amostras de bactérias resistentes a ampicilina nas concentrações de 10µg/mL, 50µg/ml, 100µg/mL, 150µg/mL.

O quadro analisa em destaque a amostra do sanitário do banheiro da maternidade exposta a ampicilina em concentrações distintas, a qual apresenta uma resistência muito acentuada. De acordo com Pires (2007) as bactérias apresentam maior resistência a ampicilina, porém esse antibiótico ainda tem ação antimicrobiana e deve ser usado em casos que as bactérias são mais resistentes aos outros antibióticos ou quando o paciente possui sensibilidade aos outros medicamentos. Nesse ponto de vista, testes futuros contemplarão outros antibióticos disponíveis pelo grupo de pesquisa.

Um novo estudo publicado na revista Science em 2016, trouxe demonstrações em larga escala de como uma bactéria reage a doses crescentes de antibióticos e que a cada nível de concentração da droga, um pequeno segmento das bactérias se adaptava às condições adversas, resultado de sucessivas mudanças genéticas (BAYM, 2016). Este evento é semelhante com a amostra do sanitário, uma vez que ao se adaptar aquela determinada concentração, sendo ela mais alta ou não, a bactéria ainda consegue se proliferar e prosseguir com sua patogenicidade, como mostra no quadro.



Quadro 2: Amostras de bactérias resistentes a Ampicilina em diferentes concentrações, coletadas no sanitário do banheiro da maternidade.

Fonte: Autoria Própria.

Esse conjunto de bactérias diferenciadas nos ambientes estudados denota a necessidade de conhecimento destes para futuras ações de controle mais efetivo de populações microbianas que podem ser responsáveis por acometimentos diversos em pacientes que frequentam este ambiente.

Análise populacional das diferentes áreas coletadas

Após o cultivo, crescimento e testes antimicrobianos foram realizados isolados para o processo de extração de DNA. O gráfico 1 demonstra a análise populacional das Unidades Formadoras de Colônias de cada departamento hospitalar, cujo ambiente 5 apresenta maior variabilidade morfológica em relação aos demais, possuindo 246,3 UFCs, as amostras desse ambiente são especificamente do laboratório do Hospital. À vista disso, é sabido que a presença de bactérias é comum em superfícies inanimadas e equipamentos, e é por essa razão que as medidas de limpeza e desinfecção devem ser criteriosas, independente da restrição ao número de pessoas que frequentam aquele âmbito. Isto comprova que em todos os setores do hospital, sem exceção, devem ser realizadas rotinas de limpeza para assim monitorá-los e ter um controle desses microrganismos.

A contaminação de locais aparentemente limpos reforça a possibilidade da disseminação de patógenos, locais esses analisados como superfícies limpas, sem aparente sujeira, fazendo com que muitas vezes sejam ignoradas medidas eficazes de limpeza. O trânsito de pessoas, equipe de saúde e visitantes, na unidade e, conseqüentemente, o contato com pacientes, objetos e superfícies atribuem possibilidades de propagação de microrganismos (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

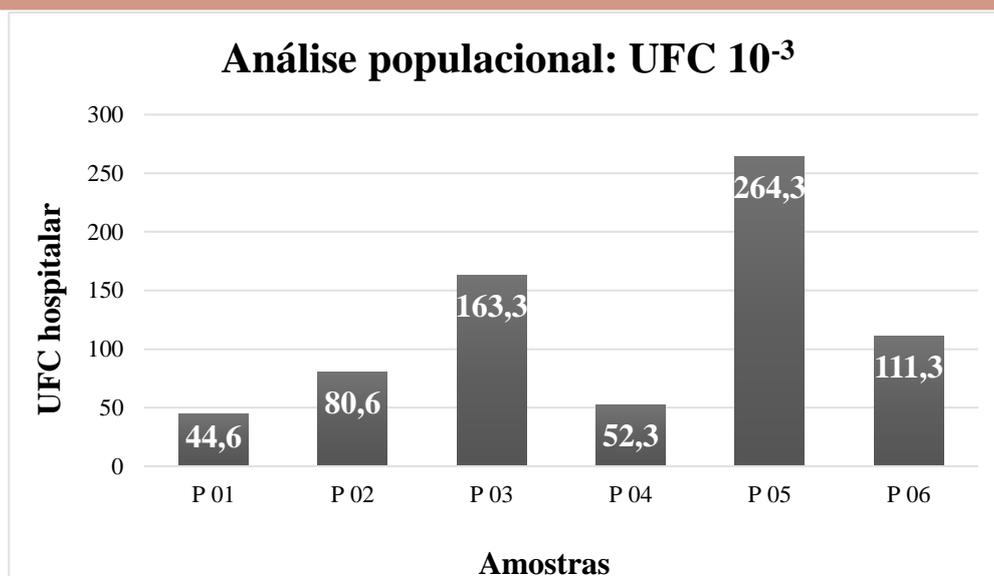


Gráfico 1: Análise populacional das Unidades Formadoras de Colônias de cada ambiente do Hospital Municipal de Cuité/PB.

Fonte: Autoria Própria.

Uma nova pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) Pernambuco deste ano, revelou que os locais que representam os maiores riscos em termos de contaminação do coronavírus e outros microrganismos são em terminais de ônibus, ambientes hospitalares com foco em maçanetas, interruptores ou catracas. Por isso, as demais amostras (P1, P2, P3, P4 e P6) também merecem destaque, possuindo um número que está aproximadamente entre 50 a 200 unidades formadoras de colônias, e além do quantitativo, observa-se uma gama de patógenos das mais variadas morfologias, cada um deles possuindo sua periculosidade e oferecendo riscos à saúde da população Cuiteense.

Extração de DNA

A identificação oportuna e precisa das bactérias é a função subjacente de qualquer laboratório de microbiologia clínica e é realizada por meio de um repertório de técnicas laboratoriais moleculares em constante evolução. Para isso, uma dessas técnicas é o isolamento do DNA genômico, incluindo ruptura celular, extração e recuperação de DNA. A lise das células bacterianas é uma etapa crítica neste processo que ocorre com o auxílio do reagente CTAB – Brometo de Catiltrimetilamônio (CLARK *et al.*, 2013).

Nesse sentido, o DNA extraído deve estar livre de contaminantes, incluindo a menor quantidade de proteínas, carboidratos, lipídios e outros constituintes celulares que podem interferir. Esse protocolo de extração utilizando CTAB após enriquecimento das amostras com meio de cultivo demonstrou eficiência em obter o DNA para as posteriores análises conforme mostradas na Figura 1.

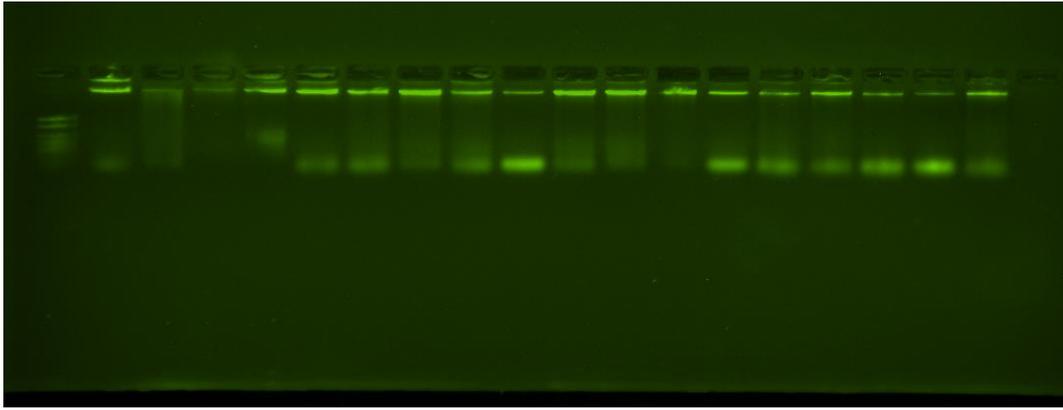


Figura 1: Extrações de DNA metagenômico de todas as amostras coletadas em 18 pontos hospitalares.

Fonte: Autoria Própria.

A remoção de contaminantes é um fator chave importante para uma PCR bem-sucedida, uma vez que a qualidade e a integridade do DNA isolado afetarão diretamente os resultados de todos os procedimentos subsequentes. Apesar dos rastros observados abaixo das amostras as mesmas se mostraram promissoras para ampliações dos genes 16S rDNA. Esses rastros podem ser provenientes de substâncias aromáticas dificilmente separadas no protocolo de extração do DNA por CTAB. Ademais, o sequenciamento do gene ribossômico 16S (rRNA) possui alto rendimento e tem o potencial de fornecer caracterização detalhada de comunidades microbianas de uma variedade de nichos ecológicos em humanos (CLAASSEN-WEITZ *et al.*, 2020).

Uma das descobertas mais importantes no campo da microbiologia nas últimas duas décadas é que as células bacterianas apresentam intrincada organização subcelular, como a tradução de moléculas de RNA bacterianas, as quais se localizam especificamente em regiões fora do nucleóide. No entanto, o crescente interesse em RNAs, incluindo os não codificantes, encorajou os pesquisadores a explorar a localização espacial e temporal de RNAs em bactérias. Os recentes avanços tecnológicos relataram que os transcritos podem localizar-se especificamente nessas células (BUSKILA *et al.*, 2014).

O isolamento do RNA de microrganismos dentro dos biofilmes é desafiador devido à presença de uma matriz polissacarídica extracelular, que pode interferir na extração e purificação dos ácidos nucleicos (AHMED *et al.*, 2019). Em contrapartida, a figura 1 mostra a aprovação da extração dos DNAs das amostras bem como do RNA ribossômico na amostra 3 (referente a maca da sala de urgência), apresentando-se intacto e adequado para aplicações moleculares, incluindo PCR, esse protocolo representa um método simples, eficiente e de baixo custo. Além disso, a qualidade do RNA extraído é frequentemente revelada pela visualização de bandas claras em gel de

agarose compondo uma eletroforese com excelência e posteriormente uma PCR bem-sucedida, podendo contribuir substancialmente para identificação das espécies, do mesmo modo de uma análise global de populações microbianas.

Considerações Finais

Em síntese, embora os desafios impostos pela pandemia, foi possível analisar satisfatoriamente o ambiente pretendido. Dado o exposto, conclui-se que os resultados encontrados neste estudo refletem um nível alto de contaminação, levando em consideração que as superfícies, equipamentos, macas, salas de urgência, laboratório, leitos e outras áreas do Hospital estavam altamente infectadas, como exige a amostra 5 contendo 246,3 UFCs. Tais bactérias são potencialmente patogênicas à saúde dos pacientes, sendo estas resistentes aos meios contendo ampicilina, antibiótico de amplo espectro comumente utilizado em infecções antibacterianas. Em contrapartida, entende-se que este fato não é surpreendente, nem tampouco uma novidade, mas ainda repercute e implica em uma grande preocupação vendo que muitos desses microrganismos podem ser controlados e minimizados com investimentos em técnicas moleculares de identificação e/ou até mesmo medidas rotineiras desinfetantes, exterminando uma gama dessa parcela microbiana.

Diante das observações da disseminação de patógenos no ambiente hospitalar, faz-se necessário maior entendimento, controle das fontes e disponibilização de recursos, considerando que o conhecimento destes microrganismos é relevante para otimizar o tratamento da infecção e estabelecer medidas preventivas. A importância da qualidade da limpeza ambiental e métodos de execução, auxilia no domínio das bactérias e posteriormente das infecções nosocomiais.

Nesse sentido, também se faz importante a preocupação com relação ao uso indiscriminado e automedicação de antibióticos pela sociedade, sendo nítida a presença de microrganismos resistentes, principalmente em unidades de saúde, onde esses microrganismos se oportunizam dos indivíduos imunossuprimidos para desencadear uma coinfeção, como é o caso das infecções secundárias bacterianas em pacientes com COVID-19. A maioria das pessoas praticam automedicação e trazem prejuízos a sua saúde, pela falta do simples: informação. É nesta hora, que se faz necessário enfatizar o profissional farmacêutico, pois levam esse tipo de orientação para a população, precavendo futuros problemas relacionados a medicamentos (PRMs) e resistência antimicrobiana, sendo o profissional responsável pela redução de morbimortalidade associada a este uso.

Perspectivas

Existe uma grande quantidade e diversidade de bactérias patogênicas em todo o mundo, nessa conjuntura, estudos prospectivos e técnicas moleculares mostram ser bastante eficazes na identificação da comunidade microbiana presente nas amostras coletadas, bem como no estudo sobre resistência aos antibióticos. Assim, futuramente pretende-se realizar extrações de DNA de todas as amostras isoladas, bem como à amplificação das reações de PCR com o gene 16S, possibilitando uma estimativa da distância filogenética, e após isso o sequenciamento de DNA. Todas essas técnicas moleculares contribuirão para identificar quais espécies estão presentes naquele local, sendo de total importância para os órgãos públicos de controle da saúde, uma vez que esses dados permitem a detecção ou monitoramento desses microrganismos, tendo em vista o atual estado crítico com o surgimento de novas linhagens resistentes a todo momento e a falta de recursos terapêuticos no combate de infecções bacterianas.

Agradecimentos

Agradeço ao CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil pelo programa PIBIC/CNPq-UFCG na manutenção de bolsa de Iniciação Científica, a Universidade Federal de Campina Grande campus Cuité-PB pela disponibilização do Laboratório H-01.

Referências

AHMED, Rasel *et al.* Protocolo modificado para isolamento de RNA de diferentes partes de plantas de juta cultivadas em campo, adequado para geração de dados NGS e RT-PCR quantitativo em tempo real. **African Journal of Biotechnology**, v. 18, n. 27, pág. 647-658, 2019.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Boletim Informativo: Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. São Paulo, 2015. Disponível em: <file:///C:/Users/hilte/Downloads/Boletim%20Qualidade%20e%20Seguran%CA7a%20do%20Paciente%20Resist%CA4ncia%20Microbiana.pdf>. Acesso em 09 mai. 2021.

ASMARAWATI, Tri Pudy *et al.* The clinical impact of bacterial co-infection among moderate, severe and critically ill COVID-19 patients in the second referral hospital in Surabaya. **F1000Research**, v. 10, n. 113, p. 113, 2021.

BAYM, Michael *et al.* Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes. **Science**, v. 353, n. 6304, p. 1147-1151, 2016.

BOADA, A.; Pons-Viqués, M.; Real, J.; Grezner, E.; Bolibar, B.; Llor, C. Previous antibiotic exposure and antibiotic resistance of commensal *Staphylococcus aureus* in Spanish primary care. **European Journal of General Practice**, v.24, n.1, p.125-130, 2018.

BUSKILA, Avi-ad Avraam; KANNIAIAH, Shanmugapriya; AMSTER-CHODER, Orna. Localização de RNA em bactérias. **Biologia de RNA**, v. 11, n. 8, pág. 1051-1060, 2014.

CLAASSEN-WEITZ, Shantelle *et al.* Otimizando a análise do perfil do gene 16S rRNA de amostras de nasofaringe de baixa biomassa e de escarro induzido. **BMC microbiology**, v. 20, p. 1-26, 2020.

CLARK, Andrew E. *et al.* Ionização de dessorção a laser assistida por matriz - espectrometria de massa de tempo de voo: uma mudança fundamental na prática de rotina da microbiologia clínica. **Revisões de microbiologia clínica**, v. 26, n. 3, pág. 547-603, 2013.

DA COSTA, Anderson Luiz Pena; Junior, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, maio/ago. 2017.

DE FREITAS, Cristiane Güths da Silva *et al.* Prevalência de microrganismos em bandejas utilizadas pela enfermagem na administração de medicamentos em ambiente hospitalar. **Revista interdisciplinar em ciências da saúde e biológicas–ricsb**, v. 3, n. 2, p. 24-34, 2020.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Infecções hospitalares**, 2010. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=926&sid=32>. Acesso em: 18/06/2021.

LÉPESOVÁ, Kristína *et al.* Hospital Wastewater—Important Source of Multidrug Resistant Coliform Bacteria with ESBL-Production. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 21, p. 7827, 2020.

MOREIRA, Sofia Magalhães *et al.* Genomic and gene expression evidence of nonribosomal peptide and polyketide production among ruminal bacteria: a potential role in niche colonization. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 96, n. 2, p. fiz198, 2020.

OLIVEIRA, Adriana Cristina de; DAMASCENO, Quésia Souza. Superfícies do ambiente hospitalar como possíveis reservatórios de bactérias resistentes: uma revisão. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 44, p. 1118-1123, 2010.

PÉREZ-ETAYO, Lara *et al.* Multidrug-resistant bacteria isolated from different aquatic environments in the north of Spain and south of France. **Microorganisms**, v. 8, n. 9, p. 1425, 2020.

PIRES, Marcelle Cristina da Silva *et al.* Prevalência e suscetibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 6, p. 643-647, 2007.

RIBEIRO, Gabriela Salini *et al.* Conhecendo bactérias: alfabetização científica para alunos do ensino fundamental como ferramenta de educação em saúde. **Extensão em Revista**, n. 5, p. 67-72, 2020.

SAADI, Somia *et al.* Bacterial contamination of neglected hospital surfaces and equipment in an Algerian hospital: an important source of potential infection. **International Journal of Environmental Health Research**, p. 1-9, 2021.

TUMUHAMYE, Josephine *et al.* Vaginal colonization with antimicrobial-resistant bacteria among women in labor in central Uganda: prevalence and associated factors. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2021.

WHO, World Health Organization. **Health care-associated infections Fact Sheet**. 2014.
Disponível: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>; Acesso em: 21. Mai. 2021.

CAPÍTULO 23

AS CORRELAÇÕES GENÉTICAS, FISIOLÓGICAS E ANATÔMICAS ENTRE DOENÇA DE ALZHEIMER E ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE GENETIC, PHYSIOLOGICAL AND ANATOMICAL CORRELATIONS BETWEEN ALZHEIMER'S DISEASE AND SCHIZOPHRENIA: A LITERATURE REVIEW

Letícia Silva Brandão dos Santos

Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares, Departamento de Medicina,
Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/8050991048167026>

Daniel Gonçalves de Oliveira

Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares, Departamento de Medicina,
Governador Valadares-MG.

<http://lattes.cnpq.br/2816863707981631>

Talita Cardoso Gomes

Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares, Departamento de Medicina,
Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/6055435556985006>

Cibele Velloso-Rodrigues

Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares, Departamento de Medicina,
Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/9434047652764467>

Valério Landim de Almeida

Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares, Departamento de Medicina,
Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/8082417346935611>

Maurício Peña Cunha

Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares, Departamento de Medicina,
Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/1363183281531678>

Kennedy Martinez de Oliveira

Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares, Departamento de Medicina,

Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/9349055424153534>

Resumo

A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa comumente caracterizada por demência e deficiências cognitivas progressivas. Já a esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico debilitante complexo que afeta aproximadamente 7 em 1000 pessoas ao longo da vida e se manifesta como atrofia gradual do lobo temporal e parietal, bem como alargamento das regiões ventriculares. Este trabalho propõe-se a expor de uma maneira simples e objetiva as similaridades entre a Doença de Alzheimer e Esquizofrenia, abordando seus aspectos genéticos, anatômicos e fisiológicos. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa na base de dados SCOPUS (Elsevier), referente às áreas de genética, anatomia e fisiologia, de modo que no total foram incluídos neste estudo 22 artigos. No aspecto genético foram encontradas correspondências nos genes *REST*, *GRM7*, *DBH*, e alterações epigenéticas englobadas nas duas doenças: Doença de Alzheimer e esquizofrenia. Quanto ao aspecto anatômico foram encontradas alterações na substância branca e na substância cinzenta encefálica, incluindo estruturas como o hipocampo, *nucleus accumbens* e nos ventrículos laterais. Referente a parte neurofisiológica, foram observadas alterações correspondentes a Doença de Alzheimer e esquizofrenia em proteínas como a Reelin, a Shank3, a Cox-2, na sinapse axomiélica e em alguns neurotransmissores, como o gasomodulador NO. Com isso, é possível constatar que há várias similaridades entre DA e EQZ nos aspectos genéticos, anatômicos e fisiológicos. No entanto, poucos estudos relatam sobre essas correspondências, sendo necessárias pesquisas futuras sobre ambas as doenças.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer, esquizofrenia, genética, anatomia, fisiologia.

Abstract

Alzheimer's Disease is a neurodegenerative disease commonly characterized by dementia and progressive cognitive impairment. Schizophrenia is a complex debilitating neuropsychiatric disorder that affects approximately 7 in 1000 people over a lifetime and manifests as gradual atrophy of the temporal and parietal lobe, as well as enlargement of the ventricular regions. This work proposes to expose in a simple and objective way the similarities between Alzheimer's Disease and Schizophrenia, approaching their genetic, anatomical and physiological aspects. For this, an integrative review was carried out in the SCOPUS (Elsevier) database, referring to the areas of genetics, anatomy and physiology, so that a total of 22 articles were included in this study. In the genetic aspect, correspondences were found in the genes *REST*, *GRM7*, *DBH*, and epigenetic alterations encompassed in the two diseases: Alzheimer's Disease and Schizophrenia. Regarding the anatomical aspect, alterations were found in the white matter and encephalic gray matter, including structures such as the *hippocampus*, *nucleus accumbens*, and lateral ventricles. Regarding the neurophysiological part, alterations corresponding to Alzheimer's Disease and Schizophrenia were observed in proteins such as Reelin, Shank3, Cox-2, in the axomyelin synapse, and in some neurotransmitters, such as the NO gas modulator. Thus, it is possible to see that there are several similarities between Alzheimer's and Schizophrenia in genetic, anatomical, and physiological aspects. However, few studies report on these matches, and further research is needed on both diseases.

Keywords: Alzheimer's Disease, schizophrenia, genetics, anatomy, physiology

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa comumente caracterizada por demência e deficiências cognitivas progressivas. Acredita-se que a DA se desenvolve a partir de acúmulos anormais de emaranhados neurofibrilares intraneuronais e placas senis extracelulares compostas de beta-amiloide (A β). O acúmulo anormal dessas proteínas culmina em disfunção neuronal e morte (LIU *et al.*, 2017). A DA é uma doença multifatorial, com um fator genético

predominante, o qual, de acordo com estudos de gêmeos mono e dizigóticos, apresenta herdabilidade de aproximadamente 80% (GATZ *et al.*, 2006).

A esquizofrenia (EQZ) é um transtorno neuropsiquiátrico debilitante complexo que afeta aproximadamente 7 em 1000 pessoas ao longo da vida (MCGRATH *et al.*, 2008). Os sintomas da EQZ podem ser amplamente divididos em sintomas positivos (delusão, alucinação, pensamento e comportamento desorganizados), sintomas negativos (afeto contuso, anedonia, avolição, alogia e alexitimia) e sintomas cognitivos (funcionamento executivo deficiente, memória de trabalho deficiente e problemas de atenção). Essa doença, apresenta uma herdabilidade de 65–80%, sendo que, atualmente, 560 genes são reconhecidos na literatura (BUTLER *et al.*, 2016).

Com relação aos aspectos genéticos da DA e da EQZ, essas podem ter determinados genes como fatores comuns de sua gênese. Um dos genes envolvidos é o gene *REST* que codifica um repressor transcricional com propriedades neuroprotetoras no envelhecimento normal (ELVSASHAGEN *et al.*, 2020). No que se refere aos aspectos neurofisiológicos comuns dessas duas doenças podem ser observadas alterações em sinapses axomielínicas e em neurotransmissores como o óxido nítrico (NO) (MICU *et al.* 2018; SHEFA *et al.*, 2018). Quanto aos aspectos anatômicos, podem ser observadas alterações macroscópicas em estruturas do sistema nervoso central análogas na DA e na EQZ. Uma dessas seria a redução do volume do *nucleus accumbens* direito, que segundo Potvin *et al.* (2016) ocorre em ambas as doenças.

Diante do conteúdo introduzido, este trabalho propõe-se a expor de uma maneira simples e objetiva as similaridades entre a DA e a EQZ, abordando seus aspectos genéticos, anatômicos e fisiológicos, visando constituir um relato atualizado e estabelecer inter-relações entre os fatores que desencadeiam essas doenças neurológicas.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa que tem como pergunta principal “Qual a correlação entre esquizofrenia e doença de Alzheimer nos aspectos genéticos, anatômicos e fisiológicos?”. Foi realizada uma busca na base de dados SCOPUS (Elsevier), utilizando-se como critérios de inclusão artigos cujos conteúdos se encontravam dentro da temática citada na pergunta da pesquisa, publicados nos 5 últimos anos (2016 a 2021), em língua inglesa, sendo selecionados os filtros “article” e “review” da própria base de dados. Como critério de exclusão, descartaram-se manuscritos que não atendiam aos critérios de elegibilidade. No que se refere a genética, foram utilizados os descritores “*Alzheimer disease*”, *gene*, *schizophrenia*, *genetics* e *markers*, para anatomia “*Alzheimer disease*”, *schizophrenia*, *anatomy* e *neuroanatomy*; e para o conteúdo de

fisiologia do sistema nervoso os descritores "*Synaptic Transmission*", "*Alzheimer Disease*", "*schizophrenia*" e "*Central Nervous System*". Para todas as buscas foram aplicados os operadores booleanos "AND" e "OR" como recurso metodológico de delineamento da pesquisa. Todos os descritores utilizados para busca na base de dados foram selecionados baseando-se no DeCS – Descritores em Ciências da Saúde – e no MeSH – Medical Subject Headings. O resultado da busca do conteúdo de anatomia mostrou quarenta e nove artigos, dos quais onze foram selecionados para composição deste estudo. Na busca de artigos na área da genética foram recuperados dezenove artigos, de modo que cinco foram considerados elegíveis para este estudo. Quanto ao conteúdo de fisiologia do sistema nervoso, foram encontrados trinta e dois, dos quais seis artigos foram selecionados para este estudo.

Resultados e Discussão

Aspectos genéticos envolvidos na doença de Alzheimer e Esquizofrenia

No Quadro 1 são mostrados os artigos com seus títulos, autores, a revista em que foram publicados, o ano de publicação e as alterações genéticas referentes a DA e EQZ relevantes para proposta de pesquisa do estudo.

Quadro 1: Artigos selecionados que relatam as alterações genéticas na Doença de Alzheimer e na Esquizofrenia.

	Revista	Autor / Ano	Título	Principais modificações genéticas descritas
1	<i>Nature communications</i>	ELVSASHAGE N <i>et al.</i> (2020)	The genetic architecture of human brainstem structures and their involvement in common brain disorders	Estudo de análise ampla do genoma (GWAS) que identificou mais de 60 genes implicados no volume de tronco cerebral e que também examinou a potencial sobreposição genética poligênica entre as regiões do tronco cerebral e distúrbios cerebrais comuns, incluindo transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, transtorno do espectro autista, depressão grave, EQZ, DA, dentre outras.
2	<i>Epigenetics</i>	EHRlich (2019)	DNA hypermethylation in disease: mechanisms and clinical relevance	Estudo de revisão que sugere que alguns dos 130 genes que sofrem alterações na expressão na DA e Doença de Parkinson (DP), podem contribuir para a patogênese da DA. Além disso, alguns sítios CpG com níveis de metilação de DNA associada a variantes genéticas (locos cis-mQTLs) podem contribuir para risco de EQZ.

3	<i>Translational psychiatry</i>	ZHU <i>et al.</i> (2019)	Meta-analysis of expression and methylation signatures indicates a stress-related epigenetic mechanism in multiple neuropsychiatric disorders	Relata resultados de análise computacional onde se buscou assinaturas gênicas de consenso de co-expressão e co-metilação entre várias doenças neuropsiquiátricas.
4	<i>Cellular Physiology and Biochemistry</i>	TANG <i>et al.</i> (2018)	Association of dopamine beta-hydroxylase polymorphisms with alzheimer's disease, Parkinson's disease and schizophrenia: evidence based on currently available loci	Estudo de meta-análise envolvendo diferentes etnias e variantes genéticas no gene <i>DBH</i> combinando as doenças neurodegenerativas.
5	<i>Clinical Science</i>	ALSHARAFI <i>et al.</i> (2017)	MicroRNA in glutamate receptor-dependent neurological diseases	A regulação do miRNA no hipocampo do gene <i>GRM7</i> está relacionada a DA.

Fonte: elaborado pelos autores

Dentre os relatos que abordaram os aspectos genéticos nos artigos selecionados podemos destacar o gene *REST* que codifica um repressor transcricional com propriedades neuroprotetoras no envelhecimento normal. A disfunção desse gene tem sido associada a distúrbios neurodegenerativos, incluindo DA (FISMAN, 1975 apud ELVSASHAGEN *et al.*, 2020) e a EQZ (SUNDARARAJAN; MANZARDO; BUTLER, 2018).

A proteína dopamina beta-hidroxilase (DBH) é um membro do sistema de dopamina compartilhada, que catalisa a hidroxilação oxidativa da dopamina em norepinefrina. Nesse sentido, Tang *et al.* (2018), embasados nos estudos de Mustapic *et al.* (2013), descreveram análises de várias variantes do gene da DBH e mostraram que a variante rs1611115 está associada a diminuição da atividade da proteína DBH em pacientes com DA. Similarmente, Tang *et al.* (2018), baseados nas constatações de SUN *et al.*, (2017), também expuseram o efeito da variante rs1611115 na atividade da proteína DBH na EQZ. Entretanto, a meta-análise de Tang *et al.* (2018) mostrou que a variante rs16111131 pode desempenhar um papel protetor baixo na DA. Porém, as variantes rs1611115 ou rs5320, bem como a combinação de todos os três *loci* de DBH não mostraram associação com riscos de DA. As variantes DBH rs2283123 e rs2007153 podem influenciar o risco de EQZ, mas as variantes de DBH 5'-Ins/Del, rs1108580, rs1611115 e rs4531 e a combinação de todos os 13 *loci* DBH avaliados não estavam associados ao risco de desenvolvimento de EQZ. A meta-análise combinada das variantes de DBH com as doenças neurológicas, dentre elas a DA, DP e EQZ não mostrou qualquer efeito cumulativo.

Mecanismos epigenéticos têm sido associados as doenças neuropsiquiátricas e podem ser compartilhados entre elas, porém ainda é controverso se esses são causa ou consequência dos efeitos

dos distúrbios. No trabalho de Ehrlich (2016), são relacionadas alterações epigenéticas, como hipermetilação e hipometilação, na patogênese de DA e EQZ. Na DA, é relatado que há hipermetilação em genes relacionados à adesão celular, imunidade e ligação de cálcio. Na EQZ, podem ser observados alguns sítios CpG com níveis de metilação de DNA associados a variantes (cis-mQTLs) que podem contribuir para o risco genético desta doença. Essas alterações epigenéticas foram encontradas preferencialmente em genes de risco para EQZ, DA e transtorno depressivo maior.

No trabalho desenvolvido por ZHU *et al.* 2019, foi aplicada uma meta-análise computacional para identificar inter-relações entre as assinaturas de expressão e metilação em busca de mecanismos epigenéticos a partir de amostras de córtex pré-frontal *post-mortem* de indivíduos com seis diferentes transtornos neuropsiquiátricos – EQZ, transtorno bipolar, depressão grave, alcoolismo, DA e Parkinson – e comparados a controles saudáveis. Para tanto, genes foram agrupados em assinaturas de co-expressão (grupos E1 e E2) e de co-metilação (grupos M1 e M2) organizados de acordo com a função biológica com uso de algoritmos e plataformas de bioinformática.

Dentre outros achados, o estudo revelou que em pacientes com EQZ e transtorno bipolar há uma assinatura de co-expressão relacionada ao astrócito, denominada E2, que foi observada de forma regular e, a análise de enriquecimento funcional também indicou sua sobreposição com genes regulados na DA. O estudo ainda indica uma relação epigenética quando mostra uma inter-relação significativa entre a assinatura de co-expressão E1 e a assinatura de co-metilação M4. A análise de anotação funcional dos genes E1-M4 revelou o enriquecimento dos processos biológicos relacionados ao estresse. Segundo os autores a super-representação de regiões associadas a promotores e ilhas CpG nos genes correspondentes de M4 também complementa seu papel de regulação epigenética.

Alshamarafi *et al.* (2017), relataram sobre os papéis dos microRNAs (miRNAs) na patogênese da epilepsia, DA, EQZ, esclerose múltipla e acidente vascular encefálico. Eles observaram que a regulação positiva de miRNA no hipocampo, associada a uma baixa expressão do gene *GRM7*, está envolvida em comportamento semelhante à ansiedade na DA. Esse gene codifica o receptor metabotrópico de glutamato 7, um neuroprotetor contra a excitotoxicidade associada à DA e perda de neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal (ZHANG *et al.* apud ALSHARAFI *et al.*, 2017). De maneira análoga, Sundararajan, Manzardo e Butler (2018) que estudaram 560 genes em casos de EQZ, associaram o gene *GRM7* ao desenvolvimento dessa doença. Tais dados contribuem para o que está de acordo com a hipótese glutamatérgica da EQZ relatada por Shefa *et al.* (2018) na qual no sistema envolvendo o glutamato, tanto o neurotransmissor quanto

seus receptores estão alterados nessa doença. Diante das informações obtidas, há indicações significativas da influência de genes e mecanismos epigenéticos comuns na gênese da DA e EQZ.

Aspectos anatômicos envolvidos na doença de Alzheimer e Esquizofrenia

No Quadro 2 são mostrados os artigos com seus títulos, autores, a revista em que foram publicados, o ano de publicação e as alterações anatômicas referentes a DA e EQZ relevantes para proposta de pesquisa do estudo.

Quadro 2: Artigos selecionados e alterações anatômicas encefálicas constatadas na Doença de Alzheimer e na Esquizofrenia.

	Revista	Autor / Ano	Título	Principais modificações anatômicas descritas
1	<i>Nature communications</i>	ELVSASHAGEN <i>et al.</i> (2020)	The genetic architecture of human brainstem structures and their involvement in common brain disorders	DA e EQZ não apresentam alterações diretas no volume do tronco.
2	<i>Molecular psychiatry</i>	VAN DER MEER <i>et al.</i> (2020)	Brain scans from 21,297 individuals reveal the genetic architecture of hippocampal subfield volumes	Nos casos de DA ocorre a atrofia do hipocampo.
3	<i>Brain Connectivity</i>	BENEAR; NGO; OLSON (2020)	Dissecting the Fornix in Basic Memory Processes and Neuropsychiatric Disease: A Review	Em ambas há aumento dos ventrículos encefálicos.
4	<i>Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging</i>	NAZERI <i>et al.</i> (2020)	In Vivo Imaging of Gray Matter Microstructure in Major Psychiatric Disorders: Opportunities for Clinical Translation	Pacientes com EQZ apresentaram reduções da massa cinzenta nas regiões frontal e temporal, mesmo em estágios iniciais da doença.
5	<i>Neuroimage</i>	HU <i>et al.</i> (2019)	MRI techniques to measure arterial and venous cerebral blood volume	Volume sanguíneo no hipocampo alterado em DA e EQZ.
6	<i>Journal of Assisted Reproduction and Genetics</i>	DOLLEMAN-VAN DER WEE <i>et al.</i> (2019)	The nucleus reuniens of the thalamus sits at the nexus of a hippocampus and medial prefrontal cortex circuit enabling memory and behavior	Disfunção no <i>nucleus reuniens</i> foram relacionadas com a DA e ESQ.
7	<i>Neuroscience & Biobehavioral Reviews</i>	BUBB; METZLER-BADDELEY; AGGLETON (2018)	The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction	Alterações no joelho e cíngulo parahipocampal na EQZ. Na DA um estudo relatou alterações no cíngulo para-hipocampal.
8	<i>Ageing Research Reviews</i>	LIU <i>et al.</i> (2017)	Aging of cerebral white matter	Modificações na substância branca na EQZ e na DA. Alterações no corpo caloso em

ambas as doenças.

9	<i>Neuroimage</i>	POTVIN <i>et al.</i> (2016)	Normative data for subcortical regional volumes over the lifetime of the adult human brain	Grupo EQZ: <i>nucleus accumbens</i> direito, corpo amigdalóide e hipocampo bilateral foram menores; globo pálido esquerdo e ventrículo lateral inferior esquerdo foram maiores. Grupo DA: volumes dos <i>nucleus accumbens</i> direito, corpo amigdalóide e hipocampus foram menores.
10	<i>Neuroimage</i>	WHELAN <i>et al.</i> (2016)	Heritability and reliability of automatically segmented human hippocampal formation subregions	Atrofia do hipocampo na DA, sobretudo em CA1, 2 e 3, além de alterações no hipocampo na EQZ.
11	<i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i>	MAZAL; HAEHNER; HUMMEL (2014)	Relation of the volume of the olfactory bulb to psychophysical measures of olfactory function	A redução do bulbo olfatório na EQZ e DA.

Fonte: elaborado pelos autores

De acordo com Salat *et al.*, (2009 apud LIU *et al.*, 2017) a DA tem sido vista como um distúrbio neurodegenerativo que afeta a substância cinzenta. Em varreduras de ressonância magnética Potvin *et al.* (2016) apontou que pacientes com DA leve apresentaram substância cinzenta subcortical total menor comparada ao grupo controle saudável. Já a EQZ apresentou reduções da substância cinzenta nas áreas frontais e temporais em estágios iniciais da doença (VAN ERP *et al.*, 2016; VITA *et al.*, 2012; HAIJIMA *et al.*, 2013 apud NAZERI *et al.* 2020).

No que diz respeito a substância branca, em fases iniciais da DA, foi observada uma diminuição no seu volume regional (SALAT *et al.*, 2009 apud LIU *et al.*, 2017). Além disso, pacientes com DA apresentam maiores prejuízos na integridade da substância branca em relação a pacientes com comprometimento cognitivo leve, demonstrando o papel da perda da substância branca na progressão da DA (KANTARCI, 2014; TEIPEL *et al.*, 2014; WISSE *et al.*, 2015 apud LIU *et al.*, 2017). Na EQZ, Wright *et al.* (2014 apud LIU *et al.*, 2017) relatou que a substância branca apresenta mudanças e envelhecimento acelerado, o que é corroborado por Okugawa *et al.* (2007 apud LIU *et al.*, 2017) que aponta a redução da substância branca frontal e temporal nessa doença.

Em um estudo de Liu *et al.*, (2017), que teve como embasamento os trabalhos de Zhang *et al.*, (2011) e Rotarska-Jagiela *et al.*, (2008) foi demonstrado que diminuições no corpo caloso podem ocorrer tanto na EQZ quanto na DA, de modo que nesta última, afeta especificamente o joelho do corpo caloso. Em outro estudo foi relatado que na EQZ, as anormalidades do cíngulo são mais vistas perto do joelho, mas também podem ocorrer no cíngulo parahipocampal. Em pacientes com DA,

descreveram-se de modo similar reduções no cíngulo parahipocampal (WHITFORD *et al.*, 2014; CHOO *et al.*, 2010; ITO *et al.*, 2015 apud BUBB; METZLER-BADDELEY; AGGLETON, 2018).

Potvin *et al.* (2016) relatou, ao analisar varreduras de ressonâncias magnéticas de pacientes com DA e EQZ, que o volume dos hipocampus bilaterais foram menores em relação ao grupo controle saudável. Nesse sentido, estudos demonstraram que três segmentações do hipocampo (CA1, CA2 e CA3) apresentaram atrofia na DA (HANSEEUW *et al.*, 2011; LIM *et al.*, 2012; SIMIC *et al.*, 1997; ROSSLER *et al.*, 2002 apud WHELAN *et al.*, 2016).

Com relação ao volume do *nucleus accumbens* direito, percebe-se que há redução desse tanto na DA quanto na EQZ. Similarmente, há atrofia dos corpos amigdaloides e aumento dos ventrículos laterais inferiores esquerdos em ambas as doenças (POTVIN *et al.*, 2016). Nesse sentido, Benear, Ngo e Olson (2020) baseados no estudo de Sayo *et al.* (2012) e Apostolova *et al.* (2012) citaram que pacientes com DA e EQZ comumente possuem aumento ventricular em relação aos grupos controles. Em uma meta-análise, houve atrofia expressiva no *nucleus accumbens*, corpo amigdalóide, hipocampo e tálamo de pacientes esquizofrênicos. Já o grupo com DA leve apresentou dilatação dos ventrículos, atrofia do hipocampo, corpo amigdalóide, *nucleus accumbens*, tálamo e corpo caloso (HAJIMA *et al.*, 2013; PEDRO *et al.*, 2012, PIEVANI *et al.*, 2013, ROH *et al.*, 2011, SCAHILL *et al.*, 2002 apud POTVIN *et al.*, 2016).

No estudo de Dolleman-Van Der Wee *et al.*, (2019) foi evidenciado que disfunções do *nucleus reuniens* do tálamo (NuR) podem estar envolvidas tanto na DA como em indivíduos com EQZ (DOLLEMAN-VAN DER WEE *et al.*, 2019). O NuR de pacientes com DA possui emaranhados neurofibrilares menores e em indivíduos com EQZ é encontrada uma disfunção que gera as anormalidades de frequência delta e teta (BRAAK e BRAAK, 1991; LISMAN 2012; DUAN, et al. 2015 apud DOLLEMAN-VAN DER WEE *et al.*, 2019).

Na sobreposição de *loci* de genes relacionados ao volume dos componentes do tronco encefálico e a condições clínicas de transtornos psiquiátricos foi identificado que pacientes com EQZ e DA não apresentaram relação direta na variação volumétrica do tronco encefálico (ELVSASHAGEN; BAHRAMI; KAUFMANN, 2020). Ademais, Thomann *et al.* (2009 apud MAZAL; HAEHNER; HUMMEL, 2016) observaram que o volume do bulbo olfatório está reduzido em pacientes com DA quando comparados ao grupo controle, enquanto Turetsky *et al.* (2000 apud MAZAL; HAEHNER; HUMMEL, 2016) relataram a redução de 23% do bulbo olfatório em pacientes com EQZ.

No estudo de Hua *et al.* (2019) foram constatadas alterações no fluxo sanguíneo cerebral na DA e EQZ. Quanto a DA, o volume sanguíneo cerebral se mostrou elevado nos córtex frontal, temporal, motor, insular, olfatório e no hipocampo. No que se refere a EQZ, foram observadas

alterações no fluxo sanguíneo cerebral da substância cinzenta, abrangendo as regiões frontais e temporais e o córtex cingulado, que apresentaram diminuição, e o hipocampo, que apresentou aumento do fluxo sanguíneo (ILIFF *et al.*, 2012 apud HUA *et al.*, 2019).

Aspectos fisiológicos envolvidos na doença de Alzheimer e Esquizofrenia

No Quadro 3 são mostrados os artigos com seus títulos, autores, a revista em que foram publicados, o ano de publicação e as alterações fisiológicas referentes a DA e EQZ relevantes para proposta de pesquisa do estudo.

Quadro 3: Artigos selecionados e alterações fisiológicas encefálicas constatadas nas Doenças de Alzheimer e Esquizofrenia.

	Revista	Autor / Ano	Título	Principais modificações neurofisiológicas descritas
1	<i>Biomolecules</i>	MOHAMEDI <i>et al.</i> (2020)	New insights into ADAMTS metalloproteases in the central nervous system	A glicoproteína reelin causa anormalidades cerebrais importantes e pode estar implicada em doenças neuronais, como EQZ e D.
2	<i>Nature Reviews Neuroscience</i>	MICU <i>et al.</i> (2018)	Axo-myelinic neurotransmission: a novel mode of cell signalling in the central nervous system	A degeneração axomielínica está relacionada tanto a EQZ quanto a DA.
3	<i>Neural plasticity</i>	SHEFA <i>et al.</i> (2018)	Roles of gasotransmitters in synaptic plasticity and neuropsychiatric conditions	Foi identificado um aumento de NO em DA e EQZ, e também aumento da expressão de hemeoxigenase-1 (HO-1) nas doenças neuropsiquiátricas como a EQZ e DA.
4	<i>Frontiers in neurology</i>	ALEXANDRO V <i>et al.</i> (2017)	Deficits in the proline-rich synapse-associated Shank3 protein in multiple neuropsychiatric disorders	A proteína Shank3 está diminuída nas doenças de EQZ e DA.
5	<i>Neural Plasticity</i>	BORODOVITS YNA, FLAMINI, CHANDLER (2017)	Noradrenergic modulation of cognition in health and disease	O sistema noradrenérgico está alterado tanto na DA quanto no EQZ. Na DA, há diminuição da liberação de NE, enquanto na EQZ tem-se o aumento.
6	<i>Molecular neurobiology</i>	YAGAMI,KO MA, YAMAMOTO(2016)	Pathophysiological roles of cyclooxygenases and prostaglandins in the central nervous system	Produtos neurotóxicos da COX-2 são regulados positivamente tanto na DA quanto na EQZ, além disso, a COX-2 apresenta-se com níveis alterados nessas doenças.

Fonte: Elaborado pelos autores

Em relação a neurotransmissão foi visto que, de acordo com Micu *et al.* (2017), os axônios liberam transmissores ao longo de seus internódios para sinalizar à bainha de mielina sobreposta, formando a base da sinapse axomielínica. Estudos em cérebros *post-mortem* de pacientes com EQZ e evidências radiológicas demonstram que nos pacientes com EQZ há alteração relevante na substância branca do encéfalo e, por extensão, na sinapse axomielínica. Na DA, é observado que a

degeneração das sinapses axomielínicas também está relacionada à patogênese dessa doença, de modo que o dano na substância branca pode preceder o dano à substância cinzenta, típico da patologia de DA. Na DA e na EQZ o comprometimento das sinapses axomielínicas está relacionado à degeneração dos oligodendrócitos, o que leva a desdobramentos na mielina e degeneração axonal (HAKAK *et al.*, 2001; PETERS, 2002; STOKIN *et al.*, 2005 apud MICU *et al.*, 2017).

É importante ressaltar que há fortes evidências ligando a disfunção do sistema noradrenérgico a EQZ e DA. Nesse sentido, a norepinefrina (NE), em EQZ, foi encontrada elevada no plasma sanguíneo e líquido cerebrospinal. Além disso, foi visto em um estudo *post-mortem* que as células do *locus coeruleus* de cérebros de pacientes esquizofrênicos são 50% maiores em relação a indivíduos saudáveis (KEMALI; DEL VECCHIO; MAJ, 1982; KEMALI *et al.*, 1990; LAKE *et al.*, 1980; MARNER; SØBORG; PAKKENBERG, 2005 apud BORODOVITSYNA, FLAMINI, CHANDLER, 2017). Quanto à DA, estudos pré-clínicos de modelos animais e estudos clínicos em tecido cerebral humano *post-mortem* relatam diminuição do volume do *locus coeruleus* associada a uma redução na expressão do receptor de somatostatina - 2, e este parece ter uma implicação chave na degeneração de tais neurônios na DA (KELLY *et al.*, 2017 apud BORODOVITSYNA, FLAMINI, CHANDLER, 2017).

Outro ponto pertinente é que a reelina é uma glicoproteína associada ao desenvolvimento embrionário neuronal, bem como é uma chave na regulação das funções cerebrais e funções sinápticas na idade adulta, e parece ser obrigatória para funções neuronais superiores, como aprendizagem e memória, de modo que sua ausência, ou processamento proteolítico, causa anormalidades cerebrais importantes e pode estar implicada em doenças neuronais, como EQZ e DA (NEGRÓN-OYARZO *et al.*, 2016; ARMSTRONG; ANDERSON; MCDERMOTT, 2019; BRADSHAW *et al.*, 2020; WON *et al.*, 2006 apud MOHAMEDI *et al.*, 2020). No caso da DA, de acordo com Mohamedi *et al.* (2020) a reelina é capaz de evitar a deposição e toxicidade do peptídeo beta amiloide. Além disso, essa glicoproteína é capaz de interagir com vários receptores celulares, e a falta de interação destes receptores com reelina está associada ao aparecimento de doenças neuropsiquiátricas, como DA e EQZ.

Outra proteína de importância comum na DA e EQZ seria a Shank3, que é uma proteína do citoesqueleto associada à sinapse rica em prolina essencial para a sinalização entre neurônios no sistema nervoso central (SNC). Estudos recentes, incluindo o de Alexandrov *et al.* (2017), relatam que essa proteína está significativamente reduzida em preparações sinaptossomais de tecidos cerebrais obtidas de pacientes com DA e EQZ, de modo que foi observada uma redução na Shank3 de aproximadamente 0,25 vezes no neocórtex de indivíduos com DA e 0,21 vezes na EQZ (SAROWAR; GRABRUCKER, 2016; FU; IP, 2017; HILL; LUKIW, 2016; ZHAO; JABER;

LUKIW, 2017 apud ALEXANDROV *et al.* 2017). Dessa forma, vários estudos constataram a redução da Shank3 no sistema nervoso de pacientes com DA e EQZ.

Outrossim, a ciclooxigenase-2 (COX-2), que está amplamente associada ao processo inflamatório e produção de prostaglandinas, é expressa constitutivamente nos neurônios glutamatérgicos do hipocampo e corticais, onde desempenha papel na plasticidade sináptica de longo prazo (KAUFMANN *et al.*, 1996 apud YAGAMI, KOMA, YAMAMOTO, 2016). Em pacientes com DA, a COX-2 neuronal é aumentada nas subregiões CA1-CA4 da camada piramidal do hipocampo (PASINETTI; AISEN, 1998 apud YAGAMI, KOMA, YAMAMOTO, 2016). Paralelamente, polimorfismos no gene codificante para COX-2 está possivelmente envolvida na EQZ, já que Yagami, Koma e Yamamoto (2016) apresentaram que os níveis de proteína e mRNA de COX-2 são alterados na EQZ em comparação com o grupo controle. Além disso, os produtos neurotóxicos da COX-2 são regulados positivamente tanto na DA, quanto na EQZ (KAUFMANN *et al.*, 1996 apud YAGAMI, KOMA, YAMAMOTO, 2016)

O óxido nítrico (do inglês *nitric oxide*, NO) é um neurotransmissor associado à plasticidade sináptica e neuronal, desenvolvimento do tecido nervoso, e cognição (PRAST; PHILIPPU, 2001 apud SHEFA *et al.*, 2018). Sob essa ótica, evidências relatadas por Nasyrova *et al.* (2015 apud SHEFA *et al.*, 2018) revelaram papéis para o NO e moléculas relacionadas na patogênese da EQZ, na qual mudanças em vários efeitos do NO no desenvolvimento do SNC podem resultar em alterações no neurodesenvolvimento envolvidas na EQZ. Além disso, Shefa *et al.* (2018) embasados nos estudos de Yao, Leonard e Reddy (2004) e Zhang *et al.* (2010) relataram níveis elevados de NO no tecido cerebral *post-mortem* e no plasma de pacientes com EQZ, apoiando uma ligação entre a atividade da síntese de NO (NOS) e EQZ. Em indivíduos com DA, aumentos constantes de NO, levam a efeitos prejudiciais, como estresse oxidativo, perda de fragmentação do funcionamento sináptico e apoptose, gerando déficits na plasticidade sináptica, que são cada vez mais reconhecidos como causas etiológicas de perda de memória na DA (ZAHID; YU; TAN, 2015 apud SHEFA *et al.*, 2018).

Além disso, na revisão de Shefa *et al.* (2018) foi notificado que o aumento da expressão de hemeoxigenase-1 (HO-1) se fez presente nas doenças neuropsiquiátricas como a EQZ e DA. Em que, no estudo feito em camundongos com EQZ, havia uma superexpressão de HO-1 nos astrócitos, resultando no aumento das concentrações de dopamina e serotonina nos gânglios da base, diminuição da ligação do receptor D1 na acumulação do núcleo e alteração da citoarquitetura do hipocampo (JUNG *et al.*, 2012 apud SHEFA *et al.*, 2018). Enquanto que em indivíduos com DA, foi identificado aumento significativo da expressão de HO-1 nos astrócitos, no hipocampo e no

córtex cerebral desses pacientes em comparação com o grupo controle (SCHIPPER *et al.*, 2009 apud SHEFA *et al.*, 2018).

Considerações finais

Diante da literatura pesquisada, é possível constatar que há várias similaridades entre DA e EQZ nos aspectos genéticos, anatômicos e fisiológicos. Na genética, foram encontradas variantes de genes e modificações epigenéticas análogas em ambas as doenças; no quesito anatômico, encontraram-se variações tanto na substância branca quanto cinzenta encefálicas e em estruturas profundas; e fisiológicas como alterações em sinapse, neurotransmissores e proteínas que compõem a estrutura neuronal. No entanto, poucos estudos condensaram essas correspondências, sendo necessárias pesquisas futuras sobre ambas as doenças.

Referências

ALEXANDROV, Peter N. et al. Deficits in the proline-rich synapse-associated Shank3 protein in multiple neuropsychiatric disorders. **Frontiers in neurology**, v. 8, p. 670, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00670/full>. Acesso em: 28 de jun. de 2021.

ALSHARAFI, Walid A. et al. MicroRNA in glutamate receptor-dependent neurological diseases. **Clinical Science**, v. 131, n. 14, p. 1591-1604, 2017. Disponível em: <https://portlandpress.com/clinsci/article-abstract/131/14/1591/72057/MicroRNA-in-glutamate-receptor-dependent?redirectedFrom=fulltext>. Acesso em: 26 de jun. 2021.

BENEAR, Susan L.; NGO, Chi T.; OLSON, Ingrid R. Dissecting the fornix in basic memory processes and neuropsychiatric disease: A review. **Brain Connectivity**, v. 10, n. 7, p. 331-354, 2020. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/brain.2020.0749> Acesso em: 24 de jun. de 2021.

BORODOVITSYNA, Olga; FLAMINI, Matthew; CHANDLER, Daniel. Noradrenergic modulation of cognition in health and disease. **Neural Plasticity**, 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/np/2017/6031478/>. Acesso em: 28 de jun. de 2021.

BUBB, Emma J.; METZLER-BADDELEY, Claudia; AGGLETON, John P. The cingulum bundle: anatomy, function, and dysfunction. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 92, p. 104-127, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763418300198>. Acesso em: 24 de jun. de 2021.

BUTLER, Merlin G. et al. Currently recognized clinically relevant and known genes for human reproduction and related infertility with representation on high-resolution chromosome ideograms. **Gene**, v. 575, n. 1, p. 149-159, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111915010537?via%3Dihub>. Acesso em: 26 de jun. de 2021

DOLLEMAN-VAN DER WEEL, Margriet J. et al. The nucleus reuniens of the thalamus sits at the nexus of a hippocampus and medial prefrontal cortex circuit enabling memory and behavior.

Learning & Memory, v. 26, n. 7, p. 191-205, 2019. Disponível em: <http://learnmem.cshlp.org/content/26/7/191.short>. Acesso em: 24 de jun. de 2021.

EHRlich, Melanie. DNA hypermethylation in disease: mechanisms and clinical relevance. **Epigenetics**, v. 14, n. 12, p. 1141-1163, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15592294.2019.1638701> Acesso em: 26 de jun.2021.

ELVSÅSHAGEN, Torbjørn et al. The genetic architecture of human brainstem structures and their involvement in common brain disorders. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1-14, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17376-1>. Acesso em: 24 de jun. de 2021.

GATZ, Margaret et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. **Archives of general psychiatry**, v. 63, n. 2, p. 168-174, 2006. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/209307>. Acesso em: 26 de jun. de 2021

HUA, Jun et al. MRI techniques to measure arterial and venous cerebral blood volume. **Neuroimage**, v. 187, p. 17-31, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811918301150>. Acesso em: 24 de jun. de 2021.

LIU, Huan et al. Aging of cerebral white matter. **Ageing research reviews**, v. 34, p. 64-76, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163716301192> Acesso em: 24 de jun. de 2021.

MAZAL, Patricia Portillo; HAEHNER, Antje; HUMMEL, Thomas. Relation of the volume of the olfactory bulb to psychophysical measures of olfactory function. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 273, n. 1, p. 1-7, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00405-014-3325-7>. Acesso em: 24 de jun. de 2021.

MCGRATH, John et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. **Epidemiologic reviews**, v. 30, n. 1, p. 67-76, 2008. Disponível em: <https://academic.oup.com/epirev/article/30/1/67/621138>. Acesso em: 26 de jun. de 2021

MICU, Ileana et al. Axo-myelinic neurotransmission: a novel mode of cell signalling in the central nervous system. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 19, n. 1, p. 49, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn.2017.128>. Acesso em: 28 de jun. de 2021

MOHAMEDI, Yamina *et al.* New insights into ADAMTS metalloproteases in the central nervous system. **Biomolecules**, v. 10, n. 3, p. 403, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/3/403>. Acesso em: 28 de jun. de 2021

NAZERI, Arash et al. In vivo imaging of gray matter microstructure in major psychiatric disorders: Opportunities for clinical translation. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2451902220300720>. Acesso em: 24 de jun. de 2021.

POTVIN, Olivier et al. Normative data for subcortical regional volumes over the lifetime of the adult human brain. **NeuroImage**, v. 137, p.9-20, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811916301355>. Acesso em: 24 de jun. de 2021.

SUNDARARAJAN, Tharani; MANZARDO, Ann M.; BUTLER, Merlin G. Functional analysis of schizophrenia genes using GeneAnalytics program and integrated databases. **Gene**, v. 641, p. 25-

34, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/periodics/capes.gov.br/science/article/pii/S0378111917308727?via%3Dihub>. Acesso em: 26 de jun. 2021

SHEFA, Ulfuara et al. Roles of neurotransmitters in synaptic plasticity and neuropsychiatric conditions. **Neural plasticity**, v. 2018, 2018. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/np/2018/1824713/>. Acesso em: 28 de jun. 2021.

TANG, Siqi et al. Association of dopamine beta-hydroxylase polymorphisms with Alzheimer's disease, Parkinson's disease and schizophrenia: evidence based on currently available loci. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 51, n. 1, p. 411-428, 2018. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/495238>. Acesso em: 26 de jun. 2021.

VAN DER MEER, Dennis et al. Brain scans from 21,297 individuals reveal the genetic architecture of hippocampal subfield volumes. **Molecular psychiatry**, v. 25, n. 11, p. 3053-3065, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-018-0262-7>. Acesso em: 24 de jun. de 2021.

WHELAN, Christopher D. et al. Heritability and reliability of automatically segmented human hippocampal formation subregions. **Neuroimage**, v. 128, p. 125-137, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811915011520>. Acesso em: 24 de jun. de 2021.

YAGAMI, Taturou; KOMA, Hiromi; YAMAMOTO, Yasuhiro. Pathophysiological roles of cyclooxygenases and prostaglandins in the central nervous system. **Molecular neurobiology**, v. 53, n. 7, p. 4754-4771, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-015-9355-3>. Acesso em: 28 de jun. de 2021.

ZHU, Kaiyi et al. Meta-analysis of expression and methylation signatures indicates a stress-related epigenetic mechanism in multiple neuropsychiatric disorders. **Translational psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0358-5>. Acesso em: 26 de jun. de 2021.

CAPÍTULO 24

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E GENÉTICOS ASSOCIADOS A ERROS INATOS DO METABOLISMO (EIM) NA SÍNDROME DE MARFAN, SUAS ALTERAÇÕES ODONTOLÓGICAS E TRATAMENTOS ASSOCIADOS.

EPIDEMIOLOGICAL AND GENETIC ASPECTS ASSOCIATED WITH INBORN ERRORS OF METABOLISM (IEM) IN MARFAN SYNDROME, ITS DENTAL ALTERATIONS AND ASSOCIATED TREATMENTS.

Vinícius Dias de Araújo

Faculdade Rebouças Campina Grande – Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/6912574694291962>

Brízina Klayq da Silva

Faculdade Rebouças Campina Grande - Paraíba

Luana Oliveira dos Santos

Faculdade Rebouças Campina Grande - Paraíba

Mayana Vitória Cândido de Araújo

Faculdade Rebouças Campina Grande – Paraíba

Valeska Silva Lucena

Docente da Faculdade Rebouças de Campina Grande - Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/4490260435452349>

Luciana de Luna Costa

Docente da Faculdade Rebouças de Campina Grande - Paraíba

<http://lattes.cnpq.br/3705065934874072>

Resumo

O presente estudo consiste numa revisão bibliográfica com base de dados buscados no PubMed, Scielo e Google Acadêmico, a pesquisa foi feita em cima dos artigos de livre acesso e foram selecionados os trabalhos de maior relevância acerca do nosso tema - Aspectos genéticos, fisiopatologia, farmacológicos, diagnóstico e tratamento, e outros trabalhos com importância histórica sobre a Síndrome de Marfan. Esta Síndrome é uma doença sistêmica, autossômica dominante do tecido conjuntivo causada por mutações nas proteínas da matriz extracelular, especialmente a fibrilina-1, uma glicoproteína ligante de cálcio, é o principal componente das microfibrilas extracelulares. Mais de 300 mutações no FBN1 já foram descritas. O tipo mais comum é missense, que resulta na síntese de uma fibrilina defeituosa, mas com capacidade de formar polímeros. A proteína mutada se liga às fibrilinas normais, impedindo sua função e amplificando o efeito da mutação. O aspecto fundamental para o tratamento efetivo consiste no diagnóstico precoce. O diagnóstico clínico é baseado na história familiar e na observação dos achados característicos. O diagnóstico molecular consiste em testes de análise de ligação e screening mutacional. Como 75% dos indivíduos têm um dos pais afetados, torna-se de suma importância o aconselhamento genético. Afeta principalmente os sistemas cardiovascular, esquelético e olhos. As manifestações mais frequentes são: aneurisma de aorta torácica, luxação do cristalino ocular e crescimento exagerado

de ossos longos. Há um novo entendimento sobre o papel da regulação do fator de crescimento tumoral β . Esta revisão destaca o contexto histórico e epidemiológico, a fisiopatologia, farmacologia, tratamento padrão, bem como opções terapêuticas inovadoras atuais. Considera importante o acompanhamento multidisciplinar, objetivando o diagnóstico precoce, reduzindo a morbimortalidade dos indivíduos afetados.

Palavras-Chave: Síndromes Genéticas, Fisiopatologia, Conduta Farmacológica, Epidemiologia, Diagnóstico.

Abstract

The present study consists of a literature review based on databases searched in PubMed, Scielo and Academic Google, the search was carried out on open access articles and the most relevant works on our theme were selected - Genetic, pathophysiological, pharmacological aspects, diagnosis and treatment, and other historically important works on Marfan Syndrome. This syndrome is a systemic, autosomal dominant connective tissue disease caused by mutations in extracellular matrix proteins, especially fibrillin-1, a calcium-binding glycoprotein, which is the main component of extracellular microfibrils. More than 300 mutations in FBN1 have been described. The most common type is missense, which results in the synthesis of a defective fibrillin with the ability to form polymers. The mutated protein binds to normal fibrillins, preventing their function and amplifying the effect of the mutation. The fundamental aspect for effective treatment is early diagnosis. Clinical diagnosis is based on family history and observation of characteristic findings. Molecular diagnosis consists of linkage analysis tests and mutational screening. As 75% of individuals have an affected parent, genetic counseling is of paramount importance. It mainly affects the cardiovascular, skeletal and eye systems. The most frequent manifestations are: thoracic aortic aneurysm, ocular lens dislocation and overgrowth of long bones. There is a new understanding of the role of tumor growth factor β regulation. This review highlights the historical and epidemiological context, pathophysiology, pharmacology, standard care, as well as current innovative therapeutic options. It considers important the multidisciplinary follow-up, aiming at an early diagnosis, reducing the morbidity and mortality of affected individuals.

Keywords: Genetic Syndromes, Pathophysiology, Pharmacological Conduct, Epidemiology, Diagnosis.

Introdução

A síndrome de Marfan (SM) é uma doença do tecido conjuntivo, autossômica dominante, apesar de 25 a 30% dos casos sejam de mutação esporádica, ou seja, que ocorre poucas vezes. A incidência é de 2-3 casos em 10.000 nascidos vivos, sem predileção por raça ou sexo. Mutações no gene da fibrilina – 1 (FBN – 1) e na sinalização do fator transformador de crescimento B (TGFB) foram identificadas dentro das alterações associadas a essa síndrome (PICHOTT et al., 2020).

O estudo de genética aponta que nós seres humanos possuímos 46 cromossomos, ou seja, 23 pares de cromossomos herdados dos pais. Esses pares são iguais e os genes ocupam sempre o mesmo lugar nos alelos. Uma mutação em apenas um dos alelos é necessária para observarmos as características em uma doença autossômica dominante. E após a leitura de alguns artigos foi possível observar que a síndrome de Marfan pode ser hereditária.

Os sinais e sintomas da Síndrome tornam-se mais evidentes com a idade, o seu sintoma mais comum é a miopia, e 60% dos indivíduos portadores dessa síndrome tem *ectopia lentis*, apresentam maior risco de deslocamento de retina, glaucoma e formação precoce de catarata. Outros sintomas comuns da síndrome de Marfan envolvem o esqueleto e os sistemas com tecido conjuntivo, incluindo frouxidão articular, dolicoostenomelia, *pectus excavatum* ou *pectus carinatum* e escoliose. As malformações cardiovasculares são as apresentações da Síndrome de Marfan com maior risco de vida. Dilatação da raiz aórtica e prolapso da válvula mitral são achados clínicos significativos

em pacientes com Síndrome de Marfan, e foram reconhecidos como sendo tão prevalentes quanto os defeitos oculares da Síndrome (YUAN; JING, 2010).

Seu diagnóstico deve ser feito na nosologia de Ghent, que envolve achados diagnósticos maiores e é amplamente baseado em manifestações clínicas de vários sistemas de órgãos e na história familiar. Um corpo alto e magro, membros longos, aracnodactilia, deformidades pectus e, às vezes, escoliose com história familiar positiva em um indivíduo jovem também podem ser sugestivos para o seu diagnóstico (YUAN; JING, 2010).

O tratamento da Síndrome de Marfan pode incluir β - bloqueadores profiláticos para diminuir a dilatação da aorta ascendente e cirurgia profilática da aorta. Os resultados de acompanhamento de curto em médio prazo sugeriram que os β - bloqueadores são úteis para prevenir a dilatação progressiva da aorta. A inclinação média da linha de regressão para as dimensões da raiz aórtica foi encontrada para ser significativamente menor no grupo de tratamento do que nos controles (YUAN; JING, 2010).

Em suma, a Síndrome de Marfan é uma doença hereditária, rara, autossômica dominante, que afeta muitas partes do corpo. O estabelecimento do diagnóstico da síndrome de Marfan é baseado na nosologia de Ghent, que envolve uma avaliação abrangente das manifestações sistêmicas maiores e menores.

A Síndrome de Marfan foi descrita pela primeira vez por um pediatra francês chamado Antoine Bernard-Jean Marfan, no ano de 1896 (MC BRIDE; GARGAN, 2006). Antonie Bernard Marfan descreveu no ano de 1896 o caso de uma menina com quase seis anos que apresentava dedos longos, magros e membros que ele denominou de dolicoostenomelia, devido a isso a mesma teve múltiplas contraturas articulares e desenvolveu escoliose.

Como em toda doença rara, a literatura científica atual é escassa em estudos de investigação que descrevam objetivamente o conhecimento dos doentes com Síndrome de Marfan, não sendo possível subsidiar a prática clínica com indicadores de efetividade dos programas educacionais veiculados pelos profissionais de saúde. Mas, atualmente preconizado o tratamento com beta bloqueantes e antagonistas da angiotensina no sentido de prevenir a evolução da doença. Dado o comprometimento sistêmico, o acompanhamento dos doentes envolve uma equipe multidisciplinar com intervenção da Cardiologia, Ortopedia, Oftalmologia e Genética. (FERREIRA; SILVA; ÁLVARES, 2016)

A Síndrome de Marfan pode afetar vários sistemas, incluindo cardiovascular, músculo-esquelético, nervoso central, pulmonar, ocular e pele. A maioria das manifestações cardiovasculares

se desenvolve na aorta torácica, principalmente na raiz da aorta, como aneurisma ou dissecção e é a principal causa de morbimortalidade nessa doença sistêmica (AVILA, *et al* – 2020). Já na cavidade bucal as principais alterações estão na hipoplasia maxilar, retrognatia mandibular, macrostomia, dentição altamente apinhada com mordidas cruzadas anteriores e posteriores, palato de arco alto e relação molar classe II de Angle em ambos os lados e apresentam maior índice de doenças periodontais do que pacientes normais (LAMMERS; STEFENON; WIETHOLTER, 2020).

Metodologia

Esse estudo constitui numa revisão bibliográfica que buscou sintetizar o conhecimento produzido acerca dos aspectos epidemiológicos, genéticos e tratamentos farmacológicos associados a Síndrome de Marfan. Para alcançar o objetivo proposto este estudo foi conduzido seguindo as etapas de formulação da questão norteadora, buscamos na literatura artigos que abordam o tema proposto com palavras chaves como Síndrome de Marfan, Tratamento da Síndrome de Marfan, aspectos bucais e fisiológicos da Síndrome de Marfan entre outras palavras relacionadas ao tema, avaliação dos artigos e interpretação e discussão dos resultados. Por fim, foi ressaltado através da conclusão do estudo possíveis tratamentos da doença para darmos uma contribuição positiva para os portadores e os que buscam informações sobre a Síndrome de Marfan.

A procura pelos artigos científicos foi realizada com base nos dados do PubMed®, Scielo® e Google Acadêmico®, a pesquisa foi feita do dia 30 do mês 04 ao dia 29 do mês 05 de 2021 através dos artigos de livre acesso e foram selecionados os trabalhos de mais relevância acerca do nosso tema, aspectos genéticos, fisiopatologia, farmacológicos, diagnóstico e tratamento, dentre outros trabalhos devido a sua importância histórica. Os critérios para a inclusão dos artigos a serem utilizados foram: textos completos referentes a temática, textos nacionais em português e ano de publicação, onde foram utilizados principalmente artigos dos últimos 05 (cinco) anos. Procurou-se utilizar textos mais recentes possíveis, para que o trabalho tenha informações mais atuais e traga mais atualização sobre a temática.

Resultados e Discussão

Implicações Odontológicas

Para odontólogos e estudantes de odontologia, é de suma importância entender aspectos genéticos e as conseqüentes alterações que essas e outras síndromes podem causar como por exemplo máis formações na estrutura craniofacial dos seus pacientes.

A síndrome de Marfan é uma doença genética autossômica dominante, manifestada principalmente como doenças ósseas, oculares e cardíacas, com prevalência de 1 em 5.000-10.000

recém-nascidos. É causada por mutações no gene FBN1, que codifica a fibrilina 1, que é uma parte importante das microfibrilas da matriz extracelular (VENANCIO,2016). A mutação do gene FBN-1 (fibrilina – 1) foi considerado como responsável pela Síndrome e esse gene foi localizado no cromossomo 15q21 e possui em sua composição 65 exons (SALLUM *et al*, 2002).

Segundo De Paepe *et al* (1996) algumas alterações craniofaciais foram classificadas como critérios menores para diagnóstico. São muito importantes, mas, na prática clínica odontológica, pois determinam uma série de necessidades de tratamento para melhora das funções de mastigação, respiração, fonação e deglutição. Já a respeito das alterações dentárias BARALDI *et al* (2008) descreveram um caso de paciente portador da SM, observando atraso do irrompimento dentário, presença de dentes supranumerários mandibulares e a ocorrência de implantação anormal deles. De Coster *et al*. (2002), em estudo de um caso-controle, observaram se há experiências de cáries, a presença de anomalias dentinárias (anomalias de cavidade pulpar, nódulos pulpares e alterações morfológicas radiculares) e esmalte hipoplásico, em como a incidência de doenças do periodonto, maior nos pacientes afetados pela Síndrome de Marfan.

Para tratamento odontológico invasivo deve-se fazer o uso de anestésicos locais contendo vasoconstrictores adrenérgicos (adrenalina, noradrenalina) deve ser racional. Os vasoconstrictores não adrenérgicos prilocaína e levonordefrina podem ser indicados, bem como soluções anestésicas sem vasoconstrictores. Deve ser encorajado o controle do estresse durante as sessões, o tempo curto das mesmas, bem como o monitoramento da pressão arterial e da frequência cardíaca durante o atendimento. Para tanto, o Cirurgião Dentista deve indicar que o acompanhamento dos doentes com Síndrome de Marfan deverá ser multidisciplinar, envolvendo cardiologistas, oftalmologistas e ortopedistas. Para além do impacto no próprio, são também óbvias as repercussões no aconselhamento genético da sua família (CARVALHO *et al.*, 2013).

O principal grupo farmacológico para a Síndrome de Marfan são os bloqueadores – B, pois eles foram relacionados com a redução de risco de dissecção aórtica, com isso essa terapêutica foi estabelecida como tratamento profilático (LEBREIRO *et al*, 2010).

Não existe cura para a Síndrome de Marfan, pois ainda não existe nenhuma terapia que consiga corrigir essas anomalias observadas no tecido conjuntivo, com isso o tratamento é paliativo, para tentar melhorar um pouco a vida daquele paciente.

Demais implicações

Para amenizar ou melhorar os tratamentos das alterações oculares a prescrição para uso de óculos pode ser difícil, mas é a indicação na grande maioria dos casos, o uso de lentes de contato

pode ser indicado para correção de afacia em alguns casos, a cirurgia para correção de subluxação (Figura 01) com retirada do cristalino deve ser indicada apenas quando a correção óptica não for satisfatória, pois a incidência de complicações, como glaucoma e descolamento de retina, é alta. A técnica cirúrgica varia muito desde facoemulsificação à extração extra ou intracapsular, ou ainda lensectomia dependendo da localização e grau de subluxação do cristalino (SALLUM *et al.*, 2002).

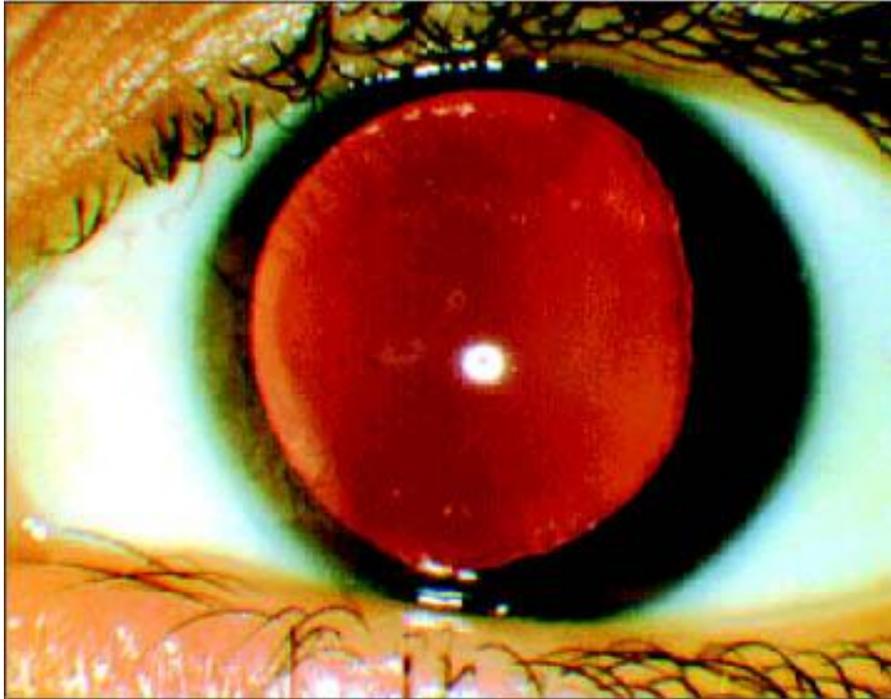


Figura 01: Subluxação do Cristalino

Fonte: SALLUM, CHEN, PEREZ, 2002

Os portadores da Síndrome de Marfan possuem estaturas mais elevadas em comparação com a população em geral. O aumento longitudinal dos ossos longos é responsável pelos membros desproporcionados com mãos com dedos longos e finos (Figura 02) (aracnodactilia) e pés longos e estreitos com o primeiro dedo excessivamente grande. Com isso o comprimento dos membros superiores excede a altura dos portadores dessa síndrome (CORREIA *et al.*, 2003).



Figura 02: Aracnodactilia nas mãos e nos pés.

Fonte: Ayán, 2014

O aspecto básico do tratamento eficaz da SM está no estabelecimento precoce do diagnóstico, o que se tornou mais viável após o surgimento das técnicas moleculares como a análise de ligação e *screening* mutacional. Essas tecnologias complementam os critérios de diagnóstico clínico e muito mais com aqueles pacientes que não atendem aos padrões clínicos e antes acredita-se que ele tenha uma doença diferente da síndrome de Marfan.

Considerações Finais

A base do tratamento para pacientes com esta doença ainda é o manejo clínico multidisciplinar, mas a terapia gênica parece ser um método extremo e promissor a longo prazo. Independentemente do progresso da genética molecular os médicos sempre buscam os princípios básicos de integração máxima com os pacientes e seus familiares, porque se trata de uma importante atividade física, social e emocional.

A evolução técnico-científica dos últimos anos nos garantiu um melhor entendimento das causas, da fisiopatologia e do tratamento da SM. À medida que aumenta o esclarecimento acerca das conseqüências da deficiência de fibrilina-1, há uma melhora na expectativa e na qualidade de vida dos afetados.

A decodificação do genoma humano ainda trará novas possibilidades para a elucidação da base genética desta doença. Os profissionais precisam estar atentos à modificação da história natural da Síndrome de Marfan, para que respondam com eficiência às novas situações, que provavelmente envolverão a predisposição a doenças articulares precoces e as doenças da aorta torácica em idosos.

Referências

AVILA, Walkiria Samuel et al. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia–2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 849-942, 2020.

AYÁN, M. P. S. **Estudio sobre la presencia de ectasia dural y dolor lumbar em pacientes com Síndrome de Marfan**. Memoria para optar al grado de doctor. Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Física y Rehabilitación. Madrid, 2014.

BARALDI, Carlos Eduardo Espindola; PARIS, Marcel Fasolo de; ROBINSON, Wanyce Miriam. A síndrome de Marfan e seus aspectos odontológicos: relato de caso e revisão da literatura. **Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre**. Porto Alegre. Vol. 49, n. 3 (set./dez. 2008), p. 36-39, 2008.

CARVALHO, AMP de et al. O ensino de ciências e a proposição de sequências de ensino investigativas. **Ensino de ciências por investigação: condições para implementação em sala de aula**. São Paulo: Cengage Learning, v. 1, p. 1-19, 2013.

CORREIA, PAULA et al. **Síndrome de Marfan – Critérios Revisitados**. Acta Pediátrica Portuguesa, 2003

DE PAEPE, Anne et al. Critérios diagnósticos revisados para a síndrome de Marfan. **American Journal of Medical Genetics**. v. 62, n. 4, pág. 417-426, 1996.

DE COSTER, PJA; MARTENS, LCM; DE PAEPE, Anne. Manifestações orais de pacientes com síndrome de Marfan: um estudo caso-controle. **Cirurgia Oral, Medicina Oral, Patologia Oral, Radiologia Oral e Endodontologia**, v. 93, n. 5, pág. 564-572, 2002.

FERREIRA, P; SILVA, R; ÁLVARES, S. Conhecimento sobre a síndrome de Marfan. **Nascer E Crescer-Birth And Growth Medical Journal**, v. 25, p. S19-S19, 2016.

LAMMERS, R A; STEFENON, L; WIETHOLTER, P. Aspectos gerais e bucais da Síndrome de Marfan. **Archives Of Health Investigation**, v. 9, n. 5, p. 498-502, 2020.

LEBREIRO, A. et al. Síndrome de Marfan: manifestações clínicas, fisiopatologia e novas perspectivas da terapêutica farmacológica. **Rev. Port. Cardiol**, v. 29, n. 6, p. 1021-1036, 2010.

MC BRIDE ART, GARGAN M. Marfan syndrome. **Current Orthopedics**; 20:418-23. 2006

PICHOTT, Andrea et al. Ectasia dural e hipotensão endocraneal en síndrome de Marfán. **Revista chilena de pediatria**, n. AHEAD, p. 0-0, 2020.

SALLUM, Juliana Maria Ferraz; CHEN, Jane; PEREZ, Ana Beatriz Alvarez. Anomalias oculares e características genéticas na síndrome de Marfan. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 65, n. 6, p. 623-628, 2002.

VENÂNCIO, Margarida. Síndrome de Marfan. **Nascer E Crescer-Birth And Growth Medical Journal**, v. 25, p. S7-S7, 2016.

YUAN, Shi-Min; JING, Hua. Marfan's syndrome: an overview. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 128, n. 6, p. 360-366, 2010.

CAPÍTULO 25

ASPECTOS GENÉTICOS DA SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

GENETIC ASPECTS OF PEUTZ-JEGHERS SYNDROME

Renaly Santos Silva

Faculdade Rebouças de Campina Grande

Maryana Soares Ribeiro

Faculdade Rebouças de Campina Grande

Simone Marques Pedrosa

Faculdade Rebouças de Campina Grande

Luciana de Luna Costa

Docente da Faculdade Rebouças de Campina Grande

<http://lattes.cnpq.br/3705065934874072>

Maria Elaine Cristina Araruna

Docente da Faculdade Rebouças de Campina Grande

<http://lattes.cnpq.br/1842979492391499>

Valeska Silva Lucena

Docente da Faculdade Rebouças de Campina Grande

<http://lattes.cnpq.br/4490260435452349>

Resumo

A síndrome de Peutz-Jeghers é uma doença autossômica dominante rara cuja incidência varia entre 1/50.000 e 1/200.000 nascidos vivos. Neste trabalho, objetivou-se caracterizar esta síndrome ainda pouco conhecida especialmente dentre os futuros profissionais de odontologia. Para isto, foi feita uma revisão integrativa em plataformas digitais científicas utilizando os descritores síndrome de Peutz-Jeghers, lentiginose perioral e pólipos intestinais. A maioria dos casos está relacionada a mutações em células da linhagem germinativa no gene supressor de tumor STK11/LKB1 (serina/treonina quinase 11) facilitadora do apoptose, resultando na perda de sua função e ocasionando crescimento celular descontrolado. Os sintomas surgem durante a primeira década de vida e começa com manchas escuras e sardentas (máculas melanocíticas) ao redor da boca, lábios, gengiva, olhos, narinas, dedos, bem como dentro da boca (mucosa oral) e ao redor do ânus (perianal). Vários pólipos benignos chamados hamartomas também começam a crescer no trato gastrointestinal de indivíduos afetados por volta dessa idade. Esses pólipos se localizam em todo o trato gastrointestinal e podem causar náuseas, vômitos, dor abdominal, obstrução intestinal e sangramento retal. A cirurgia abdominal ou procedimentos endoscópicos podem ser necessários para remover os pólipos (polipectomia) para prevenir complicações como dobras no intestino (intussuscepção). Os indivíduos afetados têm um risco aumentado de desenvolver neoplasias. Como a maioria das lesões tendem a desaparecer na puberdade, com exceção das bucais, o profissional de odontologia deve ter conhecimento sobre a mesma, possibilitando o diagnóstico precoce desta síndrome visando contribuir para a detecção precoce de possíveis neoplasias relacionadas.

Palavras-Chave: Síndrome de Peutz-Jeghers, Lentiginose perioral, Pólipos intestinais

Abstract

Peutz-Jeghers syndrome is a rare autosomal dominant disease whose incidence varies between 1/50,000 and 1/200,000 live births. The objective was to characterize this syndrome, which is still little known, especially among future dentistry

professionals. For this, an integrative review was carried out on scientific digital platforms using the descriptors Peutz-Jeghers syndrome, perioral lentiginosis and intestinal polyps. Most cases are related to mutations in germ line cells in the STK11/LKB1 tumor suppressor gene (serine/threonine kinase 11) that facilitate apoptosis, resulting in the loss of its function causing uncontrolled cell growth. Symptoms appear during the first decade of life and begin with dark, freckled patches (melanocytic macules) around the mouth, lips, gums, eyes, nostrils, fingers, as well as inside the mouth (oral mucosa) and around the anus (perianal). Several benign polyps called hamartomas also begin to grow in the gastrointestinal tract of affected individuals around this age. These polyps are located throughout the gastrointestinal tract and can cause nausea, vomiting, abdominal pain, bowel obstruction, and rectal bleeding. Abdominal surgery or endoscopic procedures may be needed to remove polyps (polypectomy) to prevent complications such as kinks in the bowel (intussusception). Affected individuals are at increased risk of developing neoplasms. As most lesions tend to disappear during puberty, with the exception of oral ones, the dental professional must know about it, enabling the early detection of this syndrome in order to contribute to the early detection of possible related neoplasms.

Keywords: Peutz-Jeghers syndrome, Perioral lentiginosis, Intestinal polyps

Introdução

A síndrome de Peutz Jeghers (PJS) é descrita na literatura como uma doença rara, com incidência variando de 1:50.000 a 1:200.000 entre os nascidos vivos, hereditária e de herança autossômica dominante. Foi inicialmente descrita por Dr. Peutz em 1921, na Holanda, até que em 1949 Dr. Jegherse e colaboradores, ao revisarem alguns casos confirmaram a associação de polipose gastrointestinal múltipla hamartomatosas com pigmentação mucocutânea e risco elevado de neoplasias gastrointestinal, além de uma correlação com outros tipos de câncer, como mama, ovário, útero, cérvix, pulmão e testículos em seus portadores.

Um terço dos pacientes começa a apresentar sinais e sintomas antes dos dez anos de idade e metade antes dos vinte anos. Os sintomas consistem em lesões pigmentares localizadas preferencialmente ao redor dos lábios, mucosa oral, língua, nariz, em volta dos olhos e nas regiões frontotemporais além de múltiplos pólipos que podem atingir todo o trato gastrointestinal especialmente no pâncreas, intestino delgado e cólon. Estes pólipos podem sangrar e muitas vezes causam obstrução ou intussuscepção o que faz com que o paciente possa apresentar náuseas, vômitos, dor abdominal, obstrução intestinal e sangramento retal.

A maioria dos casos está associada a uma mutação heterozigótica nas células da linhagem germinativa do gene supressor de tumor STK11/LKB1 (serina/treonina quinase 11) localizado no cromossomo 19p13.3, que codifica uma proteína serina treonina quinase, facilitadora do apoptose, resultando na perda de sua função, o que ocasiona o crescimento celular descontrolado. Essas mutações têm sido detectadas em até 70% dos casos em famílias atingidas e em cerca de 50% dos casos esporádicos. Por ter herança autossômica dominante homens e mulheres são igualmente afetados e pode ocorrer em qualquer grupo racial ou étnico, porém relata-se que populações afro-caribenhas são raramente afetadas. Além disso, verifica-se um alto grau de penetrância, tanto para polipose e pigmentação da pele, quanto para a chance de os portadores desenvolverem câncer, que

varia de 37 a 93%. Em adição ao alto risco de tumores malignos gastrointestinais, observa-se também uma frequência aumentada de câncer em outros locais, como mama, ovário, útero, cérvix, pulmão e testículo, sendo mais prevalente dentro de famílias suscetíveis.

Alguns pacientes não apresentam todos os sinais e sintomas da doença, o que pode dificultar o seu diagnóstico, por isto, o profissional de odontologia como integrante de equipes multiprofissionais deve reconhecê-la, contribuindo assim para o diagnóstico. Este diagnóstico se dá através da avaliação da pigmentação perioral ou bucal e/ou da presença de dois ou mais pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal; ele pode ocorrer ainda através da anamnese, ao se informar a respeito do histórico familiar deste paciente, onde é de suma importância orientá-lo para avaliação do teste para mutações STK11. A variabilidade da sintomatologia faz com que alguns pacientes necessitem apenas de tratamento clínico enquanto outros precisam de inúmeras hospitalizações e tratamento cirúrgico.

Considerando a baixa incidência da síndrome e conseqüentemente a pouca informação disseminada a respeito, objetivou-se realizar a caracterização da síndrome de Peutz-Jeghers visando diferenciá-la de outras patologias com sinais bucais, o que pode contribuir para o diagnóstico precoce destes pacientes.

Metodologia

O estudo constitui numa revisão bibliográfica que buscou sintetizar o conhecimento produzido acerca da síndrome de Peutz-Jeghers. A pesquisa foi realizada no mês de maio, nas bases de dados eletrônicas: Google acadêmico, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) utilizando os descritores: Síndrome de Peutz-Jeghers, lentiginose perioral e pólipos intestinais. Os critérios para a inclusão dos artigos foram: textos completos referentes à temática, textos nacionais em português e inglês dos últimos 10 (dez) anos.

Resultados e Discussão

A síndrome de Peutz-Jeghers foi reconhecida pela primeira vez em 1921, por Peutz, em uma família holandesa. É uma síndrome rara caracterizada pela pigmentação melânica mucocutânea como máculas azul-escuras a marron-escuras ao redor da boca, olhos e narinas, na região perianal e na mucosa bucal, como também pelo desenvolvimento de polipose hamartomatosa gastrintestinal. Alguns indivíduos desenvolvem as lesões desde o nascimento, podendo as mesmas se agravar com o avanço da idade. A síndrome não possui predileção racial e mesmo de herança autossômica dominante, porém, relata-se um ligeiro predomínio no sexo feminino. É facilmente suspeitada, pois a simples presença de manchas mucocutâneas em pacientes que apresentam quadro de dor

abdominal, acompanhada ou não de hemorragia digestiva faz suspeitar da doença (SILVA et al., 2010).

Segundo Leite e Santos (2019) a mutação heterozigota no gene STK11/ LKB1 (serina/treonina quinase STK11) presente no cromossomo 19 está presente aproximadamente em 30 a 70% dos casos esporádicos da síndrome de Peutz-Jeghers e cerca de 70% dos pacientes tem relação histórico familiar. Este gene é um supressor de tumor que induz a apoptose, cuja perda de função interrompe sua capacidade de conter a divisão, o que ocasiona crescimento celular descontrolado resultando na formação de pólipos não cancerosos e tumores cancerígenos em pessoas com a síndrome. Já foram identificadas vinte e quatro variantes alélicas como as ocasionadas por deleções nos éxons 4 e 5 e uma inversão dos éxons 6 e 7 (OMIM 602216.0001) segregando com a doença. A análise de sequência de éxons STK11 em 4 pacientes PJS não relacionados identificou 3 mutações sem sentido (OMIM 602216.0002, 602216.0003, 602216.0004) e 1 mutação no splice (OMIM 602216.0005). Além disso, foram identificadas variantes de truncamento associadas a fenótipos mais graves (DANIELL et al., 2018). Pólipos hamartomatosos podem ocorrer em portadores da síndrome de Peutz-Jeghers em virtude de inativação do gene STK11 por mutação da linha germinativa que se associa com uma segunda mutação somática (ZHANG et al., 2017).

As lesões pigmentares localizam-se preferencialmente ao redor dos lábios (Figura 1), mucosa oral, língua, nariz, em volta dos olhos e nas regiões frontotemporais e geralmente manifestam-se após o nascimento ou nos primeiros meses de vida.

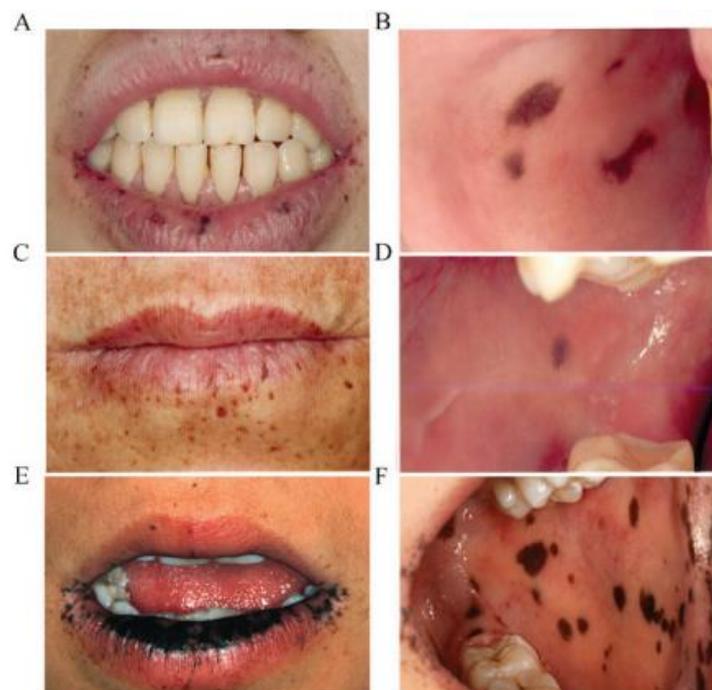


Figura 1: Exemplos de pigmentações orais observadas nas famílias com síndrome de Peutz-Jeghers. Melanóticas marrom-escuro localizadas (A) nos lábios e região perioral e (B) na mucosa bucal. Castanho-escuras máculas (C) nos lábios e região perioral e (D) na mucosa bucal. E melanótica marrom-escuro nos lábios e perioral (E) e na mucosa bucal (F).

Fonte: Zhang et al., (2017)

Nos casos em que as manchas pigmentadas escuras (máculas melanocíticas) têm um impacto psicológico muito negativo nos indivíduos afetados, pode ser indicado uma intervenção cirúrgica, entretanto, muitas vezes estas apresentam grande extensão em número ou tamanho e então a remoção cirúrgica é contraindicada devido ao risco de defeitos estéticos, e nestes casos elas podem ser parcialmente removidas com tratamento a laser de pulsos ultracurtos (ALVES *et al.*, 2013).

A Figura 2 mostra graficamente a relação genotípica da mutação do gene STK11 com outros fenótipos associados tais como melanoma, leucemia, receptor de crescimento dos fibroblastos, cujas mutações estão associadas a várias craniossinostoses, carcinoma pancreático dentre outros.

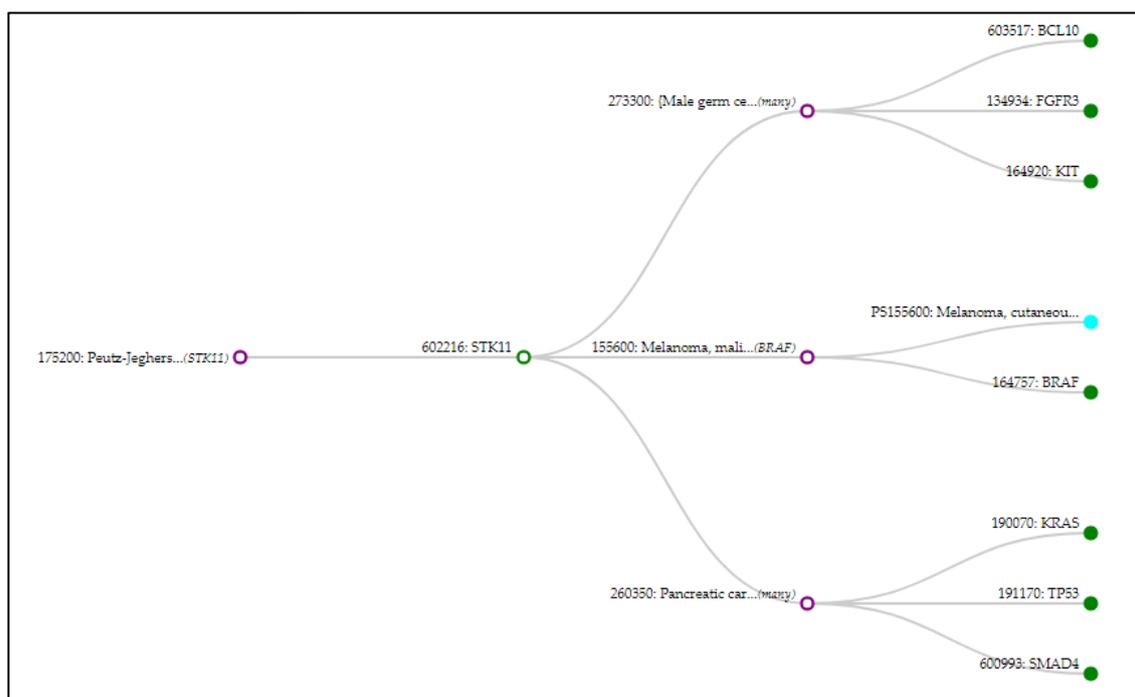


Figura 2: Representação gráfica de mutações no gene STK11 com outros fenótipos associados.

Fonte: <https://www.omim.org/graph/linear/175200>

Diversas complicações gastrointestinais são observadas em pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers, incluindo sangramento gastrointestinal, anemia e dor abdominal, devido à intussuscepção e obstrução devido aos pólipos hamartomatosos. A intussuscepção no período neonatal é rara, usualmente associada a um ponto de tração como tumor, pólipos ou divertículo de

Meckel. As principais causas de morbimortalidade ocorrem tipicamente na segunda década de vida e são representadas por intussuscepção de intestino delgado (43%), dor abdominal (23%), hematoquezia (14%), prolapso de pólipos colônicos (7%) e presença de neoplasia. Noventa por cento dos pacientes apresentam recorrência em anemia associada a dor abdominal em cólica, a qual é decorrente de intussuscepções transitórias (e muitas vezes, reversíveis). A Tabela 1 aponta o risco acumulativo de câncer com a síndrome de Peutz-Jeghers (MARSCHALL, 2003).

Tabela 1: Risco cumulativo de câncer na síndrome de Peutz-Jeghers

Câncer	Risco geral da população	Risco com a Síndrome de Peutz-Jeghers.	Idade média do diagnóstico
Colorretal	5%	39%	42-46 anos
Estômago	<1%	29%	30-40 anos
Intestino delgado	<1%	13%	37-42 anos
Seios	12,4%	32% -54%	37-59 anos
Ovariano (principalmente SCTAT*)	1,6%	21%	28 anos
Colo do útero (adenoma maligno)	<1%	10%	34-40 anos
Útero	2,7%	9%	43 anos
Pâncreas	1,5%	11% -36%	41-52 anos
Testicular (tumor de células de Sertoli)	<1%	9%	6-9 anos
Pulmão	6,9%	7% -17%	47 anos

*SCTAT = tumor de cordão sexual com túbulos anulares

Fonte: Adaptado de: Syngal et al., (2015) citado por McGarrity et al., (2016).

Deve-se suspeitar da síndrome de Peutz-Jeghers em indivíduos com manchas melanóticas ou polipose gastrointestinal, confirmado o diagnóstico, deve-se realizar investigação familiar. O seguimento dos pacientes com a síndrome deve priorizar exames endoscópicos com biópsia e busca ativa de possíveis neoplasias associadas, seguida da detecção e ressecção precoce de pólipos, por via endoscópica ou cirúrgica, são de alta importância.

O tratamento dos pacientes com Síndrome de Peutz-Jeghers é voltado para as complicações que venham a surgir, como quadros de oclusão intestinal e sangramento, não sendo indicados procedimentos muito agressivos, dada a extensão da doença, sendo normalmente realizadas ressecções endoscópicas de pólipos, enterectomias segmentares ou ressecção de neoplasias. Indivíduos portadores da Síndrome de Peutz-Jegher também devem ser acompanhados com

colonoscopia periódicas, entre 2 a 5 anos, iniciando-se aos 15 ou 20 anos, e ressecção de eventuais pólipos do intestino grosso.

Hyer (2001) adota o seguinte protocolo de tratamento para os pólipos de intestino delgado: se maiores que 1,5cm, sintomáticos ou múltiplos, indica apolipectomia intraoperatória profilática com o objetivo de evitar a obstrução ou a transformação maligna; se menores que 1,0cm e assintomáticos, indica apenas o acompanhamento. Como a palpação do intestino delgado durante a cirurgia apresenta alta taxa de achados falsos negativos, em torno de 38%, tem-se utilizado a enteroscopia intraoperatória para localização dos pólipos. Esta conduta aparentemente tem reduzido a necessidade de laparotomias para tratamento de complicações, bem como o número de ressecções de segmentos de intestino delgado, evitando que o paciente venha a apresentar a síndrome do intestino curto. Recentemente, o uso da cápsula endoscópica parece, em alguns centros especializados, abrir nova perspectiva para investigação do intestino delgado.

Como as mulheres têm um risco aumentado para desenvolver alguns tipos de cânceres, exames adicionais são indicados como mamografia e o exame ginecológico, que podem ser repetidos entre 1 a 3 anos, iniciando-se entre os 25 e 35 anos. O método endoscópico, além de permitir o diagnóstico e localização das lesões, tem um papel importante na terapêutica possibilitando a ressecção de pólipos isoladamente. Assim, é possível estudar e manipular o trato gastrointestinal, restringindo enterectomia aos segmentos com complicações. Por não ter cura a síndrome de Peutz-Jegheres deve ser diagnosticada visando realizar tratamentos paliativos que possam oferecer bem-estar para os pacientes, evitando assim grandes complicações. (LEITE; SANTOS, 2019).

Considerações Finais

O presente trabalho tratou de uma das raras síndromes que podem acometer o homem. Sendo a síndrome de Peutz-Jegheres de baixa incidência, existe uma certa dificuldade na disseminação de informações acerca dos sintomas e de seu diagnóstico, o que muitas vezes, faz com que, ao se deparar com um caso, por não ter conhecimento, o cirurgião dentista e demais profissionais de saúde, tenham dificuldade em diagnosticar e tratar as manifestações que acometem os indivíduos portadores, muitas vezes por não saber diferenciá-la de outras patologias.

A doença se apresenta em sintomas variáveis, e assim, o tratamento passa a depender da extensão ou intensidade em que a patologia está presente, podendo alguns passar desde apenas por um tratamento clínico, outros por internações hospitalares ou ainda chegar a ser passível de intervenções cirúrgicas.

Além disso, alguns pacientes não retratam todos os sinais e sintomas dessa patologia, e isso enfatiza a relevância da anamnese, mostrando que essa pode ser uma ferramenta que contribui de forma efetiva para os diagnósticos.

Deste modo, ganha importância a necessidade do Cirurgião Dentista, como profissional da equipe multidisciplinar, se atentar aos sinais bucais presentes, bem como a realização de anamnese, buscando diagnosticar de forma precoce, e conseqüentemente, proporcionar bem-estar ao paciente através dos cuidados necessário a cada caso.

Referências

ALVES, L. L.; BARROS LEMOS, L. V.; BARRETO L. A.; CAMPOS BARRETO J. C.; DUNCAN L. R.; PEREIRA S. M. PeutzJeghers: **Relato De Caso. Rev Científica Da Fmc** - Vol. 8, Nº 1, 2012.

DANIELL, J., PLAZZER, JP., PERERA, A. et al. Uma exploração da ligação genótipo-fenótipo entre a síndrome de Peutz-Jeghers e STK11: uma revisão. **Familial Cancer** v.17, 421–427, 2018.

HYER W: **Polyposis syndromes: pediatric implications. Gastrointest Endosc Clin N Am** 2001; 11(4):659-82

LEITE, A.C.G; SANTOS, E.V.L. **Síndrome de peutz-jeghers: abordagem na atenção básica - relato de experiência.** Faculdades Integradas de Patos Curso de Medicina v. 4, n. 1, p. 1122-1129. 2019

MARSCHALL J, HAYES P. Intussusceptions in a man with Peutz Jeghers syndrome. **CMAJ.** v.168. n.3. 2003

MATOS, S. C.D. C, PITANGA, J.P, ODA D.A, FRANÇA, A. M. Síndrome de Peutz-Jeghers: Relato de caso e revisão bibliográfica. **Rev. Bras. Oncologia Clínica.** v. 7. n. 19, 2010

MCGARRITY TJ, AMOS CI, BAKER MJ. **Peutz-Jeghers Syndrome.** In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® . Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2016.

OKIDA LFA, CARVALHO ATP, PINHO PRA. Síndrome de Peutz-Jeghers e acalásia: relato de caso e revisão da literatura. **Rev Med** (São Paulo). v.96, n.3, 2017

Polipose, hamartomatoso intestinal. Disponível em: <

<https://www.omim.org/entry/175200?search=peutz-jeghers&highlight=%22peutz%20jegher%22%20%22peutz%7Cjegher%22%20%28peutzjegher%7C%20%29%20peutzjegher#phenotypeMap> > Acesso em 08. maio de 2021

SILVA, M.; PITANGA, J. P.; FRANÇA, A. M. Síndrome de Peutz- -Jeghers: Relato de caso e revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica,** Belo Horizonte v.7, n.19, p.28-32, jan/mar, 2010.

Síndrome de Peutz-Jeghers. **Enciclopédia Médica.** Disponível em:<

<https://medlineplus.gov/ency/article/000244.htm> > acesso em 08 de maio de 2021.

WAGNER, A.; ARETZ, S.; AURANEN, A.; BRUNO, M.J.; et al. The Management of Peutz–Jeghers Syndrome: **European Hereditary Tumour Group** (EHTG) Guideline . J. Clin. Med. 2021, 10, 473.

ZHANG, YANLI *et al.* Correlation between genotype and phenotype in three families with Peutz-Jeghers Syndrome. **Peutz-Jeghers syndrome**, EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE, v. 13, p. 507-514, 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/jully/Downloads/Zhang%20et%20al%202017.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2021.

CAPÍTULO 26

ASPECTOS GENÉTICOS E BIOQUÍMICOS DO SUPRESSOR DE TUMOR PTEN EM CÂNCERES HEPÁTICOS PRIMÁRIOS

GENETIC AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF THE TUMOR SUPPRESSOR PTEN IN PRIMARY LIVER CANCERS

Giuliana Finotti Pires

Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal, Ituiutaba-
MG

<http://lattes.cnpq.br/1899455688779275>

Luciana Karen Calábria

Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal, Ituiutaba-
MG

<http://lattes.cnpq.br/5894293638314281>

Resumo

O carcinoma hepatocelular e o colangiocarcinoma intra-hepático são os dois principais tipos de câncer hepático primário, sendo que o segundo é uma forma de tumor com origem no epitélio dos ductos biliares intra ou extra-hepáticos. Visto a importância médica e epidemiológica desses cânceres, bem como dos seus marcadores, este estudo teve como objetivo investigar a estrutura e função do gene e da proteína PTEN no organismo humano e sua relevância nos estudos relacionados ao câncer. Por meio de ferramentas de bioinformática e revisão da literatura levantou-se que o gene *PTEN* está localizado no cromossomo 10q23.31 e atua na supressão tumoral e motilidade celular, enquanto a proteína pertencente à família tirosina fosfatase, podendo estar localizada no núcleo, no citoplasma e na região extracelular, sendo constituída de pelo menos cinco domínios estruturais. O gene *PTEN* pode ser encontrado em diversos tecidos humanos, incluindo o fígado, onde é associado ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular e sua influência na via PI3K/AKT, além de mutações do tipo *missense*, as quais alteram principalmente a funcionalidade da proteína. No colangiocarcinoma e no carcinoma hepatocelular, o miRNA21 revelou ser um potencial biomarcador. Entender as inúmeras possibilidades de regulação da atividade do PTEN ainda é um tema pertinente para estudo, uma vez que por meio desse mecanismo podemos entender como modular a sua atividade em prol terapêutico, de diagnóstico e prognóstico eficientes do câncer.

Palavras-Chave: carcinoma, bioinformática, fígado, biomarcador

Abstract

Hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma are the two main types of primary liver cancer, the second is a tumor originating from the epithelium of the bile ducts (intra- or extra-hepatic). Given the medical and epidemiological importance of these cancers, as well as their markers, this study aimed to investigate the structure and function of the *PTEN* gene and protein in the human body and its relevance in cancer-related studies. Through bioinformatics tools and literature review, it was found that the *PTEN* gene is located on chromosome 10q23.31 and acts in tumor suppression and cell motility, while the protein belonging to the tyrosine phosphatase family, which may be located in the nucleus, cytoplasm and extracellular region, consisting of at least five structural domains. The *PTEN* gene can be found in several human tissues, including the liver, where it is associated with the development of hepatocellular carcinoma and its influence on the PI3K/AKT pathway, moreover the missense-type mutations, which mainly change the protein functionality. In cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma, miRNA21 has been shown to be a potential biomarker. Understanding the numerous possibilities for regulating the activity of PTEN is still

a relevant topic for study, since through this mechanism we can understand how to modulate its activity in favor of the therapeutic, efficient diagnosis and prognosis of cancer.

Keywords: carcinoma; bioinformatics; liver; biomarker

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde [WHO, 2020a], câncer é o nome dado ao conjunto de um grande grupo de doenças que têm em comum o crescimento incontrolável de células anormais. Existem diversas formas de câncer que se diferenciam a partir dos tipos de células e pontos de partida. Quando começam nos tecidos conjuntivos são chamados de sarcoma, mas são denominados carcinomas quando se apresentam inicialmente nos tecidos epiteliais (INCA, 2019).

Em 2018, o câncer de fígado ocupou o sétimo tipo de câncer com maior incidência no mundo (9,3%) e o quarto em mortalidade (8,5%) (WHO, 2020b; 2020c). Porém, essa não foi a realidade no Brasil neste ano, uma vez que o câncer de fígado não apareceu no relatório estatístico de perfil regional do câncer da WHO (2020d), mas ocupou a décima terceira posição em incidência (4,7%) e foi o sétimo tipo de câncer (4,4%) que mais matou no país, em ambos acompanhados do câncer de pâncreas (WHO, 2020a).

O carcinoma hepatocelular e o colangiocarcinoma intra-hepático são os dois principais tipos de câncer hepático primário (BRAY *et al.*, 2018), sendo que a combinação desses dois tipos resulta em outro raro câncer hepático, mostrando diferenciação hepatocelular e biliar (CONNELL *et al.*, 2016). O colangiocarcinoma é uma forma de tumor com origem no epitélio dos ductos biliares intra- ou extra-hepáticos (LUCCHESI *et al.*, 2018). Anos antes, Sekiya e Suzuki (2012) indicaram que a origem celular do colangiocarcinoma intra-hepático ainda seria incerta, apesar de Lee *et al.* (2009) já terem sugerido que hepatócitos e células do ducto biliar diferenciavam-se a partir das mesmas células progenitoras, indicando que o colangiocarcinoma intra-hepático e o carcinoma hepatocelular compartilhavam um processo comum da doença.

Dando ênfase ao colangiocarcinoma intra-hepático, Welzel *et al.* (2007) apontam o diabetes, a doença hepática alcoólica e a obesidade como doenças precursoras desse tipo de câncer; no entanto, Lazaridis e Gores (2005) afirmam que a maioria dos tipos de colangiocarcinoma ainda possui causa não revelada e apesar dos fatores de riscos conhecidos, diversos indivíduos não apresentam associações a nenhum deles.

O perfil ômico pode oferecer uma compreensão mais clara da carcinogênese, da classificação do câncer e da estratégia de tratamento, incluindo os subtipos de colangiocarcinoma intra-hepático, distal e peri-hilar, e câncer da vesícula biliar ou do ducto cístico. No entanto, existem poucos dados

na literatura sobre as alterações nos diferentes níveis ômicos e sua conexão, apesar de Chen *et al.* (2020) revelarem que a alteração no genoma e transcriptoma de colangiocarcinoma está altamente correlacionada à mutações gênicas importantes podendo afetar a expressão de outros genes, bem como demonstraram diferentes mecanismos de recorrência do tumor hepatocelular a partir do sequenciamento completo buscando variantes de nucleotídeo único e variação no número de cópias (CHEN *et al.* 2018). Ainda, Wardell *et al.* (2018) sugeriram a origem do colangiocarcinoma intra-hepático em hepatócitos relacionados à hepatite, corroborando com a literatura citada acima e concluindo que os cânceres de vias biliares têm características genéticas distintas.

Por outro lado, Murakami *et al.* (2015) analisando diversas vias metabólicas do colangiocarcinoma intra-hepático e carcinoma hepatocelular notaram uma abundante expressão de miRNAs. Alguns RNAm e RNAt também se revelaram importantes marcadores. Informações moleculares do tecido tumoral garantem uma precisão no diagnóstico de colangiocarcinoma intra-hepático, porém é necessário entender a origem da células epiteliais do fígado e dos ductos biliares intra-hepáticos, uma vez que apresentam um precursor bipotente comum, os hepatoblastos. No caso do carcinoma hepatocelular, o desenvolvimento ocorre após a hepatite C, dificultando a conclusão de sua origem e sugerindo que o tumor se forma a partir de hepatócitos transformados (SHAIB *et al.*, 2005).

Muitos genes estão envolvidos no desenvolvimento do câncer, alguns conhecidos como genes supressores de tumor que causam o aparecimento de neoplasias no local onde são inibidos, porque seu desaparecimento resulta em um crescimento desordenado das células (CUSTÓDIO, 2006). Algumas proteínas podem agir da mesma maneira, como por exemplo a proteína PTEN (*phosphatase and tensin homologue*), a qual é supressora de tumor regulando negativamente a via de sinalização Akt/PKB (Akt/Proteína quinase B), resultando na ativação de diversas proteínas que aumentam o crescimento tumoral (SOUZA *et al.*, 2014). Neste contexto, Xue *et al.*, (2019) identificaram o gene *PTEN*, juntamente com outros genes recorrentemente relatados nos primeiros tipos de câncer de fígado, como potenciais genes direcionadores do raro câncer hepático. Wardell *et al.* (2018) também relataram mutação do gene *PTEN* em cânceres de vias biliares, porém em menor frequência comparado com outros genes potenciais.

O gene *PTEN* transcreve e traduz uma enzima capaz de controlar o crescimento das células, sinalizando o término da divisão e conseqüentemente a apoptose das células. Podendo ser expressa em diversos locais, como tecidos, linhagens celulares, cânceres e outros (metástases, transplantes de órgãos e tratamentos variados), a enzima PTEN funciona como uma fosfatase, capaz de regular as funções e também está relacionada com mais de cem processos fisiológicos e bioquímicos no

organismo humano, entre eles a angiogênese, o desenvolvimento cardíaco, a migração celular, a desfosforilação de proteínas, a transmissão sináptica rítmica, o aprendizado e memória, e a regulação negativa do envelhecimento celular (CANCER GENETICS WEB, 2020).

Metodologia

Estudo exploratório e descritivo realizado no período de Outubro a Dezembro/2020, baseou-se em revisão bibliográfica e em ferramentas de bioinformática para obtenção de dados sobre o colangiocarcinoma intra-hepático e a PTEN.

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Google Scholar, SciELO, PubMed e Periódicos Capes utilizando os seguintes descritores: “ducto”, “biliar”, “câncer”, “bioinformática”, “colangiocarcinoma” e “fígado”, e seus correspondentes em inglês. Utilizou-se o operador booleano “AND” como estratégia de busca.

A localização cromossomal do gene *PTEN* e informações genéticas gerais sobre o colangiocarcinoma foram obtidas no *Genetics Home References* (<https://ghr.nlm.nih.gov/>), enquanto a sequência de nucleotídeos foi levantada no DBGET - *Integrated Database Retrieval System* (<https://www.genome.jp/>).

A sequência de resíduos de aminoácidos (FASTA) do PTEN de *Homo sapiens* foi obtidas no banco de dados NCBI - *National Center of Biotechnology Information* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) e no UniProtKB - *UniProt Knowledgebase* (<https://www.uniprot.org/>), e a estrutura proteica cristalizada em 3D foi levantada no PDB - *Protein DataBase* (<https://www.rcsb.org/>) e no Swiss-Model (<https://swissmodel.expasy.org/>). A ferramenta ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>) foi utilizada para revelar as características moleculares, como o percentual de aminoácidos, peso molecular e composição atômica.

Para levantar a localização expressa do RNAm em diferentes tecidos e amostras celulares em humanos, o *The Human Protein Atlas* (<https://www.proteinatlas.org/>) foi acessado selecionando a chave PTEN em “*protein summary*”, restringindo o dado para “*RNA data*”. Para explorar as mutações somáticas no PTEN no câncer hepatocelular e colangiocarcinoma, o banco de dados COSMIC - *Catalogue of Somatic Mutations in Cancer* (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>) foi acessado restringindo a busca para “PTEN”, “*liver*”, “*carcinoma*” e os dois tipos de câncer hepático.

Para obtenção do mapa da via de sinalização do colangiocarcinoma intra-hepático foi utilizado o banco de dados do KEGG - *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (<https://www.genome.jp/kegg/>), restringindo em “*Kegg Pathway*”. Para busca de dados, as entradas

a serem utilizadas foram os termos “*cholangiocarcinoma*”, “*bile duct cancer*” e “*hepatocellular carcinoma*” selecionando o resultado que conteve a melhor descrição para cada busca, todos no conjunto de “*Kegg Orthology*”.

A plataforma web PSORT - *Protein Subcellular Localization Prediction Tool* (<https://psort.hgc.jp/form2.html>) foi utilizada para predição da localização celular da PTEN, selecionando a opção “*yeast/animal*” como sequência de entrada. A localização subcelular também foi predita a partir da sequência de aminoácidos utilizando o software CELLO versão 2.0 calibrado para eucarioto (<http://cello.life.nctu.edu.tw/>).

Resultados e Discussão

Os muitos papéis importantes do PTEN abrangem uma ampla gama de processos biológicos, incluindo parada do ciclo celular G1, apoptose, inibição da migração celular, disseminação, quimiotaxia e formação de adesão focal (WAITE; ENG, 2002).

A proteína PTEN pertence à família de proteínas tirosina-fosfatases (PTP) e é classificada como uma enzima hidrolase, tendo como principais funções a supressão tumoral e a motilidade celular. As sequências de nucleotídeos e de resíduos de aminoácidos da PTEN em *Homo sapiens* foram obtidas no NCBI.

O gene *PTEN* foi identificado pela primeira vez em 1997 por três grupos independentes e por estratégias diferentes. Li *et al.* (1997) revelaram a existência de um novo gene supressor de tumor, o *PTEN*, em câncer de mama; Steck *et al.* (1997) divulgaram o gene *MMAC1* similar ao *PTEN*. Já o terceiro grupo se baseou nas propriedades bioquímicas (LI; SUN, 1997) e, desde então, vários dados foram apresentados e revelam esse supressor de tumor *in vitro* e *in vivo*.

O gene *PTEN* em *Homo sapiens* está localizado na posição 23.31 no braço longo do cromossomo 10, sua sequência transcrita tem como código de acesso 5728 no NCBI e revela 1.212 nucleotídeos no GenomeNet. O gene foi mapeado neste cromossomo por Steck *et al.* (1997). Sharrard e Maitland (2000) mostraram que o gene *PTEN* contém 9 exons mais um exon variável com cinco bases que é ignorado no transcrito principal. Além disso, a extremidade 3- do exon 8 está sujeita a *splicing* alternativo.

Visto que existem 830 depósitos de sequências e estruturas da proteína PTEN para *Homo sapiens* no NCBI, utilizaram-se como critérios de escolha a quantidade de resíduos de aminoácidos, data de publicação, volume de referências e compatibilidade de informação com outros bancos de dados. A sequência da proteína PTEN em *Homo sapiens* no NCBI tem como código de acesso AAD38372 e apresenta 403 aminoácidos, massa molecular de 47,16 kDa e ponto isoelétrico de 5,94.

A estrutura terciária foi extraída do PDB e obtida através do método de difração de raio-X. No Swiss-Model no ExPasy a PTEN de *Homo sapiens* foi identificada pelo código P60484.

A análise *in silico* da sequência FASTA revela a composição dos principais aminoácidos presentes na PTEN, sendo Lys (8,4%), Asp (8,2%) e Glu (7,2%) os mais prevalentes, e Met (2,2%) e Trp (0,5%) aqueles que aparecem em menor frequência, revelando assim sua característica polar com cargas positivas e negativas.

A família das proteínas tirosina fosfatases, como é o caso da PTEN, reúne as enzimas responsáveis pela remoção do grupo fosfato de resíduos de tirosina em proteínas. O sítio catalítico dessa família é altamente conservado por uma sequência consenso composta pelos resíduos [I/V] HCXXGXXR[S/T] (TONKS, 2013). Esta sequência forma o *loop* catalítico, responsável pela remoção do grupo fosfato do resíduo de tirosina da proteína substrato (SCORSATO, 2015).

A análise da estrutura secundária da PTEN no banco de dados PDB com código de acesso 1D5R e nomeada como PTEN fosfoinositol fosfatase, se alinhando com a sequência P60484 depositada no UniProtKB em apenas 324 resíduos de aminoácidos e nomeada como fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato 3-fosfatase e específica para proteína fosfatase PTEN, revelou a presença e localização de arranjos do tipo alfa-hélice (nove unidades) e conformação beta (quatorze unidades). Dentre os resíduos presentes na sequência, apenas um é modificado, sendo a fosfoserina localizada na posição 288 em contraste de dez resíduos modificados na sequência da PTEN depositada no UniProtKB, sendo uma N-acetil-treonina na posição 2, quatro resíduos de fosfoserina nas posições 294, 370, 380 e 385, uma fosfotirosina na posição 336 e quatro resíduos de fosfotreonina nas posições 366, 382, 383 e 401.

É enorme a quantidade de bancos de dados e as suas informações são muito variadas. Muitas vezes esses dados não são precisos e contêm erros. Por isso, estudiosos na área de bioinformática recomendam o uso de fontes confiáveis e revisadas. Os bancos de dados utilizados neste estudo de levantamento genético e bioquímico do PTEN são considerados os principais na área. Além dos bancos de dados citados, existem outros mais específicos com variadas classificações de sequências de nucleotídeos e proteínas. Assim, a confiabilidade das fontes de dados é fundamental e a validação dos dados obtidos se faz necessária em outros bancos (LENZ, 2020).

O ácido tartárico é um ácido orgânico cristalino, descrito como um alfa- hidroxicarboxílico, diprótico e aldárico em características ácidas, derivado da dihidroxila do ácido succínico (DRUGBANK, 2020). Esse ácido é um dos ligantes da proteína PTEN, na qual existem oito sítios

de ligação, sendo eles nas posições Asp86, His87, Cys118, Lys119, Ala120, Gly123, Arg124 e Gln165.

A sequência depositada no PDB também revelou a presença de um único sítio ativo, nomeado como fosfocisteína intermediária na posição Cys118, uma informação conflitante quando se compara com o depósito da mesma sequência no UniProtKB, onde o sítio ativo é descrito estando localizado na posição Cys124. Em busca pela estrutura detalhada da PTEN no banco de dados SwissModel, o sítio ativo é revelado como descrito por Lee *et al.* (1999), com um motivo HCXXGXXR e os resíduos Cys-124 e Arg-130 como os aminoácidos essenciais para a catálise e os resíduos His-123 e Gly-127 importantes para a conformação do *loop* P. Interessantemente, as estruturas depositadas no UniProtKB (P60484) e no PDB (1D5R) não se alinham integralmente, mas somente em 324 resíduos de aminoácidos.

Apesar de Dirican; Akkiprik (2017) revelarem em esquema a estrutura dos domínios da PTEN, não há um consenso sobre a estrutura desses domínios, variando entre os resíduos 1-185 e 7-185 para o N-terminal e entre os resíduos 186-351 e 186-403 para o domínio C-terminal (LEE *et al.*, 1999; WAITE; ENG, 2002). Segundo Waite; Eng (2002), o domínio C-terminal contém o domínio C2 de ligação à membrana e desfosforilação de PIP3, enquanto o domínio PEST na cauda carboxiterminal (resíduos 350-375 e 379-396) regulam a estabilidade da proteína e o domínio PDZ, importante nas interações proteína-proteína (SONG *et al.*, 2012). Ainda, há mais dois domínios, domínio de ligação a PIP2 e o domínio fosfatase (JOTTA, 2012).

Analisando as sequências alinhadas do PDB e UniProtKB há a descrição de dois domínios, a fosfatase tensina N-terminal entre os resíduos 8-179 e 4-185, respectivamente, e C2 tensina C-terminal entre os resíduos 184-324 e 190-350, respectivamente, além da presença de apenas um iniciador de metionina na posição 1.

Dados levantados a partir do PSORT revelaram alta predição à localização citoplasmática (60,9%) e baixa para nuclear (34,8%), enquanto a validação pelo CELLO indicou alta predição à localização nuclear (3.330) e baixa para citoplasmática (1.107). Segundo anotação no UniProtKB (P60484), a PTEN já foi localizada no núcleo (MEHENNI *et al.*, 2005; SONG *et al.*, 2008; HOWITT *et al.*, 2015), no citoplasma (LI; SUN, 1997; MEHENNI *et al.*, 2005; SONG *et al.*, 2008; HOWITT *et al.*, 2015) e na região extracelular (HOPKINS *et al.*, 2013; LIANG *et al.*, 2014).

Segundo Jotta (2012), a distribuição intracelular da proteína PTEN entre o núcleo e citoplasma da célula é determinada pela presença de domínio de localização nuclear na região N-terminal e de domínios de exclusão nuclear nas regiões C2 e C-terminal. A localização de PTEN no

núcleo é dependente da conformação da proteína (GIL *et al.*, 2006) e é onde ela regula, independentemente da sua atividade fosfatase, o ciclo celular, promovendo a estabilidade genômica e o reparo do DNA (SHEN *et al.*, 2007). Vale destacar que o recrutamento de PTEN para o núcleo reduz sua habilidade em antagonizar PI3K (LINDSAY *et al.*, 2006) e a sua ausência nesta região celular tem sido associada com cânceres mais agressivos (SONG *et al.*, 2012).

A análise transcriptômica (expressão de RNA-seq) extraída do NCBI (2020a) realizada em de 27 tecidos diferentes, a fim de determinar a especificidade do gene codificador da proteína PTEN revelou que o gene é altamente expresso no organismo humano e em diferentes tecidos, sendo majoritariamente no tecido adiposo (média RPKM 42.812 ± 10.554) ao contrário do pâncreas com menor expressão (média RPKM $3.688 \pm 0,299$). O fígado, como outros tecidos analisados, possui expressão mediana do gene *PTEN* (média RPKM $16.479 \pm 2,99$). Os dados extraídos no NCBI foram gerados a partir de análise transcriptômica quantitativa (RNA-Seq) realizada por Fagerberg *et al.* (2014) para classificar a expressão específica de genes em um conjunto representativo dos principais órgãos e tecidos humanos, combinando com análise em anticorpos.

Com base nos resultados obtidos, os autores criaram uma nova versão do *The Human Protein Atlas*, no qual é possível obter mais informações sobre a expressão do gene *PTEN* (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000171862-PTEN>), como por exemplo a baixa especificidade tecidual, localização extracelular como secretado e subcelular no nucleoplasma e citosol, prognóstico tumoral como marcador em tumor renal, localização intracelular predita, processos biológicos e doenças envolvidos (apoptose, metabolismo de lipídeos e neurogênese, autismo, cânceres, mutações e supressor de tumor), ligante de lipídio, e função proteica como supressor de tumor e molecular como proteína fosfatase e hidrolase. Segundo Fagerberg *et al.* (2014), o mapa de expressão humana integrativa pode ser usado como ponto de partida para explorar os constituintes moleculares do organismo.

O carcinoma hepatocelular é um importante tipo de câncer primário do fígado, sendo também um dos raros tumores humanos relacionados a fatores virais. Dados extraídos do KEGG (2020a) revelam que as hepatites B e C, assim como o alcoolismo e o tabagismo causam diversas alterações genéticas no fígado saudável. Entretanto, em condição de inflamação crônica e cirrose, a superexpressão de marcadores, como TGF α e IGF-II, resulta na ativação da via de sinalização PI3K/Akt.

Segundo Li; Ross (2007) PTEN é um grande influenciador no funcionamento da via PI3K/Akt. Por ser um supressor de tumor, a PTEN tem como função regular a atividade e o nível

de expressão das proteínas envolvidas nessa via, resultando na sobrevivência celular. Desta maneira, a PTEN atua como um regulador da via PI3K/Akt, desfosforilando a PI3P, diminuindo seus níveis celulares e resultando na regulação negativa de AKT. Para entender melhor como isso funciona de maneira integral no organismo humano, a via foi extraída do banco de dados KEGG (2020b).

A estimulação da GPCR (receptor acoplado à proteína G) ativa a PI3K (fosfoinositídeo-3-quinase), levando à produção de PIP3 (fosfatidilinositol-3,4,5 trifosfato) na membrana plasmática. O PIP3 direciona a Akt à membrana celular, onde é fosforilada e ativada pela PDK1, uma quinase fosfoinositol-dependente. O gene *PTEN* regula negativamente a via PI3K/Akt. A fosfatase codificada pelo gene *PTEN* promove a desfosforilação da PIP3, com ação na atividade de PI3K convertendo PIP3 a PIP2, impedindo assim a ativação da Akt, estimulando a apoptose e bloqueando a proliferação e o crescimento celular (COSTA, 2012). MAPK, RAS, RAF, MEK e ERK são ativados sequencialmente pela quinase regulando vários processos celulares vitais para a célula maligna, revelando a importante participação da PTEN na regulação da evolução do carcinoma hepatocelular em geral (CARMO, 2014).

A expressão diminuída da proteína PTEN gera níveis aumentados de Akt e inibição da apoptose e dos mecanismos de controle celular. Por outro lado, sua ativação resulta em fosforilação de efetores proteicos, dentre os quais está o alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) com função estabelecida na progressão da carcinogênese humana. Assim, a perda de função do PTEN perpetua a ativação da Akt, criando um mecanismo de auto-ativação cíclica, resultando numa escapada da morte celular programada e da parada do ciclo celular em G1, propiciando o crescimento tumoral.

A partir de levantamento realizado no banco de dados COSMIC observou-se a expressão diferencial dos 20 principais genes em amostras de colangiocarcinoma com ou sem mutação, estando o PTEN na décima posição, com frequência de 9%. Segundo dados de mutagênese do UniProtKB (P60484) existem 24 sítios possíveis de mutação na PTEN, enquanto pelo PDB (1D5R) são apenas 13 sítios. Explorando as informações no COSMIC e filtrando para dados especificamente em colangiocarcinoma hepatocelular, na PTEN é possível notar que existem três tipos de mutação do tipo *missense* observadas no gene, com destaque para substituição G > T.

A parte do gene que sofre mutação *missense* tem a funcionalidade da sua proteína gravemente prejudicada (ALI; SCHRIML; DEAN, 1999), promovendo a mutação de substituição e resultando em um códon alternativo, alterando o aminoácido apenas nesta posição. Isso é, Arg130 pode ser alterada para Gln130, Pro130, Leu130, Gly130 e Ser130, e Arg173 pode ser substituída para Cys173 e His173. Essas alterações foram levantadas no UniProtKB (P60484) e COSMIC-3D.

Interessantemente, todas as substituições possíveis estão no domínio catalítico da PTEN entre os resíduos 67-173. Segundo o COSMIC-3D, em genes supressores de tumor, mudanças em resíduos de aminoácidos resultam em uma perda de carga positiva, uma vez que o aminoácido arginina pertence à classe dos aminoácidos polares carregados positivamente. Isso pode impactar na alteração da função e/ou enovelamento da estrutura proteica, ainda mais se tratando de uma região catalítica da proteína PTEN. Entretanto, a função de regulação da via Akt/PKB pela desfosforilação da PIP3 não é alterada mesmo com as possíveis mutações *missense*, porque o domínio que permite essa regulação é o C2. Um outro detalhe importante como resultado da mutação *missense* presente na PTEN é que a substituição do aminoácido Arg pela Gly ou Pro pode também interferir na flexibilidade ou rigidez do enovelamento protéico.

Deve-se considerar ainda que o aparecimento de miRNA pode ser observado significativamente em diversos tumores, se apresentando como um conjunto de pequenas moléculas não codificadoras de RNA com aproximadamente 21-23 nucleotídeos de comprimento, capazes de regular a expressão gênica através da degradação ou repressão da tradução de moléculas-alvo de RNA mensageiro (AMARAL *et al.*, 2010).

A desregulação dos miRNAs têm sido amplamente observada em diferentes estágios do câncer resultando no aumento da expressão oncogênica, ao contrário da superexpressão de miRNAs específicos que pode levar à repressão de genes supressores de tumor. Em ambas as situações os efeitos malignos subsequentes são induzidos na proliferação celular, diferenciação e apoptose que levam ao crescimento e desenvolvimento do tumor (KEGG, 2020c).

No contexto do colangiocarcinoma, poucos estudos investigaram o perfil de circulação de miRNA em pacientes oncológicos, mas duas meta-análises têm sugerido seu potencial no diagnóstico (LIANG *et al.*, 2016; ZHOU; LIU; YANG, 2017). Apesar de terem sido levantados miRNA diferencialmente circulantes, comparando indivíduos saudáveis e diagnosticados com colangiocarcinoma, sendo encontrados na bile (miRNA-9, -145 e -150-5p), na urina (miRNA-21 e -192) e no plasma (miRNA-21, -192, -106a, -150-5p, -150, -222, -483-5p e -194), o miRNA-21 é um dos mais bem caracterizados como biomarcador no colangiocarcinoma (MACIAS *et al.*, 2019).

No caso do PTEN, seus níveis são regulados em células cancerígenas por vários RNAs endógenos competidores, os quais influenciam a disponibilidade de miRNAs que possuem como alvo a expressão de PTEN (TAY *et al.*, 2011). Neste caso, o miRNA-21 não só desempenha papel importante criando um ambiente pró-tumorigênico ao direcionar vários genes supressores de tumor (PAN; WANG; WANG, 2010), mas também diminuindo a proliferação e migração celular, e invasão e crescimento tumoral (MENG *et al.*, 2007) em colangiocarcinoma intra-hepático, além de

se revelar um marcador de diagnóstico e prognóstico e um potencial alvo terapêutico para esse tipo de câncer hepatocelular (WANG *et al.*, 2015; CORREA-GALLEGO *et al.*, 2016).

Considerações Finais

A partir dos dados levantados utilizando ferramentas de bioinformática e revisão da literatura foi possível descrever a estrutura e função do gene e da proteína PTEN no organismo humano e sua relevância nos estudos relacionados ao câncer.

Localizado no braço longo do cromossomo 10, o gene *PTEN* possui 1.212 nucleotídeos e tem função na supressão tumoral e motilidade celular. Já a proteína PTEN, pertencente à família tirosina fosfatase, apresenta 403 resíduos de aminoácidos e pode ser localizada no núcleo, no citoplasma e também na região extracelular. Ademais, apesar de não haver um consenso sobre a estrutura dos seus domínios, os estudos revelam que existam os domínios C2, PEST, PDZ, de ligação a PIP2 e o fosfatase.

O gene *PTEN* é altamente expresso no organismo humano em diversos tecidos, entre eles o fígado, onde o carcinoma hepatocelular é o câncer primário e a sinalização pela PI3K/AKT é uma das principais vias, sendo influenciada diretamente por PTEN. Algumas mutações do tipo *missense* no *PTEN* também foram associadas aos carcinomas, podendo resultar numa grave perda de funcionalidade na região catalítica da proteína. Além disso, o miRNA21 foi revelado como um potencial biomarcador no colangiocarcinoma, estando relacionado com o *PTEN*.

Entender as inúmeras possibilidades de regulação da atividade do PTEN ainda é um tema pertinente para estudo, uma vez que por meio desse mecanismo podemos entender como modular a sua atividade em prol terapêutico, de diagnóstico e prognóstico eficientes do câncer.

Referências

ALI, I. U.; SCHRIM, L. M.; DEAN, M. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 91, n. 22, 1922-1932, 1999. DOI: 10.1093/jnci/91.22.1922

AMARAL, B. A. MicroRNAs – Biogênese, funções e seu papel potencial na carcinogênese oral. **Odontologia Clínico-Científica**, v. 9 n.2 p. 105-109, 2010.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018. DOI: 10.3322/caac.21492

CANCER GENETICS WEB. **PTEN**. Disponível em: <http://www.cancerindex.org/geneweb/PTEN.htm>. Acesso em: 10 jul. 2020.

CARMO, A. F. **Expressão imunoistoquímica de EGFR e PTEN em displasias epiteliais orais**. 2014. 103 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/17130>. Acesso em: 26 nov. 2020.

CHEN, G. et al. Clonal evolution in long-term follow-up patients with hepatocellular carcinoma. **International Journal of Cancer**, v. 143, n.11, p. 2862–2870, 2018. DOI: 10.1002/ijc.31844

CHEN, G. et al. Genomic and transcriptomic landscape of tumor clonal evolution in cholangiocarcinoma. **Frontiers in Genetics**, v. 11, p. 1-11, 2020. DOI: 10.3389/fgene.2020.00195

CONNELL, L. C. et al. Combined intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. **Chinese Clinical Oncology**, v. 5, n. 5, p. 1-9, 2016. DOI: 10.21037/cco.2016.10.02

COSTA, J. R. **Análise da expressão da proteína PTEN em carcinoma papilar de tireoide**. 2012. 55 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Molecular) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-AQ3PQK/1/mestrado_final_2017.pdf. Acesso em: 27 nov. 2020.

CUSTÓDIO, A. C. **Avaliação molecular do gene supressor de tumor PTEN em tumores do sistema nervoso**. 2006. 61 f. Dissertação (Mestrado em Genética) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17135/tde-11062013-150806/publico/MestradoAlineCadurinCustodio.pdf>. Acesso em: 27 nov. 2020.

DIRICAN, E.; AKKIPRIK, M. Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit 1 and phosphatase and tensin homolog as therapeutic targets in breast cancer. **Tumor Biology**, v. 39, n. 3, p. 1-16, 2017. DOI: 10.1177/1010428317695529

DRUGBANK. **Tartaric acid**. Disponível em <https://go.drugbank.com/drugs/DB09459>. Acesso em: 27 nov. 2020

FAGERBERG, L. et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 13, n. 2, p. 397-406, 2014. DOI: 10.1074/mcp.M113.035600

GALLEGO, C. C. et al. Circulating plasma levels of microRNA-21 and microRNA-221 are potential diagnostic markers for primary intrahepatic cholangiocarcinoma. **Plos One Journal**, v. 11, n. 9, p. 1-16, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0163699

GIL, A. et al. Nuclear localization of PTEN by a ran-dependent mechanism enhances apoptosis: involvement of an N-terminal nuclear localization domain and multiple nuclear exclusion motifs. **Molecular Biology of the Cell**, v. 17, n. 9, p. 4002–4013, 2006. DOI: 10.1091/mbc.e06-05-0380

HOPKINS, B. D. et al. A secreted PTEN phosphatase that enters cells to alter signaling and survival. **Science**, v. 341, n. 6144, p. 399-402, 2013. DOI: 10.1126/science.1234907

HOWITT, J. et al. Ndfip1 represses cell proliferation by controlling Pten localization and signaling specificity. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 7, n. 2, p. 119–131, 2015. DOI: 10.1093/jmcb/mjv020

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O que é câncer?. Disponível em:** <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 10 jul. 2020. 03/04/2019

JOTTA, P. Y. **Mutações de PTEN nas leucemias linfóides agudas T**. 2012. 72 f. Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular, na área de Genética Animal e Evolução) Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/316892> . Acesso em: 01 dez. 2020

KEGG. KYOTO ENCYCLOPEDIA OF GENES AND GENOMES. **Hepatocellular carcinoma**. 2020a. Disponível em: https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?hsa05225+N00052. Acesso em: 27 nov. 2020

KEGG. KYOTO ENCYCLOPEDIA OF GENES AND GENOMES. **MicroRNAs in câncer**. 2020c. Disponível em: https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map05206. Acesso em 27 nov 2020

KEGG. KYOTO ENCYCLOPEDIA OF GENES AND GENOMES. **PI3K-Akt signaling pathway**. 2020b. Disponível em: https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?hsa04151+5728. Acesso em 27 nov. 2020

LAZARIDIS, K. N.; GORES, G. J. Cholangiocarcinoma. **Gastroenterology**, v. 128, n. 6, p. 1655-1667, 2005. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.040

LEE, C. et al. Viral hepatitis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma shares common disease processes with hepatocellular carcinoma. **British Journal of Cancer**, v. 100, n. 11, p. 1765-1770, 2009. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605063

LEE, J. O. et al. Crystal structure of the PTEN tumor suppressor. **Cell Press**, v. 99, n. 3, p. 323-334, 1999. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81663-3

LENZ, A. R. **Anotação genômica**. In: SILVA E AVILA, S; NOTARI, D. L.; DALL'ALBA, G. *Bioinformática: contexto computacional e aplicações*. Caxias do Sul: Educs, 2020. p. 259-284.

LI, D. M.; SUN, H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. **Journal of Cancer Research**, v. 57, n. 11, p. 2124-2129, 1997.

LI, J. et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. **Science**, v. 275, n. 5308, p. 1943-1947, 1997. DOI: 10.1126/science.275.5308.1943

LI, L.; ROSS, A. H. Why is PTEN an important tumor suppressor? **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 102, n. 6, p. 1368-1374, 2007. DOI: 10.1002/jcb.21593

LIANG, H. et al. PTEN α , a PTEN isoform translated through alternative initiation, regulates mitochondrial function and energy metabolism. **Cell Metabolism**, v. 19, n. 5, p. 836-848, 2014. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.03.023

LIANG, Z. et al. Diagnostic value of microRNAs as biomarkers for cholangiocarcinoma. **Digestive and Liver Disease**, v. 48, n. 10, p. 1227-1232, 2016. DOI: 10.1016/j.dld.2016.07.006

LINDSAY, Y. et al. Localization of agonist-sensitive PtdIns(3,4,5)P3 reveals a nuclear pool that is insensitive to PTEN expression. **Journal of Cell Science**, v. 119, n. 24, p. 5160- 5168, 2006. DOI: 10.1242/jcs.000133

LUCCHESI, A. M. et al. **Colangiocarcinoma**. In: SANTOS, M et al. *Diretrizes Oncológicas 2*, p. 219-225, 2018.

MACIAS, R. I. R. et al. Diagnostic and prognostic biomarkers in cholangiocarcinoma. **Liver International**, v. 39, n. S1, p. 108-122, 2019. DOI: 10.1111/liv.14090

MEHENNI, H. et al. LKB1 interacts with and phosphorylates PTEN: a functional link between two proteins involved in cancer predisposing syndromes. **Human Molecular Genetics**, v. 14, n. 15, p. 2209–2219, 2005. DOI: 10.1093/hmg/ddi225

MENG, F. et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. **Gastroenterology**, v. 133, n. 2, p. 647-658, 2007. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.022

MURAKAMI, Y. et al. Comprehensive analysis of transcriptome and metabolome analysis in intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. **Scientific Reports**, v. 5, p. 1-12, 2015. DOI:10.1038/srep16294

NCBI. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Gene PTEN**. 2020a. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5728>. Acesso em: 29 nov. 2020.

PAN, X.; WANG, Z. X.; WANG, R. MicroRNA-21: A novel therapeutic target in human cancer. **Cancer Biology & Therapy**, v. 10, n. 12, p. 1224-1232, 2010. DOI: 10.4161/cbt.10.12.14252

SCORSATO, V. **Regulação de proteínas fosfatases envolvidas em câncer: estudos estruturais da TIPRL e interação com a Proteína Fosfatase 2A**. 2015. 163 f. Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular na área de Genética Animal e Evolução) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2015. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/317261>. Acesso em: 16 nov. 2020.

SEKIYA, S.; SUZUKI, A. Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 11, p. 3914- 3918, 2012. DOI: 10.1172/JCI63065.

SHAIB, Y. H. et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. **Gastroenterology**, v. 128, n. 3, p. 620–626, 2005. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.12.048

SHARRAD, R. M.; MAITLAND, N. J. Alternative splicing of the human PTEN/MMAC1/TEP1 gene. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression**, v. 1494, n. 3, p. 282-285, 2000. DOI: 10.1016/S0167-4781(00)00210-4

SHEN, W. H. et al. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity. **Cell**, v. 128, n. 1, p. 157-170, 2007. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.042

SONG, M. S. et al. The deubiquitinylation and localization of PTEN are regulated by a HAUSP–PML network. **Nature**, v. 455, p. 813–817, 2008. DOI: 10.1038/nature07290

SONG, M. S.; SALMENA, L.; PANDOLFI, P. P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. **Nature Reviews-Molecular Cell Biology**, v. 13, p. 283-296, 2012. DOI: 10.1038/nrm3330

SOUZA, W. F. D. et al. Sinalização celular em câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 30- 33, 2014. DOI: 10.21800/S0009-67252014000100013

STECK, P. A. et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. **Nature Genetics**, v. 15, n. 4, p. 356-362, 1997. DOI: 10.1038/ng0497-356

TAY, Y. et al. Coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs. **Cell**, v. 147, n. 2, p. 344-357, 2011. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.029

TONKS, N. K. Protein tyrosine phosphatases: from housekeeping enzymes to master-regulators of signal transduction. **The FEBS Journal**, v. 280, n. 2, p. 346-378, 2013. DOI: 10.1111/febs.12077

WAITE, K. A.; ENG, C. Protean PTEN: Form and Function. **American Journal of Human Genetics**, v. 70, n. 4, p. 829-844, 2002. DOI: 10.1086/340026

WANG, L. J. et al. MiR-21 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and growth in vitro and in vivo by targeting PTPN14 and PTEN. **Oncotarget**, v. 6, n. 8, p. 5932- 5946, 2015. DOI: 10.18632/oncotarget.3465

WARDELL, C. P. et al. Genomic characterization of biliary tract cancers identifies driver genes and predisposing mutations. **Journal of Hepatology**, v. 68, n.5, p. 959-969, 2018. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.009

WELZEL, T. M. et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: A nationwide case-control study. **International Journal of Cancer**, v. 120, n. 3, p. 638-641, 2007. DOI: 10.1002/ijc.22283

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Brazil, Cancer Country Profile 2020**. 2020d. Disponível em: https://www.who.int/cancer/country-profiles/BRA_2020.pdf?ua=1. Acesso em: 12 jul. 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. 2020a. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1. Acesso em: 8 jul. 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Cancer Observatory (GCO)**. 2020b. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 8 jul. 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global, WHO Cancer Regional Profile 2020**. 2020c. Disponível em: https://www.who.int/cancer/country-profiles/Global_Cancer_Profile_2020.pdf. Acesso em: 12 jul. 2020.

XUE, R. et al. Genomic and transcriptomic profiling of combined hepatocellular and intrahepatic cholangiocarcinoma reveals distinct molecular subtypes. **Cancer Cell**, v. 35, n. 6, p. 932-947, 2019. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.04.007

ZHOU, J. et al. Identification of microRNAs as biomarkers for cholangiocarcinoma detection: a diagnostic meta-analysis. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v. 41, n. 2, p. 156-162, 2017. DOI: 10.1016/j.clinre.2016.10.007

CAPÍTULO 27

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO NO GENE CCR5 COM A SUSCEPTIBILIDADE A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA
ASSOCIATION OF POLYMORPHISM IN THE CCR5 GENE WITH SUSCEPTIBILITY TO ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

Wesley Moraes de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1703534649703086>

Aylla Valeria da Silva Medeiros

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/5466591255126128>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Anne Wirginne de Lima Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/0355598894423144>

Darja Nóbrega Silva Vilar

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/2930019167330574>

Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4630155667695496>

Jayana Gabrielle Sobral Ferreira

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1584506132058215>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB.

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

Resumo

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida é ocasionada pela infecção através do vírus HIV, estabelecida pela imunossupressão profunda relacionada a infecções oportunistas, tumores malignos e lesões do sistema nervoso central. Estudos estabeleceram que para a infecção é necessária a interação das glicoproteínas do HIV com os correceptores CCR5 ou CXCR4. Buscando evidenciar a relação existente entre o polimorfismo do gene CCR5 e a susceptibilidade à infecção pelo HIV, elaborou-se uma revisão bibliográfica, baseada em pesquisas em bancos de dados como o Scielo, Pubmed e Lilacs com os seguintes termos: “CCR5”, “CCR5Δ32”, “HIV”, “AIDS”, “Inibidores de CCR5”, utilizando o conhecimento disponível entre os anos de 2010 e 2020. O CCR5 é um dos correceptores convenientes a entrada do HIV nas células-alvo CD4⁺. Uma remoção de 32 pares de bases de ocorrência natural na estrutura de leitura aberta do CCR5 (CCR5Δ32) introduz um códon de parada prematura gerando uma forma encurtada da proteína que não aparece na superfície da célula. A frequência alélica da deleção CCR5Δ32 varia em populações de diferentes grupos étnicos. O genótipo homozigoto (CCR5Δ32/Δ32) leva à ausência permanente de expressão de CCR5 na superfície celular mediando a resistência a cepas de HIV que utilizam CCR5. Portanto mutações que promovem alterações de determinadas proteínas da superfície celular podem desencadear a resistência ao vírus. Conclui-se que é possível o desenvolvimento de terapias anti-HIV com base na interação entre o vírus e o gene CCR5.

Palavras-Chave: Correceptor, HIV, Polimorfismo genético

Abstract

The Acquired Immunodeficiency Syndrome is caused by infection through the HIV virus, established by profound immunosuppression related to opportunistic infections, malignant tumors and lesions of the central nervous system. Studies have established that the interaction of HIV glycoproteins with CCR5 or CXCR4 correceptors is necessary for infection. Seeking to highlight the relationship between the CCR5 gene polymorphism and the susceptibility to HIV infection, a literature review was prepared, based on research in databases such as Scielo, Pubmed and Lilacs with the following terms: "CCR5", "CCR5Δ32", "HIV", "AIDS", "CCR5 inhibitors", using the knowledge available between the years 2010 and 2020. CCR5 is one of the convenient correceptors for the entry of HIV into CD4⁺ target cells. A naturally occurring 32 base pair deletion in the CCR5 open reading frame (CCR5Δ32) introduces a premature stop codon generating a shortened form of the protein that does not appear on the cell surface. The allelic frequency of the CCR5Δ32 deletion varies in populations from different ethnic groups. The homozygous genotype (CCR5Δ32/Δ32) leads to the permanent absence of CCR5 expression on the cell surface mediating resistance to HIV strains that use CCR5. Therefore, mutations that promote changes in certain cell surface proteins can trigger resistance to the virus. It is concluded that the development of anti-HIV therapies based on the interaction between the virus and the CCR5 gene is possible.

Keywords: Correceiver, HIV, Genetic polymorphism

Introdução

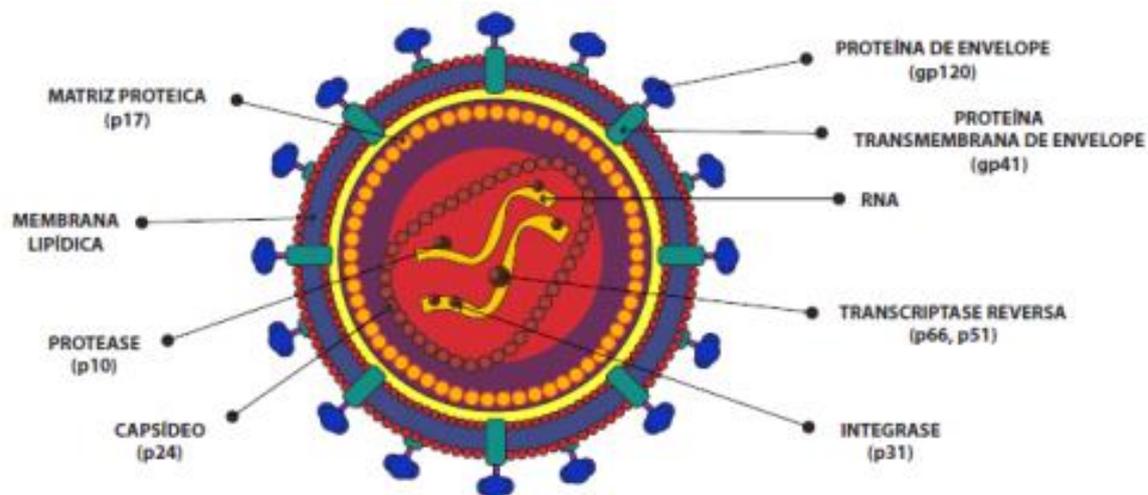
O HIV foi descoberto no início de 1981 infectando e causando, desde então, milhões de mortes em todo o mundo. De acordo com os dados mais recentes da United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 38 milhões de pessoas vivem globalmente com HIV em 2020. Apesar da incidência de novas infecções por HIV entre adultos terem apresentado uma diminuição devido à terapia antirretroviral (TARV), foi visto um crescimento de 21% de casos na América Latina neste mesmo ano.

O vírus faz parte do gênero *Lentivirus* da família Retroviridae. As infecções causadas por lentivírus mostram um curso crônico da doença, com um longo período de latência clínica, persistência na replicação viral e afetam também o sistema nervoso central (FANALES-BELASIO *et al.*, 2010). Atualmente, os vírus estão distribuídos em dois grupos: HIV tipo 1 (HIV-1) e HIV tipo 2 (HIV-2), onde a maior parte da epidemia global é pelo HIV-1, sendo o HIV-2 endêmico da África Ocidental.

De acordo com o Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças, o genoma do vírus é constituído por três genes que codificam as proteínas estruturais e enzimas virais: gag que codifica a p55, pelo qual são formadas quatro proteínas estruturais do capsídeo; pol que codifica as enzimas p66 e p51, as quais são subunidades que compõem a enzima transcriptase reversa (RT), fundamental para a replicação do HIV; e env que codifica as glicoproteínas gp160, gp120 e gp41, contidas no envelope viral. A gp160 é uma proteína precursora, clivada para formar a gp120 e a gp41 (Figura 1).

As glicoproteínas do envelope (env) do HIV são compostas por um trímero sendo integrado por 81 locais glicosilados em cada trímero. Os carboidratos que circundam o env, dificultam o seu reconhecimento pelas células hospedeiras. O genoma do HIV é completamente codificado na glicoproteína env. Ao final do trímero estão as glicoproteínas gp41 e gp120. A glicoproteína gp120 interage com o receptor de células CD4⁺ e correceptor CCR5 no exterior da membrana celular de células T, macrófagos, monócitos e células dendríticas (PRATHIPATI *et al.*, 2019).

Figura 1. Representação estrutural do HIV-1.



Fonte: Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças, 2018.

As proteínas do envelope viral (gp160, gp120 e gp41), as proteínas codificadas pelo gene gag (p55, p24 e p17) e as proteínas codificadas pelo gene pol (p66, p51, p31), fazem parte do conjunto de proteínas com utilidade diagnóstica. O HIV-2, apesar de menos comum, também

apresenta os genes *gag*, *pol* e *env*, assim como genes regulatórios e assessórios com funções semelhantes às encontradas no HIV-1. As regiões *gag* e *pol* do genoma viral apresentam uma maior similaridade entre o HIV-1 e HIV-2, diferentemente da região *env*. As proteínas que compõe o HIV-2 têm funções equivalentes às do HIV-1, apresentando diferenças tanto na composição de aminoácidos como no peso molecular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021), como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1. Principais proteínas do HIV com importância diagnóstica.

GENES DO HIV	PRODUTOS DO HIV	PESO MOLECULAR DAS PROTEÍNAS (P) E GLICOPROTEÍNAS (GP) VIRAIS	
		HIV-1	HIV-2
<i>ENV</i>	Precursor	gp160	gp140
	Glicoproteína externa	gp120	gp105/125
	Glicoproteína transmembranar	gp41	gp36
<i>POL</i>	Transcriptase reversa	p66	p68
	Transcriptase reversa	p51	p53
	Integrase	p31	p31/34
	Protease	p10	p10
<i>GAG</i>	Precursor	p55	p56
	Capsídeo	p24	p26
	Matriz	p17	p16

Fonte: Adaptado de Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças, 2018.

As quimiocinas são proteínas pequenas responsáveis por diversas funções, como resposta imunológica e recrutamento de células imunológicas. Os efeitos dessas quimiocinas são mediados através de receptores acoplados à proteína G (BARMANIA; PEPPER, 2013). O receptor de quimiocina CCR5 é uma proteína de sete segmentos transmembranares que pode interagir com várias quimiocinas C-C pró-inflamatórias comumente liberadas como resposta imunológica inatas ou adaptativas (ALLERS; SCHNEIDER, 2015).

O receptor de quimiocina CCR5 pode ser encontrado em macrófagos, células dendríticas e células T no sistema imunológico; endotélio, epitélio, músculo liso vascular e fibroblastos; e microglia, neurônios e astrócitos no sistema nervoso central. Unidas ao receptor de quimiocinas estão as proteínas inflamatórias de macrófagos 1 α (MIP-1 α) e 1 β (MIP-1 β) determinando a ativação

de células T normais expressas e secretadas (BARMANIA; PEPPER, 2013). Juntamente por essa interação viral com proteínas de superfície das células de defesa do corpo humano é que o vírus ganhou o seu tão temido nome.

Com a interação de um ligante de quimiocina ao CCR5 leva a mudanças que ativam uma cascata de sinalizações dependentes das proteínas G, envolvendo principalmente Gi e Gq, resultando na ativação de múltiplas vias de sinalização, incluindo a Fosfoinositídeo 3-Quinase (PI3K), proteína Quinase C (PKC) e proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAP Quinase), bem como no fluxo de cálcio (BRELOT; CHAKRABARTI, 2018). Tal evento, ocasiona uma reorganização do citoesqueleto e quimiotaxia.

O primeiro passo para que o envelope com o vírus entre na célula hospedeira e haja a infecção, é a fusão da membrana viral. A glicoproteína do envelope do HIV-1 liga a partícula viral infecciosa a uma célula suscetível, provocando a fusão das membranas virais e celulares para iniciar a infecção. Ele interage com o receptor CD4⁺ primário e correceptor de quimiocina CCR5 ou CXCR4 ocasionando a entrada viral, que irá desencadear grandes rearranjos estruturais (CHEN, 2019).

Dessa forma, busca-se, através desta pesquisa, evidenciar a relação existente entre o polimorfismo do gene CCR5 e a susceptibilidade à infecção pelo HIV, assim como também entender como sua inibição pode ser utilizada na formulação de fármacos que desencadeiem resistência ao vírus.

Metodologia

O presente trabalho trata de um estudo de revisão narrativa e exploratória da literatura, com levantamento bibliográfico de acesso livre disponíveis *on-line* em bancos de dados concentrada nas plataformas SciELO (Scientific Eletronic Library Online), NCBI (National Center for Biotechnology Information), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico.

A busca se deu durante o primeiro semestre de 2021, como resultado da busca delimitou-se a artigos encontrados nos idiomas inglês e português, utilizando como termos de busca: “CCR5”, “CCR5Δ32”, “HIV”, “AIDS”, “Inibidores de CCR5” e seus equivalentes em inglês, pesquisados de forma individual e associados, a partir do operador booleano AND e OR.

Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos, artigos e manuais, cujos títulos dos artigos foram considerados relevantes, e aqueles que estavam de acordo e que contribuíssem na fundamentação da temática foram selecionados e em seguida obtidos em texto integral para uma

análise minuciosa. Foram levados em consideração estudos publicados entre os anos de 2010 e 2020 de modo a terem suas principais informações compiladas neste trabalho.

Resultados e Discussão

Com o objetivo de suprimir a replicação do HIV, a TARV busca inibir enzimas ou etapas do ciclo viral, impedindo a infecção de novas células e fazendo com que seja possível a reconstituição do sistema imunológico, impossibilitando o surgimento de doenças oportunistas e auxiliando na qualidade de vida do indivíduo infectado (LEITE, 2019).

Com a identificação do CCR5 como um correceptor do HIV-1, juntamente com a descoberta das atividades antirretrovirais do ligante β -quimiocinas CCR5, resultou no desenvolvimento de novos inibidores com a finalidade bloquear a ligação do CCR5 com o vírus, constituindo-se de pequenas moléculas e anticorpos (LATINOVIC *et al.*, 2019). A ausência permanente de expressão de CCR5 na superfície celular media a resistência a cepas de HIV que utilizam CCR5.

A ocorrência da deleção de 32 pares de bases ocasionalmente na leitura do CCR5 (CCR5 Δ 32) introduz um códon de parada prematura, gerando uma forma encurtada da proteína, acarretando sua inexistência na superfície celular. A frequência alélica da deleção CCR5 Δ 32 pode variar em populações de diferentes grupos étnicos (ALLERS; SCHNEIDER, 2015). Portanto mutações que promovem alterações de determinadas proteínas da superfície celular podem desencadear a resistência ao vírus.

Na década de 1980s os primeiros medicamentos antirretrovirais (ARV) surgiam, agindo de forma a inibir a proliferação do HIV no organismo e evitando o enfraquecimento do sistema imunológico. O desenvolvimento e a evolução de novos antirretrovirais para tratar o HIV mudaram o quadro clínico do que era infecção quase sempre fatal em uma condição crônica controlável. Apesar de ainda não haver cura, atualmente, existem 21 medicamentos, em 37 apresentações farmacêuticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Dentre as classes existentes de medicamentos utilizados no TARV, destaca-se o Maraviroque, de uma classe de medicamentos que impedem a entrada do vírus HIV nas células de defesa do organismo, impedindo a sua reprodução. No caso específico deste medicamento, atua como antagonista reversível da interação entre o CCR5 humano e a gp120 do HIV-1. O bloqueio desta interação previne a entrada do vírus nas células. Juntamente com outros medicamentos antirretrovirais, é indicado para pacientes adultos, previamente experimentados a tratamento, sendo infectados somente pelo vírus HIV-1 CCR5-trópico detectado (CELSENTRI®).

O mecanismo de ação do Maraviroque foi descoberto pelo uso de ensaios baseados em células, é um antagonista do correceptor CCR5 não competitivo, específico, lentamente reversível, o qual se liga ao receptor de quimiocina humano CCR5 localizado na membrana da célula hospedeira, evitando a interação e ligação de HIV-1 gp120 e CCR5, e os eventos de fusão de membrana subsequentes necessários para a entrada do HIV-1 para CCR5-trópico na célula hospedeira. Os níveis de superfície celular CCR5 e a sinalização intracelular associada não foram afetados pela ação do Maraviroque, sendo um antagonista CCR5 funcional. A entrada na célula hospedeira das cepas de HIV-1 com CXCR4-trópico e CXCR4/CCR5 tropismo duplo não é inibida pelo medicamento (PERRY, 2010).

Apesar de não possuir efeito no CXCR4-trópico ou o tropismo duplo CXCR4/CCR5, o Maraviroque atua na inibição do CCR5 fazendo com que não seja possível a entrada do HIV nas células hospedeiras e sua proliferação. Dessa forma, o medicamento tem sido imposto ao tratamento do HIV-1 de maneira bastante eficaz, com o intuito de assegurar contra cepas que utilizam o CCR5.

Considerações Finais

É possível o desenvolvimento de terapias anti-HIV com base na interação entre o vírus e o gene CCR5. Fármacos como Maraviroc, atuam como antagonista, lentamente reversíveis e não competitivos, do receptor de quimiocina CCR5 que normalmente se ligam às proteínas inflamatórias de macrófagos.

Os bloqueadores CCR5 possuem um enorme potencial terapêutico profilático, como também no auxílio ao tratamento da infecção por HIV-1 e ocasionando uma provável redução do estabelecimento, tamanho e/ou persistência de reservatórios de HIV-1 latente. Ocasionalmente pelos efeitos benéficos dos inibidores de CCR5, a adição em regimes clínicos pode ocasionar diversas novas possibilidades para o tratamento da infecção pelo HIV-1 e doenças associadas.

Não só fármacos bloqueadores de CCR5, como novas pesquisas mostram a utilização de células-tronco com uma deleção do CCR5 Δ 32, onde o vírus permanece suprimido sem terapia antirretroviral, fazendo com que impossibilite a proliferação desencadeada da replicação viral, assim como também a edição do genoma do CCR5 por CRISPR/Cas9 protegendo assim as células T CD4⁺ da infecção por HIV-1.

Referências

ALLERS, Kristina; SCHNEIDER, Thomas. CCR5 Δ 32 mutation and HIV infection: basis for curative HIV therapy. **Current opinion in virology**, v. 14, p. 24-29, 2015.

- BARMANIA, Fatima; PEPPER, Michael S. CC chemokine receptor type five (CCR5): an emerging target for the control of HIV infection. **Applied & translational genomics**, v. 2, p. 3-16, 2013.
- BRELOT, Anne; CHAKRABARTI, Lisa A. CCR5 revisited: how mechanisms of HIV entry govern AIDS pathogenesis. **Journal of molecular biology**, v. 430, n. 17, p. 2557-2589, 2018.
- CHEN, Bing. Molecular mechanism of HIV-1 entry. **Trends in microbiology**, v. 27, n. 10, p. 878-891, 2019.
- FANALES-BELASIO, Emanuele et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali dell'Istituto superiore di sanita**, v. 46, p. 5-14, 2010.
- LATINOVIC, Olga S.; REITZ, Marvin; HEREDIA, Alonso. CCR5 inhibitors and HIV-1 infection. **Journal of AIDS and HIV treatment**, v. 1, n. 1, p. 1, 2019.
- LEITE, Thaysse Cristina Neiva Ferreira et al. **Estudo das quasispécies de HIV-1 no contexto da terapia antirretroviral iniciada durante a infecção aguda e da terapia de resgate com maraviroque**. 2019. Tese de Doutorado.
- CELSENTRI®. [Bula]. Alemanha: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE: Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. **Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças**. 2018.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE: Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Tratamento para o HIV. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>. Acesso em: 04 jun. 2021.
- PERRY, C. M. Maraviroc. A review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection (vol 70, pg 1189, 2010). **DRUGS**, v. 70, n. 15, p. 1961-1961, 2010.
- PRATHIPATI, Pavan Kumar; MANDAL, Subhra; DESTACHE, Christopher J. A review of CCR5 antibodies against HIV: current and future aspects. **Therapeutic delivery**, v. 10, n. 2, p. 107-112, 2019.
- UNAIDS. Seizing the moment: Tackling entrenched inequalities to end epidemics. 2020.

CAPÍTULO 28

BIOÉTICA E REGULAMENTAÇÃO DA EDIÇÃO DE GENES COM CRISPR-CAS9 – UMA REVISÃO DA LITERATURA

BIOETHICS AND REGULATION OF GENE EDITING WITH CRISPR-CAS9 – A LITERATURE REVIEW

João Lucas Contador Furtado

<http://lattes.cnpq.br/2631787486629175>

Discente de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Departamento de Medicina, Jaú-SP

Pedro Júnior Pauli

<http://lattes.cnpq.br/9638754069719372>

Discente de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Departamento de Medicina, Jaú-SP

José de Oliveira Costa Filho

<http://lattes.cnpq.br/5192047852815722>

Coordenador do Curso de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Jaú-SP

Resumo

A técnica do CRISPR-Cas9 é uma tecnologia para a manipulação de genes, na qual CRISPR é a técnica em si, e o Cas9 sendo a ferramenta para edição destes genes. Dentre as possibilidades de seu uso prático, temos como exemplo as CAR-T cells, as quais capacitam o sistema imunológico do paciente a atacar as células cancerígenas. Algumas doenças infecciosas, tais como a infecção pelo vírus HIV, as doenças crônicas não transmissíveis, o diabetes tipo 1, talvez não atinjam níveis elevados de aplicações práticas atualmente, devido à questões éticas, como as levantadas pelo experimento Chinês em 2018. Por mais que o uso correto da técnica possa curar milhões de pessoas e estarem de acordo com o princípio bioético da beneficência, temos por hora um grande impasse ético, que leva o CC9 dos laboratórios para os tribunais, uma vez que a parte técnica encontra-se avançada, enquanto a supervisão e regulação pelos órgãos moderadores ainda é precária, fato que preocupa os profissionais da área. A experiência chinesa que iniciou-se com um projeto incorreto contrariando as recomendações feitas por um grupo de especialistas em edição de genes, concluiu que as técnicas empregadas na edição genética ainda não são totalmente seguras para serem utilizadas em linhagens de células reprodutivas humanas. Embora os benefícios do uso do sistema CC9 sejam inimagináveis, o tema ainda demanda discussão dos limiares éticos da manipulação de genes uso consciente do CRISPR-Cas9

Palavras-Chave: CRISPR, Cas9, Edição genética, Bioética, Regulamentação.

Abstract

The CRISPR-Cas9 technique is a gene manipulation technology, where CRISPR is the technique itself and Cas9 is the gene editing tool. Among the possibilities of its practical use, we have as an example the CAR-T cells, which allow the patient's immune system to attack cancer cells. Some infectious diseases, such as HIV infection, chronic non-communicable diseases, type 1 diabetes, may not reach high levels of practical application today, due to ethical issues, such as those raised by the Chinese experiment in 2018. As much as the correct use of the technique can cure millions of people and be in accordance with the biotic principle of beneficence, we currently have a great bioethical impasse, which takes the CC9 from laboratories to court, since the technical part is advanced, while the supervision and regulation by moderators are still precarious, a fact that worries professionals in the area. The Chinese experiment, which started with an incorrect design, contrary to recommendations made by a group of gene editing experts, concluded that the techniques used in gene editing are not yet entirely safe for use in human reproductive cell lines. Although the benefits

of using the CC9 system are unimaginable, the topic still requires discussion of the ethical limits of conscious use of CRISPR-Cas9 gene manipulation

Keywords: CRISPR, Cas9, Gene editing, Bioethics, Regulation.

Introdução

A tecnologia do CRISPR-Cas9 consiste na junção de duas tecnologias para edição de genes (REDMAN *et al.*, 2016). Primeiro, temos o CRISPR, que é um sistema de repetição de palíndromos curtos, ajustados e regularmente espaçados, associado ao sistema Cas9, ou proteína associada ao CRISPR 9. Em termos simplistas, CRISPR é a técnica e o Cas9 é a ferramenta para manipulação dos genes.

Ao analisar a temática, uma das principais aplicações que pensamos é em seu uso para desordens genéticas, como o câncer (SÁNCHEZ-RIVERA; JACKS, 2015). Temos possibilidades de seu uso no tratamento conhecido como CAR-T cells, de maneira a capacitar o sistema imune do paciente para atacar as células cancerosas.

Doenças infecciosas, tais como a infecção pelo vírus HIV (DAS; BINDA; BERKHOUT, 2019), podem ser beneficiadas também. Autores citam que podemos usar o sistema CC9 de forma a alterar o gene do HIV, inativando-o, e impedindo o curso natural da doença.

Também é possível atingirmos as doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes tipo 1. Até então, o transplante de pâncreas era a única opção de cura para a patologia. Agora, com o uso de CC9, podemos transformar células tronco mesenquimais (GERACE *et al.*, 2017) em células produtoras de insulina

Contudo, em se tratando de edição genética, é esperado que seu uso não atinja apenas níveis eticamente aceitos – que seria o de tratamento e cura de doenças – mas sim, edição de genes em embriões saudáveis (SGANZERLA; PESSINI, 2020), o que já foi experimentado na China, em 2018, para alterar os genes de duas irmãs de forma a torná-las resistentes ao vírus HIV – caso elas tenham esse contato.

Assim, torna-se imperativo analisar o contexto da bioética e de regulamentações governamentais para a edição de genes. Essa revisão foca no contexto de legislação para uso de CC9.

Metodologia

Foram pesquisadas as palavras-chave (Crispr-cas9) AND (Bioethics) AND (Gene Editing) AND (Regulation) na base de dados PubMed, resultando em 19 resultados. Aplicamos o primeiro

filtro “Free Full Text”, deixando 10 resultados. Depois, especificamos o período de “5 years”, com 9 artigos, e finalizamos com trabalhos em humanos “Humans”, ficando assim 7 trabalhos, os quais foram lidos na íntegra, sendo 2 artigos eliminados por terem escopo diferente do abordado neste trabalho, restando, ao fim, 5 artigos trabalhados.

Limiar entre ética e genética

Sabe-se que nos últimos anos, devido ao avanço proporcionado pelas técnicas de engenharia genética, após conhecer-se melhor o genoma humano, é possível que seja concebido “super seres humanos”, providos de aprimoramentos físicos e cognitivos, além de serem imunes a doenças hereditárias (MARINELLI; RIO, 2020). No entanto suas aplicações levantam discussões no meio científico sobre limitações do seu uso e até que ponto suas aplicações seriam utilizadas de modo terapêutico, e até onde é ético. Esse limiar, no entanto, é bem polêmico, pois enquanto alguns estudiosos defendem sobre o uso clínico, de modo a entender melhor as mutações das doenças para que possa ter melhor direcionamento em seu tratamento, outros preocupam-se com a questão de acesso, se ela seria universal, ou mais restrita a indivíduos de alto poder aquisitivo e concentrada nos países desenvolvidos (VASILIOU *et al.*, 2016).

Conciliando interesses

A edição genética consiste em uma poderosa alteração no genoma de um indivíduo, fato que atraiu interesse do mundo todo e da comunidade médica científica, frente aos possíveis benefícios que eles podem trazer. Sua utilização em pesquisas é relativamente recente, sendo aprovado em junho de 2016, nos EUA para os primeiros estudos em humanos, no qual tinha como objetivo fortalecer o combate ao câncer de pacientes portadores de melanoma e outras formas de cânceres letais (MARINELLI; RIO, 2020). Apesar dessa técnica apresentar uma abordagem viável de opção terapêutica, ao ter sido utilizada em ensaios clínicos de forma global, por exemplo, na China, no tratamento de câncer de pulmão agressivo, os pesquisadores demonstram preocupações éticas frente à essa edição gênica, mesmo que os experimentos tenham obtido êxito, uma vez que é difícil prever todos os resultados esperados e os não esperados, uma vez que as aplicações clínicas nesses estágios ainda são prematuras (HOWARD *et al.*, 2017).

Pequenos exemplos palpáveis

A engenharia genética, não está presente apenas na edição de células humanas. Essas técnicas são praticadas em qualquer célula viva. Quanto a sua classificação de uso, ocorrem em quatro contextos, os quais são: Pesquisa básica, aplicação clínica em células somáticas, aplicação clínica em células germinativas, e aprimoramento humano (SANTILLÁN-DOHERTY *et al.*, 2020).

Na China, HE Jian-kui, um pesquisador Chinês juntamente com seu grupo de amigos, “criaram” os primeiros bebês geneticamente modificados do mundo. Durante seu discurso na Segunda Cúpula Internacional sobre Edição do Genoma Humano, explicou os detalhes do feito, o qual foram recrutados casais, os quais os homens eram soropositivos para HIV, e as mulheres soronegativas. Após a técnica genética, desativaram o gene CCR5, que bloqueia a entrada do HIV na célula, tornando assim, os indivíduos imunes à doença, que resultou no nascimento das gêmeas (LI *et al.*, 2019).

Resultados e Discussão

Tanto Marinelli (2020), quanto Vasiliou (2016) levantaram ideias semelhantes sobre os benefícios que a tecnologia de edição de genes pode fornecer, como erradicar doenças genéticas e tratar doenças graves. No entanto, um fator que preocupa os profissionais da área é a supervisão dessa tecnologia pelos órgãos reguladores, pois os fatores éticos que envolvem a edição de genes, além dos possíveis erros que podem ocorrer no procedimento não afetem apenas os embriões modificados, mas põe em risco as futuras gerações (MARINELLI; RIO, 2020; VASILIOU *et al.*, 2016)

Os autores apresentam preocupações quanto a regulamentação e supervisão dessas novas técnicas, e também defendem o engajamento da população nas tomadas das decisões. Além de levantarem questionamentos quanto à aplicação clínica, bem como a avaliação dos riscos e benefícios. Estudiosos dizem ainda que os especialistas em ética precisam abordar essas questões em prol do bem comum, uma vez que se bem-sucedidas as técnicas e curarem milhões de pessoas, estariam de acordo com o princípio da beneficência (MARINELLI; RIO, 2020).

Howard *et al.* (2017) reconhece que há uma infinidade de debates frente as técnicas de edição gênica, bem como diferentes visões e preferências. Diante disso, acreditam que se deve focar a médio e longo prazo na realização de pesquisas de modo a se construir um banco de dados com boas evidências (HOWARD *et al.*, 2017), e proporcionar um engajamento entre as partes interessadas através do diálogo e educação.

Analisou-se a experiência chinesa e identificaram-se os seus principais problemas bioéticos. O problema começou com um projeto experimental incorreto, uma vez que o estudo foi experimentado em humanos desde a fase embrionária, enquadrando-se em uma aplicação clínica para fins reprodutivos, contrariando as recomendações feitas por um grupo de especialistas em edição de genes. Além disso, o experimento não corrigiu o defeito genético, mas excluiu um gene, resultando em uma divergência entre as gêmeas resultantes: uma delas nasceu sem dois alelos e a

outra tinha apenas um (SANTILLÁN-DOHERTY *et al.*, 2020). Diante o fato, conclui-se que as técnicas empregadas na edição genética ainda não são totalmente seguras para serem utilizadas em linhagens de células reprodutivas humanas. Para que se possa obter maiores evidências seguras frente à essas técnicas, devem-se obter através de pesquisas, desde que os padrões técnicos e as normas éticas sejam cumpridas, assim como as normas técnicas e éticas devem ser aplicadas de modo a orientar e padronizar as pesquisas e aplicações (LI *et al.*, 2019).

Considerações Finais

Em se tratando de engenharia genética e CC9, é impreterível que as questões éticas ganhem pontos de atenção. De tal maneira, um dos principais questionamentos é sobre o acesso a essa tecnologia.

No ano de 2016 tivemos bons resultados de pesquisadores norte-americanos ao usarem edição genética para tratamento de formas agressivas do câncer de pele tipo melanoma (MARINELLI; RIO, 2020). Contrapondo, tivemos o dilema ético do experimento chinês que criou uma espécie de super-humanos resistentes a uma possível infecção pelo vírus HIV.

Assim, duas conclusões são imperativas. Em primeiro, temos que os benefícios do uso do sistema CC9 são inimagináveis, possibilitando a cura de doenças genéticas, crônicas e infecciosas. Contudo, o experimento chinês também mostra a importância da discussão dos limites éticos – e a carência de regulamentação – da manipulação de genes, e então, percebe-se a importância de iniciar a discussão entre comunidade científica e governos, objetivando o uso consciente, bioético e legal da tecnologia do CRISPR-Cas9.

Agradecimentos

Agradecemos primeiramente a Deus, por nossas vidas; e ao nosso orientador pelo auxílio e apoio prestado durante toda a execução desse trabalho.

Referências

DAS, Atze T; BINDA, Caroline s; BERKHOUT, Ben. Elimination of infectious HIV DNA by CRISPR–Cas9. **Current Opinion In Virology**, [S.L.], v. 38, p. 81-88, out. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2019.07.001>.

GERACE, Dario; MARTINIELLO-WILKS, Rosetta; NASSIF, Najah Therese; LAL, Sara; STEPTOE, Raymond; SIMPSON, Ann Margaret. CRISPR-targeted genome editing of mesenchymal stem cell-derived therapies for type 1 diabetes: a path to clinical success?. **Stem Cell Research & Therapy**, [S.L.], v. 8, n. 1, 9 mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-017-0511-8>.

HOWARD, Heidi C.; VAN EL, Carla G.; FORZANO, Francesca; RADOJKOVIC, Dragica; RIAL-SEBBAG, Emmanuelle; WERT, Guido de; BORRY, Pascal; CORNEL, Martina C.. One small edit for humans, one giant edit for humankind? Points and questions to consider for a responsible way forward for gene editing in humans. **European Journal Of Human Genetics**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 1-11, 30 nov. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-017-0024-z>.

LI, Jing-Ru; WALKER, Simon; NIE, Jing-Bao; ZHANG, Xin-Qing. Experiments that led to the first gene-edited babies: the ethical failings and the urgent need for better governance. **Journal Of Zhejiang University-Science B**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 32-38, jan. 2019. Zhejiang University Press. <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.b1800624>.

MARINELLI, S.; RIO, A. del. Beginning of life ethics at the dawn of a new era of genome editing: are bioethical precepts and fast-evolving biotechnologies irreconcilable?. **La Clinica Terapeutica**, [S.L.], n. 5, p. 407-411, 10 set. 2020. Società editrice universo. <http://dx.doi.org/10.7417/CT.2020.2249>.

REDMAN, Melody; KING, Andrew; WATSON, Caroline; KING, David. What is CRISPR/Cas9? **Archives Of Disease In Childhood - Education & Practice Edition**, [S.L.], v. 101, n. 4, p. 213-215, 8 abr. 2016. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-310459>.

SÁNCHEZ-RIVERA, Francisco J.; JACKS, Tyler. Applications of the CRISPR–Cas9 system in cancer biology. **Nature Reviews Cancer**, [S.L.], v. 15, n. 7, p. 387-393, 4 jun. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3950>.

SANTILLÁN-DOHERTY, Patricio; GREYER-GONZÁLEZ, Patricia; MEDINA-ARELLANO, María de Jesús; CHAN, Sarah; TAPIA-IBARGÜENGOITIA, Ricardo; BRENA-SESMA, Ingrid; LAFUENTE, Raymundo Canales-De; LINARES-SALGADO, Jorge; MENDOZA-CÁRDENAS, Héctor; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, Luis. Considerations on genetic engineering: regarding the birth of twins subjected to gene edition. **Gaceta de Mexico**, [S.L.], v. 156, n. 1, p. 51-57, 2 mar. 2020. Publicidad Permanyer, SLU. <http://dx.doi.org/10.24875/gmm.m19000321>.

SGANZERLA, Anor; PESSINI, Leo. Edição de humanos por meio da técnica do Crispr-cas9: entusiasmo científico e inquietações éticas. **Saúde em Debate**, [S.L.], v. 44, n. 125, p. 527-540, jun. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0103-1104202012519>.

VASILIOU, Stella K; DIAMANDIS, Eleftherios P; CHURCH, George M; GREELY, Henry T; BAYLIS, Françoise; THOMPSON, Charis; SCHMITT-ULMS, Gerold. CRISPR-Cas9 System: opportunities and concerns. **Clinical Chemistry**, [S.L.], v. 62, n. 10, p. 1304-1311, 1 out. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2016.263186>.

CAPÍTULO 29

CÂNCER DE MAMA: CONSIDERAÇÕES DA APLICABILIDADE DA GENÉTICA NESSA ÁREA

BREAST CANCER: CONSIDERATIONS OF THE APPLICABILITY OF GENETICS IN THIS AREA

Jayana Gabrielle Sobral Ferreira

Universidade Federal de Campina Grande, Curso de Graduação em Enfermagem, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/697259943534875527>

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Curso de Graduação em Enfermagem, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Anne Wirginne de Lima Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Curso de Graduação em Enfermagem, Cuité-PB

<https://orcid.org/0092359624562345782348>

Yorrane Kelly Gomes Alves

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8709364565927845>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4630155667695496>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Wesley Morais de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1703534649703086>*Igor Luiz Vieira de Lima Santos*

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>**Resumo**

Causado pela desordenada multiplicação de células na mama e bastante discutido pela sua ocorrência multifatorial e alta incidência e mortalidade, o câncer de mama é a neoplasia que mais acomete mulheres no Brasil. Em paralelo a isto, a idade, hábitos de vida, fatores ambientais e hereditários compõem as possíveis contribuições, sendo a predisposição genética uma considerável vertente para análise de como a genética pode atuar de maneira positiva para a detecção e previsão desses casos. O presente trabalho traz como objetivo compreender como a genética pode se fazer evidente no estudo de casos e tratamentos quanto a hereditariedade de neoplasias, em especial o câncer de mama. Utilizou-se como metodologia pesquisas bibliográficas e revisionais de cunho exploratório, com informações referentes ao câncer de mama, interferência genética neste processo, assim como estudos acerca dos genes BRCA1 e BRCA2. Como resultado, observa-se que determinados genes, considerados supressores tumorais e denominados BRCA, estão relacionadas com várias funções no ciclo celular e podem conduzir, a partir de sua inativação, mutações em outros genes envolvidos na multiplicação celular. Conclui-se que avanços na área da genética e biologia molecular permitem um entendimento das possibilidades de prevenção e prognóstico do câncer de mama a partir destes estudos.

Palavras-Chave: Câncer de mama, Genética, BRCA.**Abstract**

Caused by the disordered multiplication of cells in the breast and widely discussed due to its multifactorial occurrence and high incidence and mortality, the breast cancer is the neoplasm that most affects women in Brazil. In parallel to this, age, lifestyle, environmental and hereditary factors are included in these factors of possible contribution, and genetic predisposition is a considerable part of the analysis of how genetics can act in a positive way for the detection and prediction of these cases. The present work aims to understand how genetics can become evident in case studies and treatments regarding the heredity of neoplasms, especially breast cancer. Bibliographic and revisional research of an exploratory nature was used as a methodology, with information regarding breast cancer, genetic interference in this process, as well as studies on the BRCA1 and BRCA2 genes. As a result, it is observed that certain genes, considered tumor suppressors and called BRCA, are related to several functions in the cell cycle and can lead, from their inactivation, to mutations in other genes involved in cell multiplication, concluding that advances in the area of genetics and molecular biology allow an understanding of the possibilities of prevention and breast cancer prognosis from these studies.

Keywords: Breast cancer, Genetics, BRCA.**Introdução**

Sendo atualmente a neoplasma com maior incidência em mulheres no mundo, o câncer de mama traz um crescimento de casos exponencial, nacional e internacionalmente, com um crescimento absurdo em diversos países, sendo, no Brasil, o mais prevalente em todas as regiões do país, com maiores taxas referentes ao sul e sudeste. (INCA, 2020)

Representando 24,5% de novos casos de câncer na mulher, também se destaca por ser a causa mais frequente de morte por cânceres nesse público. Mundialmente, estima-se que a taxa de

mortalidade desse câncer seja de 14,23 a cada 100.000, sendo a principal causa mortis a nível do Brasil e em todas as suas regiões, superando o câncer de colo de útero (INCA, 2020).

Apenas para o ano de 2021, foram estimados cerca de 66.280 novos casos, onde, de acordo com a Sociedade Brasileira de Mastologia, cerca de uma a cada 12 mulheres terão um tumor nas mamas até os 90 anos de idade (INCA, 2021). Ainda que essas taxas sejam independentes de condições socioeconômicas, observa-se um considerável declínio nessas taxas de incidência e de mortalidade em alguns países desenvolvidos, podendo-se atribuir essa redução a educação e doutrinação acerca dos fatores de riscos e cuidados pessoais por parte do público feminino, além de algumas diminuições de tratamentos de reposições hormonais.

Em paralelo a isto, sabemos que algumas patologias envolvem fatores hereditários, repassados de pai para filho, e alterações no material genético humano. Um exemplo é o próprio câncer, causado por alterações no material genético, mas não possui transmissão dos descendentes. No entanto, sabe-se que o crescimento agressivo e desordenado das células causa a formação de tumores que podem se espalhar por diversas regiões do corpo.

Nesse sentido, não existe apenas uma explicação para estas alterações. Desta forma, a causa do câncer é multifatorial e pode estar relacionada a fatores individuais, ambientais, ao uso de medicação, ao estilo de vida e exposição ao sol. Outras possíveis razões podem estar ligadas à predisposição genética e a alterações hormonais. E nos últimos anos, a ciência médica tem desenvolvido estudos com base em tecnologias que melhorem e favoreçam um melhor manuseio da biologia molecular para o estudo do DNA humano e o diagnóstico de inúmeras doenças, além de propor um auxílio ao tratamento e, acima de tudo, a detecção precoce. Uma vez que a genética traz, devido ao estudo da hereditariedade, perspectivas de análise do futuro biológico de cada ser.

É importante salientar que, ainda que seja uma ciência que foque nos mecanismos de hereditariedade, nos fatores associados ao corpo e na transmissão de características biológicas, essa área não se reduz apenas ao tratamento de doenças que se caracterizam pela transmissão de geração em geração. Seu papel na saúde humana vem se destacando cada dia mais por atuar fora da área de apenas detecção e previsões, onde pode trazer um estudo completo das modificações que ocorrem em um organismo vivo a partir da influência desses genes humanos e todo o processo contínuo celular pode resultar em danos de moléculas, células e tecidos, que gradativamente perdem sua capacidade de se adaptar ou regenerar. Partindo desse princípio, os ramos dessa área se fazem os mais variados quando se trata em estudar e verificar princípios da hereditariedade que levam um corpo a adoecer, a apresentar genes mutados e acelerar o processo de envelhecimento celular (COELHO *et al.*, 2018).

A partir do pressuposto que a ação dos condicionantes genéticos é definitiva para o processo de desenvolvimento, desde o seu nascimento a sua morte, sabemos que hoje em dia pacientes de vários tipos de câncer têm se beneficiado da tecnologia genética, que traz um amplo entendimento da fisiologia celular, das etapas do desenvolvimento da carcinogênese e a progressão das neoplasias (LEISTNER-SEGAL *et al*, 2001).

O câncer de mama, assim como a maioria dos cânceres, faz parte de um grupo de doenças multifatoriais. Isso significa que casos como estes, para ocorrerem, dependem de diversos fatores que vão além apenas de um motivo ou um “descuido” do paciente, estando intimamente ligado a fatores genéticos próprios, além de vertentes ambientais, sociais e cotidianas. O principal fator que envolve o cuidado genético e carcinogêneses gerais é a possibilidade de identificação de lesões gênicas ou tendência ao câncer aos pacientes que apresentam uma história familiar. Por isso, a partir desses estudos, é possível proporcionar a estas pessoas, e seus atuais e futuros familiares, uma melhor qualidade e expectativa de vida, de forma que as visões futuras caminhem com o presente e os fatores que afetam sua saúde.

Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa e exploratória, trazendo uma análise das circunstâncias epidemiológicas, preventivas e hereditárias do câncer de mama, a fim de aprofundar o conhecimento acerca dessa patologia em conjunto com os conhecimentos genéticos, mostrando uma visão dessa área da genômica e aprofundando-se em possíveis genes que interferem e resultam nesse processo. Além disso, revisa os avanços científicos que a área de genética trouxe para possibilitar o tratamento, prevenção e diagnóstico do câncer de mama, de forma mais ampla.

A partir disso, foi realizada uma pesquisa de literatura a respeito do tema em questão em bancos de dados públicos, com os resultados direcionados aos pertinentes temas de câncer de mama, genética e genômica e aos genes BRCA1 e BRCA2 (Breast Cancer), supressores do tumor associado. Executada entre no primeiro e segundo semestre do ano de 2021, esta pesquisa de literatura concentrou-se nas plataformas de pesquisas bibliográficas científicas e biológicas, sendo elas, NCBI, U.S. Natural Library of Medicine (NIH) e Google Acadêmico.

Para melhoria na busca dos resultados esperados, os seguintes descritores foram utilizados: “Câncer de Mama” e “Genética” e “Influência da genética no câncer de mama”. Foi realizada uma análise inicial dos conteúdos a partir de uma leitura detalhada dos artigos e os critérios de inclusão para a seleção das informações foram aqueles que possuíam estes termos no seu título. Por fim, as

informações pertinentes selecionadas, compiladas e entendidas de modo a ter suas principais informações e objetivos contemplados foram trabalhadas com a base de 7 artigos, publicados entre os anos de 2001 e 2021, nos idiomas inglês e português, com preferência aqueles publicados nos últimos 5 anos.

Resultados e Discussão

Câncer de mama

Causada pela multiplicação de células desordenadas na mama e sendo a neoplasia mais preocupante na população feminina, o câncer de mama caracteriza-se por esse processo em que as células consideradas anormais, que se multiplicam formam um tumor, e são classificadas por vários tipos, dependendo de sua evolução. Quanto ao desenvolvimento, pode tanto ser rápido quanto silencioso, apresentando diferentes comportamentos no corpo assim como suas reações sintomáticas.

Caracterizado também por acometer homens, ainda que raro e totalizando 1% dos casos totais, o câncer de mama não tem somente uma causa, sendo multifatorial e dependente de muitas vertentes. A percepção na maioria dos casos se dá pela percepção de sinais e sintomas característicos, sendo eles; alterações no mamilo, pele da mama com rubor, saída de líquido anormal pelos mamilos, além da principal manifestação da doença, o aparecimento de nódulos fixos e indolores, normalmente perceptíveis pela própria paciente e presentes em 90% dos casos (INCA,2021). Em grande parte dos casos, a detecção precoce a partir desses sinais gera um significativo aumento nas chances de tratamento efetivo e da cura satisfatória.

Como já citado, a doença apresenta causas multifatoriais e seus riscos envolvem fatores internos e externos, podendo depender da predisposição hereditária, a própria constituição hormonal, agentes físicos, químicos e biológicos, além do estilo de vida, que se leva em consideração o excesso de peso, sedentarismo em geral e o consumo de fatores agravantes como álcool, tabaco, dentre outros.

Qual a relação de neoplasias com hereditariedade?

A carcinogênese resulta em diversas etapas que envolvem centenas de genes, uma vez que se relaciona com mutações gênicas devido a danos cromossômicos e mecanismos epigenéticos no corpo. É nesse sentido que se pode compreender que o câncer e sua hereditariedade são afecções genéticas devido a prevalência aos indivíduos de uma mesma família, caracterizado pelo conceito básico da genética de padrão de herança através de um tipo autossômico dominante (DANTAS *et*

al., 2009). Essa transmissão tende a ocorrer independente do sexo e se liga a algumas características que definem um câncer como hereditário.

A presença de um indivíduo com mais de uma neoplasia pode ser citada, ou de vários membros da família com a mesma recorrência dessa neoplasia. Por isso, a abordagem de genes envolvidos em diversos tipos de câncer faz com que a relação do estudo genético se fortaleça quando se fala de o diagnóstico precoce, no qual sabemos que é uma vertente que pode definir o futuro do indivíduo no seu convívio e no tratamento dessa patologia.

O conhecimento da existência dessa predisposição genética no desenvolvimento do câncer de mama aumenta o temor entre pacientes e suas relações familiares, levando a esta percepção de que o risco genético é um processo considerável, que demanda atenção e uma compreensão de situação na qual a pessoa está inserida (COELHO *et al.*, 2018).

Diversos fatores contribuem para essa relação de hereditariedade e risco para o seu desenvolvimento, por isso, quando trazemos essa discussão a nível do câncer de mama, essa predisposição hereditária é considerada um importante fator nesses casos, de forma que a história familiar de câncer de mama é um dos mais significativos fatores de risco para o seu surgimento.

A antecedência familiar ronda, além de desequilíbrios hormonais e fatores que englobam o estilo de vida, diversas circunstâncias familiares acometidas através de gerações contínuas e heranças da inativação de genes supressores de tumores, sendo os genes BRCA1 e BRCA2 que mais contribuem e se destacam na pesquisa para essa neoplasia. Estes, são classificados como genes supressores tumorais devido as suas circunstâncias no metabolismo celular, como reparo de danos ao DNA, controle do próprio ciclo celular e regulação da expressão gênica (COELHO *et al.*, 2018).

BRCA 1 e BRCA2

Os BRCA exibem complexa estrutura, com o BRCA nos braços longos dos cromossomos 17 e BRCA2 no cromossomo 13. Sua função é classificada com *caretakers*, ou seja, genes cuidadores que retêm a propagação neoplásica através da codificação de proteínas protetoras do ciclo celular nas suas sequências de nucleotídeos. Essa codificação ocorre em proteínas que regulam crescimentos celulares, a transcrição e reparo de rupturas no DNA, a diferenciação celular, basicamente mantendo toda a conservação do conteúdo genético intacta, sendo transmitida corretamente da célula mãe para as células filhas (CASTRALLI; BAYER, 2019).

Embora apenas 5% a 10% dos casos de câncer de mama sejam herdados, estima-se que 45% a 65% dos portadores da mutação BRCA1 e BRCA2 poderão desenvolver câncer de mama aos 70 anos, além do alto risco para câncer de ovário, que é uma estimativa de 6,8% a 12,7%. Estes genes

têm uma alta densidade de elementos repetidos, que permitem rearranjos genômicos mediados por pequenos eventos de recombinação, sugerindo assim que mutações germinativas do BRCA podem ser facilmente não detectadas (GODET; GIKES, 2017).

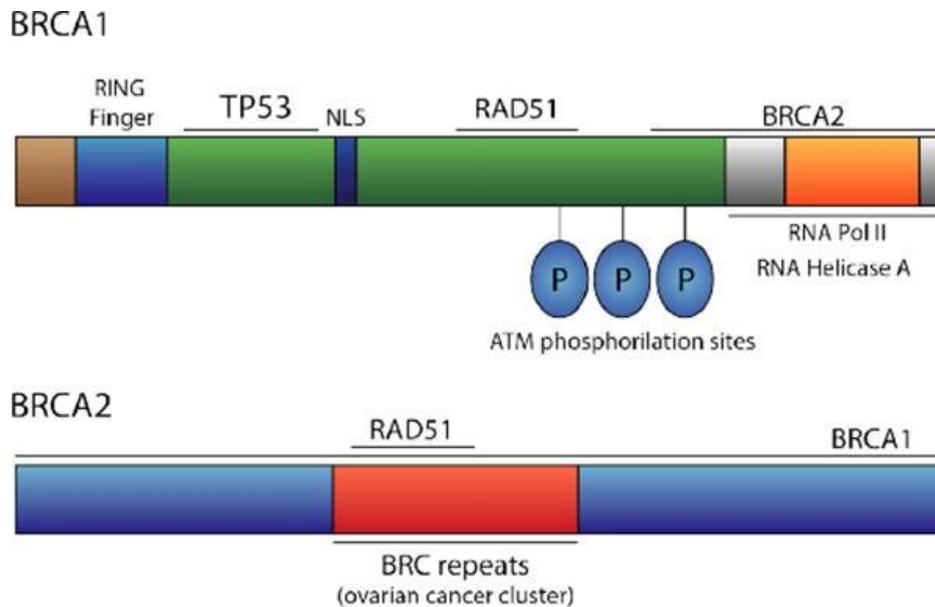


Figura 1: Representação esquemática dos genes BRCA1 e BRCA2.

Fonte: Godet; Gikes, 2017.

Tal desenvolvimento não se faz completamente uniforme entre esses genes, pois pode-se ter uma penetrância aumentada para alterações e uma correlação com o controle da resposta celular em BRCA1, se destaca especialmente durante a puberdade e durante a gestação, uma vez que o estrogênio produz instabilidade genética. Existem também sítios tumorais no BRCA2, por isso, temos o alcance de órgãos como o pâncreas, estômago e etc. (CASTRALLI; BAYER, 2019).

O câncer hereditário nesse sentido, traz particularidades que podem se verificar na biópsia e na mutação em BRCA1, essas análises apresentam o grau histológico, que nesses casos encontra-se avançado, e a presença de células no estado de interfase, ou seja, em um período em que a célula não está se dividindo e com o volume aumentado e precedida da mitose.

Detecção precoce

Esse conhecimento acerca de tais genes e suas mutações proporcionaram teste para a detecção e suscetibilidade genética, onde existe a capacidade de realizar um teste genético preditivo para repercussões de resultados positivos ou negativos acerca da hereditariedade desse acometimento.

A detecção precoce, em caminhar com a prevenção cotidiana, é essencial para a redução dos índices de mortalidade da doença, ao passo que reduz as chances do câncer de mama se manifestar

de forma mais invasiva. Um diagnóstico antecipado pode permitir compreender melhor os sintomas de forma mais clara e visualizar um futuro para aquele paciente, acerca de suas consultas, sintomas, métodos de tratamentos e, especialmente, como citado anteriormente, o aumento significativo das chances de cura e diminuição da agressividade do tratamento, uma vez que um tratamento agressivo tende a debilitar quase que por completo aquela paciente.

As estratégias de prevenção e detecção primária para reduzir esse risco de câncer de mama aos portadores de mutações BRCA incluem a quimioprevenção, mastectomia profilática e vigilância do indivíduo. Sabe-se que pacientes com estas mutações mostram um risco reduzido de 50% para o desenvolvimento do câncer de mama contralateral ao tomar tamoxifeno como um adjuvante (GODET; GIKES, 2017).

Essa detecção pode consistir também na realização de exames que objetivam garantir que a doença seja detectada em sua fase inicial, dentre estas realizações temos a análise e questionamento dos fatores de risco relacionados a tal quadro e ao dia-a-dia da paciente, o conhecimento de realização do autoexame de mama, exames clínicos como a mamografia correlacionada com os fatores idade, estado de saúde e sintomatologias, tudo isso com a finalidade de propor ações de orientação quanto a estes riscos e destacar a prioridade da detecção precoce (SILVA; RIUL, 2011).

Papel do aconselhamento genético nesse cuidado.

Dentre as mais diversas aplicabilidades que a genética oferece para se inserir nesse âmbito do cuidar oncológico, uma das vertentes é o processo de aconselhamento genético, que segundo o American Society of Human Genetics, trata-se do processo de comunicação que lida com problemas humanos associados com a ocorrência ou riscos associados a essa ocorrência, de uma doença que é genética em um grupo familiar e que envolve a participação de uma ou mais pessoas que são treinadas para fornecer ajuda ao indivíduo, junto a sua família (EPSTEIN, 1975). Apesar de um dado antigo já ser questionado nessa época sobre o aconselhamento genético, no Brasil ainda não é uma realidade o uso dessa metodologia para pacientes de modo geral. O aconselhamento genético também é uma ferramenta que pode e deve ser empregada por enfermeiros treinados Brasil afora, mas que normalmente encontra-se relegado a uma pequena parcela médica da população com condições financeiras. Além disso, a ausência de profissionais enfermeiros treinados nessas técnicas aqui no país é notória, apesar de já ser uma área registrada em resoluções pelo COFEN como de extrema necessidade e de passível atuação do enfermeiro. Programas mais efetivos de treinamento de enfermeiros para o aconselhamento genético, visando o tratamento dos pacientes, devem ser mais difundidos e ter maior visibilidade inclusive quando sabe-se que existe a SBGG (Sociedade Brasileira em Enfermagem Genética e Genômica, <https://www.sbegg.org/>).

Este aconselhamento genético em si envolve consultas e intervenções, exames complementares e esclarecimentos a respeito de decisões e atos praticados em pacientes e suas famílias mirando no diagnóstico efetivo, tratamento e, acima de tudo, na prevenção dessas neoplasias de caráter genético. Esse aconselhamento inclusive atende as exigências psicológicas e sociais daquelas famílias (ALMEIDA *et al.*, 2021)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que cerca de 40% das mortes por câncer geral poderiam ser evitadas mediante a prevenção e planos de controle. Desta forma, o aconselhamento genético oncológico permite um estudo na análise e diagnóstico de pacientes neoplásicos. A inclusão desta ferramenta nos serviços de tratamento ao câncer de mama vem permitindo uma compreensão dos pacientes e seus grupos familiares sobre as possíveis causas e ocorrências de suas condições hereditárias, possibilitando assim uma percepção de como essa condição pode acometer suas futuras condições de saúde (ALMEIDA *et al.*, 2021).

Partindo desse princípio, às competências dos profissionais nesse campo de trabalho incluem a compreensão de fatos médicos e o diagnóstico, um provável curso da doença e suas condutas possíveis para aquele grupo, junto a análise de como a hereditariedade contribui para a neoplasia e o risco de recorrência para os parentes e para o paciente em si. Podemos também, a partir desse aconselhamento, entender as alternativas para lidarmos com a recorrência e escolhermos o curso apropriado para um possível tratamento, levando-se em consideração padrões familiares, éticos e religiosos, por exemplo, sempre priorizando a integridade pessoal daquele que é aconselhado.

Nessa perspectiva das mutações em BRCA, de todo o acometimento hereditário do câncer de mama e as diversas explicações para estas alterações, sendo uma neoplasia multifatorial, a área da genética e genômica vem trazendo um amparo ao público feminino e seu âmbito familiar e pessoal quando a tendência ao câncer. Este amparo vem através da análise e identificação dos genes envolvidos, junto com a definição de uma técnica e manejo dos testes moleculares, para o diagnóstico precoce, detecção de portadores, e planejamento da terapêutica.

Tudo isso com a finalidade de contribuir para uma vidência do prognóstico e estratégia do tratamento em cada caso específico, a genética vem correlacionando a investigação dos tecidos afetados e condições que possam propiciar um maior risco ao desenvolvimento desse câncer.

Considerações Finais

O carcinoma mamário é definido como o câncer mais recorrente no público feminino, demonstrando um crescimento considerável a nível internacional, que requer uma irrestrita atenção de profissionais e organizações que prezem pela saúde. Em conjunto a isso, as informações acerca

dos sinais e sintomas para a população permitem um conhecimento aprofundado das mulheres sobre o seu corpo e sobre o estado de saúde.

Junto a essas informações, compreende-se também a relação acerca da etiologia hereditária dessa neoplasia, como um fundamental tópico de discussão que contribui para o levantamento e análise da história patológica familiar. A hereditariedade, não só no câncer, mas em todo o contexto biológico humano, exerce um papel na descoberta de genes responsáveis por síndromes de câncer hereditário, para traçar maneiras e atuações mais apropriadas ao diagnóstico e terapêutica para cada paciente.

O aconselhamento genético é fundamental nesses casos e, de maneira geral, os estudos analisados nesta revisão demonstram um pouco acerca da influência das mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 e sua condução sobre o câncer de mama, para aquelas pacientes que possuem essas mutações. Essa detecção de possíveis mutações depende de técnicas a nível molecular e, por fim, para isso é importante sugerir uma atenção voltada aos profissionais e estudantes que se possam capacitar e inserir o aconselhamento genético no seu âmbito de estudo e pesquisa, trazendo uma proporção de aprimoramento de áreas, métodos de promoção, prevenção e diagnóstico precoce do câncer valorizando não só o profissional enfermeiro, mas também a sociedade como um todo, com a aplicação de conhecimento científico transformador e gerador de melhores prognósticos.

Referências

ALMEIDA, Jamilie Ferrarez *et al.* Aconselhamento oncogenético como tecnologia assistencial em enfermagem oncológica: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e8110212199-e8110212199, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12199/10990>. Acesso em: 11 Jun. 2021.

Câncer de mama. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. Acesso em: 11 Jun. 2021.

CASTRALLI, Heloísa Augusta; BAYER, Valéria Maria Limberger. Câncer de mama com etiologia genética de mutação em BRCA1 e BRCA2: uma síntese da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 3, p. 2215-2224, 2019. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/1634/1574>. Acesso em: 10 Jun. 2021

COELHO, Aline Silva *et al.* Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. **RBAC**, v. 50, n. 1, p. 17-21, 2018. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>. Acesso em: 11 Jun. 2021.

DANTAS, E. L. R. *et al.* Genética do câncer hereditário. **Rev Bras Cancerol**, v. 55, n. 3, p. 263-9, 2009. Disponível em: <https://bityli.com/ZM4Ly>. Acesso em: 11 Jun. 2021

GODET, Inês; GILKES, Daniele M. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. **Integrative cancer science and therapeutics**, v. 4, n. 1, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505673/>. Acesso em: 11 Jun. 2021.

LEISTNER-SEGAL, Sandra *et al.* Genética e câncer de mama. **Revista HCPA**. Vol. 21, n. 2 (ago. 2001), p. 191-197, 2001. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/163838>. Acesso em: 10 Jun. 2021.

SILVA, Pamella Araújo da; RIUL, Sueli da Silva. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 64, n. 6, p. 1016-1021, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/TMQQbvwZ75LPkQy6KyRLLHx/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 11 Jun. 2021.

CAPÍTULO 30

COMO A COMPETIÇÃO GENOTÍPICA IMPACTA A EVOLUÇÃO DA RESISTÊNCIA A INSETICIDAS EM ESPÉCIES DE LEPIDÓPTEROS?

HOW THE GENOTIPIC COMPETITION IMPACTS THE RESISTANCE EVOLUTION TO INSECTICIDES IN LEPIDOPTERAN SPECIES?

José Bruno Malaquias

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Instituto de Biociências - Campus de Botucatu

<http://lattes.cnpq.br/1103370910009848>

Jéssica Karina da Silva Pachú

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – Embrapa Algodão

<http://lattes.cnpq.br/2656204781354803>

Cláudia Pio Ferreira

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Instituto de Biociências - Campus de Botucatu

<http://lattes.cnpq.br/2052749698204617>

Resumo

A competição intra e interespecífica é considerada um fenômeno fundamental em ecologia, pois atua como uma das mais poderosas forças seletivas que impulsionam a diversidade ecológica, a distribuição espaço-temporal dos organismos, o fitness e aspectos evolutivos. *Spodoptera frugiperda* e *Helicoverpa armigera* são pragas devastadoras e podem coocorrer e competir em diversos países produtores de múltiplas culturas agrícolas. A resistência de populações dessas espécies a inseticidas tem sido uma séria ameaça para garantia da sustentabilidade dos agroecossistemas. Nenhum estudo, até o momento, evidenciou o efeito da competição intra e interespecífica como agente de pressão seletiva na evolução da resistência de espécies de insetos a inseticidas. Por isso, o presente estudo revelou de forma pioneira, com um modelo computacional parametrizado com resultados experimentais, que a competição envolvendo genótipos dessas espécies pode acelerar a evolução da resistência, especialmente em plantas de milho. Os resultados do presente estudo subsidiam o entendimento do impacto do fator ecológico competição na evolução da resistência, que até então tem sido negligenciado nesses tipos de estudos de dinâmica evolutiva.

Palavras-Chave: interações genotípicas, lagartas, dinâmica evolutiva.

Abstract

Intra- and interspecific competition is considered a fundamental phenomenon in ecology, as it acts how one of the most powerful selective forces that drive ecological diversity, the spatiotemporal distribution of organisms, fitness and evolutionary aspects. *Spodoptera frugiperda* and *Helicoverpa armigera* are devastating pests and can co-occur and compete in multiple multi-crops in the producing countries. The resistance of populations of these species to insecticides has been a serious threat to guarantee the sustainability of agroecosystems. To date, no study has evidenced the effect of intra- and interspecific competition as an agent of selective pressure on the evolution of insect species resistance to insecticides. Therefore, the present study revealed in a pioneering way, with a computational model parameterized with experimental results, that competition involving genotypes of these species can accelerate the evolution of resistance, especially in maize plants. The results of the present study support the understanding of the impact of ecological factor

competition on the evolution of resistance, which until now has been neglected in these types of studies of evolutionary dynamics.

Key words: genotypic interactions, caterpillars, evolutionary dynamics.

Introdução

Spodoptera frugiperda (J.E. Smith) (Lepidoptera: Noctuidae) e *Helicoverpa armigera* (Hübner) (Lepidoptera: Noctuidae) são herbívoros generalistas e importantíssimas pragas devastadoras que apresentam os mesmos nichos fundamentais em agroecossistemas tropicais, atacando, portanto, estruturas vegetativas e reprodutivas de suas plantas hospedeiras, tais como algodão, milho e soja (Barros et al., 2010; Reigada et al., 2016; Reigada et al., 2018). O plantio em dessas culturas em paisagens agrícolas adjacentes, pode servir de ponte verde e facilitar a movimentação e colonização de *S. frugiperda* e *H. armigera* entre os cultivos, promovendo um cenário de elevada pressão de seleção imposta pela aplicação de inseticidas. Dessa maneira, em tais agroecossistemas, a eficácia dos inseticidas e das culturas geneticamente modificadas é ameaçada pela rápida evolução da resistência de ambas pragas mencionadas. Uma das maiores capitais preocupações é que a evolução da resistência de *S. frugiperda* e *H. armigera* geralmente acontece em curto intervalo de tempo (ou seja, poucas gerações), incluindo a resistência as diamidas, inseticidas que foram introduzidos recentemente no mercado (Bolzan et al., 2019; Pereira et al., 2020), o que reforça a necessidade para busca de conhecimento sobre a bioecologia e interações envolvendo planta hospedeira-inseto e inseto-inseto.

Com resultados experimentais em algodão, Malaquias et al. (2021) constataram que *S. frugiperda* e *H. armigera* competem por *patches*, e também verificaram a ocorrência de mudanças no padrão de dominância das espécies mediada pelo fator densidade. Utilizando simulações computacionais, Malaquias et al. (2021) também alertaram que a dominância ecológica poderá divergir pela presença de um alelo que confere a resistência a inseticidas talvez subordinada a processos evolutivos, pois a resistência de *S. frugiperda* aos inseticidas pode ser vista como um fator de risco para a produção de indivíduos suscetíveis de *H. armigera* em grande escala nas áreas de refúgio, ou seja, não transgênicas. Tais evidências suscitam a condução de novos estudos experimentais envolvendo a competição desses insetos em um contexto fenotípico; ou seja, pesquisas envolvendo os genótipos de *S. frugiperda* e *H. armigera* que são resistentes, heterozigotos e suscetíveis a inseticidas.

Apesar do conhecimento sobre o potencial competitivo de espécies competidoras permitir inferências mais precisas sobre as consequências da dinâmica competitiva para a evolução da resistência dos insetos aos inseticidas usados em áreas de refúgio de plantas transgênicas, a

mensuração da existência e dos efeitos da competição intra e interespecífica, em um contexto fenotípico, na dinâmica evolutiva das espécies competidoras é um desafio considerável, fazendo-se, necessário, para tanto, do uso combinado de técnicas de experimentação e modelagem (Townsend et al., 2010).

Um modelo é uma representação simplificada dos aspectos essenciais de um sistema comportamental em uma forma que faz previsões testáveis. A tomada de decisão comportamental de competir ou não competir pode ser estudada usando modelos baseados com autômatos celulares e com regras inspiradas em teoria dos jogos (Malaquias et al., 2021). A teoria dos jogos fornece uma estrutura matemática para examinar a evolução das estratégias comportamentais que podem ser empregadas durante as competições (Yasukawa, 2019). Matematicamente, modelos baseados em autômatos celulares são fundamentados pela especificação de regras de modificação do estado da célula e de seus vizinhos. Dentre os estados possíveis, é possível representar ecologicamente o estado da célula pela ausência e presença do indivíduo ou da espécie (Turchin, 1998).

Dada a contextualização apresentada, o presente estudo buscou de forma pioneira compreender o papel da competição intra e interespecífica envolvendo genótipos de *S. frugiperda* e *H. armigera* na evolução da resistência a inseticidas nas culturas do algodão, milho e soja. Levando em consideração a possibilidade de custo adaptativo do genótipo resistente na ausência da pressão seletiva, e sabendo-se que *S. frugiperda* tem como hospedeiro primário plantas de milho, e que o fitness de *H. armigera* é superior em algodão e soja em relação a milho, a hipótese central desse estudo é que a performance competitiva será dada conforme o genótipo dos insetos e da planta hospedeira, e que mesmo na ausência da pressão seletiva, as interações entre os genótipos serão suficientes para impactar na evolução da resistência nas culturas estudadas.

Metodologia

Descrição do modelo computacional utilizado

Um modelo probabilístico programado em R, bidimensional de autômato celulares, com dimensões de 100 x 100 células, regras de atualização paralela, condições de contorno periódica e vizinha de Moore de raio 1 foi parametrizado com base nos dados obtidos nos experimentos considerando apenas as interações intraespecíficas (caso 1), e interações intraespecíficas + interespecíficas (caso 2).

As regras de ocupação e desocupação dos sítios inspiradas em teoria dos jogos foram as mesmas que foram utilizadas por Malaquias et al., (2021). Cada sítio (célula) do autômato

representou uma planta de algodão, milho ou soja de forma independente. Cada passo de tempo, t , correspondeu a uma geração de *H. armigera* e/ou *S. frugiperda*.

Como nos ensaios foram quantificados apenas as interações envolvendo os indivíduos homocigotos suscetíveis e homocigotos resistentes, o comportamento do heterocigoto foi simulado com três tipos de condições, sendo: comportamento de competição 100% similar ao comportamento do homocigoto resistente (100 RR); comportamento intermediário entre homocigoto suscetível e resistente (50 RR) e comportamento do homocigoto 100% similar ao homocigoto suscetível (00 RR) (Figura 1).

Os indivíduos com comportamento 100% similar aos homocigotos apresentaram as mesmas taxas de sobrevivência aos indivíduos homocigotos resistentes (100 RR) ou suscetíveis (00 RR), de acordo com as interações entre as espécies. Para aqueles com comportamento intermediário, foi calculada a mediana da taxa de sobrevivência dos homocigotos (Figura 1). A fórmula utilizada da mediana foi $\{(n + 1) \div 2\}$ th, onde “n” é o número de amostras no conjunto e “th” significa apenas o (n) ésimos número de amostras.

A probabilidade de encontro entre os genótipos destas duas espécies foi dada conforme a taxa de sobrevivência dos insetos (maiores detalhes ver Malaquias et al., 2021).

A capacidade de colonização de novos sítios considerada no modelo foi baseada no fitness relativo, no qual foi tomado como referência o número de ovos e taxa de eclosão dos imaturos, conforme dados biológicos de *H. armigera* e *S. frugiperda*, coletados em algodão, milho e soja (Gomes et al.; 2017; Barros et al. 2010; Reigada et al., 2016; Reigada et al., 2018).

ALGODÃO

	00 RR			50 RR			100 RR		
	Ha-SS	Ha-RS	Ha-RR	Ha-SS	Ha-RS	Ha-RR	Ha-SS	Ha-RS	Ha-RR
Sf-SS	0,60;0,15	0,60;0,15	0,57;0,60	0,60;0,15	0,58;0,37	0,57;0,60	0,60;0,15	0,20;0,00	0,57;0,60
Sf-RS	0,60;0,15	0,60;0,15	0,57;0,60	0,58;0,37	0,50;0,15	0,30;0,08	0,20;0,00	0,40;0,16	0,40;0,16
Sf-RR	0,20;0,00	0,20;0,00	0,40;0,16	0,20;0,00	0,30;0,08	0,40;0,16	0,20;0,00	0,40;0,16	0,40;0,16

MILHO

	00 RR			50 RR			100 RR		
	Ha-SS	Ha-RS	Ha-RR	Ha-SS	Ha-RS	Ha-RR	Ha-SS	Ha-RS	Ha-RR
Sf-SS	0,48;0,34	0,48;0,34	0,55;0,30	0,48;0,34	0,51;0,32	0,55;0,30	0,48;0,34	0,32;0,00	0,55;0,30
Sf-RS	0,48;0,34	0,48;0,34	0,55;0,30	0,51;0,32	0,36;0,32	0,28;0,15	0,32;0,00	0,25;0,30	0,25;0,30
Sf-RR	0,32;0,00	0,32;0,00	0,25;0,30	0,32;0,00	0,28;0,15	0,25;0,30	0,32;0,00	0,25;0,30	0,25;0,30

SOJA

	00 RR			50 RR			100 RR		
	Ha-SS	Ha-RS	Ha-RR	Ha-SS	Ha-RS	Ha-RR	Ha-SS	Ha-RS	Ha-RR
Sf-SS	0,55;0,85	0,55;0,85	0,45;0,60	0,55;0,85	0,50;0,72	0,45;0,60	0,55;0,85	0,45;0,45	0,45;0,60
Sf-RS	0,55;0,85	0,55;0,85	0,45;0,60	0,50;0,72	0,40;0,62	0,35;0,42	0,45;0,45	0,25;0,40	0,25;0,40
Sf-RR	0,45;0,45	0,45;0,45	0,25;0,40	0,45;0,45	0,35;0,42	0,25;0,40	0,45;0,45	0,25;0,40	0,25;0,40

Figura 1: Matrizes de payoff contendo as probabilidades de sobrevivência dos genótipos de *Helicoverpa armigera* (Ha) e *Spodoptera frugiperda* (Sf) em plantas de algodão, milho e soja. As matrizes representam os payoffs dadas as interações interespecíficas. Dados que antecedem o ponto e vírgula nas células correspondem à sobrevivência de *S. frugiperda*, enquanto que os dados após o ponto e vírgula são de *H. armigera*. **100 RR:** 100% similar ao comportamento do homocigoto resistente; **50 RR:** comportamento intermediário entre homocigoto suscetível e resistente; **00 RR:** comportamento do homocigoto 100% similar ao homocigoto suscetível.

O sucesso reprodutivo foi obtido pela multiplicação do número de insetos de cada espécie na vizinhança de Moore pela sua respectiva capacidade reprodutiva (R_o). A rede de células foi dividida em quadrantes. Para estimativa do *fitness* relativo, calculou-se o sucesso reprodutivo de cada espécie dos insetos que atingiram a fase adulta em cada quadrante. 50% dos indivíduos de cada espécie permaneceram no mesmo quadrante, enquanto que os demais 50% dos indivíduos foram movidos para os quadrantes vizinhos, sendo 25% para cada um dos quadrantes vizinhos – conforme exposto na figura 2.

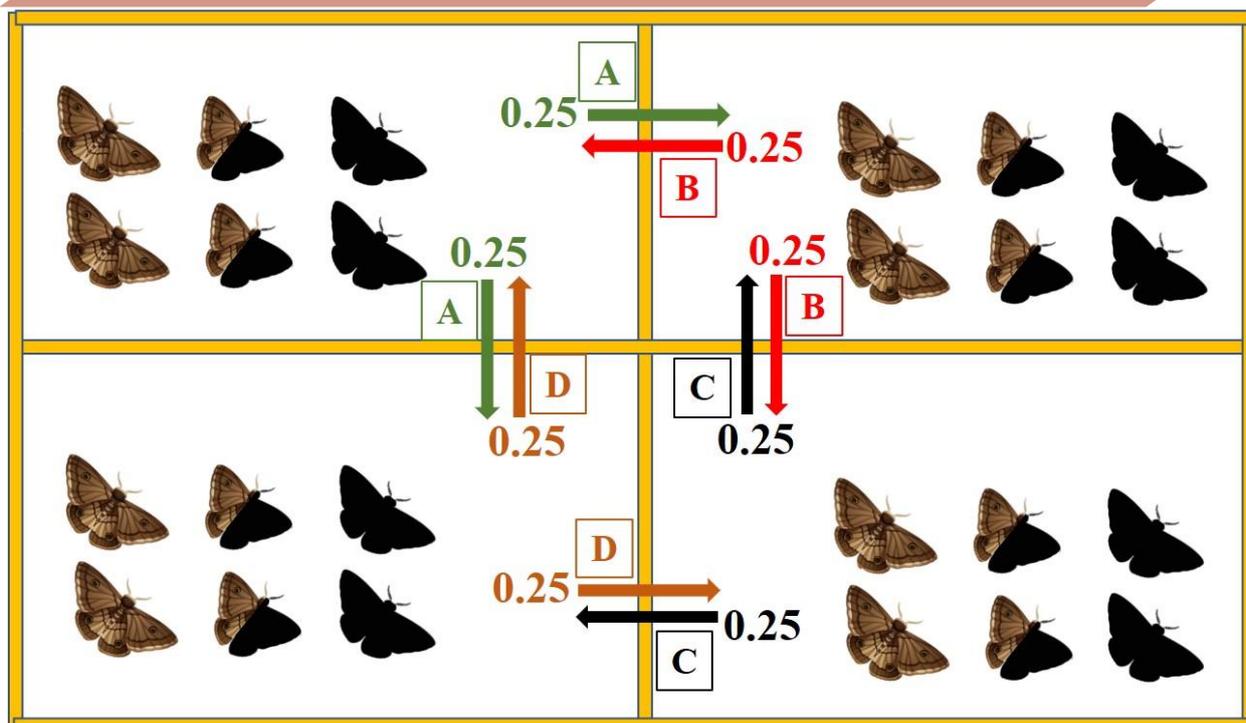


Figura 2: Representação da movimentação dos insetos adultos por geração no autômato celular. A taxa de permanência dos adultos em cada quadrante foi de 0.50 e de 0.25 para cada quadrante do vizinho, sem considerar os vizinhos nas diagonais.

O modelo bialélico é geracional, e com simulações baseadas na frequência relativa dos alelos, sendo que alelo que confere a suscetibilidade é representado pela letra “S”, o outro alelo confere a resistência ao fator de mortalidade, nesse caso, inseticidas (R). Para permitir o encontro entre todos os genótipos, foi utilizada uma frequência inicial do alelo da resistência de 0,1. Assumimos que a população se encontrava em equilíbrio de Hardy-Weinberg no início das simulações, e que a herança da resistência é autossômica, incompletamente recessiva e monogênica (Bolzan et al. 2019; Pereira et al., 2020). Em todos os casos, foi assumido acasalamento aleatório entre todos os adultos de mesma espécie em cada geração. O modelo foi rodado durante 100 passos de tempo.

Resultados e Discussão

Resultados em algodão

Nas simulações examinadas para interações inter + intraespecífica na cultura do algodão foi constatado um comportamento assintótico da curva de progresso da frequência de indivíduos resistentes de *H. armigera*, com previsão de exclusão competitiva independente de qualquer cenário de comportamento do heterozigoto (HB 00RR, HB 50RR ou HB 100RR) (**Figura 3**).

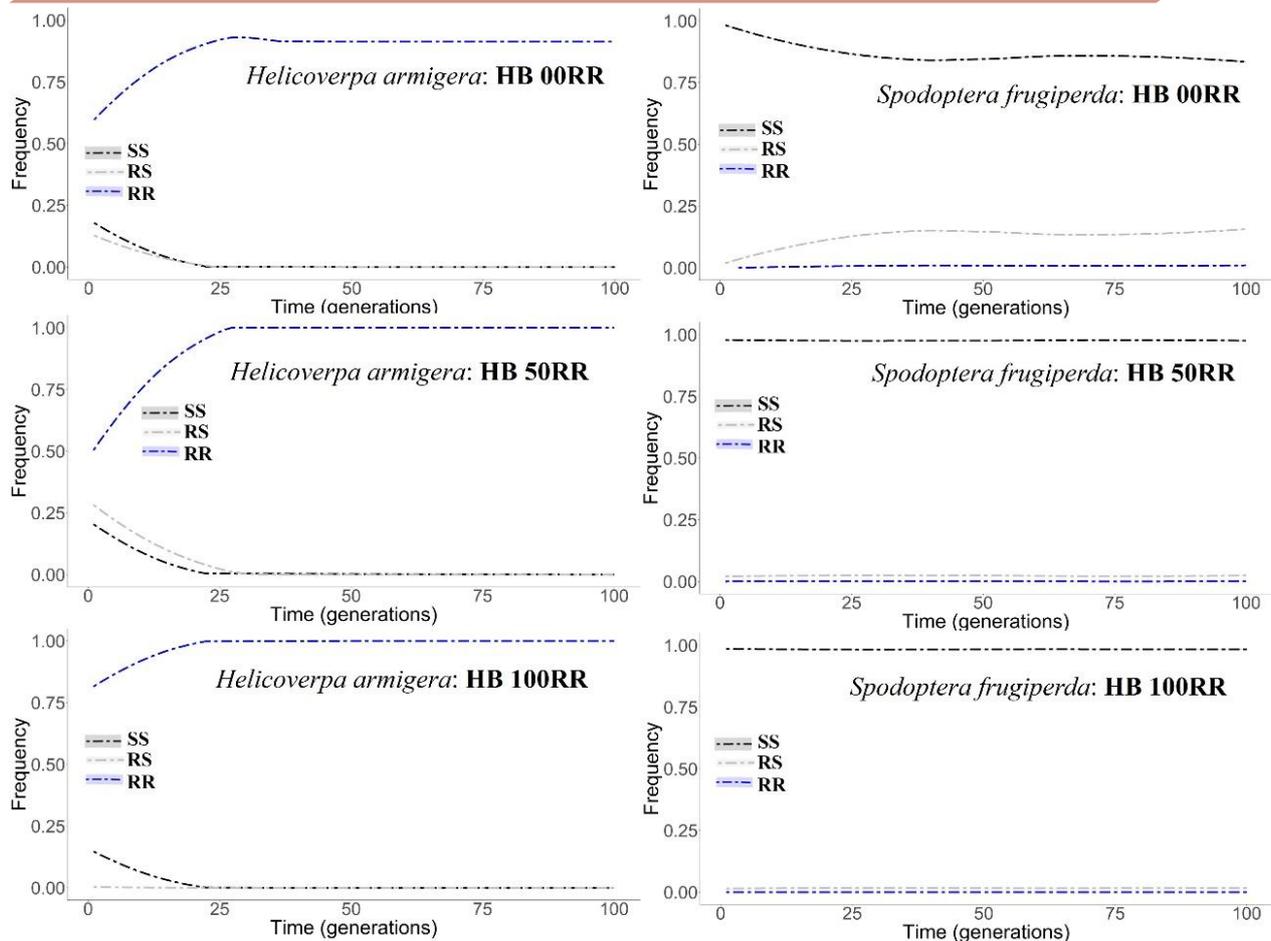


Figura 3: Frequência absoluta de genótipos de *Spodoptera frugiperda* e *Helicoverpa armigera* em competição intra + interespecífica em plantas de algodão nos seguintes cenários: HB 100SS: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos suscetíveis. HB 50SS: comportamento de competição do heterozigoto 50% similar aos suscetíveis e 50% similar aos indivíduos resistentes. HB 100RR: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos resistentes.

Um comportamento de exclusão dos demais genótipos por indivíduos suscetíveis foi notado em *S. frugiperda* nos cenários de comportamento do heterozigoto com semelhança intermediária (HB 50RR) ou total (HB 100RR) em relação aos resistentes. Por outro lado, no cenário HB 00RR não houve evolução da resistência, pois o genótipo suscetível de *S. frugiperda* foi o mais competitivo. Dentre os cenários avaliados, os heterozigotos foram mais competitivos no cenário HB 00RR, e a participação mais competitiva desse genótipo promoveu redução ao longo do tempo na frequência dos indivíduos suscetíveis, apesar da frequência dos indivíduos suscetíveis ter sido considerada alta (frequência > 0.75) em todas as gerações (**Figura 3**).

Nas simulações executadas para apenas as interações intraespecíficas em algodão, o comportamento dos heterozigotos no cenário HB 100RR sinalizou um padrão de resposta similar ao constatado em milho, em outras palavras, o comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos indivíduos resistentes potencializou a rápida evolução da resistência de *H. armigera*. Uma rápida evolução da resistência (frequência próxima ou ≥ 0.50) foi verificada nos demais cenários simulados para *H. armigera*, porém com estabilidade das curvas de frequência dos genótipos após 25 gerações do inseto (**Figura 4**).

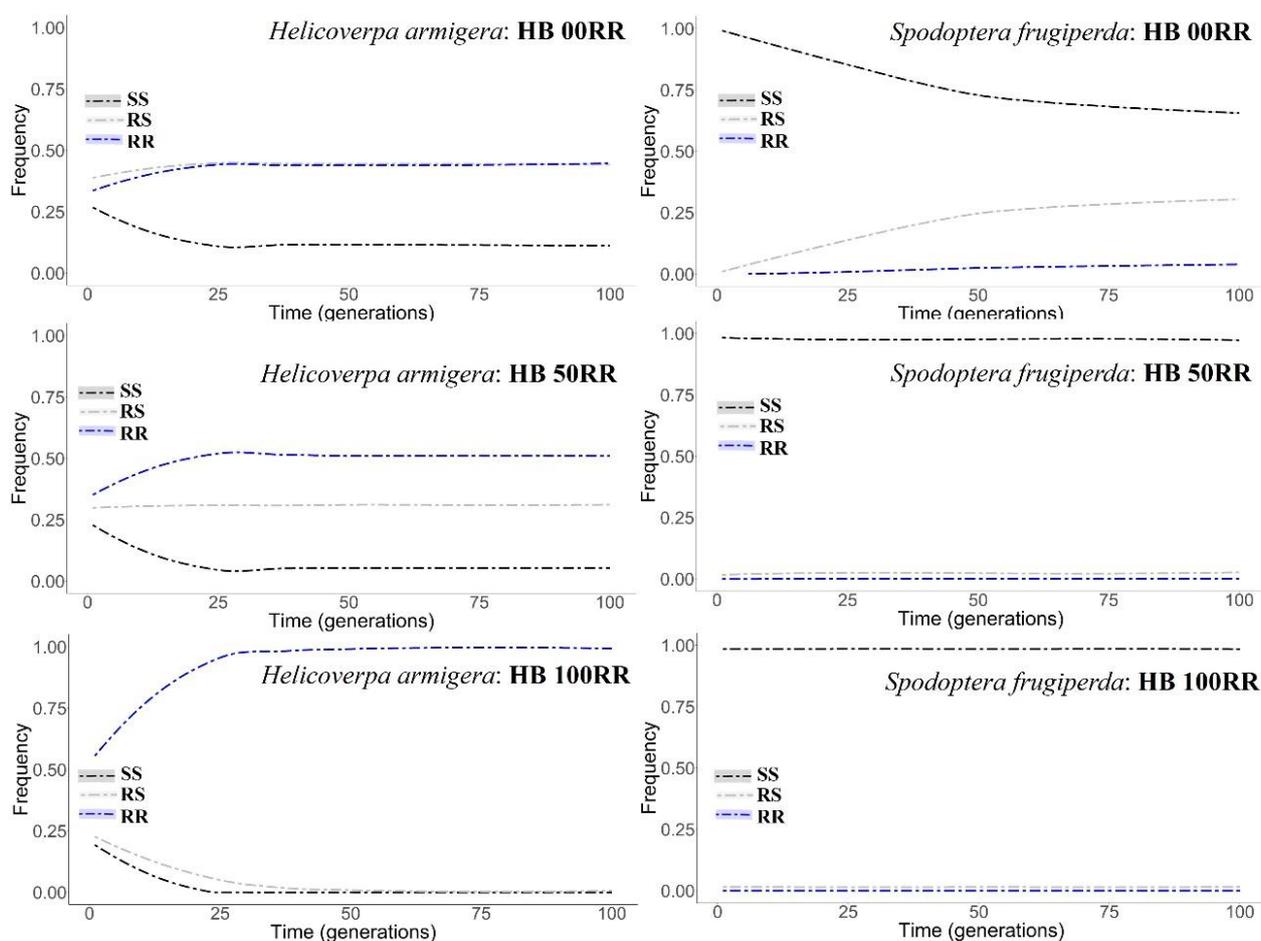


Figura 4: Frequência absoluta de genótipos de *Spodoptera frugiperda* e *Helicoverpa armigera* em competição intraespecífica em plantas de algodão nos seguintes cenários: HB 100SS: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos suscetíveis. HB 50SS: comportamento de competição do heterozigoto 50% similar aos suscetíveis e 50% similar aos indivíduos resistentes. HB 100RR: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos resistentes

Em *S. frugiperda*, houve exclusão competitiva dos genótipos resistentes e heterozigotos pelos indivíduos suscetíveis nos cenários HB 50RR e HB 100RR. Houve uma tendência crescente do genótipo heterozigoto e em menor proporção do resistente quando o comportamento de competição dos indivíduos heterozigotos foram totalmente semelhantes aos suscetíveis, ou seja, HB 00RR. Tal comportamento contribuiu para uma redução expressiva da frequência do genótipo suscetível de *S. frugiperda* ao longo do tempo.

Simulações em Milho

Os resultados registrados com as simulações em milho apontaram que independente dos cenários de comportamento do heterozigoto houve evolução da curva de frequência de indivíduos de *H. armigera* portadores do genótipo resistente (**Figura 5**) com a seguinte ordem crescente de velocidade de evolução HB 00RR < HB 50RR < HB 100RR. Portanto, a semelhança parcial ou total do comportamento de competição dos heterozigotos em relação aos resistentes proporcionou uma drástica redução do genótipo homozigoto suscetível (**Figura 5**).

A única condição que proporcionou uma expressiva evolução da curva de frequência de indivíduos heterozigotos de *H. armigera* foi aquela em os insetos apresentaram comportamento intermediário de competição, nisto, ocorreu um comportamento assintótico crescente para a frequência de indivíduos resistentes, com frequência máxima inferior a 0.25, e decrescente daqueles suscetíveis (**Figura 5**).

As curvas de evolução dos indivíduos resistentes de *H. armigera* com apenas competição intraespecífica foi similar ao comportamento averiguado em condição de competição intra + interespecífica. Portanto, a evolução de tal frequência foi expressivamente alta quando os heterozigotos demonstravam comportamento 100% semelhante ao genótipo resistente (**Figura 6**).

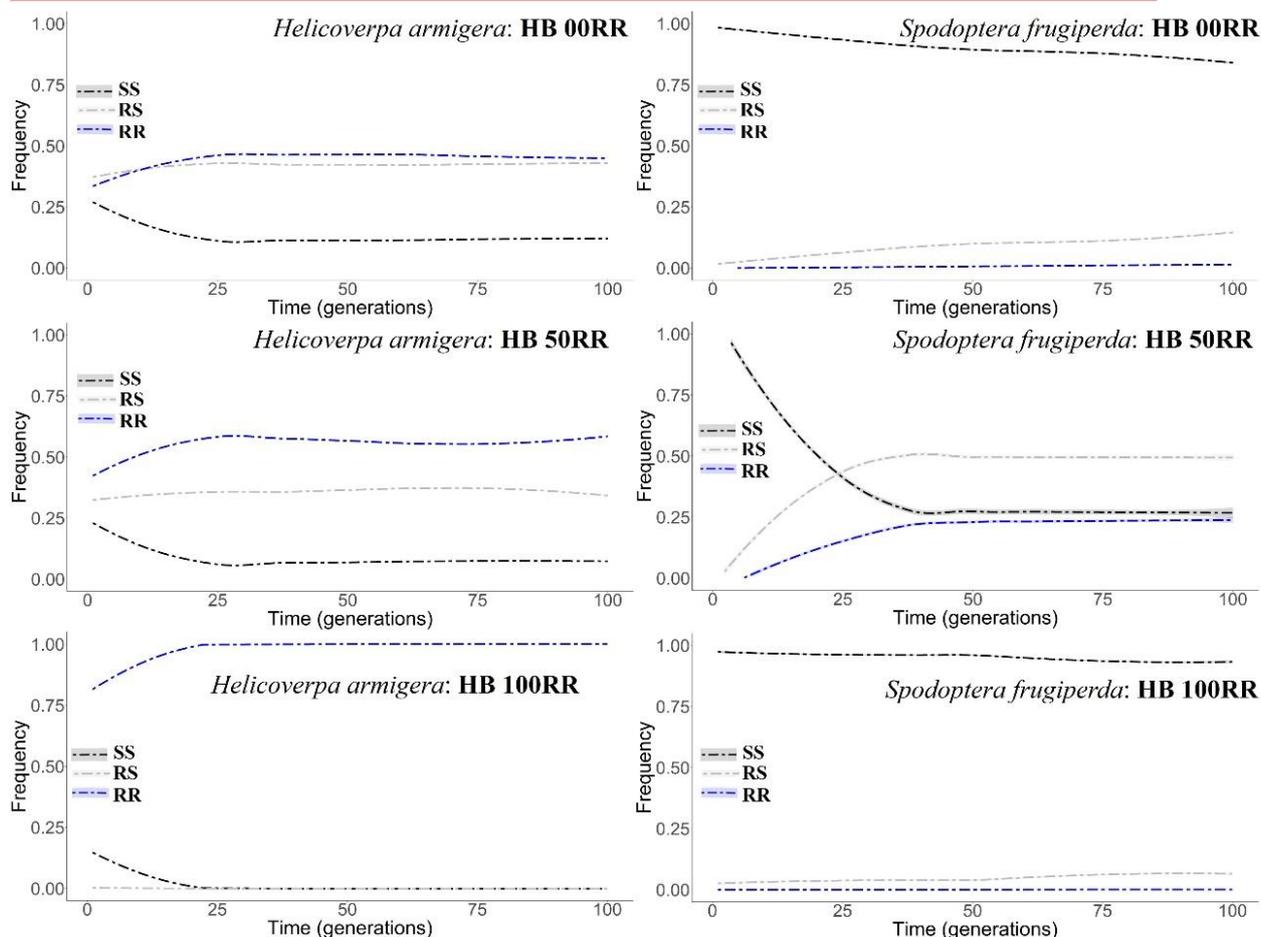


Figura 5: Frequência absoluta de genótipos de *Spodoptera frugiperda* e *Helicoverpa armigera* em competição intra + interespecífica em plantas de milho nos seguintes cenários: HB 100SS: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos suscetíveis. HB 50SS: comportamento de competição do heterozigoto 50% similar aos suscetíveis e 50% similar aos indivíduos resistentes. HB 100RR: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos resistentes.

Em se tratando de *S. frugiperda*, houve um crescimento exponencial da população de insetos portadores do genótipo resistente no cenário HB 00RR. Por outro lado, as curvas de crescimento da população resistente de *S. frugiperda* nos demais cenários apresentou um formato assintótico e atingiram uma frequência superior a 0.50 de forma mais rápida do que no cenário com HB 00RR. Portanto, a semelhança de comportamento de competição de heterozigotos com resistentes acelerou a evolução da resistência de *S. frugiperda* em plantas de milho (**Figura 6**).

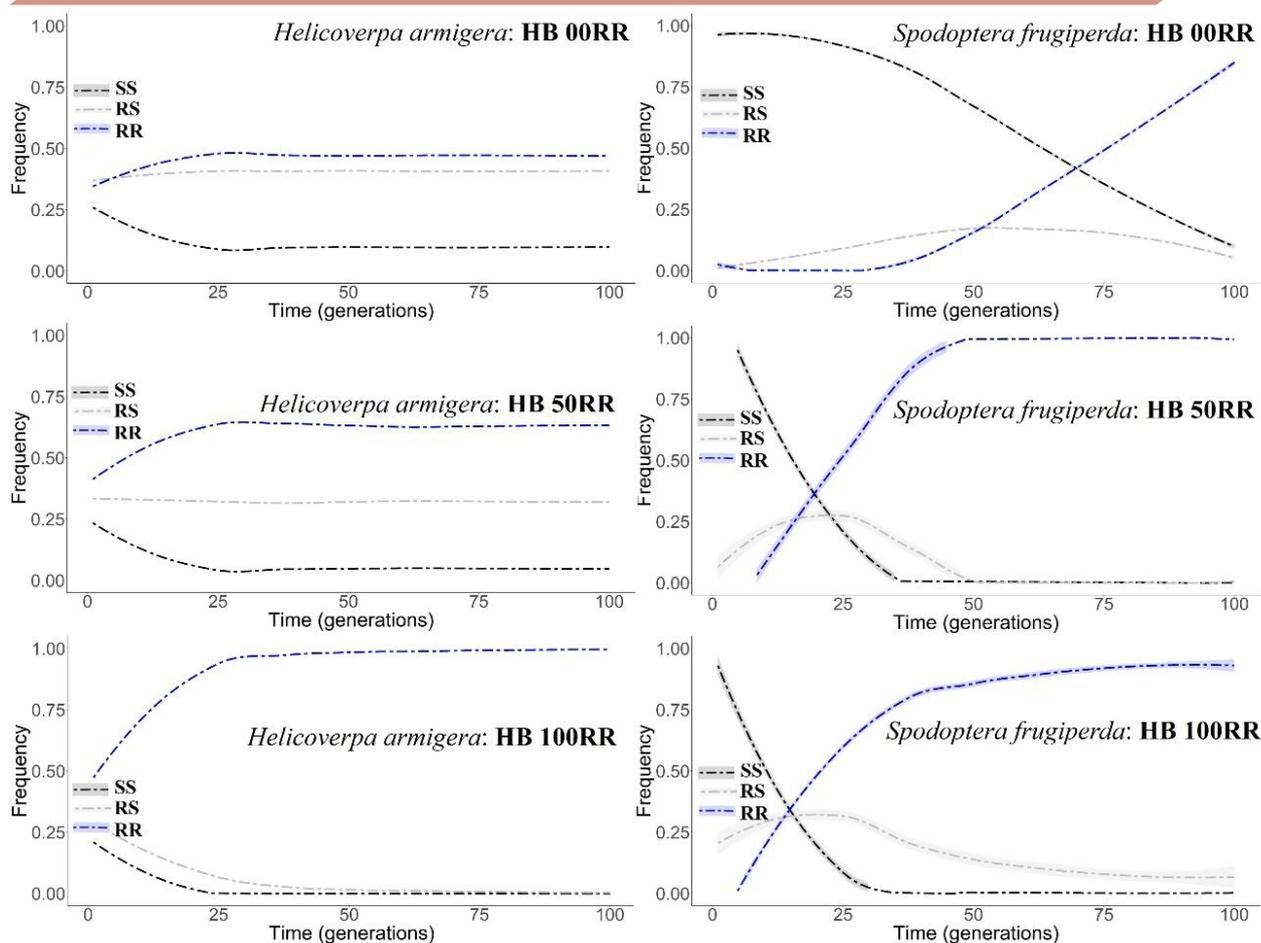


Figura 6: Frequência absoluta de genótipos de *Spodoptera frugiperda* e *Helicoverpa armigera* em competição intraespecífica em plantas de milho nos seguintes cenários: HB 100SS: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos suscetíveis. HB 50SS: comportamento de competição do heterozigoto 50% similar aos suscetíveis e 50% similar aos indivíduos resistentes. HB 100RR: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos resistentes.

Simulações em soja

De acordo com as simulações conduzidas para a cultura da soja foi possível averiguar que o padrão da dinâmica temporal dos genótipos mediante as interações intra e interespecíficas de *H. armigera* e *S. frugiperda* variou conforme a espécie em cada cenário. O genótipo resistente de *H. armigera* atingiu uma considerável frequência absoluta em um rápido intervalo de tempo (**Figura 7**).

Em todos os cenários simulados de comportamento dos heterozigotos (HB 00RR, HB 50RR e HB 100RR), a frequência de indivíduos de *H. armigera* permaneceu constante no intervalo de tempo que sucede 25 gerações do inseto, não superando 0.45 no cenário com HB 50RR, e com uma

frequência por volta de 0.60 em HB 50RR, e no cenário HB 100RR tal frequência foi próxima da máxima frequência relativa, ou seja, próximo de 1.0 (Figura 7).

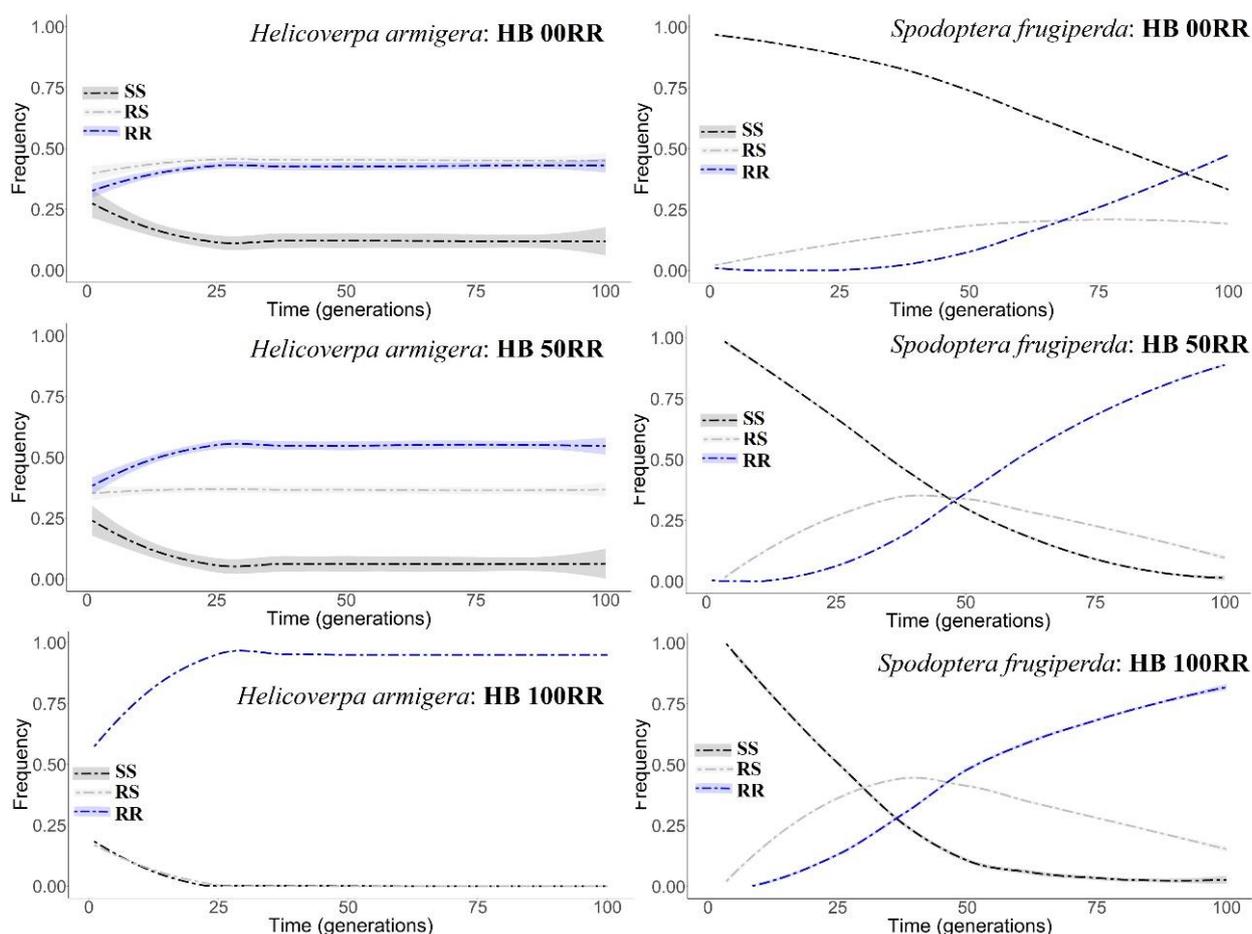


Figura 7: Frequência absoluta de genótipos de *Spodoptera frugiperda* e *Helicoverpa armigera* em competição intra + interespecífica em plantas de soja nos seguintes cenários: HB 100SS: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos suscetíveis. HB 50SS: comportamento de competição do heterozigoto 50% similar aos suscetíveis e 50% similar aos indivíduos resistentes. HB 100RR: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos resistentes.

Em contraste à *H. armigera*, em *S. frugiperda* não houve estabilização das curvas dos indivíduos resistentes ao longo das 100 gerações simuladas. Apesar da curva de frequência ao longo do tempo ter um formato de crescimento exponencial no cenário com heterozigotos com comportamento de competição 100% similar aos indivíduos suscetíveis (HB 00RR), a maior frequência absoluta ao longo das 100 gerações avaliadas foi de 0.4788.

A frequência dos indivíduos resistentes superou os valores de 0.70 e 0.80 nos cenários HB 50RR e HB 100RR, respectivamente. Nesses dois casos as curvas de frequência dos indivíduos resistentes apresentaram um formato de crescimento logístico ou sigmoidal, além disso, houve ocorrência de picos da frequência dos indivíduos heterozigotos e quebra brusca daqueles suscetíveis por volta de 40 gerações de *S. frugiperda* (Figura 7).

Em relação às simulações que envolveram os cenários de competição intraespecífica, foram averiguados resultados diferentes daquelas com apenas as interações intraespecíficas de *H. armigera* e *S. frugiperda*. Nos cenários HB 100RR e HB 50RR, a curva dos indivíduos resistentes de *H. armigera* atingiu estabilização quando a frequência foi superior a 0.50. Enquanto no cenário HB 100RR a frequência dos indivíduos resistentes de *H. armigera* atingiu a máxima frequência (freq= 1.00) (Figura 8).

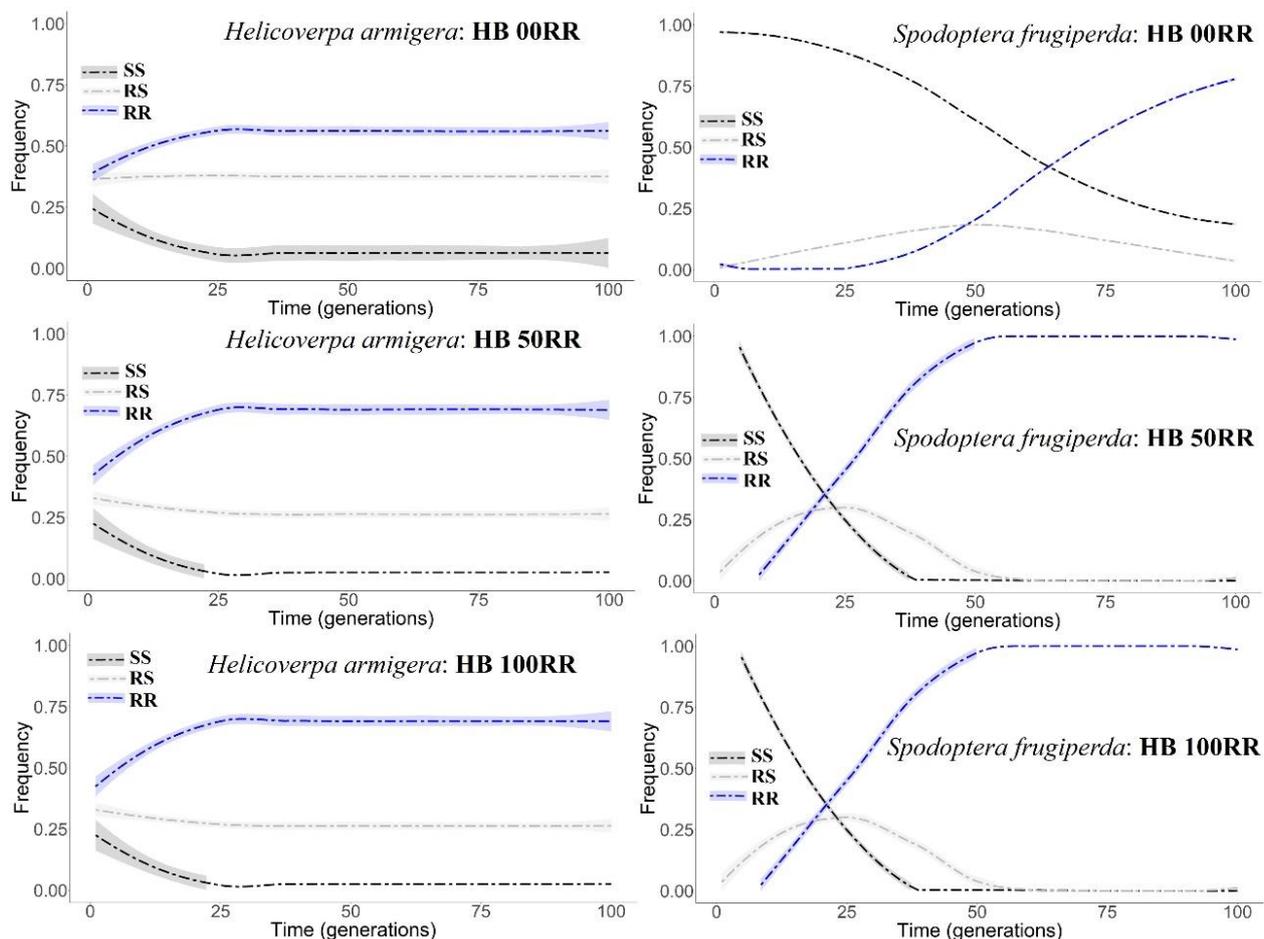


Figura 8: Frequência absoluta de genótipos de *Spodoptera frugiperda* e *Helicoverpa armigera* em competição intraespecífica em plantas de soja nos seguintes cenários: HB 100SS: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos suscetíveis. HB 50SS: comportamento de

competição do heterozigoto 50% similar aos suscetíveis e 50% similar aos indivíduos resistentes. HB 100RR: comportamento de competição do heterozigoto 100% similar aos resistentes.

Uma resposta sigmoide foi verificada em indivíduos resistentes de *S. frugiperda* no cenário HB 00RR. Enquanto que ocorreu uma resposta assintótica para o crescimento da frequência de indivíduos resistentes de *S. frugiperda* nos cenários HB 50RR e HB 100RR. No cenário de comportamento de competição intermediário dos indivíduos heterozigotos (HB 50RR), a frequência de indivíduos resistentes atingiu a frequência de 1.0, dessa forma, promovendo exclusão competitiva dos genótipos suscetíveis e heterozigotos (**Figura 8**).

Considerações Finais

Diante dos resultados das simulações computacionais é possível concluir que hipótese de que as interações envolvendo as espécies competidoras são influenciadas pelas características da planta hospedeira não pode ser refutada, pois existem evidências que a planta hospedeira afeta a agressividade das espécies, em plantas de milho, por exemplo, larvas de *S. frugiperda* resistentes não permitiram a sobrevivência das larvas de *H. armigera* suscetíveis, suscitando em exclusão competitiva e afetando drasticamente a evolução da resistência.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão de bolsa ao primeiro autor (Processo FAPESP: 2018/20435-5).

Referências

- BARROS, E. M.; TORRES, J. B.; BUENO, A. F. Oviposição, desenvolvimento e reprodução de *Spodoptera frugiperda* (J.E. Smith) (Lepidoptera: Noctuidae) em diferentes hospedeiros de importância econômica. **Neotropical Entomology**, v. 39, n. 6, p. 996–1001. <https://doi.org/10.1590/S1519-566X2010000600023>. 2010.
- BARROS, E. M.; TORRES, J. B.; RUBERSON, J. R.; OLIVEIRA, M. D. Development of *Spodoptera frugiperda* on different hosts and damage to reproductive structures in cotton. **Entomologia Experimentalis et Applicata**, v. 137, n. 3, p. 237–245. <https://doi.org/10.1111/j.1570-7458.2010.01058.x>. 2010.
- BOLZAN, A.; PADOVEZ, F. E. O.; NASCIMENTO, A. R. B.; KAISER, I. S.; LIRA, E. C.; AMARAL, F. S. A.; KANNO, R. H.; MALAQUIAS, J. B.; OMOTO, C. Selection and characterization of the inheritance of resistance of *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) to chlorantraniliprole and cross-resistance to other diamide insecticides. **Pest Management Science**, v. 75, n. 10, p. 2682–2689. <https://doi.org/10.1002/ps.5376>. 2019.
- MALAQUIAS, J. B.; SANTANA, D. R. S.; DEGRANDE, P. E.; FERREIRA, C. P.; MELO, E. P.; GODOY, W. A. C.; PACHÚ, J. K. S.; RAMALHO, F. S.; OMOTO, C.; PEREIRA, A. I. A.;

GUAZINA, R. A. Shifts in ecological dominance between two lepidopteran species in refuge areas of bt cotton. **Insects**, v. 12, n. 2, p. 1–15. <https://doi.org/10.3390/insects12020157>. 2021.

REIGADA, C.; GUIMARÃES, K. F.; PARRA, J. R. P. Relative fitness of *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) on seven host plants: A perspective for IPM in Brazil. In *Journal of Insect Science*, v. 16, n. 1. p. 1-5. <https://doi.org/10.1093/jisesa/iev158>. 2016.

REIGADA, C.; ANDRADE MORAL, R.; DEMÉTRIO, C. G. B.; PARRA, J. R. P. Cross-crop effects on larval growth, survivorship and fecundity of *Helicoverpa armigera*. **Journal of Pest Science**, v. 91, n. 1, p. 121–131. <https://doi.org/10.1007/s10340-017-0893-5>. 2018.

TOWNSEND, C. R.; BEGON, M.; HARPER, J. L. **Fundamentos em ecologia**. Porto Alegre: Artmed. 2010. 576 p.

TURCHIN, P. **Quantitative analysis of movement measuring and modeling population redistribution of plants and animals**. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates. 1998. 410 p.

YASUKAWA, K. Game Theory. *In*: CHOE, J. C. **Encyclopedia of Animal Behavior**. Cambridge, Massachusetts: Academic Press, 2019, p 45–50.

CAPÍTULO 31

DA DISFUNÇÃO DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS À BAIXA ESTATURA: IMPACTO DOS FATORES MODIFICADORES NO CURSO DA ANEMIA FALCIFORME **FROM MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION TO SHORT STATURE: IMPACT OF MODIFYING FACTORS IN THE COURSE OF SICKLE CELL ANEMIA**

Domício Antônio da Costa-Júnior

Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Medicina, Governador Valadares-MG.

<http://lattes.cnpq.br/0512232572758632>

Cibele Velloso-Rodrigues

Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Ciências Básicas da Vida, Governador Valadares-MG.

<http://lattes.cnpq.br/9434047652764467>

Resumo

A anemia falciforme (AF) apresenta manifestações clínicas graves e multissistêmicas. As complicações da AF são inversamente proporcionais às concentrações de hemoglobina fetal (HbF), e também são influenciadas por outros fatores modificadores, como a co-herança de deleção da alfa-talassemia ou o uso de hidroxiuréia (HU). Embora a AF não afete o crescimento embrionário, aos dois anos de idade pode-se notar um déficit no peso e na estatura, que vai se acentuando progressivamente, com destaque maior na fase de adolescência, quando o atraso puberal faz acentuar a diferença entre o peso e a altura das crianças comparadas aos controles saudáveis. O prejuízo no crescimento de crianças com AF inclui diversas causas, como a hipóxia tecidual, anemia, vasculopatia, desnutrição, infecções de repetição, hipogonadismo, deficiência na secreção do hormônio do crescimento (GH) ou alteração no eixo hormônio do crescimento/fator de crescimento semelhante à insulina (GH/IGF1). A terapia com HU, os níveis de HbF e a co-herança de alfa-talassemia, além de interferir no curso clínico da AF, também podem impactar na estatura de crianças com AF.

Palavras-chave: alfa-talassemia, anemia falciforme, hidroxiuréia, hormônio do crescimento, baixa estatura.

Abstract

Sickle cell anemia (SCA) has severe and multisystem clinical manifestations. The complications of SCA are inversely proportional to fetal hemoglobin (HbF) concentrations, and are also influenced by other modifying factors, such as co-inheritance of alpha-thalassemia deletion or the hydroxyurea (HU) therapy. Although the SCA does not affect embryonic growth, at two years of age can be noted a deficit in weight and stature, which will gradually accentuate, with greater prominence for the adolescence stage, when the pubertal delay accentuates the difference between the weight and height of children with SCA compared to healthy controls. Growth impairment of children with SCA includes several causes such as tissue hypoxia, anemia, vaso-occlusion, malnutrition, recurrent infections, hypogonadism, growth hormone (GH) deficiency or abnormalities in the growth hormone/insuline-like growth factor 1 (GH/IGF1) axis. HU therapy, HbF levels and co-inheritance of alpha-thalassemia can change the clinical course of SCA and the height of children with SCA.

Keywords: alpha-thalassemia, sickle cell anemia, hydroxyurea, growth hormone, short stature

Introdução

A doença falciforme (DF) é a doença monogênica mais comum no mundo. Resulta de uma mutação pontual na cadeia β da hemoglobina (Hb) formando uma Hb anormal denominada HbS (derivado do inglês *sickle*). A HbS desoxigenada forma polímeros nas hemácias, que passam a adotar um formato de foice, prejudicando o fluxo sanguíneo por pequenos vasos e desencadeiam as crises vaso-oclusivas (CVO) e a disfunção endotelial mediada pela hemólise (HABARA e STEINBERG, 2016; LIU *et al.*, 2018; SUNDD, GLADWIN e NOVELLI, 2019). O termo anemia falciforme (AF) se refere a uma forma de DF em que a mutação da HbS ocorre em homozigose, representando a forma mais comum, mais grave e mais estudada de todas. A combinação da mutação da HbS com outras variantes da Hb, como HbC, HbE e HbD, ou com diferentes mutações da β -talassemia, podem conduzir a mais de 15 genótipos diferentes para a DF (HABARA e STEINBERG, 2016; REES e GIBSON, 2012). As manifestações da DF podem incidir sobre quase todos os órgãos do corpo, podendo ser agudas ou crônicas. As CVO, por exemplo, cursam com lesão tecidual e dor, queixa frequente dos portadores de DF, sendo que nos casos mais graves podem levar a disfunção do órgão, como ocorre na síndrome torácica aguda (STA). Quanto às manifestações crônicas, elas podem estar relacionadas à vasculopatia, como a doença cerebrovascular (DCV), hipertensão pulmonar, priapismo e retinopatia, ou lesão isquêmica progressiva dos órgãos, levando à insuficiência renal, insuficiência hepática, hipoesplenismo e doenças ósseas (BELISÁRIO *et al.*, 2020; MEIER; FASANO; LEVETT, 2017; PIEL; STEINBERG; REES, 2017). A gravidade da AF é impactada por diversos fatores modificadores, como os níveis de hemoglobina fetal (HbF), que se traduzem na diminuição de diversas complicações da AF, ou a deleção de um ou mais genes da alfa-globina (*HBA*), que também está associada a modificações no fenótipo das crianças com AF (BELISÁRIO *et al.*, 2010b, 2015). Dentro do espectro de complicações crônicas da AF está o prejuízo no crescimento estatural, que vai se acentuando progressivamente a partir dos 2 anos de idade e é agravado pelo atraso no início da puberdade (LUPORINI *et al.*, 2001; PHEBUS; GLONINGER; MACIAK, 1984). Estudos prévios associaram a baixa estatura (BE) de crianças com DF à deficiência do hormônio do crescimento (*growth hormone* - GH) secundário à isquemia ou infarto hipofisário, ao encontrar uma prevalência aumentada dessas crianças com perfil hormonal e exames de imagem compatível com a condição (NUNLEE-BLAND *et al.*, 2004; SOLIMAN, ASHRAF T. *et al.*, 1997). O tratamento com hidroxiuréia (HU), os níveis séricos de HbF e a coherança de alfa-talassemia podem funcionar como fatores modificadores para o curso da doença e para o seu desfecho estatural.

Aspectos moleculares da anemia falciforme

A DF, também denominada síndrome falciforme, foi a primeira doença hereditária monogênica humana a ser caracterizada em nível molecular (BANDEIRA *et al.*, 2004; HIGGS; WOOD, 2008). A DF é um tipo de hemoglobinopatia que compreende um grupo de doenças hereditárias com padrão autossômico recessivo em que a herança do alelo S (c.20A>T - NCBI *Reference Sequence*: NM_000518.4; SNP rs334; p.GLU6VAL) do gene *HBB* (loco 11p15.4; MIM 141900) em estado homozigoto (anemia falciforme [AF] MIM # 603903) ou em combinação com outra variante mutante, mais comumente o alelo da HbC (rs33930165; c.19G>A; p.Glu6Lis) ou com um alelo β -talassêmico, resulta na presença de mais de 50% de concentração de HbS no sangue.

Epidemiologia

A DF representa a doença genética mais comum no mundo, ocorrendo o nascimento de aproximadamente 275.000 crianças acometidas por ano (GOMES *et al.*, 2017). A mutação que configura a DF teve uma de suas origens no continente africano, sendo uma doença que afeta principalmente a população negra (CANÇADO; JESUS, 2007). No Brasil a incidência de DF é de 1 para cada 1000 nascidos vivos, com uma variação nacional que passa pelo estado da Bahia com 1:650, seguido de Minas Gerais com 1:1400 e atingindo a menor frequência no Rio Grande do Sul, com incidência de 1:13.000 (FERNANDES *et al.*, 2010; LOBO *et al.*, 2014). Em relação aos genótipos específicos temos uma maior incidência para a forma homozigótica HbSS, que configura a AF.

Apresentação clínica

A apresentação clínica da AF é muito variável, sendo que as crianças costumam ser assintomáticas nos primeiros seis meses de vida em razão da proteção oferecida pela diminuição da falcização das hemácias proporcionada pela hemoglobina fetal (HbF), que representa até 80% da Hb total nessa faixa etária (SOARES *et al.*, 2014). Nos meses subsequentes, a HbF vai sendo substituída pela HbS, quando iniciam as manifestações clínicas, caracterizadas por anemia hemolítica, crises vaso-oclusivas, dactilite (inflamação dos dedos dos pés ou mãos), hipofunção esplênica ou sequestro esplênico e a grande suscetibilidade às infecções (em especial as causadas por espécies de *Salmonella* não tifoide, *Haemophilus influenzae* tipo B e *Streptococcus pneumoniae*), sendo que essas duas últimas manifestações são as principais causas de mortalidade na população pediátrica (FERNANDES *et al.*, 2010). A expectativa de vida é reduzida em todos os genótipos de DF, sendo que a AF apresenta um maior gravidade das manifestações, que incluem a STA, acidente vascular encefálico (AVE), problemas cognitivos não associados ao AVE, priapismo

e comprometimento de vários órgãos, como os rins, pulmões e olhos (BATTERSBY; KNOX-MACAULAY; CARROL, 2010).

Em relação às faixas etárias, há uma maior taxa de mortalidade nos primeiros 5 anos de vida, a qual vem sendo reduzida progressivamente com medidas como a triagem neonatal, o uso profilático de penicilina, imunização contra o *Haemophilus influenzae* tipo B e *Streptococcus pneumoniae*, melhora no suporte clínico às complicações e implementação de tratamentos que modificam a evolução da doença (IUGHETTI; BIGI; VENTURELLI, 2016) (Figura 2).

Doença cerebrovascular e Doppler transcraniano

Uma das principais complicações da AF na infância é o AVE desencadeado por estenose e oclusão de grandes vasos, sendo que os eventos subclínicos e o infarto silencioso são mais comuns que a lesão aguda sintomática, embora todas as formas de apresentação estejam associadas à disfunção cognitiva (MCCAVID, 2012; STEINBERG; H., 2008). O Doppler transcraniano (DTC) é o único instrumento de triagem para o AVE validado até hoje, pelo qual a identificação de aumento na velocidade do fluxo vascular orientam a indicação para transfusão sanguínea, que apresenta benefício comprovado na prevenção do AVE (GHAFURI *et al.*, 2017; KWIATKOWSKI *et al.*, 2011).

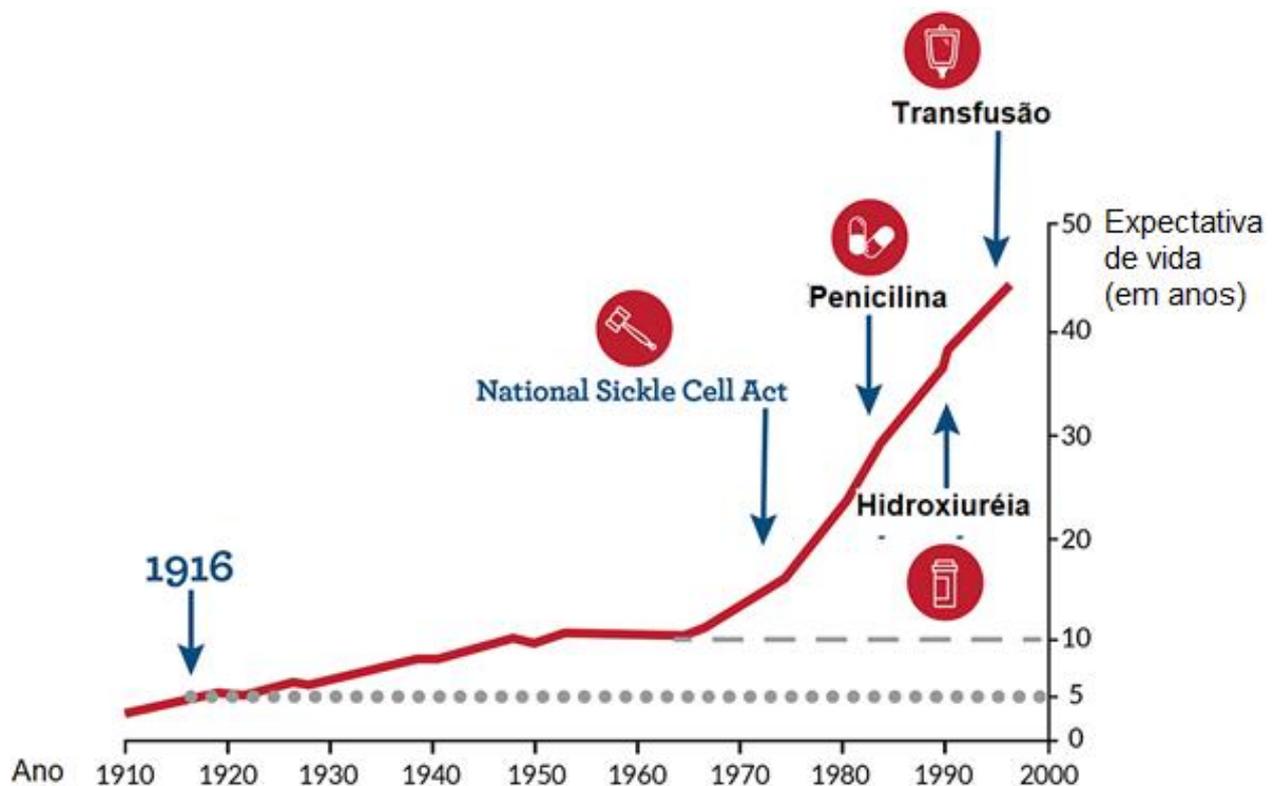


Figura 2: Expectativa de vida na doença falciforme. Notas: As setas indicam marcos históricos relacionados ao aumento da expectativa de vida na doença falciforme. 1916: sobrevivência estimada da doença na primeira década de sua descrição. *National Sickle Cell Act*: Lei americana assinada em 1972 com objetivo de implementar o diagnóstico precoce, aconselhamento, educação e pesquisas relacionadas à doença falciforme. Penicilina: início da utilização da penicilina como profilaxia para infecções bacterianas na infância. Hidroxiureia: descoberta da efetividade do uso do medicamento na doença falciforme. Transfusão: início da utilização de transfusões sanguíneas frequentes como prevenção de acidente vascular encefálico em crianças com alto risco para a complicação. Fonte: Sickle Cell Disease | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI).

Fatores modificadores genéticos

Muitos estudos têm sido realizados para avaliar a relação entre variantes genéticas e a ocorrência de manifestações clínicas da doença, como o AVE. O efeito protetor da co-herança de alfa-talassemia contra o desenvolvimento de AVE tem sido relatado na maioria absoluta dos estudos (COX *et al.*, 2014; DOMINGOS *et al.*, 2014; GILL *et al.*, 1995; NEONATO *et al.*, 2000; OHENE-FREMPONG *et al.*, 1998), incluindo aqueles realizados na população de crianças com AF de Minas Gerais (BELISÁRIO *et al.*, 2010, 2015). Estima-se que no Brasil a prevalência do portador silencioso de alfa-talassemia, que se refere à deleção de apenas um dos quatro genes alfa, seja de 10 a 20% da população, sendo a deleção do tipo - $\alpha^{3.7}$ a mais frequente, seguido por valores percentuais ínfimos representados pela - $\alpha^{4.2}$ (BELISÁRIO *et al.*, 2012). Acredita-se que a redução na produção de cadeias de alfa globina reduza a concentração intracelular de Hb, o que conduziria à diminuição em sua polimerização na AF (BELISÁRIO *et al.*, 2018).

A taxa de polimerização está diretamente relacionada à concentração de HbS dentro do eritrócito, e é inversamente proporcional à quantidade de HbF, pois essa não participa do polímero. Dessa forma, na heterozigose composta para a HbS e a persistência hereditária da HbF (PHHF) onde o gene *HBB* está deletado, os níveis de HbF são geralmente superiores a 30% do total da Hb e estão homoganeamente distribuídos entre as hemácias. Tais pacientes costumam ser assintomáticos, apresentam níveis de hemoglobina normais e a HbS desoxigenada não costuma levar à formação de polímeros (BELISÁRIO *et al.*, 2016; PIEL; STEINBERG; REES, 2017). Nos últimos 50 anos, vários estudos clínicos mostraram a relação entre a elevação da HbF e a diminuição nas complicações da DF, levando a propor que a HbF seja o principal fator modificador da doença (PULE *et al.*, 2015). Ao nascimento, por exemplo, a HbF representa aproximadamente 80 a 85% da Hb total, sejam os recém nascidos saudáveis (STEINBERG *et al.*, 2014) ou com AF, o que explica a ausência de sintomas da AF nessa fase da vida (SOARES *et al.*, 2014). Após o nascimento, a HbF vai reduzindo seus níveis progressivamente, podendo atingir os níveis da população adulta por volta de 2 anos de idade em indivíduos saudáveis (PAIKARI; SHEEHAN, 2018), enquanto em crianças

com AF a estabilização acontece entre os 5 e 10 anos de idade (STEINBERG *et al.*, 2014). Na população adulta saudável, os níveis de HbF costumam ser < 2% da quantidade total de Hb, ao passo que indivíduos com PHHF heterozigotos apresentam níveis superiores a 5%. No caso da associação de DF e PHHF, os níveis de HbF geralmente são mais elevados. Mapeamento de loci de características quantitativas (*quantitative trait loci* - QTL) regulando a produção de HbF é uma área de pesquisa promissora para o entendimento na variabilidade em seus níveis e na evolução da doença, pois, sabe-se por exemplo, que pacientes com AF que apresentam HbF $\geq 8,6\%$ sobrevivem mais que aqueles com HbF < 8,6%, e que o principal fundamento para a eficácia da HU é sua capacidade em elevar os níveis de HbF (AMLIE-LEFOND *et al.*, 2018; BELISÁRIO *et al.*, 2010a; CANNAS; POUTREL; THOMAS, 2017; HABARA; STEINBERG, 2016; HIGGS; WOOD, 2008; PULE *et al.*, 2015; SOARES *et al.*, 2014).

Crescimento e desenvolvimento na doença falciforme

Embora a DF não afete o crescimento embrionário, demonstrado pelo comprimento e peso ao nascimento dessas crianças, que é semelhante aos controles sem DF, pode-se perceber prejuízos no peso corpóreo aos 4 a 6 meses de idade, sendo que aos 2 anos de idade já se pode notar um déficit no peso e estatura, que vai se acentuando progressivamente, com destaque maior para a fase da adolescência, quando o atraso puberal faz acentuar a diferença entre o peso e altura das crianças com DF comparadas com controles sem a doença (ANDRADE; JEE; NILSSON, 2017; LUPORINI *et al.*, 2001; PHEBUS; GLONINGER; MACIAK, 1984; SOLIMAN *et al.*, 2017). Kazadi *et al.* (2017) descreveram recentemente uma prevalência de 7,8% de crianças com DF com idade inferior a 12 anos que apresentaram estatura abaixo do percentil 5, porém em outro relato essa prevalência atingiu até 54% (AL-SAQLADI; BIN-GADEEN; BRABIN, 2010). Os fatores envolvidos no atraso do crescimento de crianças com DF são multifatoriais, estando implicados a hipóxia tecidual com a anemia grave, efeitos agudos e crônicos da vaso-oclusão, desnutrição, deficiência de micronutrientes, como a deficiência de zinco, ácido fólico e vitamina A, distúrbios no metabolismo do cálcio, infecções de repetição, elevado requerimento energético relacionado ao aumento da eritropoiese e do trabalho cardíaco, hipogonadismo e disfunção endócrina, com destaque para a disfunção na secreção do GH ou alteração na produção do IGF1 ou nas IGFBP (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; COLLETT-SOLBERG *et al.*, 2007; ESEZOBOR *et al.*, 2016; NUNLEE-BLAND *et al.*, 2004; PLATT; ROSENSTOCK; ESPELAND, 1984; SOLIMAN, A T *et al.*, 2017).

Baixa estatura na população geral

BE é definida como estatura inferior a 2 desvios padrões (DP) abaixo da média populacional para idade e sexo. Este nível é aproximado para o terceiro percentil nos gráficos de crescimento da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2007), embora alguns gráficos anteriores retratem esse nível como o quinto percentil (RAPAPORT; BOWLBY, 2004; ROGOL; HAYDEN, 2014). As causas de BE na população geral incluem uma infinidade de condições, entre elas: variantes do crescimento normal, que é a baixa estatura familiar (BEF) e o retardo constitucional do crescimento e puberdade (RCCP); a restrição do crescimento intrauterino (RCIU); doenças genéticas como as displasias esqueléticas, síndrome de Turner e Síndrome de Down; deficiências nutricionais; transtornos psicossociais; doenças do trato gastrointestinal como a doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais e doença hepática crônica; doença renal crônica, como a acidose tubular renal; doenças osteometabólicas, como o pseudohipoparatiroidismo; outras hemoglobinopatias, como as talassemias; doenças respiratórias, como a asma e a fibrose cística; doenças cardíacas, como as cardiopatias congênitas; e doenças endócrinas, como o *diabetes mellitus* tipo 1, hipotireoidismo e deficiência de GH (ANDRADE; JEE; NILSSON, 2017; OOSTDIJK *et al.*, 2009; RAPAPORT; BOWLBY, 2004; RODRIGUES; SILVA, 2001).

Baixa estatura e eixo GH/IGF1 na doença falciforme

A produção de IGF1 pelo fígado e outros tecidos sob estímulo do GH hipofisário tem um papel essencial na regulação da condrogênese da placa de crescimento das epífises ósseas e, conseqüentemente, no crescimento estatural pós-natal. Soliman *et al.* (1995) estudaram 15 crianças com DF e altura inferior a 2 DP da média populacional para idade e sexo sob esquema regular de transfusão sanguínea, mantendo concentração de Hb acima de 9 gG/dLl, e cujas outras causas de BE foram excluídas. Neste estudo compararam-se tais crianças com outras 15 saudáveis pareadas para idade e com variação normal da baixa estatura (BEF e RCCP). A deficiência de GH foi avaliada e nas crianças com DF detectaram-se uma diminuição significativa na concentração de IGF1 e na resposta do estímulo da secreção de GH com o uso de clonidina. Oito crianças com DF mostraram resposta inapropriada ao GH e a presença de sela túrcica vazia ou parcialmente vazia na tomografia computadorizada da região hipotálamo-hipofisária. Diante de tais resultados, foi proposto que o atraso no crescimento de crianças com DF estaria relacionado com deficiência na secreção de GH e, conseqüentemente, na produção de IGF1 secundários à isquemia ou infarto da glândula hipofisária durante um ou mais episódios de CVO (SOLIMAN *et al.*, 2017). Nunlee-Bland *et al.* (2004) avaliaram retrospectivamente a presença de crescimento insuficiente (CI), definida como altura e VC inferiores a 2 DP da média populacional para idade e sexo, em 79 crianças com DF. Os

autores encontraram critérios para CI em 21,7% das crianças com AF, que foram subsequentemente avaliadas para a possibilidade de deficiência de GH com teste de estímulo. Surpreendentemente, todas as crianças classificadas como CI receberam o diagnóstico de deficiência de GH nos testes de estímulo e foram então tratadas com GH recombinante. O tratamento foi considerado efetivo tendo a altura final das crianças tratadas não diferida de controles com DF e crescimento normal.

Luporini *et al.* (2001) em um estudo brasileiro, avaliaram 41 crianças com AF comparadas com mesmo número de controles saudáveis pareados para sexo e idade e encontraram diferença significativa entre o escore Z (EZ) do IGF1 e o EZ do IGFBP3 entre os grupos, embora não tenha encontrado correlação significativa desses parâmetros com os dados antropométricos e nem identificado paciente com deficiência de GH quando avaliados por testes provocativos.

Embora a deficiência de GH e o atraso no início da puberdade das crianças com DF possam estar associados à disfunção hipofisária secundária à isquemia (LUPORINI *et al.*, 2001; OZEN *et al.*, 2013), outros autores têm sugerido que a maior parte desses pacientes apresentem apenas RCCP (PLATT; ROSENSTOCK; ESPELAND, 1984). A puberdade em pacientes com AF se encontra frequentemente atrasada em um a dois anos, no entanto, quando se ajusta o desenvolvimento sexual para a idade óssea não é encontrada anormalidade (AL-SAQLADI *et al.*, 2008). Dessa forma, o estirão de crescimento seria adiado, mas não prejudicado de forma significativa, e a maioria das crianças atingiriam uma altura final normal (CIPOLOTTI *et al.*, 2000; SINGHAL *et al.*, 1994).

Opções terapêuticas na anemia falciforme

Nas últimas décadas houve grande avanço nos cuidados com os portadores de DF, em especial com as crianças. Os programas de triagem neonatal, o início precoce da profilaxia com penicilina, bem como o tratamento precoce das infecções têm aumentado muito a sobrevivência das crianças (QUINN *et al.*, 2010; TSHILOLO *et al.*, 2018). Associado a isso, temos as medidas que também podem trazer benefícios ao crescimento dessas crianças, como o suporte nutricional, as transfusões sanguíneas, a reposição de GH nas crianças com deficiência e a terapia com HU (IUGHETTI; BIGI; VENTURELLI, 2016; PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

Pacientes com DF são geralmente adaptados à anemia crônica e raramente utilizam transfusão para esse fim. As transfusões sanguíneas na DF se fundamentam na correção da anemia e diluição das hemácias que contém HbS, o que reduziria a tendência para as CVO. No entanto, as transfusões também podem trazer prejuízos, como o aumento da viscosidade sanguínea secundária ao aumento do hematócrito, a aloimunização, risco de transmissão de doenças infecciosas e sobrecarga de ferro, em especial para aqueles que receberam mais de 20 transfusões e não fazem

transfusão de troca (KAPOOR; LITTLE; PECKER, 2018; KOPERDANOVA; CULLIS, 2015; REES; ROBINSON; HOWARD, 2018). Em relação às evidências que suportam indicações de transfusão sanguínea, a mais robusta se refere à prevenção de complicações neurológicas, apesar de também ser indicada em algumas complicações agudas, como na condições que cursam com diminuição abrupta da Hb, no AVE, STA, crises algicas, priapismo e no manejo perioperatório (REES; ROBINSON; HOWARD, 2018).

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma terapia potencialmente curativa, porém apresenta várias restrições, como o alto custo, toxicidade, dificuldades em se obter um doador compatível, rejeição imunológica e prognóstico incerto (BRASIL, 2018; KAPOOR; LITTLE; PECKER, 2018; PIEL; STEINBERG; REES, 2017).

Uma melhor compreensão dos aspectos celulares, moleculares e biofísicos da DF tem levado a busca de novas terapias para a doença. Com o objetivo de diminuir o estresse oxidativo, foi aprovado recentemente pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) a L-glutamina para prevenir episódios de crise dolorosa aguda em pacientes com DF maiores que 5 anos (KAPOOR; LITTLE; PECKER, 2018; SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Tratamento com hidroxiureia

O uso da HU é considerado a terapia farmacológica de maior sucesso para a AF, uma vez que promove redução do número e da gravidade das crises falcêmicas (CHARACHE *et al.*, 1995), melhorando os parâmetros hematológicos (SANT'ANA *et al.*, 2017), reduzindo o número de internações e aumentando a sobrevida (ARDUINI; RODRIGUES; TROVÓ DE MARQUI, 2017; FUQUA *et al.*, 2012; STEINBERG; H., 2008). Estudos em adultos com acompanhamento de 17 anos ou mais têm mostrado a capacidade da HU de aumentar a concentração de Hb, o volume corpuscular médio (VCM) e o percentual de HbF, além de diminuir a produção de leucócitos e reticulócitos e a expressão de moléculas de adesão, atenuando a oclusão vascular (HANKINS *et al.*, 2014). Os principais ônus relacionados ao uso de HU seriam a leucopenia, neutropenia e plaquetopenia, porém esses efeitos são frequentemente discretos e também reversíveis com a suspensão ou redução da dose do medicamento (ZIMMERMAN *et al.*, 2004). Os bons resultados relativos ao uso de HU impactaram em uma redução de 40% na mortalidade da população adulta, o que incrementou o uso na população pediátrica, que, aos poucos, foi demonstrando resultados semelhantes (TSHILOLO *et al.*, 2018). No entanto, existem questionamentos sobre efeitos adversos do uso crônico de HU em crianças. Apesar da associação do uso de HU com aumento da incidência de mielodisplasia ou neoplasias malignas não terem sido comprovadas, há relatos de potenciais efeitos na fertilidade e teratogenicidade (CANNAS; POUTREL; THOMAS, 2017; HANKINS *et*

al., 2005). As indicações do uso da HU segundo a Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018, incluem crianças com mais de 2 anos de vida que apresentaram no último ano: histórico de três ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico; mais de um episódio de STA; alterações no exame de DTC; priapismo recorrente; anemia grave e persistente; necrose isquêmica óssea; retinopatia proliferativa; ou sinais de falência orgânica, como a renal. A mesma Portaria também introduz a possibilidade do uso em crianças maiores que 9 meses, porém destaca a necessidade de levar em conta os possíveis efeitos teratogênicos ou carcinogênicos. A dose inicial indicada é 15 mg/kg/dia e pode atingir 35 mg/kg/dia, caso não se identifique toxicidade hematológica (BRASIL, 2018).

No entanto, diante dos potenciais benefícios da HU em evitar a lesão permanente em diversos órgãos e aumentar a sobrevida, seu uso tem sido discutido recentemente para todas as crianças a partir dos 9 meses de vida que apresentem AF, independente da gravidade da doença, enquanto outros autores têm aventando a possibilidade do uso mais precoce, imaginando que o uso da HU antes da queda na Hb e na HbF, que ocorrem nos primeiros meses de vida, poderia levar a melhores resultados (IUGHETTI; BIGI; VENTURELLI, 2016; SCHUCHARD *et al.*, 2019).

No Brasil, somente está disponível para comercialização a apresentação em cápsulas de 500 mg. Para o uso em crianças o conteúdo da cápsula é diluído em água com consequente administração da dose proporcional, o que pode possibilitar erros na dose administrada devido à dificuldade na metodologia de diluição (BRASIL., 2013). A extensão do estudo HUSOFT (*Hydroxyurea Safety and Organ Toxicity*), apesar de ter utilizado uma pequena coorte, comprovou os efeitos de uma apresentação líquida de HU em promover crescimento e desenvolvimento puberal dentro das faixas da normalidade em 21 crianças com AF (HANKINS *et al.*, 2005). Quanto ao BABY HUG, ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado com placebo, avaliou por dois anos 193 crianças com genótipo HbSS e HbSβ⁰ de 9 a 18 meses de idade. Apesar de não ter identificado diferença nos dados antropométricos entre os usuários ou não de HU, encontrou correlação negativa entre a estatura e a concentração absoluta de neutrófilos (CAN) em ambos os grupos, tendo tais resultados sido potencialmente associados à inflamação, que aumenta em proporções idênticas a CAN e as complicações da DF (RANA *et al.*, 2014).

A capacidade da HU em reduzir a mortalidade, bem como seus principais benefícios clínicos, está frequentemente associada a sua capacidade em aumentar a HbF (PULE *et al.*, 2015; STEINBERG *et al.*, 2003). Porém, a resposta da HbF ao uso de HU é muito variável, com valores de HbF girando em torno de 10% e atingindo níveis superiores a 30% (MAIER-REDELSPERGER *et al.*, 1998; PULE *et al.*, 2015). Maier-Redelsperger *et al.* (1998) descreveram a evolução da HbF

durante o tempo de uso de HU, onde os valores máximos de HbF foram atingidos na maior parte dos pacientes após 12 meses do início do tratamento. O objetivo do tratamento com HU abrange a diminuição das crises álgicas e melhora do bem estar, aumento da HbF para 15%-20%, aumento nos níveis de Hb e uma mielotoxicidade aceitável (CANNAS; POUTREL; THOMAS, 2017). Entretanto, aproximadamente 30% dos pacientes com AF são considerados não respondedores à elevação da HbF sob utilização de HU, definida como valores de HbF menores que 10% após o início do tratamento (MAIER-REDELSPERGER *et al.*, 1998; ZHU *et al.*, 2017). Como reflexo da ineficácia da HU em alguns grupos, muitos pacientes com AF permanecem sintomáticos, o que demanda a necessidade da associação medicamentosa ou de outras possibilidades terapêuticas (CANNAS; POUTREL; THOMAS, 2017). Apesar da suposição de que o efeito da HU na DF estar relacionado com vias diferentes da indução da HbF, como o aumento da hematopoiese, liberação de NO endotelial e redução na contagem de leucócitos, sua variabilidade na resposta ao tratamento ainda não é completamente entendida. Uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na elevação da HbF pela HU, bem como suas interações farmacogenômicas possam propiciar o desenvolvimento de drogas menos tóxicas ou melhorar a aplicabilidade da HU (PULE *et al.*, 2015). Por outro lado, pesquisas clínicas também trazem avanços ao tratamento com HU. Schuchard *et al.* (2019) mostraram maior eficácia da HU quando iniciada na faixa etária de 5 a 12 meses, comparada ao início em pacientes de maior idade, sugerindo uma janela de oportunidades para o uso do medicamento em idades mais tenras, com o objetivo de evitar a diminuição da HbF que ocorre progressivamente após o nascimento.

Discussão

A mortalidade na AF vem decrescendo progressivamente, justificada pela triagem neonatal, uso profilático de penicilina, imunizações e uso de HU (IUGHEPTI; BIGI; VENTURELLI, 2016). Quanto ao desfecho estatural, várias séries de crianças com AF sob uso de HU não relataram comprometimento (HANKINS *et al.*, 2014; RANA *et al.*, 2014; ZIMMERMAN *et al.*, 2004), sugerindo um bom desfecho do medicamento na estatura das crianças. Pesquisa mais recente na República Democrática do Congo de Lukusa Kazadi *et al.* (2017) mostrou uma prevalência de BE tão alta como 7,8% das crianças com AF, embora o critério utilizado para BE se baseou na estatura menor que o quinto percentil. No Brasil, Nogueira *et al.* (2015) avaliaram 191 crianças entre 2 e 6 anos em uma unidade de saúde na cidade de Salvador e identificaram BE, definida como EZ da estatura inferior a - 2 DP, em 5% delas, sendo que 1% apresentava EZ da estatura inferior a - 3 DP. Recentemente, Mandese *et al.* (2019) avaliaram na Itália uma população de 52 pacientes de 3 a 18

anos, 96% imigrantes africanos, e identificaram BE em 3,8%, sendo que 56% desses pacientes utilizavam HU por mais que um ano.

É bem conhecida a associação de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) com fatores maternos (doença hipertensiva específica da gravidez, tabagismo, malformação uterina, consumo de álcool, medicamentos, desnutrição, baixo peso e etc), patologias fetais (anormalidades cromossômicas, toxoplasmose, sífilis, varicela-zoster, parvovirus B19, rubéola, citomegalovírus, herpes e etc), fatores ambientais (alta altitude e variáveis socio-econômicos) (KAYEMBA-KAY'S *et al.*, 2019; SUHAG; BERGHELLA, 2013). Porém, não existe associação dessa condição com o fato da criança apresentar AF (STEVENS *et al.*, 1986; THOMAS *et al.*, 2000), já que o recém-nascido com AF se encontra protegido pelos altos níveis de HbF que se estabelecem até os 6 meses de idade (MEIER; FASANO; LEVETT, 2017).

Luporini *et al.* (2001) avaliaram em uma unidade hospitalar no estado de São Paulo – Brasil 41 crianças com AF, sendo que 24% (n = 10) apresentavam co-herança de alfa-talassemia, apesar de não ter encontrado diferença nos dados relativos à estatura, o EZ do IGF1 e o EZ do IGF1BP3 foi significativamente menor no grupo com alguma deleção no gene da α -globina, o que pode representar um fator modificador com impacto negativo na estatura. Em estudo transversal em crianças com AF, Costa-Júnior (2019) identificou que além dos níveis de IGF-1 ajustados para a idade óssea, a estatura das crianças ajustadas para a estatura dos pais também se encontrava significativamente menor no grupo com co-herança de alfa-talassemia. A co-herança de alfa-talassemia cursa com menor estresse oxidativo, hemólise, deformabilidade e fragilidade das hemácias, determinando um efeito protetor contra a DCV, colelitíase, úlceras de membros inferiores, STA e insuficiência renal crônica. No entanto, a diminuição da taxa de hemólise determina uma maior viscosidade plasmática, o que leva tais pacientes a apresentarem um maior risco de osteonecrose e CVO (GUEYE TALL *et al.*, 2019). Embora não tenha avaliado a presença de co-herança de alfa-talassemia, Soliman *et al.* (1995) associaram a presença de BE em indivíduos com AF à deficiência de GH, tendo suposto que tais efeitos se deviam a uma ou mais CVO acometendo a hipófise.

Considerações Finais

A terapia com HU, os níveis de HbF e a co-herança de alfa-talassemia, além de interferir no curso clínico da AF, também podem impactar na estatura de crianças com AF. Portanto, a avaliação da presença de co-herança de alfa-talassemia e a utilização da HU, bem como outros tratamentos que sejam capazes de elevar a HbF, devem ser considerados para crianças com AF que estejam cursando com prejuízo estatural.

Referências

AL-SAQLADI, A.-W. M. *et al.* Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. **Annals of Tropical Paediatrics**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 165–189, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1179/146532808X335624>. Acesso em: 6 ago. 2017.

AL-SAQLADI, A.-W. M.; BIN-GADEEN, H. A.; BRABIN, B. J. Growth in children and adolescents with sickle cell disease in Yemen. **Annals of Tropical Paediatrics**, [S. l.], v. 30, n. 4, p. 287–298, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1179/146532810X12858955921113>

AMLIE-LEFOND, C. *et al.* The Genetic Landscape of Cerebral Steno-Occlusive Arteriopathy and Stroke in Sickle Cell Anemia. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, [S. l.], v. 27, n. 11, p. 2897–2904, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.004>

ANDRADE, A. C.; JEE, Y. H.; NILSSON, O. New Genetic Diagnoses of Short Stature Provide Insights into Local Regulation of Childhood Growth. **Horm Res Paediatr**, [S. l.], v. 88, n. 1, p. 22–37, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000455850>

ARDUINI, G. A. O.; RODRIGUES, L. P.; TROVÓ DE MARQUI, A. B. Mortality by sickle cell disease in Brazil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 52–56, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.09.008>

BANDEIRA, F. M. G. C. *et al.* Hydroxyurea in sickle cell disease patients in Recife, Brazil. **Rev. bras. hematol. hemoter**, [S. l.], v. 26, n. 381, p. 189–194, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v26n3/v26n3a08>. Acesso em: 6 ago. 2017.

BATTERSBY, A. J.; KNOX-MACAULAY, H. H. M.; CARROL, E. D. Susceptibility to invasive bacterial infections in children with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer**, [S. l.], v. 55, n. 3, p. 401–406, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pbc.22461>. Acesso em: 6 ago. 2017.

BELISÁRIO, A. R. *et al.* β -Globin Gene Cluster Haplotypes in a Cohort of 221 Children with Sickle Cell Anemia or $S\beta^0$ -Thalassemia and Their Association with Clinical and Hematological Features. **Acta Haematologica**, [S. l.], v. 124, n. 3, p. 162–170, 2010 a. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000320271>

BELISÁRIO, A. R. *et al.* Coinheritance of α -Thalassemia Decreases the Risk of Cerebrovascular Disease in a Cohort of Children with Sickle Cell Anemia. **Hemoglobin**, [S. l.], v. 34, n. 6, p. 516–529, 2010 b. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/03630269.2010.526003>. Acesso em: 11 set. 2017.

BELISÁRIO, A. R. *et al.* Association of alpha-thalassemia, TNF-alpha (-308G>A) and VCAM-1 (c.1238G>C) gene polymorphisms with cerebrovascular disease in a newborn cohort of 411 children with sickle cell anemia. **Blood Cells, Molecules, and Diseases**, [S. l.], v. 54, n. 1, p. 44–50, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcnd.2014.08.001>. Acesso em: 11 set. 2017.

BELISÁRIO, A. R. *et al.* The Natural History of Hb S/Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin in 13 Children from the State of Minas Gerais, Brazil. **Hemoglobin**, [S. l.], 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/03630269.2016.1149076>

BELISÁRIO, A. R. *et al.* Genetic, laboratory and clinical risk factors in the development of overt

ischemic stroke in children with sickle cell disease. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, [S. l.], v. 40, n. 2, p. 166–181, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BJHH.2017.08.008>. Acesso em: 31 jan. 2019.

BELISÁRIO, A. R. *et al.* Evidence for interactions between inflammatory markers and renin-angiotensin system molecules in the occurrence of albuminuria in children with sickle cell anemia. **Cytokine**, [S. l.], v. 125, p. 154800, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2019.154800>. Acesso em: 28 ago. 2019.

BELISÁRIO AR, V. M. Efeitos da Talassemia Alfa nas manifestações clínicas e hematológicas da Anemia Falciforme: uma revisão sistemática. **Rev. Med. Minas Gerais**, [S. l.], v. 21, 2012.

BRASIL. **Relatório nº 57 Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)**. <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Hidroxiureia-final.pdf>, 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Hidroxiureia-final.pdf>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN**. [s. l.], 2011. Disponível em: http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/orientacoes_coleta_analis_e_dados_antropometricos. Acesso em: 31 jul. 2017.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme**. [s. l.], 2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,. Acesso em: 21 fev. 2019.

CANÇADO, R. D.; JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S. l.], v. 29, p. 204–206, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000300002&nrm=iso

CANNAS, G.; POUTREL, S.; THOMAS, X. Hydroxycarbamine: From an old drug used in malignant hemopathies to a current standard in sickle cell disease. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, [S. l.], 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4084/mjhid.2017.015>

CHARACHE, S. *et al.* Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 332, n. 20, p. 1317–1322, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322001>

CIPOLLOTTI, R. *et al.* Childhood and adolescent growth of patients with sickle cell disease in Aracaju, Sergipe, north-east Brazil. **Annals of Tropical Paediatrics**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 109–113, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/02724930050043407>. Acesso em: 6 ago. 2017.

COLLETT-SOLBERG, P. F. *et al.* Short Stature in Children with Sickle Cell Anemia Correlates with Alterations in the IGF-I Axis. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 211–218, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2007.20.2.211>. Acesso em: 6 ago. 2017.

COSTA-JÚNIOR, D. A. **Avaliação do crescimento de indivíduos com anemia falciforme: aspectos endócrinos, bioquímicos e moleculares**. 2019. - UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA CAMPUS GOVERNADOR VALADARES, [s. l.], 2019. Disponível em:

<https://repositorio.ufjf.br/jspui/handle/ufjf/11466>

COX, S. E. *et al.* Haptoglobin, alpha-thalassaemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase polymorphisms and risk of abnormal transcranial Doppler among patients with sickle cell anaemia in Tanzania. **British Journal of Haematology**, [S. l.], v. 165, n. 5, p. 699–706, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.12791>. Acesso em: 9 set. 2017.

DOMINGOS, I. F. *et al.* Influence of the β s haplotype and α -thalassemia on stroke development in a Brazilian population with sickle cell anaemia. **Annals of Hematology**, [S. l.], v. 93, n. 7, p. 1123–1129, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2016-1>

ESEZOBOR, C. I. *et al.* Wasting and stunting are still prevalent in children with sickle cell anaemia in Lagos, Nigeria. **Ital J Pediatr**, [S. l.], v. 42, n. 1, p. 45, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0257-4>

FERNANDES, A. P. P. C. *et al.* Mortalidade de crianças com doença falciforme: um estudo de base populacional. **Jornal de Pediatria**, [S. l.], v. 86, p. 279–284, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572010000400006&nrm=iso

FUQUA, J. S. *et al.* Identification of a novel heterozygous IGF1 splicing mutation in a large kindred with familial short stature. **Horm Res Paediatr**, [S. l.], v. 78, n. 1, p. 59–66, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000337249>

GHAFURI, D. L. *et al.* Secondary benefit of maintaining normal transcranial Doppler velocities when using hydroxyurea for prevention of severe sickle cell anemia. **Pediatr Blood Cancer**, [S. l.], v. 64, n. 7, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pbc.26401>

GILL, F. M. *et al.* Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. **Blood**, [S. l.], v. 86, n. 2, p. 776–83, 1995. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/86/2/776.abstract>

GOMES, L. M. X. *et al.* Effectiveness of an educational programme about sickle cell disease in the form of active methodologies among community health agents and nursing technicians of primary care in Minas Gerais, Brazil. **Paediatrics and International Child Health**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 56–62, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/20469047.2015.1123849>

HABARA, A.; STEINBERG, M. H. Minireview: Genetic basis of heterogeneity and severity in sickle cell disease. **Experimental Biology and Medicine**, [S. l.], v. 241, n. 7, p. 689–696, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1535370216636726>

HANKINS, J. S. *et al.* Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. **Blood**, [S. l.], v. 106, n. 7, 2005. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/106/7/2269.short?sso-checked=true>. Acesso em: 6 ago. 2017.

HANKINS, J. S. *et al.* From Infancy to Adolescence: Fifteen Years of Continuous Treatment With Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. **Medicine**, [S. l.], v. 93, n. 28, p. e215, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000215>

HIGGS, D. R.; WOOD, W. G. Genetic complexity in sickle cell disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S. l.], v. 105, n. 33, p. 11595–11596, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.0806633105>

IUGHETTI, L.; BIGI, E.; VENTURELLI, D. Novel insights in the management of sickle cell disease in childhood. **World journal of clinical pediatrics**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 25–34, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i1.25>. Acesso em: 6 ago. 2017.

KAPOOR, S.; LITTLE, J. A.; PECKER, L. H. Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. **Mayo Clinic Proceedings**, [S. l.], v. 93, n. 12, p. 1810–1824, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.001>

KAYEMBA-KAY'S, S. *et al.* **Growth screening in children aged 3–5 years: a useful tool for public health programs in community pediatrics** **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, De Gruyter, 1 jul. 2019. Seção 7, p. 727. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0545>. Acesso em: 2 out. 2019.

KOPERDANOVA, M.; CULLIS, J. O. Interpreting raised serum ferritin levels. **BMJ : British Medical Journal**, [S. l.], v. 351, p. h3692, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.h3692>

KWIATKOWSKI, J. L. *et al.* Effect of transfusion therapy on transcranial doppler ultrasonography velocities in children with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer**, [S. l.], v. 56, n. 5, p. 777–782, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pbc.22951>

LIU, H. *et al.* Elevated ecto-5'-nucleotidase: a missing pathogenic factor and new therapeutic target for sickle cell disease. **Blood Advances**, [S. l.], v. 2, n. 15, p. 1957–1968, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018015784>. Acesso em: 14 jan. 2019.

LOBO, C. L. *et al.* Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil. **Pediatr Blood Cancer**, [S. l.], v. 61, n. 1, p. 34–39, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pbc.24711>

LUKUSA KAZADI, A. *et al.* Factors Associated with Growth Retardation in Children Suffering from Sickle Cell Anemia: First Report from Central Africa. **Anemia**, [S. l.], v. 2017, p. 6, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/7916348>

LUPORINI, S. M. *et al.* Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor I Axis and Growth of Children With Different Sickle Cell Anemia Haplotypes. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, [S. l.], v. 23, n. 6, p. 357–363, 2001. Disponível em: http://journals.lww.com/jpho-online/Fulltext/2001/08000/Growth_Hormone_and_Insulin_like_Growth_Factor_I.7.aspx

MAIER-REDELSPERGER, M. *et al.* Fetal Hemoglobin and F-Cell Responses to Long-Term Hydroxyurea Treatment in Young Sickle Cell Patients. **Blood**, [S. l.], v. 91, n. 12, p. 4472 LP – 4479, 1998. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/91/12/4472.abstract>

MANDESE, V. *et al.* Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. **BMC Pediatrics**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 56, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1423-9>

MCCAVID, T. L. Sickle Cell Disease. **Pediatrics in Review**, [S. l.], v. 33, n. 5, p. 195–206, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/pir.33-5-195>

MEIER, E. R.; FASANO, R. M.; LEVETT, P. R. A systematic review of the literature for severity predictors in children with sickle cell anemia. **Blood Cells Mol Dis**, [S. l.], v. 65, p. 86–94, 2017.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcnd.2017.01.014>

NEONATO, M. G. *et al.* Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. **European Journal of Haematology**, [S. l.], v. 65, n. 3, p. 155–164, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2000.90210.x>. Acesso em: 11 set. 2017.

NOGUEIRA, Z. D. *et al.* Aleitamento materno e perfil antropométrico de crianças com doença falciforme acompanhadas em serviço de referência em triagem neonatal. **Revista Paulista de Pediatria**, [S. l.], v. 33, n. 2, p. 154–159, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2014.11.006>. Acesso em: 26 set. 2019.

NUNLEE-BLAND, G. *et al.* Growth hormone deficiency in patients with sickle cell disease and growth failure. **J Pediatr Endocrinol Metab**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 601–606, 2004.

OHENE-FREMPONG, K. *et al.* Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. **Blood**, [S. l.], v. 91, n. 1, p. 288 LP – 294, 1998. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/91/1/288.abstract>

OOSTDIJK, W. *et al.* Diagnostic Approach in Children with Short Stature. **Horm Res**, [S. l.], v. 72, p. 206–217, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000236082>. Acesso em: 7 set. 2017.

OZEN, S. *et al.* Frequency and risk factors of endocrine complications in Turkish children and adolescents with sickle cell anemia. **Turk J Haematol**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 25–31, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4274/tjh.2012.0001>

PAIKARI, A.; SHEEHAN, V. A. Fetal haemoglobin induction in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, [S. l.], v. 180, n. 2, p. 189–200, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.15021>

PHEBUS, C. K.; GLONINGER, M. F.; MACIAK, B. J. Growth patterns by age and sex in children with sickle cell disease. **The Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 105, n. 1, p. 28–33, 1984. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(84\)80351-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(84)80351-0). Acesso em: 6 ago. 2017.

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle Cell Disease. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 376, n. 16, p. 1561–1573, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510865>

PLATT, O. S.; ROSENSTOCK, W.; ESPELAND, M. A. Influence of Sickle Hemoglobinopathies on Growth and Development. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 311, n. 1, p. 7–12, 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM198407053110102>. Acesso em: 6 ago. 2017.

PULE, G. D. *et al.* A systematic review of known mechanisms of hydroxyurea-induced fetal hemoglobin for treatment of sickle cell disease. **Expert Review of Hematology**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 669–679, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/17474086.2015.1078235>

QUINN, C. T. *et al.* Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. **Blood**, [S. l.], v. 115, n. 17, p. 3447 LP – 3452, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-233700>

RANA, S. *et al.* Hydroxyurea and growth in young children with sickle cell disease. **Pediatrics**, [S. l.], v. 134, n. 3, p. 465–472, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0917>. Acesso em: 25 nov. 2017.

RAPAPORT, R.; BOWLBY, D. A. Clinical aspects of growth and growth disorders. In: **Pescovitz OH & Eugster EA. Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins. [S. l.: s. n.]. p. 172–190. E-book.**

REES, D. C.; GIBSON, J. S. Biomarkers in sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, [S. l.], v. 156, n. 4, p. 433–445, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08961.x>

REES, D. C.; ROBINSON, S.; HOWARD, J. How I manage red cell transfusions in patients with sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, [S. l.], v. 180, n. 4, p. 607–617, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.15115>

RODRIGUES, T. M. B.; SILVA, I. N. Estatura final de pacientes com diabetes mellitus do tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S. l.], v. 45, p. 108–114, 2001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302001000100014&nrm=iso

ROGOL, A. D.; HAYDEN, G. F. Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. **The Journal of Pediatrics**, [S. l.], v. 164, n. 5, p. S1-S14.e6, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.02.027>

SANT'ANA, P. G. dos S. *et al.* **Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia**. [S. l.]: scielo, 2017.

SCHUCHARD, S. B. *et al.* Hydroxyurea use in young infants with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer**, [S. l.], v. 0, n. 0, p. e27650, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pbc.27650>

SINGHAL, A. *et al.* Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease. **Archives of disease in childhood**, [S. l.], v. 71, n. 5, p. 404–8, 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ADC.71.5.404>. Acesso em: 6 ago. 2017.

SOARES, A. C. N. *et al.* Follow-up of children with hemoglobinopathies diagnosed by the Brazilian Neonatal Screening Program in the State of Pernambuco. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [S. l.], v. 36, p. 250–255, 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842014000400250&nrm=iso

SOLIMAN, A. T. *et al.* Circulating Growth Hormone (GH), Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) and Free Thyroxine, GH Response to Clonidine Provocation and CT Scanning of the Hypothalamic-pituitary Area in Children with Sickle Cell Disease. **Journal of Tropical Pediatrics**, [S. l.], v. 41, n. 5, p. 285–289, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/tropej/41.5.285>

SOLIMAN, A. T. *et al.* Growth hormone secretion and circulating insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 concentrations in children with sickle cell disease. **Metabolism**, [S. l.], v. 46, n. 11, p. 1241–1245, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90224-9](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90224-9). Acesso em: 6 ago. 2017.

SOLIMAN, A. T. *et al.* Growth and Growth hormone - Insulin Like Growth Factor -I (GH-IGF-I) Axis in Chronic Anemias. **Acta Biomed**, [S. l.], v. 88, n. 1, p. 101–111, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.23750/abm.v88i1.5744>. Acesso em: 25 nov. 2017.

STEINBERG, M. H. *et al.* Effect of Hydroxyurea on Mortality and Morbidity in Adult Sickle Cell Anemia Risks and Benefits Up to 9 Years of Treatment. **JAMA**, [S. l.], v. 289, n. 13, p. 1645–1651, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.289.13.1645>

STEINBERG, M. H. *et al.* Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: a glass half full? **Blood**, [S. l.], v. 123, n. 4, p. 481–485, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-528067>

STEINBERG, M. H.; H., M. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. **TheScientificWorldJournal**, [S. l.], v. 8, p. 1295–324, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1100/tsw.2008.157>. Acesso em: 6 ago. 2017.

STEVENS, M. C. G. *et al.* Prepubertal Growth and Skeletal Maturation in Children With Sickle Cell Disease. **Pediatrics**, [S. l.], v. 78, n. 1, p. 124 LP – 132, 1986. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/78/1/124.abstract>

SUHAG, A.; BERGHELLA, V. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. **Current Obstetrics and Gynecology Reports**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 102–111, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13669-013-0041-z>

SUNDD, P.; GLADWIN, M. T.; NOVELLI, E. M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 421058352, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838>. Acesso em: 20 jan. 2019.

THOMAS, P. W. *et al.* Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. **Archives of Disease in Childhood**, [S. l.], v. 82, n. 3, p. 204 LP – 208, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/adc.82.3.204>

TSHILOLO, L. *et al.* Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], p. NEJMoa1813598, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813598>

ZHU, X. *et al.* Hydroxyurea differentially modulates activator and repressors of γ -globin gene in erythroblasts of responsive and non-responsive patients with sickle cell disease in correlation with Index of Hydroxyurea Responsiveness. **Haematologica**, [S. l.], v. 102, n. 12, p. 1995 LP – 2004, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.175646>

ZIMMERMAN, S. A. *et al.* Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. **Blood**, [S. l.], v. 103, n. 6, p. 2039–2045, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-07-2475>

CAPÍTULO 32

DNA DE CONTATO EM LOCAIS DE CRIME: POTENCIALIDADES E LIMITAÇÕES

TOUCH DNA IN CRIME SCENE INVESTIGATIONS: POSSIBILITIES AND CONSTRAINTS

Alexandre Giovanelli

Perito Criminal, Instituto de Pesquisa e Perícias em Genética Forense (IPPGF/SEPOL/RJ)

<http://lattes.cnpq.br/4506835632510002>

Resumo

O desenvolvimento de técnicas e instrumentos de extração, amplificação e análise de DNA, cada vez mais sensíveis, permitiu a detecção de quantidades mínimas de material genético presentes em diversos objetos encontrados em cenas de crime, como documentos, ferramentas, roupas, luvas, óculos, relógios, veículos, portas. Amostras deste tipo apresentam concentrações de DNA frequentemente bem abaixo do limiar recomendado de detecção e/ou interpretação do perfil genético obtido e são denominadas de DNA de toque, DNA de contato ou DNA vestigial. Diversos fatores influenciam no sucesso de obtenção de perfis genéticos em locais de crime, como tipo de suporte, forma de contato, método de coleta, tipo de doador e métodos analíticos utilizados. Por outro lado, a amplificação eficiente de quantidades extremamente pequenas de material biológico encontrados em cenas de crime aumenta o risco de detecção de DNA não relacionado diretamente ao evento. Isso pode ocorrer através da contaminação promovida pelos próprios agentes policiais e peritos ou por contatos prévios e fortuitos de pessoas que estiveram no local antes do crime (background DNA).

Palavras-Chave: DNA de contato, DNA vestigial, ciência forense, Genética Forense, cena de crime

Abstract

The development of increasingly sensitive DNA extraction, amplification and analysis techniques and instruments has allowed the detection of very small amounts of genetic material present in various objects found in crime scenes: documents, tools, clothing, gloves, glasses, watches, vehicles, doors. Samples of this type often have DNA concentrations well below the recommended threshold for detection and/or interpretation of the genetic profile obtained. These are called touch DNA, contact DNA or trace DNA. Several factors influence the success of obtaining genetic profiles in crime scenes, such as type of support, form of contact, collection method, donor characteristics and analytical methods used. In contrast, efficient amplification of extremely small amounts of biological material found at crime scenes increases the risk of detecting DNA not directly related to the event. This can occur through contamination promoted by police officers and forensic scientists themselves or through previous and fortuitous contacts of people who were at the scene before the crime (background DNA).

Keywords: touch DNA, trace DNA, forensic science, Forensic Genetics, crime scene

Introdução

A Genética Forense é uma área em expansão em todo o mundo. Muito ligada à investigação judiciária e/ou policial, tem contribuído para a solução de inúmeros crimes, através da incriminação de suspeitos ou, ao contrário, inocentando acusados. Atualmente os laboratórios de genética forense

lidam com uma série de demandas de trabalho, envolvendo o processamento de amostras oriundas de cenas de crimes, a identificação de restos mortais e testes de paternidade criminal. Em alguns casos, são realizadas, ainda, análises de plantas, animais e microorganismos (Goodwin *et al.*, 2010).

No Brasil, os exames de DNA, para fins criminais, são realizados quase que exclusivamente por peritos criminais, peritos médico legistas e odontologistas, conforme preconiza a Lei 12.030/2009 e o Código de Processo Penal. Os laboratórios onde atuam os peritos possuem diversas atribuições como a identificação de pessoas (corpos não identificados pela datiloscopia), a coleta de padrões genéticos de condenados de acordo com o estabelecido na lei nº 12.654/2012 e a inserção de perfis no Banco de Perfis Genéticos (*software* CODIS), tanto para fins de identificação quanto para investigação criminal. Neste último caso, o CODIS tem grande relevância, pois muitos dos vestígios encontrados em cena de crime podem ser inseridos no banco de dados permitindo estabelecer a conexão de diferentes crimes com um único perpetrador.

Ainda assim, o quantitativo de perfis genéticos inseridos no CODIS, a partir de vestígios coletados em local de crime, é ainda reduzido no Brasil. Tal fato está associado à escassez de pessoal aliada às dificuldades inerentes ao processamento deste tipo de material, caracterizado por amostras de DNA degradado, escasso e com elevado risco de contaminação. Nos últimos anos, inclusive, a demanda por este tipo de exame vem aumentando, em grande parte devido à incentivo por parte do Governo Federal e do próprio Comitê Gestor da Rede Integrada de Bancos de Perfis Genéticos. Ressalta-se que a tendência ao aumento da demanda de processamento de vestígios relacionados ao DNA encontrados em cenas de crime, por parte de agências de investigação criminal, é um fenômeno mundial que vem aumentando progressivamente desde a década de 2000 (Roman *et al.*, 2008; Burriel, 2019).

Acompanhando essa tendência observa-se um concomitante avanço das técnicas associadas ao processamento e purificação do material genético encontrado em cenas de crime. Em 1997 foi reportado, pela primeira vez, que perfis genéticos completos poderiam ser obtidos a partir de objetos tocados por um suspeito (van Oorschot e Jones, 1997). A partir daí diversos tipos de objetos foram investigados quanto à possibilidade de coleta de DNA, incluindo documentos, ferramentas, roupas, luvas, óculos, relógios, veículos, portas (Sewell *et al.* 2008; Dziak, 2017; Hui Dong *et al.*, 2017; Bonsua *et al.*, 2020). Essa área de desenvolvimento vem sendo denominada de DNA de toque, DNA de contato ou DNA vestigial. Amostras deste tipo apresentam concentrações de DNA frequentemente bem abaixo do limiar recomendado de detecção e/ou interpretação do perfil genético obtido (Oorschot *et al.*, 2010). Por isso mesmo, o processamento e análise do DNA de contato envolve múltiplas dificuldades técnicas em uma das etapas tradicionais do fluxo de trabalho, a saber:

coleta dos vestígios, extração e purificação, amplificação de STR e análise do produto da eletroforese (Cavanaugh e Bathrick, 2018). Em quaisquer destas etapas, a perda de frações de DNA ou a possibilidade de contaminação, podem inviabilizar a obtenção de perfil genético satisfatório (Oorschot, 2010; Cavanaugh e Bathrick, 2018).

Aplicações e Potencialidades

O DNA de contato é recuperado a partir de células epiteliais que são deixadas em uma superfície quando uma pessoa toca determinado objeto. Isso é essencial em locais de crime, onde o criminoso pode manipular diversos itens, deixando-os para trás. A tabela 1, mostra alguns itens recebidos pelo IPPGF/ SEPOL / RJ⁵ e a maior ou menor possibilidade de obtenção de perfis genéticos completos ou parciais, com base em observações de três anos.

Tabela 1: Possibilidade de recuperação de DNA a partir de diferentes substratos.

TIPO DE CONTATO	POSSIBILIDADE DE RECUPERAÇÃO DE DNA*	
	Pequena	média
CONTATO DIRETO COM A MÃO OU PARTES DO CORPO	Interruptor de luz	Roupa íntima
	Volante de veículo	pena
	Câmbio de veículo	
	Cabo de faca	
	Boné	
	Luva	
	Corda	
	Chinelo	
	Ferramenta	
	Cartucho de munição	
	Garrafa	
	Forro de carro	
	Puxador de gaveta	

⁵ Dados observados pelo autor na rotina do Laboratório de Pesquisa e Perícia em Genética Forense (IPPGF). O IPPGF é um dos órgãos de perícia oficial que compõe o Departamento Geral de Polícia Científica da Polícia Civil do estado do Rio de Janeiro.

CONTATO COM A BOCA	Fruta mordida	Guimba de cigarro Escova de dente Copo chiclete
---------------------------	---------------	--

* - Foi considerada como possibilidade de recuperação pequena a porcentagem de amostras com sucesso na obtenção de perfil genético completo ou parcial menor que 30% das amostras, enquanto recuperação média baseou-se em taxas de 30 a 50%.

É importante ressaltar que as taxas de recuperação de perfis genéticos a partir de DNA de contato são, em geral, baixas, uma vez que estas amostras estão expostas às condições ambientais que tendem a degradar o DNA, além de estarem relacionadas à pequena quantidade de células depositadas. Nesse sentido, uma consideração importante é que, quanto maior o esforço ou atrito da pele sobre determinada superfície, maior será a liberação de células. Isso tem uma aplicação prática, pois irá direcionar a coleta de DNA para determinadas regiões do objeto. Lembrando que no caso de DNA de contato, o uso de substâncias químicas como luminol ou de luz forense tem pouca eficiência para a visualização ou determinação da área de contato.

Assim, o perito deve sempre avaliar, com base em outros elementos do local, a possível dinâmica do evento, fim de definir a região da coleta. Por exemplo, nos casos em que se configure a agressão à uma vítima, as regiões da roupa que se encontram esgarçadas seriam as áreas ideais para a coleta de DNA de contato, visando obter um perfil genético do agressor. Há casos em que o criminoso, ao sair do local inopinadamente, abandona alguns pertences como chinelo, boné e, em alguns casos, até peças de roupa. A coleta de DNA nestes itens deve priorizar as áreas onde se espera um contato permanente e de maior atrito com o corpo do suspeito. No caso de boné, as margens inferiores, principalmente na área de encaixe da testa. No caso de camisa, as regiões preferidas seriam a gola e mesmo a costura que fica junto à axila. A tabela 1 mostra os resultados de estudo realizado sobre alguns itens de uso comum e as respectivas áreas e formas de coleta de DNA de contato (Dziak *et al.*, 2017).

Tabela 2: Estratégias de amostragem recomendadas para obtenção de DNA vestigial.

ITENS LISTADOS EM ORDEM DE MAIOR TAXA DE SUCESSO	ESTRATÉGIA DE AMOSTRAGEM RECOMENDADA
ÓCULOS	Suabe em toda a armação.

FONE DE OUVIDO	Suabe em ambos os plugues intra-auriculares.
TOUCA DE INVERNO	Corte do tecido da parte de dentro da área de contato com a testa.
BONÉ	Suabe de toda a parte interna da região de contato com a testa ou corte do tecido da mesma área.
LUVAS DE TECIDO	Suabe da superfície interna de todos os dedos ou recorte do tecido em contato com o polegar.
CAMISA	Suabe de toda a região interna do colarinho ou recorte de um trecho do colarinho.
RELÓGIO DE PULSO	Suabe de toda a superfície interna (em contato com a pele) e do fecho.
LUVAS DE LÁTEX	Suabe de toda a superfície interna.
MEIAS	Suabe de toda a superfície interna ou corte de pequeno pedaço de tecido da área do calcanhar.

Em armas de fogo, os estudos têm demonstrado uma maior eficiência da coleta quando efetuada sobre as placas da empunhadura, no caso de revólver e pistola e da área frisada do ferrolho de pistola. Em espingardas, a coronha (em especial o trecho lateral com frisos) e a telha (modelos *pump action*) foram as áreas com maior chance de recuperação de DNA. Em geral, todas as regiões em que há maior atrito e ao mesmo tempo frisos, favorecem o acúmulo de restos celulares nas respectivas reentrâncias (Polley *et al.*, 2006). Para cartuchos de munição deflagrados, as taxas de recuperação de DNA são muito baixas, principalmente para munições de revólveres, pistolas e fuzis. Alguns estudos, demonstram uma eficiência maior na obtenção de perfil genético, pelo menos parcial, em cartuchos de espingarda calibre 12 (cartucho plástico) (Mawlood, 2015).

No caso de cigarros deixados em local de crime basta, por exemplo, a coleta do trecho que contém o filtro. O contato da boca com o cigarro promove não só a liberação de células, mas a fixação das mesmas no papel do cigarro devido a ação da saliva. Em geral, qualquer superfície onde há contato de saliva, há maior sucesso na recuperação de células e obtenção de perfil genético.

Outro desafio importante na coleta de vestígios é o frequente antagonismo entre coleta de DNA de contato e a coleta de impressão papiloscópica. Se a escolha inicial for pelo DNA de contato, a mesma irá inviabilizar a coleta de impressões digitais. Se a escolha inicial for a coleta de impressão digital, em geral, há um comprometimento na taxa de recuperação de material biológico, pois as técnicas de levantamento papiloscópico não levam em conta as especificidades exigidas para o processamento de amostras de DNA. Vários autores vêm sugerindo técnicas para recuperação de

perfis genéticos depositados em levantadores contendo impressões digitais latentes (Thamnurak *et al.*, 2011; Bhoelai *et al.*, 2011; Steadman *et al.*, 2015; Solomon *et al.*, 2018).

Estudo realizado por Sessa *et al.* (2019) testando o contato de um agente externo em peças de roupa usadas, demonstrou que mesmo o toque de 2 segundos foi suficiente para produzir um perfil genético completo deste agente externo. Entretanto, nesses casos em que espera-se uma grande quantidade de DNA autóctone (da vítima por exemplo), o ideal é que a coleta de DNA de contato seja a mais restrita possível e direcionada para a área de contato do agressor. Caso contrário, corre-se o risco de amplificar apenas ou predominantemente o perfil genético da vítima (Sessa *et al.*, 2019). Esse é o caso, inclusive, do DNA recuperado a partir de marcas de mordida do agressor no corpo da vítima (Sweet *et al.*, 1997).

Em suma, quaisquer tipos de substratos podem abrigar quantidade de células suficiente para amplificação e determinação de um perfil genético de suspeito ou vítima. Embora, frequentemente, o DNA de contato seja utilizado para confirmar a presença de um agressor na cena de crime, há outras possibilidades, como a de determinar se uma vítima esteve naquele local. Nesse último caso, poderiam ser as roupas da vítima arrecadadas na cena de crime e cujo corpo não foi encontrado, ou a possibilidade de contato da vítima com uma superfície específica, por exemplo, o porta-malas de um veículo quando se suspeita de um sequestro. O DNA de contato, pode, ainda, ser utilizado para esclarecer a dinâmica criminal. Williamson (2012) cita o caso de uma mulher que foi estuprada e estrangulada até a morte. Ela fora amarrada com vários tipos de material, inclusive com tiras de couro. Foi encontrado esperma em sua camisola, cujo perfil combinava com um dos suspeitos. No entanto, essa evidência não era suficiente para a condenação uma vez que a vítima e o agressor se conheciam e ele alegava que havia anteriormente tido relações consensuais com a mulher. No entanto, a análise das tiras de couro que serviram para atar a mulher revelaram o perfil do suspeito, indicando que o encontro não fora consensual.

Importante notar, também, que diferentes tipos de suporte influenciam na quantidade de DNA recuperado. Estudo efetuado por Resende *et al.* (2016) demonstrou que o contato com superfícies de madeira, seguida por vidro produzem maiores quantidades de DNA quando comparadas com superfícies de plástico, papel e alumínio. Outro fator que influencia é a “qualidade” do doador. Existem pessoas que são excelentes doadoras, enquanto outras deixam pouco material ao entrar em contato com um objeto (Oldoni *et al.*, 2016). Essas diferenças são individuais, mas também estão relacionadas ao sexo e a idade do doador (Poetsch *et al.*, 2013; Oldoni *et al.*, 2016; Alketbi *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2019). Por exemplo, crianças muito jovens, em geral, são excelentes doadoras de células, enquanto idosos, principalmente acima de 60 anos, tendem a deixar menos

células no ambiente ou células qualitativamente inferiores, dificultando a recuperação de DNA (Poetsch *et al.*, 2013).

Um fator importante para o sucesso na obtenção de material proveniente de DNA de contato é o método empregado na recuperação de DNA. Diversos métodos de coleta de DNA são utilizados em locais ou objetos relacionados a crimes, sendo os mais comuns: uso de suabes de vários tipos, uso de adesivos, raspagem e o corte de segmentos de tecido (Hess e Haas, 2016; Hui Dong, 2017; Alketbi, 2018). Dentre estes, o primeiro grupo de dispositivo de coleta é o mais comum em diversas agências de investigação forense, no Brasil e no mundo, as quais utilizam o método conhecido como de duplo suabe (Sweet *et al.*, 1997). Vale ressaltar que a eficiência de recuperação de DNA de contato pode ser influenciada pelo tipo de suabe utilizado (Hartless *et al.*, 2019; Comtea *et al.*, 2019; Haase *et al.*, 2019). Os suabes confeccionados em fibras sintéticas (*rayon, nylon, polyester*), em geral, apresentam maior eficiência na absorção de soluções e na liberação de células aderidas à sua superfície. No entanto, essa maior absorção não necessariamente está associada com uma maior taxa de recuperação de DNA (Bruijns *et al.*, 2018).

Devido ao aumento do número de amostras de DNA vestigial obtidas de cenas de crime, os laboratórios de genética forense têm apresentado uma sobrecarga de trabalho, com consequente aumento de gastos e do tempo de execução dos serviços. Para fazer frente a esses desafios, diversos autores vêm sugerindo metodologias alternativas que visam aperfeiçoar um ou mais dos seguintes processos de processamento das amostras: redução de custos, redução do tempo de manipulação e melhor eficiência e confiabilidade na obtenção de perfis genéticos. Dentre estas recomendações, as mais promissoras baseiam-se no uso da chamada PCR direta, para amostras de DNA de contato (Liu, 2015; Templeton *et al.*, 2017; Martin *et al.*, 2018; Ambers *et al.*, 2018) e que dispensa a etapa de extração. As principais vantagens no uso desta metodologia seriam: A) redução da perda de DNA e da possibilidade de introdução de DNA exógeno proveniente da equipe de laboratório; B) redução no tempo de processamento das amostras e de aproximadamente 25% no gasto com reagentes (Romsos e Vallone, 2015); C) A maioria dos fabricantes já disponibilizam kits e/ou protocolos de amplificação específicos para PCR direta, o que dispensa a validação da análise para diferentes tipos de amostras. Além disso, os novos kits de amplificação de STR são capazes de minimizar a influência dos principais inibidores da PCR (Hedman *et al.*, 2010; Ensenberger *et al.* 2016).

Limitações e Cuidados

As técnicas atuais de amplificação de DNA são muito eficientes e sensíveis. Quantidades extremamente pequenas de material biológico encontrados em cenas de crime são suficientes para produzir um perfil genético completo. Isso aumenta o risco de detecção de DNA não relacionado

diretamente ao evento, através da contaminação promovida pelos próprios agentes policiais e peritos, ou pelo chamado “background DNA” relacionado a contatos prévios e fortuitos de pessoas que estiveram no local antes do crime ou que tiveram o DNA secundariamente transferido por meio de suportes diversos. (Sankhla e Kumar, 2017). No caso, de contaminação pela equipe de investigação é essencial o cuidado no uso correto de EPIs, principalmente luvas, que devem ser trocadas não só entre os exames de diferentes cenas de crime, mas também em uma mesma cena de crime, a fim de evitar a transferência secundária de DNA que pode ter implicações importantes no vislumbre da dinâmica criminal. Um estudo teórico demonstrou que o DNA presente em um suporte como maçaneta, pode ser transferido para a luva do perito e desta para outro objeto (transferência terciária). Ou seja, o próprio perito pode carrear DNA para lugares distantes, contaminando toda a cena de crime (Fonneløp *et al.*, 2015).

Por isso mesmo, é importante que os perfis genéticos daqueles que examinam a cena de crime estejam devidamente identificados, a fim de excluir um perfil que seja encontrado no local de crime e que não esteja associado com o suspeito ou vítima. Oorschot *et al.* (2010) recomendam que, no mínimo, sejam estabelecidos os seguintes procedimentos operacionais padronizados para limitar a contaminação da cena de crime:

1. Restringir o acesso ao local a ser examinado ou que potencialmente pode incluir vestígios de relevância para a investigação;
2. Uso de luvas e máscaras por todos aqueles que precisam tocar ou observar de perto a cena de crime;
3. Troca regular das luvas por todos aqueles que manipulam objetos no crime;
4. Evitar, tanto quanto possível, tocar áreas em que poderá ser feita a coleta de DNA;
5. Ter disponível o perfil de DNA de toda a equipe que entrou em contato com o local de crime.

Especial atenção deve ser dada à questão da coleta de impressões digitais. Conforme dito anteriormente, além de ser necessária a decisão sobre a prioridade de coleta de DNA de contato ou de impressão digital, deve-se atentar para o fato de que muitas vezes o pincel utilizado para revelar impressões latentes pode carrear DNA de um suporte para outro, servindo de instrumento importante de contaminação (Szkutaa *et al.*, 2017).

Um caso bastante simbólico ocorreu em 2012, em San Jose - Califórnia (EUA) e que ilustra muito bem os potenciais e as limitações do DNA de contato (McKenna, 2013). Lukis Anderson era um morador de rua de 26 anos, alcólatra, com uma longa ficha criminal, embora sem casos de assassinato ou de outros crimes violentos. Por volta da meia noite de 29 de novembro do mesmo

ano, alguns homens invadiram a casa do milionário Raveesh Kumra, um investidor de 66 anos que vivia em Monte Sereno, um enclave do Vale do Silício, distante cerca de 16km do local onde vivia Lukis Anderson. Os assaltantes renderam e amarraram Kumra e sua mulher. Roubaram vários pertences da casa e foram embora. A mulher conseguiu chegar até o telefone e pedir socorro. No entanto, quando os policiais chegaram, Kumra havia falecido por asfixia devido à mordida em sua boca. Os investigadores forenses coletaram várias evidências. Em algumas delas foram recuperados perfis de DNA: na mordida, nas luvas usadas pelos agressores e nas unhas da vítima. O perfil genético encontrado nas unhas coincidia com o de Lukis. Em pouco tempo Lukis foi encontrado, preso e acusado de assassinato junto com os outros dois criminosos que pertenciam a uma gangue. Entretanto os advogados de Lukis descobriram um fato surpreendente. Na noite do crime, quase que no mesmo horário, o acusado havia sido internado em um hospital praticamente em coma alcoólico. Investigações posteriores mostraram que os paramédicos da cidade atenderam primeiro a Lukis e, em seguida, a mesma equipe foi designada para atender ao milionário morto. De alguma maneira houve a transferência de DNA pela ação dos paramédicos. Após essa constatação, Lukis Anderson foi inocentado.

Considerações Finais

A utilização de técnicas e instrumentos de extração, amplificação e análise de DNA, cada vez mais sensíveis, permite a detecção de quantidades mínimas de material genético presentes na cena de crime. Isso representa uma enorme ferramenta para a investigação criminal. No entanto, alguns cuidados precisam ser tomados tanto pela equipe de cientistas forenses quanto de policiais, a fim de diminuir os riscos de contaminação nos locais investigados. Além disso, a relação direta e imediata estabelecida entre o encontro de um perfil genético e a presença da pessoa na cena de crime, deve ser avaliada de forma criteriosa e em conjunto com outros elementos da investigação e sempre levando-se em conta a hipótese de possível transferência secundária de DNA.

Agradecimentos

Esse estudo foi financiado pela FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro) – Processo E-26/290.054/2018.

Referências

ALKETBI, S.K. The Affecting Factors of Touch DNA. **J Forensic Res**, v. 9, n. 3, 2018.

AMBERS, A.; WILEY, R.; NOVROSKI, N.; BUDOWLE, B. Direct PCR Amplification of DNA from Human Bloodstains, Saliva, and Touch Samples Collected with microFLOQ® Swabs. **Forensic Sci Int Genet**, v. 32, p. 80-87, 2018.

BHOELAI, B.; DE JONG, B.; DE PUIT, M.; SIJEN, T. Effect of common fingerprint detection techniques on subsequent STR profiling. **Forensic Sci Int**, v. 3, n.1, p 429–30, 2011.

BONSUA, D.O.M.; HIGGINS, D.; AUSTIN, J.J. Forensic touch DNA recovery from metal surfaces – A review. **Science & Justice**, v. 60, p. 206–215, 2020.

BRASIL. Lei nº 12.030 de 17 de setembro de 2009. Dispõe sobre as perícias oficiais e dá outras providências.

BRASIL. Lei nº 12.654 de 28 de maio de 2012. Altera as Leis nº 12.037, de 1º de outubro de 2009, e 7.210, de 11 de julho de 1984 - Lei de Execução Penal, para prever a coleta de perfil genético como forma de identificação criminal, e dá outras providências.

BRUIJNS, B.B.; TIGGELAAR, R.M.; GARDENIERS, H. The Extraction and Recovery Efficiency of Pure DNA for Different Types of Swabs. **J Forensic Sci**, v. 63, n.5, p. 1492-1499, 2018.

BURRIL, J.; DANIEL, B.; FRASCIONE, N. A review of trace “Touch DNA” deposits: Variability factors and an exploration of cellular composition. **Forensic Sci Int Genet**, v. 39, p. 8–18, 2019.

CAVANAUGH, S.E.; BATHRICK, A.S. Direct PCR amplification of forensic touch and other challenging DNA samples: A review. **Forensic Sci Int Genet**, v. 32, p. 40–49, 2018.

COMTEA, J.; BAECHLERB, S.; GERVAIXA, J.; LOCKE, E.; MILONF, M.P.; DELÉMONTC, O.; CASTELLAA, V. Touch DNA collection – Performance of four different swabs. **Forensic Sci Int Genet**, v. 43, p. 102-113, 2019.

DZIAK, R.; PENEDER, A.; BUETTER, A.; HAGEMAN, C. Trace DNA Sampling Success from Evidence Items Commonly Encountered in Forensic Casework. **J Forensic Sci**, v. 63, n. 3, p. 1-7, 2017.

ENSENBERGER, M.G.; LENZ, K.A.; MATTHIES, L.K. *et al.*, Developmental validation of the PowerPlex® Fusion 6 C System, **Forensic Sci Int Genet**, v. 21, p. 134–144, 2016.

FONNELØP, A.E.; EGELAND, T.; GILL, P. Secondary and subsequent DNA transfer during criminal investigation. **Forensic Sci Int Genet**, v. 17, p. 155–162, 2015.

GOODWIN, W.; LINACRE, A.; HADI, S. An introduction to Forensic Genetics. 2ª ed., John Wiley & Sons Ltd., 2010. 214p.

HAASE, H.T.; MOGENSEN, H.S.; PETERSEN, C.B.; PETERSEN, J.F.; HOLMER, A.; BØRSTING, C.; PEREIRA, V. Optimization of the collection and analysis of touch DNA traces. **Forensic Sci Int Genet**, Supplement Series 7, p. 98–99, 2019.

HARTLESS, S.; WALTON-WILLIAMS, J.; WILLIAMS, G. Critical evaluation of touch DNA recovery methods for forensic purposes. **Forensic Sci Int Genet Supplement Series 7**, p. 379–380, 2019.

HEDMAN, J.; NORDGAARD, A.; DUFVA, C.; RASMUSSEN, B.; ANSELL, R.; RADSTROM, P. Synergy between DNA polymerases increases polymerase chain reaction inhibitor tolerance in forensic DNA analysis. **Anal. Biochem**, v. 405, p. 192–200, 2010.

HESS, S.; HAAS, C. Recovery of Trace DNA on Clothing: A Comparison of Mini-tape Lifting and Three Other Forensic Evidence Collection Techniques. **J Forensic Sci**, v. 62, n. 1, p. 187-191, 2016.

DONG, H.; WANG, J.; ZHANG, T; GE, J.Y.; DONG Y.Q.; SUN, Q.F.; LIU, C.; LI, C.X. Comparison of preprocessing methods and storage times for touch DNA samples **Croat Med J.**, v. 58, p. 4-13, 2017.

LIU, J.Y. PE-Swab Direct STR Amplification of Forensic Touch DNA Samples **J Forensic Sci**, v. 60, n. 3, p 693-701, 2015.

MARTIN, B.; BLACKIEA, R.; TAYLORA, D.; LINACREA, A. DNA profiles generated from a range of touched sample types. **Forensic Sci Int Genet** v. 36, p. 13–19, 2018.

MAWLOOD, S.; DENNANY, L.; WATSON, N.; PICKARD, B. Analysis of DNA from Fired Cartridge Casings. World Academy of Science, Engineering and Technology **International Journal of Biotechnology and Bioengineering**, v. 9, n. 8, 2015.

MC KENNA, L. Understanding DNA results within the case context: importance of the alternative proposition. **Statistical Genetics and Methodology**, v. 4, article 242, 2013.

OLDONI, F.; CASTELLA, V.; HALL, D. Shedding light on the relative DNA contribution of two persons handling the same object. **Forensic Sci Int Genet**, v. 24, p. 148–157, 2016.

POETSCH, M.; BAJANOWSKI, T.; KAMPHAUSEN, T. Influence of an individual's age on the amount and interpretability of DNA left on touched items. **Int J Legal Med**, v. 127, p.1093–1096, 2013.

POLLEY, D.; MICKIEWICZ, P.; VAUGHN, M.; MILLER, T.; WARBURTON, R.; KOMONSKI, D.; KANTAUTAS, C.; REID, B.; FRAPPIER, R.; NEWMAN, J. An Investigation of DNA Recovery from Firearms and Cartridge Cases. **Can. Soc. Forensic Sci. J.**, v. 39, n. 4, p. 217–228, 2006.

RESENDE, R.V.; BRHUNA, C.R.C.; LEAL, C.B.; SADDI, V.A.; BARCELOS, R.S.S. Extração de DNA de Impressões Digitais Latentes Depositadas em Diferentes Suportes e Reveladas com Spray de Ninidrina e Pó Preto Volcano "HI-FI". **Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics**, v. 5, n. 4, p. 410-430, 2016.

ROMAN, J.K.; REID, S.; REID, J.; CHALFIN, A.; ADAMS, W.; KNIGHT, C. The DNA Field Experiment: Cost-Effectiveness Analysis of the Use of DNA in the Investigation of High-Volume Crimes, National Institute of Justice, 2008.

ROMSOS, .E.L.; VALLONE, P.M. Rapid PCR of STR markers: applications to human identification, **Forensic Sci Int Genet**, v. 18, p. 90–99, 2015.

SANKHLA, M.S.; KUMAR, R. Identification of Criminal by using Touch DNA: A new Tool for Investigation in Forensic Science. **Imperial Journal of Interdisciplinary Research**, v. 3, Issue-5, 2017.

SESSA, F.; SALERNO, M.; BERTOZZI, G.; MESSINA, G.; RICCI, P.; LEDDA, C.; RAPISARDA, V.; CANTATORE, S.; TURILLAZZI, E.; POMARA, C. Touch DNA: impact of

handling time on touch deposit and evaluation of different recovery techniques: An experimental study. **Scientific Reports**, v. 9, article 9542, 2019.

SEWELL, J.; QUINONES, I.; AMES, C.; MULTANEY, B.; CURTIS, S.; SEEBORUTH, H.; MOORE, S.; DANIEL, B. Recovery of DNA and fingerprints from touched documents. **Forensic Sci Int Genet**, v. 2, p. 281-285, 2008.

SOLOMON, A.D.; HYTINEN, M.E.; MCCLAIN, A.M.; MILLER, M.T.; CRUZ, T.D. An Optimized DNA Analysis Workflow for the Sampling, Extraction, and Concentration of DNA obtained from Archived Latent Fingerprints. **J. Forensic Sci**, v. 63, n. 1, p 47-57, 2018.

STEADMAN, S.A.; HOOFFER, S.T.; GEERING, S.C.; KING, S.; BENNETT, M.A. Recovery of DNA from latent fingerprint tape lifts against matte acetate. **J. Forensic Sci**, v. 60, n.3, p. 777-82, 2015.

SWEET, D.; LORENTE, M.; LORENTE, J.A; VALENZUELA, A.; VILLANUEVA, E. An improved method to recover saliva from human skin: the double swab technique. **J. Forensic Sci**, v. 42, p. 320-322, 1997.

SZKUTAA, B.; OORSCHOT, R.A.H.; BALLANTYNE, K.N. DNA decontamination of fingerprint brushes. **Forensic Sci Int**, v. 277, p. 41-50, 2017.

TAN, J.; LEE, J.Y.; LEE, L.Y.C.; QIN, A.W.Z; CHEW, M.H.; ISHAK, N.I.B.; SHENG LEE, Y.; MUGNI, M.A.; SYN, C.K.C. Shedder status: Does it really exist? **Forensic Sci Int Genet**, Supplement Series 7, p. 360-362, 2019.

TEMPLETON, J.E.; HANDT, D.T.O.; LINACRE, A. Typing DNA profiles from previously enhanced fingerprints using direct PCR. **Forensic Sci Int Genet**, v. 29, p. 276-282, 2017.

THAMNURAK, C.; BUNAKKHARASAWAT, W.; RIENGROJPITAK, S.; PANVISAVAS, N. DNA typing from fluorescent powder dusted latent fingerprints. **Forensic Sci Int**; v. 3, n.1, p. 524-5, 2011.

VAN OORSCHOT; R.A.H.; BALLANTYNE, K.N.; MITCHELL, R.J. Forensic trace DNA: a review. **Investigative Genetics**, v. 1, p. 14, 2010.

VAN OORSCHOT; R.A.H.; JONES, M.K. DNA fingerprints from fingerprints. **Nature**, v. 387, p. 767, 1997.

WILLIAMSON, A.L. Touch DNA: Forensic Collection and Application to Investigations **J Assoc Crime Scene Reconstr**, v. 18, n. 1, 2012.

CAPÍTULO 33

DOCKING MOLECULAR DE INIBIDOR DA GLICOPROTEÍNA GP: UMA PROPOSTA ALTERNATIVA DE TRATAMENTO PARA O VÍRUS ÉBOLA
MOLECULAR DOCKING OF GP GLYCOPROTEIN INHIBITORS: AN ALTERNATIVE TREATMENT PROPOSAL FOR EBOLA VIRUS

Severina Souza da Silva Bernardino¹

Universidade Federal de Campina Grande, CES, Cuité.

Mestrado em Ciência Naturais e Biotecnologia.

<http://lattes.cnpq.br/4466555618737607>

Igor Macêdo de Oliveira²

Universidade Federal de Campina Grande, CES, Cuité.

Mestrado em Ciência Naturais e Biotecnologia

<http://lattes.cnpq.br/8989003835582998>

Rafael Trindade Maia³

Universidade Federal de Campina Grande, CDSA, Sumé.

Mestrado em Ciência Naturais e Biotecnologia.

<http://lattes.cnpq.br/2415016408445222>

Resumo

O vírus Ebola constitui à família *Filoviridae*, são constituídos por RNA de fita negativa e possui forma semelhante ao um fio torcido. Os sintomas mais comuns são inespecíficos, como febre, mal-estar, dor de cabeça, diarreia ou vômito. A glicoproteína (GP), proteína de absorção viral, presente no vírus Ebola, se liga no receptor existente na superfície da célula hospedeira. O alho é constituído por componentes ativos, dentre eles, a alicina é uma substância volátil e atua como um antibiótico natural e o ajoeno é convertido a partir de três moléculas de alicina e é considerado um potente antimicrobiano. Com o docking molecular é possível analisar propriedades físico-químicas e interações proteína-ligante. A docagem foi realizada com o servidor PATCHDOCK e com o software Discovery Studio a visualização tridimensional do complexo estudado. Dado ao exposto, as interações do acoplamento molecular da presente pesquisa, indicam que dos dois complexos estudados, apenas a alicina apresenta possibilidade de atividade favoráveis de inibição a macromolécula.

Palavras Chaves: Inibição, Tratamentos Alternativos, Vírus Ebola, Alho;

Abstract

The Ebola virus is part of the *Filoviridae* family, they are made up of negative strand RNA and have a shape similar to a twisted strand. The most common symptoms are non-specific, such as fever, malaise, headache, diarrhea or vomiting. The glycoprotein (GP), a viral absorption protein, present in the Ebola virus, binds to the receptor on the surface of the host cell. Garlic consists of active components, among them, allicin is a volatile substance and acts as a natural antibiotic and ajoene is converted from three molecules of allicin and is considered a potent antimicrobial. With molecular docking it is possible to analyze physicochemical properties and protein-ligand interactions. The docking was carried out with the PATCHDOCK server and with Discovery Studio software, the three-dimensional visualization of the studied

complex. Given the above, the interactions of molecular coupling of the present research, indicate that of the two complexes studied, only alicin presents the possibility of favorable activity of inhibiting the macromolecule.

Keywords: Inhibition, Alternative Treatments, Ebola Virus, Garlic;

Introdução

O vírus Ebola constitui à família *Filoviridae*, que derivado da palavra latina "*filum*" que significa fio, são constituídos por RNA de fita negativa e possui forma semelhante ao um fio torcido. Causadora da febre hemorrágica em humanos e primatas (EMANUEL *et al.*, 2018). Os sintomas mais comuns são inespecíficos, como febre, mal-estar, dor de cabeça, diarreia ou vômito (DIXON; SCAFER., 2014).

De acordo com SOUSA *et al.*, 2015 O gene viral é codificado em sete proteínas, tais quais no nucleocapsídeo viral são a nucleoproteína (NP), glicoproteína (GP), nucleoproteína menor (VP30), complexo de polimerases (VP35), polimerase dependente de RNA (L). A proteína VP40 e a P24, influencia a capacidade da replicação viral. Para a efetuação desta replicação, é fundamental de existência de receptores, que são reconhecidos pela proteína de absorção viral, chamada glicoproteína (GP), que se liga no receptor existente na superfície da célula hospedeira.

A indústria farmacêutica tem se concentrado amplamente nas últimas décadas em programas de triagem bioquímica de alto rendimento para a descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos, entretanto, o uso de produtos naturais para fins medicinais é uma prática antiga (BORLINGHAUS *et al.*, 2014). As plantas possuem diversos metabolitos secundários que são eficazes no tratamento de diversas doenças (AYAZ *et al.*, 2019).

O alho é constituído por componentes ativos, considerados com compostos organossulfurados, exemplos o dialil tiosulfonato (alicina), dialil sulfeto (DAS), dialil dissulfeto (DADS), dialil trissulfeto (DATS), E / Z-ajoeno, S-alil -cisteína (SAC) e sulfóxido de S-alilcisteína (alina) (YOO *et al.*, 2014). E possui mais de 20 compostos fenólicos, com maiores percentuais quando comparado a outros vegetais (LIU *et al.*, 2018).

Dentre eles, a alicina é uma substância volátil e atua como um antibiótico natural, sintetizado a partir da combinação da enzima aliinase e do composto aliina. Possui diversas vantagens no organismo, como aumento da resposta imune, ocasionando uma ampliação dos mediadores pró inflamatórios, como o interferon gama (INF- γ), além de ativar a proliferação de células TCD4+, importantes na resposta imune contra vírus (LOZANO; BAGNE; HORA, 2015).

O ajoeno, outro constituinte importante do alho é uma substância característica de produtos macerados de alho. É convertido a partir de três moléculas de alicina e é considerado um potente antimicrobiano (NAKAMOTO *et al.*, 2019).

O docking molecular está entre os mais populares e desejados métodos *in silico* em estrutura para predição de interações entre moléculas e alvos biológicos. Abordagens *in silico* proporcionam a triagem virtual de milhões de compostos em um tempo acessível, reduzindo assim os custos iniciais para identificação de acertos e aumentando as chances de encontrar os candidatos a medicamentos desejados. (PINZI *et al.*, 2019)

Diante do exposto, a presente pesquisa objetiva avaliar por meio de ferramentas *in silico* (computacionais), através do docking molecular a possibilidade de inibição da proteína GP, primordial para o processo infeccioso do vírus ebola, com os compostos considerados bioativos do alho: alicina e ajoeno.

Materiais e Métodos

Estrutura das moléculas

A estrutura tridimensional da glicoproteína GP foi obtida pelo NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) com o código de identificação Q05320.1, posteriormente foi realizada a modelagem molecular com o auxílio do servidor SWISSMODEL(<https://swissmodel.expasy.org/interactive/VfDzT4/templates/>) na qual estava depositada com o código 5ke1A, sendo gerada a partir de EM, com identidade de 100,00 e ainda classificada como Glicoproteína de superfície Ebola, GP1; Em formato PDB gerada; Enquanto que, a estrutura da Alicina e ajoeno, foram obtidos o formato PDB através do DRUG BANK (<https://go.drugbank.com/>) e SMPDB (<https://smpdb.ca/>), respectivamente.

Docking Molecular

A docagem das estruturas do complexo proteína- ligantes, foi realizado com o servidor PATCHDOCK (<https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PatchDock/>), sendo que, para análise foi usado o RMSD de cluster 1,5, em seguida, o complexo em PDB foi inserido e os resultados foram encaminhados para o e-mail destinado. As cinco primeiras posições do complexo foi obtido e o com melhores escores foi usado para análises da presente pesquisa.

Visualização do Complexo Proteína-Ligantes

Com o uso do software Discovery Studio (BIOVIA DISCOVERY STUDIO VISUALIZER, 2014), na qual, foi realizado a inserção da melhor representação tridimensional, para visualização do complexo em estudo.

Caracterização de interações não covalentes entre proteínas e ligantes em estruturas 3D

Por meio da ferramenta Protein-Ligand Interaction Profiler (<https://www.macinchem.org/blog/files/678f79c9679a5a54e83159167c032505-1728.php>), as interações da proteína com ambos os ligantes foram determinados (SALENTIN *et al.*, 2017).

Determinação dos Sítios Catalíticos da Proteína

Através do servidor GHECOM (<https://pd bj.org/ghecom/>), o complexo foi submetido e possível determinação do sítio catalítico e confrontado com as moléculas de interação dos ligantes (Alicina e Ajoeno), com objetivo de predição de inibição; (SALENTIN *et al.*, 2017).

Resultados e Discussão

Em 1894, foi proposto Emil Fischer, o modelo chave-fechadura, metodologia esta, empregada pelo experimento *in silico* (computacional), conhecido por docking molecular que objetiva visualizar a interação entre duas moléculas, que formaram complexos proteína-ligante ou proteína-proteína (Verli, 2005). O servidor PatchDock faz uso do método de algoritmo de encaixe molecular baseado em geometria com o objetivo de reconhecer as pontuações e resíduos de ligação, além de estimar a energia de contato atômico (ACE) dos ligantes.

A tabela abaixo detalha sobre os valores de Contato de Energia Atômica (ACE) e a pontuação de ambos ligantes ancorados com a proteína GP. Sendo que, o valor da ACE foi menor (-130,60 Kcal/Mol.) para a alicina em comparação com o ajoeno (414,30 Kcal/Mol.). Uma vez que, enquanto menor a energia de ligação, maior a afinidade entre moléculas.

Tabela 1: Valores de Interação obtidos pelo servidor PATCHDOCK do complexo proteína GP com os Ligantes Alicina e Ajoeno.

Valores	Alicina	Ajoeno
ACE	-130,60	414,30
Pontuação	3084	3592

As figuras abaixo, demonstram a partir do docking molecular a ancoragem do receptor e os ligantes, Glicoproteína GP, a alicina e o ajoeno, respectivamente.

A Figura 1, representa a estrutura 3D do complexo Glicoproteína GP e a Alicina, demonstra que o ligante está localizado na região da alça protéica.

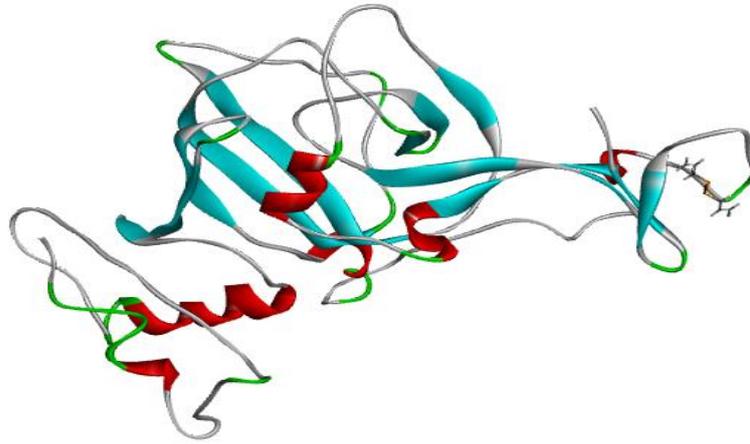


Figura 1: Complexo Ligante Alicina e o receptor Glicoproteína GP.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021
Software Discovery Studio

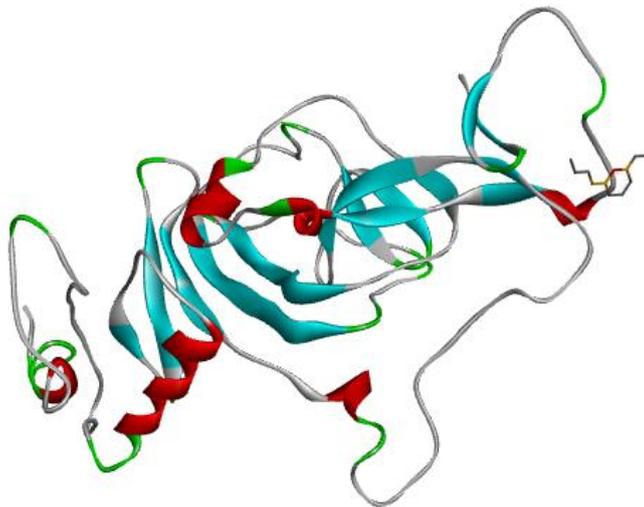


Figura 2: Complexo ligante Ajoeno e o receptor Glicoproteína GP.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021
Software Discovery Studio

Com o auxílio do software Discovery Studio (BIOVIA DISCOVERY STUDIO VISUALIZER, 2014) foi possível destacar algumas das ligações de maior proximidade entre a glicoproteína GP e a alicina (Figura 3), onde é possível observar que o átomo de (OS^2) do ligante alicina ligou-se com o aminoácido asparagina (ASP) 52 da Cadeia A (representada pela cor laranja), presumindo ligações de repulsão. O aminoácido histamina (HIS) 39 cadeia A e a arginina (ARG)

54 cadeia A com o átomo de H₂C, além que a valina (VAL) 37 cadeia A com a CH₂. (Representada pela cor lilás), que enfatiza ligações iônicas.

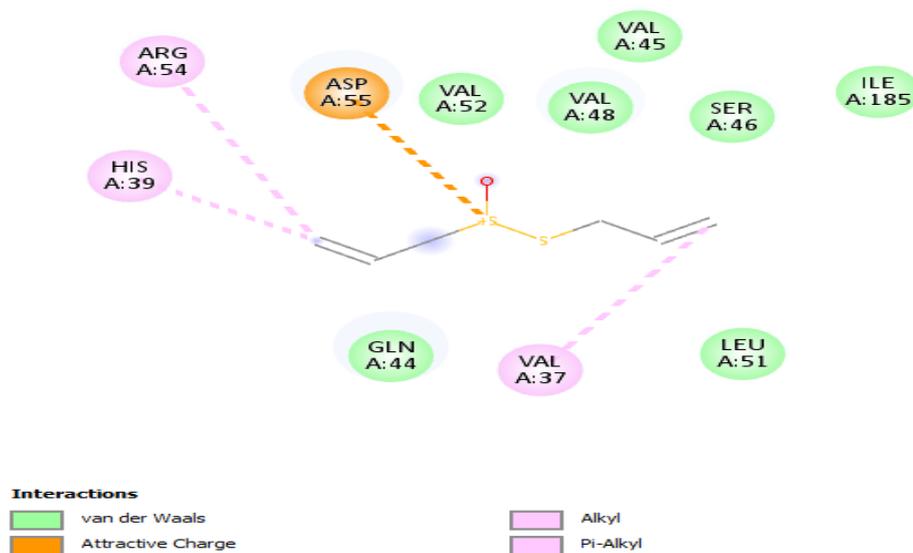


Figura 3: Estrutura 2d do Complexo Ligante Proteína Alvo, formado pela Glicoproteína GP e a alicina.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Na figura 4, é possível destacar interação de colisão desfavorável e interação positiva-desfavorável representadas pela cor vermelha entre a serina A:58 e lisina A:56 com a proteína alvo acoplada. A alanina A:189 e a histamina A:39 estão representadas pela cor lilás, representando as ligações iônicas.

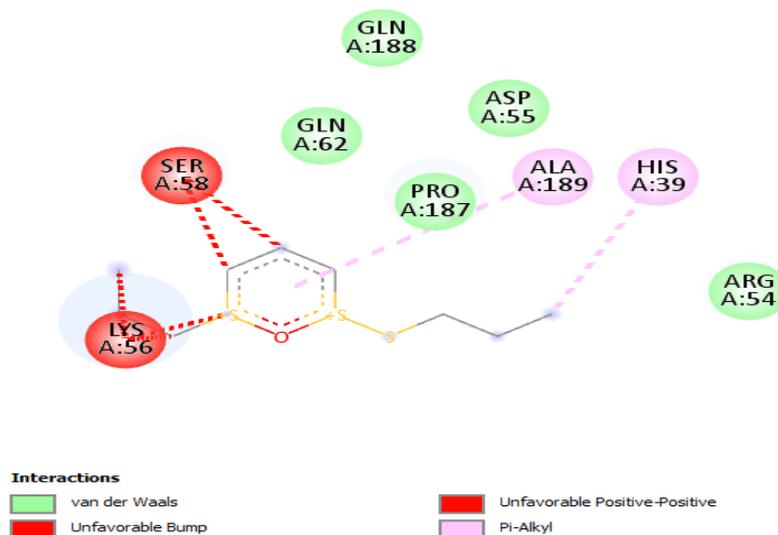


Figura 4: Estrutura 2d do Complexo Ligante Proteína Alvo, formado pela Glicoproteína GP e o Ajoeno.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

A formação de qualquer vínculo desfavorável entre o complexo proteína-ligante reduz a estabilidade do complexo com esses tipos de ligações e indicam uma força de repulsão ocorrendo entre as moléculas e um átomo (DHORAJIWALA *et al.*, 2019).



Figura 5: Interação do receptor Glicoproteína GP com o Ligante Alicina.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

<https://plip-tool.biotech.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>

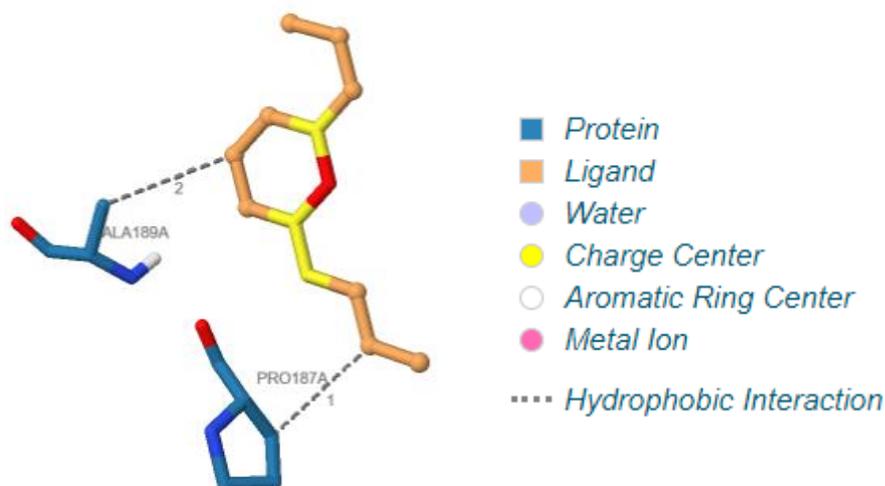


Figura 6: Interação do receptor Glicoproteína GP com o Ligante Ajoeno.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

<https://plip-tool.biotech.tu-dresden.de/plip-web/plip/result/da09f7d8-87b7-4b27-a92d-ad199e0c4ec0>

Tabela 2: Posição da interação hidrofóbica do complexo proteína-Ligante GP e alicina.

Resíduo	Aminoácido	Distância	Átomo Ligante	Átomo Proteína
37A	VAL Valina	3,49	2689	40

Tabela 3: Posição da interação hidrofóbica do complexo proteína-Ligante GP e o ajoeno.

Resíduo	Aminoácido	Distância	Átomo Ligante	Átomo Proteína
187A	Prolina	3,81	2683	1447
189A	Alanina	3,99	2685	14467

As características físico-químico são fundamentais para o reconhecimento molecular, porque definem o grau de afinidade e de especificidade do ligante pela proteína, além de estarem relacionadas com as interações intermoleculares do complexo. Tais interações incluem: ligações de hidrogênio, interações provenientes do efeito hidrofóbico, interações de van der Waals, interações eletrostáticas e as ligações covalentes (VERLI, 2005). Na presente pesquisa identificou-se interação Hidrofóbica, como demonstrado nas figuras 5 e 6.

No tocante das características estruturais, ocorre a formação de arranjos espaciais moleculares, classificado por variações na orientação, posicionamento espacial e rotações de ligações químicas das moléculas interagentes (VERLI, 2005). Tabela 1, detalha a posição do aminoácido Valina, com distância de 3,49. Ainda que, esta ligação está localizada no sítio catalítico da Glicoproteína GP. Já a tabela 2, detalha a posição do aminoácido Prolina, com distância de 3,81 e a posição da Alanina com a distância de 3,99. Esta ligação também está localizada no sítio catalítico da macromolécula.

Com ao auxílio o servidor Ghecom, foi possível identificar o sítio catalítico da Glicoproteína GP, apresentado na figura 7. Na qual, observa-se, a presença do aminoácido valina na posição 37A, que apresentou ligação hidrofóbica na ancoragem com a alicina (Figura 5), e ainda está localizada no sítio catalítico, estimando uma possível inibição.

O sítio ativo é considerado uma região da enzima que contém resíduos de aminoácidos que promove interação com o substrato, ou seja, neste sítio ocorrerá uma reação de catálise pela enzima, além disto, estão diretamente relacionados com a ruptura e estabelecimento de ligações químicas que resultam na formação do produto. Estes resíduos denominam-se grupos de aminoácidos catalíticos ou resíduos de aminoácidos catalíticos e são atribuídos a estes a função desempenhada por uma enzima (RIBEIRO, 2010).

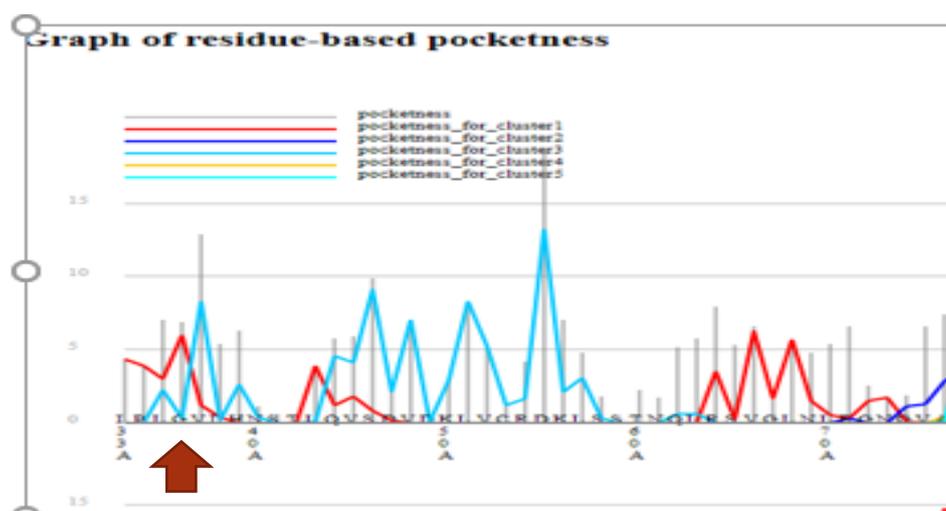


Figura 7: Identificação de sítios catalíticos na estrutura da Glicoproteína GP.

Fonte: Dados da Pesquisa
<https://pdj.org/ghecom/>

Graph of residue-based pocketness

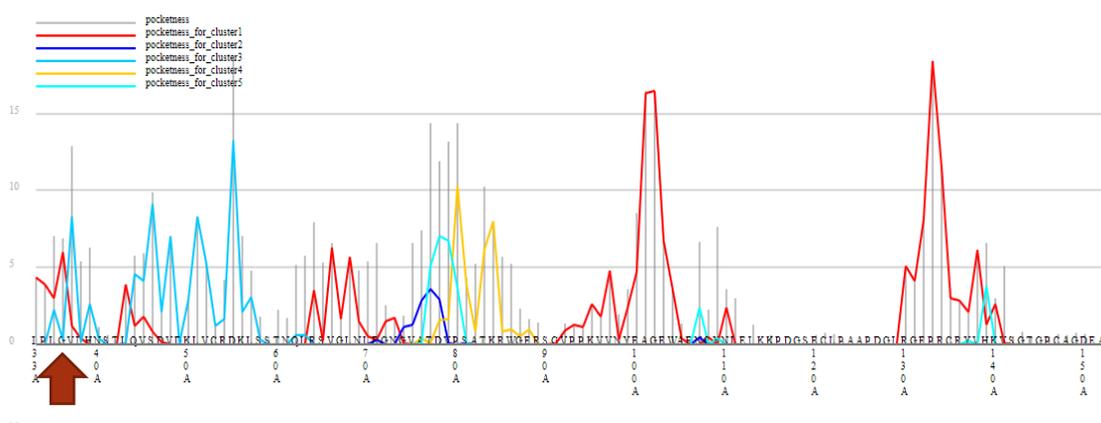


Figura 8: Identificação de sítios catalíticos na estrutura da Glicoproteína GP.

Fonte: Dados da Pesquisa
<https://pdj.org/ghecom/>

Na Figura 8, a presença dos aminoácidos prolina e alanina nas posições 187A e 189A, respectivamente, apresentaram ligações hidrofóbicas na ancoragem com o ajoeno (Figura 6), e estão localizadas no sítio catalítico, estimando uma possível inibição.

Segundo Barlett *et al.*, 2002 Resíduos de aminoácidos possuem diversas maneiras para serem catalíticos, a exemplo, os resíduos de aminoácidos carregados (H, R, K, E, D) correspondem a 65% de todos os CSR's, enquanto 27% são polares (Q, T, S, N, C, Y, W) e o restante, 8% são hidrofóbicos (G, F, L, M, A, I, P, V).

Considerações Finais

Com o auxílio do docking molecular, uma ferramenta da área computacional, que permite o acoplamento entre moléculas, que possibilita avaliar a afinidade do receptor e o ligante. O que favorece a diversas pesquisas, além de reduzir o tempo ou custo financeiro, que seria necessário para pesquisa *in vitro*.

Dado ao exposto, as interações do acoplamento molecular da presente pesquisa, indicam que dos dois complexos: proteína GP e Alicina e a proteína GP e o ajoeno estudados, apenas a alicina apresenta possibilidade de atividades favoráveis de inibição a macromolécula. Podendo então, ser considerada uma molécula aliada contra a vírus ebola.

Referências

- AYAZ, M., ULLAH, F., SADIQ, A., ULLAH, F., OVAIS, M., AHMED, J., & DEVKOTA, H. P. (2019). **Synergistic interactions of phytochemicals with antimicrobial agents: Potential strategy to counteract drug resistance.** *Chemico-biological interactions*, 308, 294–303.
- BARLETT, G., PORTER, C., BORKAKOTI, N. & THORNTON, J., 2002. **Analysis of catalytic residues in enzyme active site.** *Journal of Molecular Biology*, Volume 324, pp. 105-121
- BORLINGHAUS J, Albrecht F, GRUHLKE, MC, NWACHUKWU ID, SLUSARENKO AJ. **Allicin: chemistry and biological properties.** *Molecules*. 2014;19(8):12591-12618. Published 2014 Aug 19.
- DHORAJIWALA, T., HALDER, S., SAMANT, L. (2019). **Comparative *In Silico* Molecular Docking Analysis of L-Threonine-3-Dehydrogenase, a Protein Target Against African Trypanosomiasis Using Selected Phytochemicals.** *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 6(3), 101-108.
- DIXON MG, SCHAFER IJ., Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Surto de doença viral Ebola - África Ocidental, 2014. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** 2014 27 de junho; 63 (25): 548-51.
- EMANUEL J, MARZI A, FELDMANN H. **Filoviruses: Ecology, Molecular Biology, and Evolution.** *Adv Virus Res.* 2018; 100 : 189-221.
- LOZANO, A. F. Q.; BAGNE, L.; HORA, D. C. B. **Uma abordagem dos efeitos terapêuticos do *Allium sativum* (alho) no sistema imunológico.** *Revista Científica da FHO/ UNIARARAS*, v. 3, n.1. 2015
- NAKAMOTO M, KUNIMURA K, SUZUKI JI, KODERA Y. **Antimicrobial properties of hydrophobic compounds in garlic: Allicin, vinylthiin, ajoene and diallyl polysulfides.** *Experimntal and Therapeutic Medicine.* 2020;19(2):1550-1553.
- NAVARRO, M. C. (2007). **Posibilidades terapêuticas del bulbo de ajo (*Allium sativum*).** *Revista de Fitoterapia*, 7(2), 131-151

PINZI L, RASTELLI G. **Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery.** *Internacional Journal Molecular Science.* 2019;20(18):4331

Ribeiro, C. et al., 2010. **Analysis of binding properties and specificity through identification of the interface forming residues (IFR) for serine proteases in silico docked to different inhibitors.** *BMC Structural Biologu,* 20 10.pp. 10-36.

SALENTIN, S., SCHREIBER, S., HAUPT, V.J., ADASME, M.F. and SCHROEDER, M., 2015. **PLIP: fully automated protein–ligand interaction profiler.** *Nucleic Acids Research,* vol. 43, no. W1, pp. W443-W447.

SOUSA, Patrícia Alexandra Baptista. **A infecção por vírus Ebola, terapêutica associada e vacinas experimentais.** 28 f. 2015

VERLI, H.; BARREIRO, E. J. **Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores.** *Química Nova,* 28, 95-102, 2005.

YOO, W., MAYBERRY, R., Bae, S., et al. (2014) **A Study of Effects of Multicollinearity in the Multivariable Analysis.** *International Journal of Applied Science and Technology,* 4, 9-19.

ZHAO Y, REN J, HARLOS K, JONES DM, ZELTINA A, BOWDEN TA, PADILLA-PARRA S, FRY EE, STUART DI. **Toremifene interacts with and destabilizes the Ebola virus glycoprotein.** *Nature.* 2016 Jul 7;535(7610):169-172. doi: 10.1038/nature18615. Epub 2016 Jun 29.

CAPÍTULO 34

DOENÇA DE HUNTINGTON: ASPECTOS GENÉTICOS E CLÍNICOS E OS CUIDADOS DE ENFERMAGEM

HUNTINGTON'S DISEASE: GENETIC AND CLINICAL ASPECTS AND NURSING CARE

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Alex dos Santos Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/2279584343152852>

Ana Regina da Silva Pereira

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1682705395499266>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Anne Wirginne de Lima Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/0355598894423144>

Jayana Gabrielle Sobral Ferreira

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1584506132058215>

Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4630155667695496>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Resumo

A Doença de Huntington (DH) é uma patologia neurodegenerativa rara, de origem genética, herdada por um padrão autossômico dominante e que desencadeia uma série de sintomas que se agravam ao longo do tempo. O paciente deve ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar, destacando-se a assistência de enfermagem. O estudo objetiva mapear evidências científicas acerca dos aspectos genéticos e clínicos da DH, elencando os principais cuidados de enfermagem direcionados a esses pacientes. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada a partir da busca de artigos em bases de dados, contabilizando uma amostra de 09 estudos. Os resultados apontam que a repetição excessiva do trinucleotídeo CAG resulta na produção da proteína huntingtina modificada, gerando sintomas cognitivos, psicológicos e motores que se manifestam, principalmente, na idade adulta. A assistência de enfermagem concentra-se na implementação do Processo de Enfermagem, sendo prescritos cuidados de acordo com as necessidades do paciente. No entanto, o desconhecimento da patologia por uma grande parcela dos profissionais causa prejuízos na qualidade da assistência, sendo imprescindível a busca por capacitação no que se refere à DH e as demais doenças genéticas, além do desenvolvimento de pesquisas com essa abordagem, visando qualificar e atualizar as evidências acerca das práticas de enfermagem direcionadas a esse público.

Palavras-Chave: Doença de Huntington; Coreia; Cuidados de Enfermagem.

Abstract

Huntington's Disease (HD) is a rare neurodegenerative disorder of genetic origin, inherited by an autosomal dominant pattern and triggering a series of symptoms that worsen over time. The patient must be monitored by a multidisciplinary team, with emphasis on nursing care. The study aims to map scientific evidence about the genetic and clinical aspects of HD, listing the main nursing care aimed at these patients. This is an integrative literature review carried out from the search for articles in databases, counting a sample of 09 studies. The results show that the excessive repetition of the CAG trinucleotide results in the production of modified huntingtin protein, generating cognitive, psychological and motor symptoms that manifest themselves mainly in adulthood. Nursing care focuses on the implementation of the Nursing Process, with care being prescribed according to the patient's needs. However, the lack of knowledge of the pathology by a large number of professionals causes damage to the quality of care, making it essential to seek training with regard to HD and other genetic diseases, in addition to the development of research with this approach, aiming to qualify and update the evidence about nursing practices aimed at this audience.

Keywords: Huntington Disease; Chorea; Nursing Care.

Introdução

A Doença de Huntington (DH) configura-se como uma patologia rara, de origem genética e caráter neurodegenerativo, sendo herdada por um padrão autossômico dominante. A repetição excessiva do trinucleotídeo CAG (citosina-adenina-guanina) no gene IT15 (*Interesting Transcript 15*), que codifica a proteína Huntingtina (Htt), é responsável por ocasionar a doença, manifestando-se de forma progressiva (AUBEELUCK; WILSON, 2008).

Os distúrbios motores, psiquiátricos e cognitivos são sintomas característicos da DH. Os movimentos coreicos, movimentos involuntários determinantes para identificação da doença, justificam uma outra denominação da patologia, anteriormente conhecida como Coreia de Huntington. Tais alterações manifestam-se, principalmente, durante a idade adulta (início tardio), por volta dos 40 anos, embora exista a forma juvenil da doença, que aparece antes dos 20 anos de idade (MARTELLI, 2014).

O caráter crônico e progressivo da DH acarreta diversas limitações ao portador, apresentando dificuldades em exercer atividades de vida diária, como trabalhar, tornando-se cada vez mais dependente e necessitando de cuidados em tempo integral. Assim, à medida que a doença progride, há o agravamento dos sintomas, culminando, na maioria das vezes, no óbito do paciente (FILHO *et al.*, 2019).

O tratamento da DH é paliativo, objetivando o alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida, visto que não é possível retardar a progressão da doença. Diante da complexidade da patologia e inexistência de um modelo terapêutico ideal, é imprescindível a atuação de uma equipe multidisciplinar no acompanhamento do indivíduo, de modo a assisti-lo de forma integral e singular (MESTRE; SHANNON, 2017).

Nesse sentido, enquanto integrante da equipe multidisciplinar, o enfermeiro desempenha um importante papel no cuidado à pessoa com DH, possuindo como ferramenta a Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE). Dessa forma, fundamentando-se no conhecimento técnico-científico, o profissional é capaz de elaborar um plano de cuidados individualizado, voltado à realidade e necessidades de cada paciente, considerando seus aspectos biopsicossociais e envolvendo a família nesse processo (RAMOS *et al.*, 2018).

Devido à baixa incidência da doença e ao número reduzido de estudos acerca dessa temática na literatura nacional, o conhecimento dos profissionais de saúde sobre a etiologia e curso clínico da DH ainda é limitado, prejudicando a qualidade da assistência (CEDARO *et al.*, 2020). Destaca-se que esse estudo irá contribuir para o preenchimento dessa lacuna, divulgando evidências a respeito da patologia. Logo, essa revisão tem como objetivo mapear evidências científicas acerca dos aspectos genéticos e clínicos da DH, elencando os principais cuidados de enfermagem direcionados a esses pacientes.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que tem como finalidade reunir achados de estudos anteriores, realizando uma síntese dos resultados e apresentando conclusões atualizadas acerca da temática. O processo metodológico para elaboração do estudo seguiu cinco etapas: 1) formulação da questão de pesquisa; 2) busca na literatura; 3) identificação dos estudos elegíveis; 4) análise crítica dos estudos selecionados; 5) apresentação dos resultados (CROSSETTI, 2012).

A definição da temática se deu a partir da estratégia PICO, sendo P- população: pessoas que vivem com a doença de Huntington, I- interesse: aspectos clínicos e genéticos e os cuidados de enfermagem na assistência a esse público e Co- contexto: atenção primária e secundária, resultando

na questão norteadora: “quais os aspectos genéticos e clínicos da DH e os cuidados de enfermagem direcionados a esse público?”.

A busca dos estudos ocorreu no primeiro semestre de 2021, sendo utilizadas as bases de dados *Google Scholar*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline via Pubmed) e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL).

Para operacionalização da busca, foram utilizados termos controlados, após consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MESH), resultando na seguinte estratégia de busca: “Doença de Huntington” AND “Cuidados de enfermagem”, em inglês “Huntington Disease” AND “Nursing Care”.

Para seleção dos estudos, foram considerados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais, revisões da literatura e relatos de experiência, que atendessem à questão de pesquisa, redigidos em português ou inglês e publicados nos últimos 15 anos, sendo escolhido esse espaço temporal devido a atualização das evidências existentes. Foram excluídos trabalhos de conclusão de curso, teses, relatos de caso, editoriais, opinião de especialistas e artigos duplicados.

A busca na literatura resultou em 353 artigos, sendo que a seleção dos estudos ocorreu, inicialmente, a partir da leitura de títulos e resumos, de acordo com os critérios de elegibilidade. Em seguida, os artigos selecionados foram lidos na íntegra, verificando se os estudos atendiam verdadeiramente à questão de pesquisa, resultando na amostra de 09 artigos. A figura 1 ilustra o percurso de seleção dos estudos conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA).

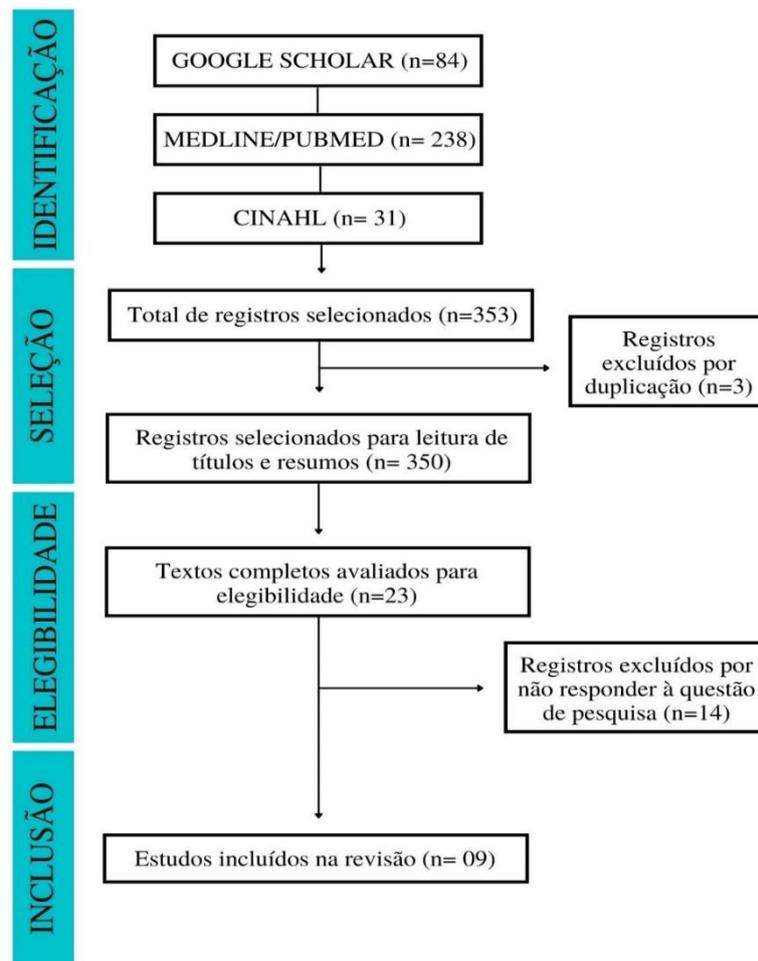


Figura 1: Fluxograma da revisão. Cuité/PB, Brasil, 2021.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Resultados e Discussão

Para exposição dos resultados foi realizada uma síntese dos 09 estudos selecionados, com informações relacionadas aos autores, ano de publicação, periódico, tipo de estudo e principais resultados extraídos. Os dados estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1: Síntese dos estudos. Cuité/PB, Brasil, 2021.

AUTORES, ANOS E PERIÓDICOS	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
----------------------------------	-------------------	-----------------------

MARTELLI, A. 2014. <i>ARCH HEALTH INVEST.</i>	Revisão da literatura	Os resultados demonstram a causa genética da DH, bem como o quadro clínico associado. A mutação no terminal 5' do gene da huntingtina desencadeia mecanismos que levam à degeneração e morte neuronal, os quais não estão completamente elucidados.
RAMOS, N. O. <i>ET AL.</i> , 2018. <i>REV SAÚDE PÚBL.</i>	Estudo qualitativo com abordagem descritiva.	Os resultados apontam o caráter incapacitante da doença, sendo necessária a implementação de cuidados de enfermagem a partir da sistematização da assistência. Além disso, destaca a falta de capacitação dos profissionais de saúde para o devido acolhimento dos pacientes.
CANIZARES, V. S. A. <i>ET AL.</i> , 2019. ATENA EDITORA.	Relato de Experiência	Os resultados demonstram a importância do aconselhamento genético no manejo da DH, evidenciando a atuação do enfermeiro nesse processo. Assim, o enfermeiro, em articulação com a equipe multidisciplinar, é fundamental para garantia da dignidade e qualidade de vida de portadores e familiares.
FILHO, J. D. S. <i>ET AL.</i> , 2019. ATENA EDITORA.	Estudo exploratório, descritivo com abordagem qualitativa	Os resultados abordam os principais diagnósticos de enfermagem relacionados à DH, tais como: deglutição prejudicada, incontinência urinária e fecal, mobilidade física prejudicada e comunicação verbal prejudicada. Assim, é necessário planejar o cuidado e implementá-lo de forma eficaz.
FERRAZ, C. C. B. <i>ET AL.</i> , 2013. REVISTA DE ENFERMAGEM UFPE ONLINE.	Relato de experiência	Os resultados apontam a importância da Sistematização da Assistência de Enfermagem à pacientes com doenças de baixa prevalência, evidenciando que, no contexto hospitalar, a assistência deve estar voltada ao preparo da família e paciente para a alta e permanência deste em seu lar.
URRUTIA, N. L., 2019. <i>NURSING.</i>	Revisão da literatura.	Os resultados oferecem uma perspectiva sobre a apresentação clínica, prognóstico, diagnóstico e tratamento da DH de início na idade adulta, evidenciando a importância desse conhecimento para o

desenvolvimento de estratégias de cuidado pela enfermagem.

VUONG, K. <i>ET AL.</i> , 2018. <i>HANDBOOK OF CLINICAL NEUROLOGY.</i>	Revisão da literatura	Os resultados evidenciam manifestações clínicas da DH, como comprometimento da marcha e do equilíbrio e risco de quedas. Tais sintomas têm um grande impacto na qualidade de vida dos portadores, sendo reforçada a necessidade de intervenções direcionadas a prevenção desses acidentes.
MESTRE, T. A.; SHANNON, K., 2017. <i>PARKINSONISM RELAT DISORD.</i>	Revisão da literatura	Os resultados defendem a necessidade de um acompanhamento multidisciplinar ao paciente com DH, tendo em vista a complexidade da doença e a inexistência de um modelo ideal de tratamento. Além disso, destacam a importância dos cuidados paliativos na melhoria da qualidade de vida.
AUBEELUCK, A.; WILSON, E., 2008. <i>BRITISH JOURNAL OF NURSING.</i>	Revisão da literatura	Os resultados apresentam os principais sintomas e desafios associados à DH, bem como considerações a respeito do tratamento farmacológico e não farmacológico, destacando a atuação da equipe multiprofissional.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

A etiologia da DH está relacionada à expansão da sequência do trinucleotídeo CAG no gene IT15, também conhecido como gene HTT, localizado no braço curto do cromossomo 4. Em condições normais, o segmento CAG é repetido de 10 a 35 vezes, assim, a DH pode ocorrer em pessoas com 36 ou mais repetições (URRUTIA, 2019).

Estudos apontam que quanto maior o número de repetições, mais precocemente ocorre a manifestação da doença e mais intensos são os sintomas. Oliveira *et al.*, (2018) analisaram um grupo de seis pessoas com DH, sendo três mulheres e três homens. Os resultados mostraram que as mulheres que possuíam um maior número de repetições, (média de 46,3), manifestaram a doença mais cedo e apresentaram um maior grau de acometimento quando comparadas aos homens, que possuíam uma média de 42,33 repetições.

Considerando seu caráter autossômico dominante, um indivíduo com DH tem 50% de chance de transmitir a doença para o seu descendente, visto que é necessária apenas uma cópia do gene mutado para ocorrência da doença (AUBEELUCK; WILSON, 2008). Por esse motivo, é comum existir mais de um afetado na família, já que na maioria das vezes a doença só é identificada na idade adulta, quando o indivíduo está em sua fase reprodutiva (CANIZARES *et al.*, 2019). Isso configura-se como um dos principais riscos de transmissão da DH, visto que ela passa despercebida pela adolescência, atingindo a maturidade sexual e permitindo a transmissibilidade hereditária. Assim, esse é um dos motivos pelos quais, evolucionariamente, essa manifestação, mesmo que deletéria e dominante, seja mantida na população.

A proteína Htt, expressa em níveis elevados no cérebro, ainda não possui função bem esclarecida, no entanto, a modificação da mesma provoca a morte de neurônios, sobretudo do corpo estriado, devido sua maior resistência à degradação proteica e ao acúmulo de fragmentos tóxicos da Htt, interrompendo as funções normais das células. Tais alterações desencadeiam uma série de sintomas que surgem de forma sutil e se agravam ao longo do tempo (MARTELLI, 2014).

Na DH de início tardio, as alterações psiquiátricas mais comuns são irritabilidade, apatia, ansiedade e depressão, assim, esses pacientes costumam apresentar alterações de humor, perda de energia, afastamento social e agressividade, além de possuírem um maior risco de suicídio. Geralmente, os sintomas psiquiátricos surgem antes do comprometimento motor e cognitivo (AUBEELUCK; WILSON, 2008). É de conhecimento científico que atualmente vários genes estão sendo implicados com transtornos mentais e distúrbios comportamentais dos mais diversos, entre eles o suicídio e a depressão. O futuro da genética e suas descobertas pode trazer à tona mais genes influenciadores desse processo, inclusive envolvendo a DH.

Os distúrbios motores são os que possuem maior destaque na DH, surgindo inicialmente de maneira discreta, com movimentos oculares anormais, rápida movimentação das mãos, contrações musculares e inquietação. Entretanto, com o avanço da doença, essas manifestações iniciais evoluem para a coreia, caracterizada por movimentos involuntários envolvendo a face, tronco e membros. Também é observada uma diminuição da coordenação em movimentos voluntários (URRUTIA, 2019).

Vuong *et al.*, (2018) apontam que os distúrbios do movimento causam grande impacto na qualidade de vida, visto que comprometem a marcha e o equilíbrio, aumentando o risco de quedas. Além disso, o declínio das atividades motoras provoca prejuízos na articulação da fala, os quais se tornam mais evidentes ao longo do tempo, como também dificuldade de deglutição (disfagia), causando engasgos frequentes. Destaca-se que a maioria das causas de morte de pessoas com DH está relacionada à disfagia, como episódios de pneumonia aspirativa (FILHO *et al.*, 2019).

No que se refere aos transtornos cognitivos, esses se manifestam de diferentes formas e, devido ao déficit da função executiva, costumam ser os primeiros fatores que impossibilitam o indivíduo de se manter em um emprego, contribuindo para a perda da autonomia (MARTELLI, 2014). Esses problemas incluem o pensamento fixo, apresentando dificuldade para se adaptar a novas situações, e pensamento lento, comprometendo a comunicação e a realização de tarefas. Além disso, há perda de memória, com prejuízo na recuperação de informações, dificuldade em executar atividades em uma sequência e perda da consciência visuoespacial (BOURNE *et al.*, 2006).

A demência também aparece como uma forte característica na DH, no entanto, sua manifestação acontece em um estágio mais avançado, quando há um grave comprometimento da função cognitiva (MARTELLI, 2014). Assim, o indivíduo em estágio final da doença apresenta um alto grau de dependência, sendo essa fase marcada por hipocinesia, bradicinesia e rigidez (AUBEELUCK; WILSON, 2008).

A progressão da doença e a sua cronicidade causa um impacto significativo na expectativa de vida, sendo que esses pacientes vivem, em média, de 10 a 20 anos após o início dos sintomas. Vale salientar que, apesar da caracterização dos sintomas mais comuns, o quadro clínico da DH varia de acordo com cada indivíduo, podendo apresentar diferentes níveis de comprometimento motor, psíquico e cognitivo a depender do paciente (URRUTIA, 2019). Isto pode ser o indicativo de interações gênicas e graus diferentes de penetrância e expressividade no desenvolvimento da DH. Que seu padrão principal é de herança autossômica dominante, já está bem descrito, mas, assim como outras doenças, estudos mais aprofundados e novas relações gênicas e fisiológicas podem permitir a elucidação de um novo tipo de DH herdável. Para isso, o desenvolvimento da genética universal e de precisão com o conhecimento prévio dos genes, antes mesmo deles se expressarem, pode trazer uma nova possibilidade de tratamento e amparo para os acometidos por essa doença, gerando novos tratamentos que favoreçam a qualidade de vida do paciente.

Diante do caráter incurável da DH, a terapia medicamentosa é voltada para o gerenciamento dos sintomas, principalmente para o alívio da coreia, embora não exista opções de fármacos com eficácia comprovada para grande maioria dos sintomas (MESTRE; SHANNON, 2017). Nesse viés, os cuidados prestados a esses pacientes devem envolver profissionais como médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, terapeutas ocupacionais e fisioterapeutas, tendo em vista que a patologia provoca repercussões em diferentes contextos. Assim, a equipe é responsável por dar suporte ao indivíduo e sua família, assistindo-os durante todo o curso da doença (RAMOS *et al.*, 2018).

Na assistência a esse público a enfermagem atua, sobretudo, por meio da SAE, a partir da implementação do Processo de Enfermagem (PE). Dessa forma, são prescritos cuidados de enfermagem de acordo com as necessidades do sujeito, evidenciando que, como há a progressão da

doença, o enfermeiro deve estar sempre reavaliando o paciente, de modo a observar o resultado das intervenções e implementar novas ações (FILHO *et al.*, 2019).

Ressalta-se que a prestação do cuidado pode ocorrer em diferentes níveis de assistência, destacando-se os níveis primário e secundário, sendo que, no âmbito hospitalar, essa atenção deve estar voltada para a preparação do paciente e sua família para a alta, evitando reinternações (RAMOS *et al.*, 2018; FERRAZ *et al.*, 2013).

As principais intervenções realizadas referem-se aos problemas mais recorrentes, embora, como mencionado, seja necessário considerar o quadro clínico de cada paciente.

No caso da disfagia, para evitar engasgos, recomenda-se o preparo de alimentos pastosos e elevação da cabeceira da cama durante alimentação, além de fornecer orientações ao cuidador sobre observar o esvaziamento da boca após a refeição (AUBEELUCK; WILSON, 2008).

Em situações de mobilidade prejudicada, o enfermeiro deve realizar/orientar mudanças de decúbito, hidratação da pele e execução de exercícios passivos e ativos nos membros, além de incentivar a instalação de barras de apoio nos cômodos, disponibilização de dispositivos auxiliares para deambulação e retirada de objetos da casa que ofereçam risco de quedas. Também deve ser avaliada a capacidade funcional por meio de escalas e realizar encaminhamento do paciente ao fisioterapeuta (FERRAZ *et al.*, 2013; VUONG *et al.*, 2018).

Tais intervenções visam estimular a movimentação, prevenir quedas e evitar o surgimento de lesões por pressão, visto que, além do excesso de tempo deitado, o paciente com DH também tende a desenvolver incontinência urinária e fecal, aumentando a umidade nessa região. Desse modo, vale ressaltar que nos casos de incontinência urinária ou fecal, deve-se atentar para manutenção da higiene, considerando que o indivíduo também apresenta um declínio no autocuidado (FILHO *et al.*, 2019).

A assistência de enfermagem aborda ainda o Aconselhamento Genético (AG), permitindo o acolhimento do indivíduo/família e o fornecimento de informações sobre diversos aspectos. Entre eles destaca-se a abordagem reprodutiva, sendo essencial na DH devido a descoberta da doença, em sua maioria, durante a idade adulta. No entanto, o AG ainda é pouco realizado pelos enfermeiros, visto que carece de capacitação específica (CANIZARES *et al.*, 2019). Apesar disso, o AG já foi registrado na resolução N°468/2014 do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), estabelecendo os limites, áreas e campos de atuação do profissional enfermeiro junto ao AG.

Dessa forma, ainda que limitadas, as intervenções desempenhadas pela enfermagem são fundamentais para promoção da qualidade de vida, prevenindo agravos e melhorando a autoestima do paciente. A assistência de enfermagem configura-se também como um sistema de apoio para a

família/cuidadores, que precisam de orientações para realização do cuidado e suporte para o enfrentamento dos desafios inerentes a esse processo.

Considerações Finais

É notório o componente genético da DH e suas repercussões no desenvolvimento tardio da doença, que tem característica principal o caráter autossômico dominante. Apesar disso, com o desenvolvimento de estudos e um maior conhecimento de componentes genéticos amplos envolvidos, não só nesse, mas em diversos caminhos metabólicos, novas descobertas podem trazer caminhos para a identificação e tratamento desses pacientes. Enquanto isso não é possível, a implementação do Processo de Enfermagem na assistência aos pacientes com DH aparece como principal cuidado prestado pela enfermagem, sendo necessário conhecer sobre os fatores genéticos e clínicos da doença para traçar um plano de cuidados capaz de promover a melhoria da qualidade de vida. No entanto, ressalta-se que uma grande parcela dos profissionais desconhece a patologia, causando prejuízos diretos na qualidade da assistência. Dessa forma, é imprescindível que os enfermeiros busquem capacitação no que se refere à DH e as demais doenças genéticas, além de desenvolverem pesquisas com essa abordagem, visando qualificar cada vez mais as práticas de enfermagem direcionadas a esse público.

Referências

AUBEELUCK, A; WILSON, E. Huntington's disease. Part 1: essential background and management. **British Journal of Nursing**, v. 17, n. 3, p. 146-151, 2008. DOI 10.12968/bjon.2008.17.3.28402. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18414253/>. Acesso em: 01 jun. 2021.

CANIZARES, V. S. A. *et al.* Enfermagem e aconselhamento genético: experiência interdisciplinar com portadores de Doença de Huntington. *In: SOMBRA, I. C. N. Discursos, saberes e práticas da enfermagem 4*. Paraná: Atena Editora, 2019. v. 4, cap. 16, p. 159-166. ISBN 978-85-7247-877-9. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/post-artigo/26470>. Acesso em: 14 jun. 2021.

CEDARO, J. J. *et al.* Doença neurodegenerativa rara: itinerário de portadores de doença de Huntington em busca de diagnóstico e tratamento. **Braz. J. Hea. Rev.**, v. 3, n. 5, p. 13.182-13.197, 2020. ISSN 2595-6825. DOI 10.34119/bjhrv3n5-148. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/17141>. Acesso em: 10 jun. 2021.

Conselho Federal de Enfermagem. Resolução n. 0468/2014. Estabelece diretrizes para a atuação privativa do enfermeiro em aconselhamento genético, no âmbito da equipe de enfermagem, de acordo com seu nível de competência. Brasília: COFEN; 2014. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-04682014_29065.html. Acesso em: 15 jun. 2021.

CROSSETTI, M. G. O. Integrative review of nursing research: scientific rigor required. **Rev Gaúcha Enferm**, Porto Alegre, v. 33, n. 2, 2012. DOI <http://dx.doi.org/10.1590/S1983-14472012000200003>. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S198314472012000200003&lng=en&tlng=en. Acesso em: 02 dez. 2020.

FERRAZ, C. C. B. *et al.* Sistematização da Assistência de Enfermagem ao paciente com Doença de Huntington: Relato de experiência. **Revista de Enfermagem UFPE online**, Recife, v. 7, n. 7, p. 4796-4800, 2013. DOI: 10.5205/relou.4656-38001-2-SM.0707201329. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/11734>. Acesso em: 15 jun. 2021.

FILHO, J. D. S. *et al.* Diagnósticos de enfermagem associados aos pacientes com Doença de Huntington: uma doença rara. *In: SOMBRA, I. C. N. Discursos, saberes e práticas da enfermagem 4*. Paraná: Atena Editora, 2019. v. 4, cap. 13, p. 126-135. ISBN 978-85-7247-877-9. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/post-artigo/27087>. Acesso em: 15 jun. 2021.

MARTELLI, A. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença de Huntington. **Arch Health Inves**, v. 3, n. 4, p. 32-39, 2014. ISSN 2317-3009. Disponível em: <https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/687>. Acesso em: 31 mai. 2021.

MESTRE, T. A.; SHANNON, K. Huntington disease care: From the past to the present, to the future. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 44, p. 114-118, 2017. DOI 10.1016/j.parkreldis.2017.08.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089255/>. Acesso em: 10 jun. 2021.

OLIVEIRA, R. G. *et al.* Avaliação funcional em indivíduos com doença de Huntington: uma série de casos. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 54, n.3, p. 05-08, 2018. Disponível em: <https://revistas.ufrj.br/index.php/rbn/article/view/21052>. Acesso em: 11 jun. 2021.

RAMOS, N. O. *et al.* Doença neurodegenerativa rara: caracterização dos portadores de Doença de Huntington e Ataxia Espinocerebelar na Amazônia ocidental, Brasil. **Rev Saúde Públ**, Paraná, v. 1, n. 2, p. 63-74, 2018. DOI: <https://doi.org/10.32811/25954482-2018v1n2p63>. Disponível em: revista.escoladesaude.pr.gov.br/index.php/rspp/article/view/74. Acesso em: 15 jun. 2021.

URRUTIA, N. L. Adult-onset Huntington disease. **Nursing**, v. 49, n. 7, p. 37-43, 2019. DOI 10.1097/01.NURSE.0000559914.46449.29. Disponível em: https://journals.lww.com/nursing/Fulltext/2019/07000/Adult_onset_Huntington_disease__An_update.10.aspx. Acesso em: 10 jun. 2021.

VUONG K. *et al.* Gait, balance, and falls in Huntington disease. **Handb Clin Neurol**, v. 159, p. 251-260, 2018. DOI 10.1016/B978-0-444-63916-5.00016-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482318/>. Acesso em: 11 jun. 2021.

CAPÍTULO 35

ENTENDIMENTO AMPLO DA APLICAÇÃO DA FARMACOGENÔMICA NO USO DE MEDICAMENTOS REAPROVEITADOS PARA O TRATAMENTO DA COVID-19

BROAD UNDERSTANDING PHARMACOGENOMICS APPLICATION IN THE USE OF REUSED MEDICAMENTS FOR THE COVID-19 TREATMENT

Silvânia Narielly Araújo Lima

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde/CES, Cuité-PB.

<http://lattes.cnpq.br/4848390450941924>

Amanda Marques de Lima

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde/CES, Cuité-PB.

<http://lattes.cnpq.br/2995864510932748>

Aline Katiane da Silva Freire

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde/CES, Cuité-PB.

<http://lattes.cnpq.br/2459010835635984>

Lorena Karla da Silva

Centro Universitário Tabosa de Almeida- ASCES UNITA, Caruaru/PE

<http://lattes.cnpq.br/0999072337727962>

Maria de Lourdes de Oliveira Carvalho

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

<http://lattes.cnpq.br/3429828616105672>

Maria da Vitória Santos do Nascimento

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde/CES, Cuité-PB.

<http://lattes.cnpq.br/5783509957726441>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde/CES, Cuité-PB.

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Resumo

Na ausência de tratamentos específicos, vários medicamentos têm sido reaproveitados para combater a infecção causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Este trabalho tem como objetivo descrever as variantes farmacogenômicas relatadas na literatura das interações do genoma humano com alguns medicamentos promissores reaproveitados para o manejo do tratamento da COVID-19. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter exploratório, realizada por uma busca bibliográfica no idioma de inglês e português, nas seguintes bases de

dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) *Web of Science* e *National Library of Medicine* (PubMed/Medline), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico. Para obter um uso ideal dessas drogas reaproveitadas, fatores como interações droga-gene ou drogas-drogas, toxicidade de drogas, comorbidade do paciente, interações medicamentosas e inflamação devem ser observadas. A farmacogenômica melhora a eficácia e segurança no uso dos medicamentos, permitindo sua individualização. Nesta revisão, resumiu-se a farmacogenômica para terapias medicamentosas para a COVID-19, incluindo a hidroxicloroquina, a cloroquina, a azitromicina, o remdesivir, o oseltamivir, lopinavir/ritonavir e a dexametasona. Os genes envolvidos no metabolismo das drogas devem ser analisados antes do planejamento da terapia. Conclui-se que, embora faltem evidências concretas em pacientes com COVID-19, foi evidenciado que os marcadores genéticos são potenciais acionáveis em terapias com COVID-19. Embora existam limitações nos dados disponíveis sobre a farmacogenômica, é importante avaliar os potenciais papéis desses marcadores, para um sucesso na terapia com os medicamentos reaproveitados no paciente com COVID-19.

Palavras-Chave: Farmacogenômica, Tratamento, COVID-19.

Abstract

In the absence of specific treatments, several drugs have been reused to fight the infection caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). This work aims to describe the pharmacogenomic variants reported in the literature on the interactions of the human genome with some promising drugs reused for the management of the treatment of COVID-19. This is an integrative literature review of an exploratory nature, performed a bibliographic search in English and Portuguese, in the following databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO) Web of Science and National Library of Medicine (PubMed/Medline), Virtual Health Library (VHL) and Academic Google. For optimal use of these reused drugs, factors such as drug-gene or drug-drug interactions, drug toxicity, patient comorbidity, drug interactions, and inflammation must be noted. Pharmacogenomics improves the efficacy and safety in the use of drugs, allowing their individualization. This review summarizes the pharmacogenomics for drug therapies for COVID-19, including hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, remdesivir, oseltamivir, lopinavir/ritonavir, and dexamethasone. The genes involved in drug metabolism must be analyzed before therapy planning. It is concluded that, although there is a lack of concrete evidence in patients with COVID-19, it has been shown that genetic markers are actionable potentials in therapies with COVID-19. Although there are limitations in the available data on pharmacogenomics, it is important to assess the potential roles of these markers for successful therapy with reused drugs in patients with COVID-19.

Keywords: Pharmacogenomics, Treatment, COVID-19.

Introdução

A pandemia global causada pelo surgimento e disseminação do novo coronavírus 2019 (COVID-19), ou a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), iniciou-se em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, e desde então se espalhou pelo mundo. Geralmente, esta doença se manifesta clinicamente com sintomas leves, moderados ou graves através de uma infecção do trato respiratório superior, com sintomas como fadiga, febre e dores musculares (FRICKE-GALINDO; FALFÁN-VALENCIA, 2021). Até o momento, não existe um medicamento totalmente eficaz para o tratamento da COVID-19. Na tentativa urgente de diminuir o impacto da pandemia, muitas drogas sem eficácia e toxicidade comprovada foram e ainda vem sendo utilizadas em pacientes ou ensaios clínicos (TAKAHASHI *et al.*, 2020).

As variações genéticas podem impactar nos estados de doenças, como a da COVID-19. Nesse sentido, a farmacogenômica explica a variabilidade interindividual na resposta ao medicamento com base na genética de pacientes com COVID-19 (BISHOP, 2018). Isso enfatiza a importância dos testes de PGx que auxiliam na farmacoterapia, permitindo que as variantes dos genes que codificam as enzimas metabolizadoras, transportadores ou receptores de drogas forneçam

o *insight* para alcançar uma terapia personalizada, levando a um melhor desfecho dessa doença para o paciente (TAKAHASHI *et al.*, 2020). Os resultados obtidos nesses testes podem ajudar os provedores a escolherem os agentes de primeira linha e a dosagem inicial, atingindo a exposição adequada ao medicamento para pacientes em estado crítico (ZARUBIN *et al.* 2021).

Tendo em vista que o metabolismo do medicamento no corpo se difere dentre os pacientes, alguns deles podem ser mais eficazes para uma pessoa e para outra não, e isso pode causar reações adversas a medicamentos (RAMs) (FRICKE-GALINDO; FALFÁN-VALENCIA, 2021). A incidência de RAMs em pacientes hospitalizados é de cerca de 17%, por isso, pacientes críticos em hospitais são considerados um grupo de alto risco para RAMs devido aos vários medicamentos de alto alerta usados e à complexidade médica associada (MOORE.; BURKHART, 2020).

Conforme a Organização Mundial da Saúde (2020), até 20% dos pacientes infectados pela SARS-CoV-2 podem precisar de hospitalização, podendo levar a uma polifarmácia devido aos medicamentos utilizados nas comorbidades em outras terapias medicamentosas (WHO, 2020). A farmacogenômica e seus vários fatores contribuem na resposta medicamentosa, já que a composição genética do indivíduo é um desses fatores. Assim, os provedores podem usar os resultados dos testes de PGx do paciente para determinar qual é o medicamento com melhor eficácia, com o intuito de reduzir as RAMs, minimizar as interações medicamentosas e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Portanto, o objetivo desta revisão é resumir a literatura sobre a farmacogenômica. as recomendações clínicas disponíveis para as terapias medicamentosas reaproveitadas candidatas e utilizadas no tratamento contra a COVID-19 e a importância de como a genética pode afetar na eficácia e na toxicidade dos medicamentos.

Metodologia

Este trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter exploratório realizada nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Web of Science e National Library of Medicine* (PubMed/Medline), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico. Na seleção dos artigos foram considerados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): farmacogenômica, terapêutica e COVID-19. Para critérios de inclusão foram definidos: artigos e notas técnicas completas, que foram publicados em periódicos científicos nacionais e internacionais que abordassem a temática desenvolvida nesta revisão evidenciando o polimorfismo de ocorrência natural neste corte de variações em genes que se prevê serem cruciais para desempenhar um papel

na terapia com COVID-19., com textos disponíveis de forma *online* nos idiomas: Inglês, Português e Espanhol. Nos critérios de exclusão definiu-se: artigos encontrados em mais de uma base de dados, foi contabilizado um número de 35 artigos e após a clivagem excluíram-se 18 trabalhos. Como resultado, foi incluída uma potencial terapia antiviral ou imunológica para a presente revisão. No presente estudo, avaliou-se as frequências de alelos e genótipos, comparados com frequências em bancos de dados globais disponíveis, onde os genes relevantes para as drogas identificadas envolvidas na absorção ou transporte, e metabolismo.

Resultados e Discussão

A literatura indica que a maioria dos medicamentos são metabolizados no corpo por enzimas metabolizadoras de medicamentos (*Drug Metabolizing Enzymes*, DMEs) (ZHANG *et al.*, 2021). Os genes específicos codificam essas enzimas e as variações nesses genes podem causar variações nas DMEs, nas enzimas transportadoras e alvos de drogas, afetando a reação e resposta do indivíduo aos medicamentos (ELLIOTT *et al.*, 2017).

O teste PGx é único e vitalício, podendo ser consultado independentemente da idade ou estado de saúde, cobrindo a resposta metabólica a medicamentos em todas as fases da vida. O teste PGx proporciona ao paciente a redução na quantidade de reinternações, visitas ao departamento de emergência e na mortalidade. Por isso, esses testes devem ser de fácil acesso ao prescritor, para desenvolverem planos de tratamentos medicamentosos individualizados, com base na composição genética, determinando as drogas e dosagens ideais, e limitando os efeitos colaterais (ELLIOTT *et al.*, 2017).

Devido à necessidade da busca de um tratamento eficaz contra a COVID-19, muitos medicamentos reaproveitados estão sendo utilizados, mesmo que com a evidência de eficácia e recomendações para as prescrições controversas (BIBI *et al.*, 2020). Essa utilização traz vantagens na redução do tempo e custo do tratamento, porém, há diversas limitações desse uso, como a baixa taxa de sucesso e a possibilidade de efeitos adversos (BIBI *et al.*, 2020). Os principais medicamentos reaproveitados são os antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina), os agentes antivirais (remdesivir, lopinavir/ritonavir, oseltamivir), antibióticos (azitromicina) e os corticosteróides (dexametasona) (COVID-19 TREATMENT GUIDLINES, 2021).

A presença de polifarmácia pode afetar o metabolismo de um medicamento na interação medicamento-medimento, já que vários medicamentos são considerados substratos, inibidores e indutores de CYP3A4, ABCB1 e OATPB1 (TELBISZ *et al.*, 2020). Quando a droga afeta os

fenótipos de metabolização de drogas, pode ocorrer uma interação droga-droga-gene (TELBISZ *et al.*, 2020).

Polimorfismo genético e a farmacogenômica

O polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs) está dentro do *pool* genético de uma população. Na metabolização, ocorre vários polimorfismos em genes que codificam a fase I do citocromo P450 (CYP), ou a fase II das enzimas metabolizadoras, transportadores ou alvos de drogas, ou de alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) e prever drogas eficazes ou a toxicidade (VENTOLA, 2013).

O SARS-CoV-2 usa receptores ECA2, que é uma proteína transmembrana expressa na superfície de diversas células do corpo, como o epitélio do sistema respiratório, junto com o cofator TMPRSS2 (Protease 2 do Resíduo de Serina da Transmembrana), como mecanismos de entrada na célula por endocitose (ZHOU *et al.*, 2020). A ECA2 desempenha um papel adicional como uma enzima, em que converte a angiotensina II pró-inflamatória em angiotensina anti-inflamatória (ZHENG *et al.*, 2020). Assim, as variantes genéticas de genes que codificam essas proteínas desempenham um papel na especificidade da ligação do vírus, no grau de endocitose da ECA2 e na gravidade da doença (LI *et al.*, 2020). Conforme a *American College of Cardiology* (ACC, 2020), atualmente não há recomendações específicas de que a farmacogenômica em relação aos receptores ECA2.

Os genes do HLA codificam as proteínas que reconhecem o “*self*” ou “*non-self*”, prevenindo auto ataques, sendo eles os mais polimórficos dos genes humanos (ERLICH, 2005). Nguyen *et al.* (2020) encontraram uma associação entre alguns genes HLA e a gravidade da COVID-19, destacando a evidência de que os genes HLA-B * 46: 01 mostraram suscetibilidade ao SARS-CoV-2.

Outra influência na infectividade do SARS-CoV-2 são as variações no gene (A, B, AB ou nenhum alelo) que se correlacionam no tipo sanguíneo, denominado com base na presença de dois tipos de resíduos específicos de açúcar, a GalNac 1-3 e Gala 1-3 (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003). Conforme o NCBI (2021), o gene ABO codifica as enzimas glicosiltransferases, as quais determinam a adição de N-acetilgalactosamina ou galactose ao antígeno H, por isso, determinam os antígenos A e B. Porém, estas associações ainda são pouco compreendidas e necessitam de estudos controlados para orientar com exatidão a interpretação científica.

A maioria dos medicamentos usados contra a COVID-19 são metabolizados pelo CYP3A4 e são o substrato da P-gp (P-glicoproteína) e do OATPB1 (TELBISZ *et al.*, 2020). Porém, existem

interações medicamentosas relacionadas às enzimas e aos transportadores, que devem ser consideradas nas variabilidades das respostas aos medicamentos. Por exemplo, as interações relevantes do transportador de ivermectina, ritonavir, lopinavir, cloroquina, hidroxicloroquina, e remdesivir com os exportadores ABCB1 / P-gp, ABCG2 / BCRP e ABCC1 / MRP1, bem como os transportadores OATP2B1 e OATP1A2 (TELBISZ *et al.*, 2020).

A variabilidade genética nos receptores nucleares também pode contribuir na resposta aos medicamentos. Dois genes codificam os receptores nucleares relevantes que contribuem para a auto-indução da depuração de drogas e para as interações medicamentosas em terapias combinadas, sendo eles: os receptores nucleares órfãos PXR (Receptor Pregnano X, codificado por NR1I2) e os CAR (Receptores Androstano Constitutivos, codificado por NR1I3) (TELBISZ *et al.*, 2020; SMYTHE *et al.*, 2021). Esses dois genes são sensores de xenobióticos que permeiam mudanças induzidas por drogas, aumentando a transcrição de genes envolvidos na eliminação e disposição de drogas (TELBISZ *et al.*, 2020).

Expressa principalmente no fígado e no intestino, a PXR é uma proteína de cerca de 434 aminoácidos e de 50 kDa, (FRICKE-GALINDO; FALFÁN-VALENCIA, 2021; SMYTHE *et al.*, 2021). A PXR possui uma região N-terminal e um domínio de ligação ao DNA que consiste em: dois aminoácidos 41–107 (dedos de zinco); aminoácidos 107-141 (região de dobradiça); e aminoácidos 141-434 (apresentam um domínio de fator de ativação ligante dependente e um domínio de ligação ao ligante contendo o bolso de ligação ao ligante) (OSHIRO, 2020). Para ativação do receptor do ácido 9-cis retinóico RXR-alfa é necessário a presença de um ligante PXR, formando um heterodímero que se liga à região específica do DNA dos genes alvo para induzir sua expressão (LEHMANN *et al.*, 1988). A expressão desses genes pode ser modificada quando um ligante PXR se liga ao receptor e o genótipo NR1I2 na indução da enzima e do transportador e/ou na ligação ao DNA (OSHIRO, 2020).

O CAR compartilha com o PXR uma interferência significativa no reconhecimento do gene alvo, quando se liga a elementos responsivos xenobióticos, semelhantes aos promotores de gene alvo e acomodando uma gama diversa de ativadores xenobióticos. O CAR está localizado no cromossomo 1 e é codificado pelo NR1I3, além de ser constituído por nove éxons, dos quais apenas três determinam o domínio de ligação ao DNA (LAMBA; LAMBA; SCHUETZ, 2005). Os seus genes alvos incluem o CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1, ABCB1, ABCC2, ABCC3 e ABCC4 (TOLSON; WANG, 2010).

Na presença de uma inflamação, causa uma diminuição da expressão hepática, atividades das enzimas CYP hepáticas e as extra-hepáticas, no metabolismo de transportadores de drogas,

resultando em um distúrbio da biodisponibilidade oral das drogas. A inflamação pode comprometer a atividade do CYP450, reduzindo a eficácia terapêutica, já que na metabolização ocorre a ativação de pró-fármacos.

Foi observada em hepatócitos humanos, a *down-regulation* de mRNAs em vários CYPs pela interleucina-6 (IL6) (AITKEN; MORGAN, 2007), pelas variantes de IL-6 e IL6R como biomarcadores prognósticos e farmacogenéticos da COVID-19, principalmente para os anticorpos monoclonais direcionados a IL6 e IL6R (CHAKRABORTY *et al.*, 2020; STRAFELLA *et al.*, 2020).

É relevante destacar a importância de empregar a abordagem de diagnóstico através da PGx para identificar genótipos dos pacientes, permitindo selecionar uma terapia medicamentosa mais adequada para prevenir a infecciosidade, comorbidade e mortalidade causadas pela COVID-19 em nossa população.

Medicamentos reaproveitados empregados no tratamento COVID-19

Cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ)

O sulfato de hidroxicloroquina (HCQ) e o fosfato de cloroquina (CQ) têm sido utilizados para o tratamento e profilaxia da malária e doenças autoimunes por décadas, mas estes foram propostos como um dos primeiros medicamentos emergenciais antivirais oficialmente indicados para COVID-19 nos Estados Unidos, autorizado pela FDA e emitido para uso no dia 28 de março de 2020 (BRIGHT, 2020). Com base nos novos dados, os potenciais benefícios da droga não superam seus riscos, por isso, seu uso foi revogado em 15 de junho de 2020 (FDA, 2020). Atualmente, as diretrizes do NIH não recomendam o uso de HCQ ou CQ (COVID-19 TREATMENT GUIDELINES, 2021). Ambas as drogas são metabolizadas via citocromo P450(CYP) enzimas incluindo CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5 e, em menor grau, por CYP2D6 (PROJEAN *et al.*, 2003).

A CQ é metabolizada pelo fígado por meio da enzima CYP2C8, seu metabólito ativo é a desetilcloroquina e 50% dela é eliminada pelos rins na forma inalterada. Após a ingestão oral, a absorção é 90% gastrointestinal e o volume de distribuição devido ao fígado, baço, rins e eritrócitos (PROJEAN *et al.*, 2003).

A HCQ é N-desalquilada pela enzima CYP3A4 para o principal metabólito ativo N-desetilhidroxicloroquina, bem como os metabólitos inativos desetilcloroquina e bidesetilcloroquina (NCBI, 2021). Tanto a CQ quanto a HCQ inibem a enzima CYD2D6 após utilizá-la como substrato, necessário para metabolizar 20-25% de drogas (INGELMAN-SUNDBERG, 2005). Sendo assim, a

genotipagem de CYP2D6 é essencial junto com CYP2C8 antes de administrar a CQ ou HCQ, principalmente quando se planeja uma prescrição com outros medicamentos.

A HCQ e CQ inibem principalmente a expressão do complexo de histocompatibilidade de classe II, produção de IL-1, IFN α e TNF que interferem no ciclo GMP-AMP sintase. A acumulação dos lisossomos e autofagossomos, células fagocíticas mudam as concentrações do pH local (SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020). Ambos atuam aumentando o pH do fagolisossomo pela via endossômica que inibem a fusão da membrana impedindo a ligação do vírus à superfície da célula receptora (FRICKE-GALINDO; FALFÁN-VALENCIA, 2021; SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020).

Ivermectina

A ivermectina é um derivado semissintético da avermectina B1, previne a replicação de um amplo espectro de vírus, além de ser usada como antiparasitário. É metabolizada pelas enzimas do CYP450, predominantemente pelo CYP3A4, convertendo em pelo menos 10 metabólitos, a maioria hidroxilados e derivados desmetilados (CANGA *et al.*, 2008). Esse medicamento mostrou ser um inibidor do SARS-CoV-2 *in vitro*, através da inibição de Importin $\alpha / \beta 1$ (IMP $\alpha / \beta 1$), ou importação nuclear de proteínas virais (KETKAR *et al.*, 2019). A ivermectina é um substrato e um indutor potente da P-gp, além disso, os inibidores P-gp podem aumentar os níveis plasmáticos de ivermectina (ALVINERIE *et al.*, 2008).

Remdesivir

A Remdesivir é um monofosforamidato nucleosídeo desenvolvido para tratar a Ebola. Se liga ao RNA polimerase dependente de RNA, inibindo a replicação viral através de terminações prematuras de transcrição de RNA (SIEGEL *et al.*, 2017). Metabolizado pelo CYP2C8, CYP2D6 e CYP3A4 e por hidrolases, convertido em sua forma ativa de trifosfato, GS-443902, através de conversão metabólica em células e tecidos (TEMPESTELLI *et al.*, 2020). É um substrato para transportadores de OATP1B1 e P-gp (FRICKE-GALINDO; FALFÁN-VALENCIA, 2021).

Lopinavir (LPV) / Ritonavir (RTV), LPV / r

O LPV é metabolizado pela enzima CYP3A4 e coadministrado com uma baixa dose de RTV, um inibidor potente do CYP3A4, para aumentar as concentrações plasmáticas de LPV e atingir a atividade anti-retroviral e inibir a P-gp codificado pela ABCB, na parede intestinal, melhorando a absorção de LPV (CVETKOVIC; GOA, 2003; FRICKE-GALINDO; FALFÁN-VALENCIA, 2021; HSU *et al.*, 2003). O LPV bloqueia uma etapa de pós-entrada no ciclo de replicação do MERS-CoV, conferindo a esta droga um agente potencial promissor para Sars-cov-2 (COSTANZO; GIGLIO;

ROVIELLO, 2020). O RTV é metabolizado pelo CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5 e CYP2D6, e inibe o CYP3Ae, os polipeptídeos de transporte de ânions orgânicos (OATP1B1 e OATP1B3), e pode induzir outras isoformas de CYP (LARSON *et al.*, 2014).

Oseltamivir

Utilizado para o tratamento de influenza A e B, o oseltamivir é um pró-fármaco de éster etílico. Sua eficácia no tratamento do COVID-19 não foi totalmente demonstrada, ainda está sendo avaliado (ROSA; SANTOS, 2020). Exerce efeito antiviral quando é ingerido e transportado por PepT1 e deve ser convertido em carboxilato de oseltamivir um metabólito ativo através da enzima carboxilesterase 1 (CES1) no fígado (SHI *et al.*, 2006), inibe a neuraminidase viral (NEU2), bloqueando a liberação de vírions descendentes de células infectadas e entrada viral em células não infectadas (FRICKE-GALINDO; FALFÁN-VALENCIA, 2021). Além disso, é um substrato da P-gp, que pode eliminar a droga antes de ser ativado. Estudos farmacogenéticos investigaram a relação das variantes genéticas do CES1 do tratamento com oseltamivir (SHI *et al.*, 2006), onde o rs71647871 p.Gly143Glu foi relacionado à variação na curva do tempo de concentração no plasma de oseltamivir e o decréscimo na bioativação, foi encontrada associada com rs200707504 c.662A>G em CES1 (OH *et al.*, 2017).

Azitromicina

É um antibiótico macrolídeo utilizado nas infecções virais para prevenir infecções graves do trato respiratório. A combinação azitromicina-HCQ mostra um efeito sinérgico no Covid-19 (GAUTRET *et al.*, 2020). Sua atividade é influenciada pelo transportador da P-gp codificado pela ABCB1. Variação genética em ABCB1 mostrou alteração no pico de concentração da azitromicina (HE *et al.*, 2009).

Dexametasona

A Dexametasona é um glicocorticosteróide utilizado para diminuir a liberação de citocinas, inibir a infiltração pulmonar por neutrófilos e outros leucócitos (FRICKE-GALINDO; FALFÁN-VALENCIA, 2021). Metabolizado no fígado pela CYP3A4 em 6-hidroxidexametasona e outros metabólitos (TOMLINSON *et al.*, 1997). Ela é um substrato de P-gp, que contribui na resistência aos esteróides (CROWE; TAN, 2012).

Em todo o mundo a comunidade científica vem notavelmente se esforçando para desenvolver novos medicamentos, visto que é um processo complexo e os resultados levam tempo para surgir. Por isso, na busca de um tratamento urgente, os medicamentos foram reaproveitados

para a Covid-19, porém o desenvolvimento de antivirais específicos, com alta eficácia e segurança em humanos, é imprescindível para estabelecer uma solução eficiente no tratamento da Covid-19.

Considerações Finais

Os dados disponíveis indicam que o polimorfismo altera a resposta farmacológica para cada indivíduo, mas atualmente não há evidência direta dos dados nos testes em PGx para pacientes com COVID-19. A partir dessa revisão foi possível identificar os marcadores genéticos, sendo necessário investigar antes de formular a farmacoterapia para obter a dosagem eficaz, segurança e reduzir a gravidade dos efeitos adversos. No entanto, a farmacogenômica é um mecanismo que pode ser um determinante genético na melhoria do resultado terapêutico dos medicamentos reaproveitados para COVID-19, principalmente na presença de uma grande variabilidade genética do próprio indivíduo.

Os resultados obtidos mostram que o tempo de ação e a curva de concentração do fármaco depende das DMEs e do medicamento coadjuvante. No entanto, é necessária a realização de mais estudos para verificar a toxicidade, a janela terapêutica e os efeitos adversos dos medicamentos reaproveitados. Os testes PGx, mesmo que limitados, são de grande utilidade, tendo em vista a gravidade e variedade de medicamentos utilizados, que com mais pesquisas podem ser retiradas da farmacoterapia, como o caso da HQC e HQ.

Os dados obtidos após a revisão apoiam a coleta de amostras de DNA para estudos, mas são necessários mais estudos farmacogenômicos nas terapias reaproveitadas para o tratamento da COVID-19, com o intuito de estabelecer diretrizes baseadas em evidências. Diante desses desafios, os esforços e colaboração entre as comunidades médicas são imprescindíveis para melhorar a eficácia e segurança do tratamento. Além disso, futuros marcadores farmacogenéticos devem ser identificados para informar o papel desses marcadores no uso clínico dos futuros medicamentos projetados para o SARS-CoV-2.

Referências

ACC. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. 17 de março de 2020. Disponível em: <HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19>. Acesso em 20 de junho de 2021.

AITKEN, A. E.; MORGAN, E. T. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 35, n. 9, p. 1687-1693, 2007.

ALVINERIE, M. *et al.* Ketoconazole increases the plasma levels of ivermectin in sheep. **Veterinary parasitology**, v. 157, n. 1-2, p. 117-122, 2008.

BATISSOCO, A. C.; NOVARETTI, M. C. Z. Aspectos moleculares do sistema sanguíneo ABO. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 25, n. 1, p. 47-58, 2003.

BIBI, N. *et al.* Viroinformatics approach to explore the inhibitory mechanism of existing drugs repurposed to fight against COVID-19. **European Journal of Pharmacology**, v. 885, p. 173496, 2020.

BISHOP, JR. **Pharmacogenetics. In Handbook of Clinical Neurology**. v. 147, p. 59-73, Elsevier BV: Amsterdã, Holanda, 2018.

BRIGHT, R. Request for emergency use authorization for use of chloroquine phosphate or hydroxychloroquine sulfate supplied from the strategic national stockpile for treatment of 2019 Coronavirus Disease 2020. HHS) USDohaHS. **Food & Drug Administration**, 2020.

CANGA, A. G. *et al.* The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. **The AAPS journal**, v. 10, n. 1, p. 42-46, 2008.

CHAKRABORTY, C. *et al.* COVID-19: Consider IL-6 receptor antagonist for the therapy of cytokine storm syndrome in SARS-CoV-2 infected patients. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 11, p. 2260-2262, 2020.

COSTANZO, M.; GIGLIO, M. AR; ROVIELLO, G. N. SARS-CoV-2: recent reports on antiviral therapies based on lopinavir/ritonavir, darunavir/umifenovir, hydroxychloroquine, remdesivir, favipiravir and other drugs for the treatment of the new coronavirus. **Current medicinal chemistry**, v. 27, n. 27, p. 4536-4541, 2020.

COVID-19 TREATMENT GUIDELINES. **Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Treatment Guidelines. 2021**. Disponível em <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>>, Acesso em: 19d de junho de 2021.

CROWE, A.; TAN, A. M. Oral and inhaled corticosteroids: differences in P-glycoprotein (ABCB1) mediated efflux. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 260, n. 3, p. 294-302, 2012.

CVETKOVIC, R. S.; GOA, K. L. Lopinavir/ritonavir. **Drugs**, v. 63, n. 8, p. 769-802, 2003.

ELLIOTT, L. S. *et al.* Clinical impact of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool in polypharmacy home health patients: A prospective pilot randomized controlled trial. **PloS one**, v. 12, n. 2, p. e0170905, 2017.

ERLICH, H.A. **HLA polymorphism and disease susceptibility**. In: Computational Genetics and Genomics: Tools for Understanding Disease. p. 255-268. Humana Press Inc., 2005.

FDA. **Hydroxychloroquine and chloroquine letter June 15, 2020**. 2020. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/138945/>>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

FRICKE-GALINDO, I.; FALFÁN-VALENCIA, R. **Pharmacogenetics Approach for the Improvement of COVID-19 Treatment**. **Viruses**. v. 13, n. 3, p. 413, 2021.

GAUTRET, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International journal of antimicrobial agents**, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.

HE, XJ. *et al.* Influence of ABCB1 gene polymorphisms on the pharmacokinetics of azithromycin among healthy Chinese Han ethnic subjects. **Pharmacological Reports**, v. 61, n. 5, p. 843-850, 2009.

HSU, A. *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 47, n. 1, p. 350-359, 2003.

INGELMAN-SUNDBERG, M. Genetic polymorphisms of cytochrome P 450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. **The pharmacogenomics journal**, v. 5, n. 1, p. 6-13, 2005.

KETKAR, H. *t al.* Lack of efficacy of ivermectin for prevention of a lethal Zika virus infection in a murine system. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 95, n. 1, p. 38-40, 2019.

LAMBA, J.; LAMBA, V.; SCHUETZ, E. Genetic variants of PXR (NR1I2) and CAR (NR1I3) and their implications in drug metabolism and pharmacogenetics. **Current drug metabolism**, v. 6, n. 4, p. 369-383, 2005.

LARSON, K. B. *et al.* Pharmacokinetic enhancers in HIV therapeutics. **Clinical pharmacokinetics**, v. 53, n. 10, p. 865-872, 2014.

LEHMANN, J. M. *et al.* The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. **The Journal of clinical investigation**, v. 102, n. 5, p. 1016-1023, 1998.

LI, M. *et al.* Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. **Infectious diseases of poverty**, v. 9, p. 1-7, 2020.

MOORE, P.; BURKHART, K. Adverse Drug Reactions in the Intensive Care Unit. **Critical Care Toxicology**, p. 693, 2020.

NCBI. **ABO genes ABO, alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase and alpha 1-3-galactosyltransferase**. 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/28>>. Acesso em 20 de junho de 2021.

NCBI. PubChem Database. **Hidroxicloroquina**. CID = 3652. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroxychloroquine>>. Acesso em 20 de junho de 2021.

NGUYEN, A. *et al.* Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. **Journal of virology**, v. 94, n. 13, p. e00510-20, 2020.

OH, J. *et al.* The novel carboxylesterase 1 variant c. 662A> G may decrease the bioactivation of oseltamivir in humans. **PLoS one**, v. 12, n. 4, p. e0176320, 2017.

OSHIRO, C. **Very Important Pharmacogene: NR1I2. 2020**. Disponível em: <<https://www.pharmgkb.org/vip/PA166170351>>. Acesso em: 10 de junho de 2021.

PROJEAN, D. *et al.* In vitro metabolism of chloroquine: identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing N-desethylchloroquine formation. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 31, n. 6, p. 748-754, 2003.

ROSA, S. G. V.; SANTOS, W. C. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, p. e40, 2020.

SCHREZENMEIER, E.; DÖRNER, T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 3, p. 155-166, 2020.

SHI, D. *et al.* Anti-influenza prodrug oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 319, n. 3, p. 1477-1484, 2006.

SIEGEL, D. *et al.* Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo [2, 1-f][triazin-4-amino] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 5, p. 1648-1661, 2017.

SMYTHE, M. A. *et al.* Potential Dexamethasone–Direct Oral Anticoagulant Drug Interaction: Is This a Concern in COVID?. **Annals of Pharmacotherapy**, p. 10600280211025042, 2021.

STRAFELLA, C. *et al.* Investigation of Genetic Variations of IL6 and IL6R as Potential Prognostic and Pharmacogenetics Biomarkers: Implications for COVID-19 and Neuroinflammatory Disorders. **Life**, v. 10, n. 12, p. 351, 2020.

TAKAHASHI, T. *et al.* Pharmacogenomics of COVID-19 therapies. **npj Genomic Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2020.

TELBISZ, A. *et al.* Interactions of anti-COVID-19 drug candidates with multispecific ABC and OATP drug transporters. **bioRxiv**, 2020.

TOLSON, A. H.; WANG, H. Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: PXR and CAR. **Advanced drug delivery reviews**, v. 62, n. 13, p. 1238-1249, 2010.

TOMLINSON, E. S. *et al.* Dexamethasone metabolism in vitro: species differences. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 62, n. 4, p. 345-352, 1997.

VENTOLA, C. L. Role of pharmacogenomic biomarkers in predicting and improving drug response: part 1: the clinical significance of pharmacogenetic variants. **Pharmacy and therapeutics**, v. 38, n. 9, p. 545, 2013.

WHO. Global research on coronavirus disease (COVID-19). World Health Organization, mar./2020. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>>. Acesso em: 10 de junho 2021.

ZARUBIN, A. *et al.* Structural Variability, Expression Profile, and Pharmacogenetic Properties of TMPRSS2 Gene as a Potential Target for COVID-19 Therapy. **Genes**, v. 12, n. 1, p. 19, 2021.

ZHANG, F. *et al.* Inhibition of drug-metabolizing enzymes by Qingfei Paidu decoction: Implication of herb-drug interactions in COVID-19 pharmacotherapy. **Food and Chemical Toxicology**, v. 149, p. 111998, 2021.

ZHENG, Z. *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. **Journal of Infection**, 2020.

ZHOU, L. *et al.* ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. **The ocular surface**, v. 18, n. 4, p. 537-544, 2020.

CAPÍTULO 36

FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS A ANEMIA FALCIFORME E SUAS POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES NA VIDA DO PACIENTE

GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH SICKLE ANEMIA AND ITS POSSIBLE IMPLICATIONS IN THE PATIENTS LIFE

Yorrane Kelly Gomes Alves

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8709364565927845>

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Jayana Gabrielle Sobral Ferreira

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1584506132058215>

Anne Wirginne de Lima Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/03555988944231>

Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4630155667695496>

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

Resumo

A anemia falciforme é uma patologia de desordem genética, atinge todos os órgãos de forma significativa, já que os glóbulos vermelhos se tornam anormais e com isso perdem água e cátions devido as baixas quantidades de oxigênio, a doença falciforme como também é conhecida, acomete principalmente a população negra. Ter conhecimento a respeito da prevalência da doença no país foi extremamente importante para que fosse possível ser instituída a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF). Objetivou-se através de artigo analisar na literatura científica os fatores genéticos associados a anemia falciforme e suas possíveis implicações na vida do paciente. Essa revisão integrativa foi realizada em junho de 2021 que compilou artigos publicados desde o início da pandemia nas bases de dados SciELO, PubMed e manuais do ministério da saúde. Através da busca nas bases de dados com os descritores: Descritores: “Genetics” “Patients” e “Anemia, Sickle Cell”. Foram filtrados pelos critérios de inclusão e exclusão gerando um total de oito artigos utilizados para a análise. Através da detecção precoce da presença de variantes da hemoglobina nota-se a relevância do aconselhamento genético adequado para com isso prevenir possíveis pacientes com anemia falciforme, além do mais, com o crescente número de portadores de hemoglobinopatias no mundo se faz necessária educação, acompanhamento e atendimento médico pertinente para os portadores. Contudo, a anemia falciforme é a patologia monogênica mais frequente, e mesmo sendo bem descrita por uma condição genética e bioquímica, seus vários efeitos fisiopatológicos ainda não estão claros. Se tratando da rede assistencial, é fundamental que ocorra a capacitação da equipe multiprofissional e notificação de dados sobre a doença na atenção básica.

Palavras-Chave: Genética. Pacientes. Anemia falciforme.

Abstract

Sickle cell anemia is a genetic disorder, affecting all organs significantly, as red blood cells become abnormal and thus lose water and cations due to low amounts of oxygen, sickle cell disease, as it is also known, affects mainly the black population. Having knowledge about the prevalence of the disease in the country was extremely important for the establishment of the National Policy for Comprehensive Care for People with Sickle Cell Disease (PNAIPDF). The objective of this article was to analyze in the scientific literature the genetic factors associated with sickle cell anemia and their possible implications for the patient's life. This integrative review was carried out in June 2021 and compiled articles published since the beginning of the pandemic in the SciELO, PubMed and Ministry of Health manuals databases. By searching the databases with the descriptors: Descriptors: “Genetics” “Patients” and “Anemia, Sickle Cell”. They were filtered by the inclusion and exclusion criteria, generating a total eight articles used for the analysis. Through the early detection of the presence of hemoglobin variants, we see the relevance of adequate genetic counseling to prevent possible patients with sickle cell anemia. Furthermore, with the growing number of patients with hemoglobinopathies in the world, education, monitoring and medical care are necessary. pertinent for carriers. However, sickle cell anemia is the most frequent monogenic pathology, and even though it is well described by a genetic and biochemical condition, its various pathophysiological effects are still not so clear. In the case of the healthcare network, it is essential to train the multidisciplinary team and report data on diseases in primary care.

Keywords: Genetics. Patients. Sickle cell anemia.

Introdução

A anemia falciforme se trata de uma patologia de desordem genética, passada de pai para filho, pois é uma doença hereditária monogênica, além disso, sua causa pode ser atribuída a uma única variante genética, afetada por um gene da betahemoglobina. Essa doença aflige todos os órgãos de forma considerada, tornando os glóbulos vermelhos anormais, que por sua vez acabam perdendo água e cátions devido as baixas quantidades de oxigênio, resultando na alteração da forma do eritrócito e na acentuada redução de sua deformabilidade (MARCHECO-TERUEL, 2019).

Dessa maneira ocasiona alterações na forma de como as moléculas de adesão celular são expressas, ademais, os vasos menores são obstruídos ocasionando uma anemia grave, esse bloqueio

concorre para isquemia tecidual e dores intensas, que podem levar a morte. Sabemos que sua etiologia é gênica, com padrão autossômico recessivo devido a mutação no gene da globina beta dos genótipos homozigóticos SS, CC e SC, produzindo uma alteração estrutural na molécula. Vale salientar que os pacientes com o genótipo SS exibem a forma mais grave da doença (MARCHECO-TERUEL, 2019).

Esta doença, assim como as demais alterações hereditárias da hemoglobina configurasse como um problema de saúde pública em todo mundo. Outrossim, grande parte dos pacientes não apresentam sintomas, porém aqueles na forma homozigótica ou até mesmo heterozigótica dupla, podem apresentar a causa de uma doença grave. O gene alfa-tal é responsável por causar alfa talassemia, o beta-tal beta a talassemia e a anemia falciforme (FRASER *et al.*, 2021).

Segundo (TOMA; PAULO; BORTOLI, 2020) a doença falciforme como também é conhecida, atinge principalmente a população negra, e suas complicações diminuem o tempo de vida em relação as outras pessoas não acometidas, de modo que os homens vivem media 48 anos e as mulheres 42, esta perspectiva de vida está bastante associada ao nível de desenvolvimento do país, além disso, no Brasil a população negra faz parte da sequela mais vulnerável e susceptível a ser acometido por este tipo de patologia.

Ter conhecimento a respeito da prevalência da doença no país foi extremamente importante para ser instituída a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (PNAIPDF). Essa política surgiu devido a vários movimentos sociais, com o intuito de garantir a promoção, prevenção e diagnóstico precoce da doença, bem como o tratamento e reabilitação dos agravos à saúde. como também, ainda permite medidas de como direcionar e ajudar os indivíduos e seus familiares acometidos pela doença (TOMA; PAULO; BORTOLI, 2020).

A anemia falciforme vem sendo estudada desde o período de 1910, a partir do descobrimento de seu primeiro caso, mais adianta passou a ser vista como uma patologia que causava a diminuição do oxigênio no plasma sanguíneo. Sabe-se que existem aproximadamente 200 milhões de pacientes diagnosticados com a doença, em relação a causa da mutação genética se deve a troca do ácido glutâmico por valina no gene β da hemoglobina levando a alteração em sua estrutura. Dessa maneira quando herdada pode estar gerando portadores de HbS (heterozigotos AS) ou uma condição homozigótica (SS) e apresentando a doença falciforme (SOLÍS SOLÍS, 2019).

Uma parte dos portadores pode não apresentar sintomas, todavia alguns estudos já relataram alterações no sistema renal, que acaba sendo um fator de risco para o desenvolvimento de uma possível nefropatia diabética. Entre outras alterações também podemos elencar o carcinoma de

medula renal, hematúria, ou seja, a presença de sangue na urina, necrose papilar renal, infarto esplênico e morte súbita associada ao exercício. Além disso as crises falciformes são deflagradas quando os eritrócitos são submetidos a condições de hipóxia, acidose, desidratação, hiperosmolaridade, entre outros (SOLÍS SOLÍS, 2019).

Justifica-se a realização deste estudo por ser um assunto de grande relevância, de extremo interesse para saúde pública devido a sua grande incidência e o elevado número de pessoas acometidas. A doença apresenta ameaças críticas à saúde pública global, pois, é uma das patologias hereditárias mais prevalentes no Brasil, com complicações clínicas prejudiciais ao desenvolvimento humano, e a qualidade de vida, além disso, pode resultar na morte. Um dos maiores desafios atualmente a respeito da temática, é buscar melhorar o prognóstico de pacientes com anemia falciforme, além do mais, alguns estudos já evidenciam a importância do rastreamento neonatal juntamente com a educação em saúde, uma vez que, reduzem bastante a morbidade e mortalidade.

Diante desta problemática, destaca-se a importância sobre o conhecimento da Anemia falciforme para o controle da doença, sendo assim, se faz necessário, que os portadores compreendam as consideráveis intervenções precocemente, como por exemplo medicações que diminuam a dor, a nutrição adequada, suplementação de ácido fólico e elevada ingestão hídrica, dessa forma será possível orientar os pacientes os impactos naturais em sua vida, seja para classificar e entender a doença se comporta epidemiologicamente, seja para criar ou aprimorar exames de diagnósticos, e alvos terapêuticos,

Dessa forma, objetivou-se analisar na literatura científica os fatores genéticos associados a anemia falciforme e suas possíveis implicações na vida do paciente.

Metodologia

A metodologia baseou-se em uma pesquisa de revisão integrativa de artigos científicos versando sobre os fatores genéticos associados a anemia falciforme e suas possíveis implicações na vida do paciente, de forma qualitativa, abrangente, ampla, sistematizada e ordenada metodologias e resultados de outras pesquisas, com o intuito de expandir expectativas referentes ao tema, e proporcionando uma visão conceitual sobre ele.

Entende-se por revisão integrativa de literatura o levantamento sobre as principais teorias que norteiam o trabalho científico, buscando solução para o problema analisando, produzindo ou explicando o objeto a ser investigado. (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO,2014).

A pesquisa foi realizada em junho de 2021 nas seguintes plataformas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e Manuais do Ministério da saúde.

Assim, os critérios para inclusão dos estudos primários selecionados foram: artigos disponibilizados na íntegra e gratuitamente, nos idiomas inglês e português com o período de 2016 a 2021, e que abordassem sobre a temática proposta. Foram excluídos os artigos cujo texto completo não estivesse disponível na modalidade gratuita, estudos secundários, carta ao leitor, teses, dissertações. Utilizou-se as seguintes combinações de descritores: “Genética”, “Anemia falciforme” sendo separados pelo operador “AND”, garantindo a inclusão de todos os artigos que fossem referentes ao tema proposto. A pesquisa foi realizada de forma independente, por meio do cruzamento nas bases selecionadas. Foram excluídos da pesquisa artigos de opinião, cartas ao editor e comunicações breve, bem como os trabalhos que não eram condizentes com os objetivos propostos atendiam os critérios de buscas. Inicialmente a etapa de busca nas plataformas gerou um resultado de 70 artigos encontrados. Em seguida fora procedida a filtragem de acordo com critérios pré-estabelecidos resultando em 17 trabalhos. Após isso, foram lidos os títulos e resumos dos artigos encontrados selecionando os que atendiam os padrões envolvendo a temática principal a ser abordada, o que totalizou 4 artigos e 4 manuais para serem avaliados de forma mais detalhada. Desse modo, os artigos foram compilados, sintetizados e organizados de maneira a terem suas principais informações expostas com o objetivo de facilitar a expansão do conteúdo envolvendo o problema precursor. Por fim, essas informações foram agrupadas de maneira sistematizada através do programa Microsoft Office Word.

Resultados e Discussão

No Brasil é estimado que existam cerca de 60 mil pessoas com DF, sendo prevalente no mundo todo. Origina alterações nos glóbulos vermelhos do sangue, ou seja, nas hemácias, que são células normalmente arredondadas, todavia, portadores da DF, em condições de frio, desidratação, estresse, por exemplo assumem um formato de foice, o que acaba prejudicando a circulação sanguínea e a chegada de oxigênio aos tecidos provocando alguns sinais e sintomas como dor crônica, infecções e icterícia. A doença é de origem africana e isso fez com o que fosse mais predominante em pretos e pardos, no entanto, não é uma regra (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Através da detecção precoce da presença de variantes da hemoglobina vemos a relevância do aconselhamento genético adequado para com isso prevenir possíveis pacientes acometidos pela anemia falciforme; vale salientar ainda, que é de extrema importância fornecer os cuidados preventivos e a promoção integral à saúde melhorando a qualidade de vida das pessoas. A Organização Mundial da Saúde, por meio de estudos hemoglobinopatias, evidenciou a necessidade de mais estudos a respeito da temática uma vez que é um problema de saúde e dessa forma, deve ser cada vez mais disponibilizado nos serviços de atenção básica (SOLÍS SOLÍS, 2019).

Com o crescente número de portadores de hemoglobinopatias no mundo é imprescindível que haja educação, acompanhamento e atendimento médico pertinente para os portadores. Todavia o aconselhamento genético para a família e a educação do paciente sobre este tipo de doença são de extrema importância e devem ser promovidos em todos os centros médicos do país. A vigilância juntamente com a educação em saúde são fatores essenciais na saúde pública, são serviços que devem ser disponibilizados na atenção básica de saúde capazes de orientar a população sobre o problema, e com isso diminuirão os números de novos casos como também prolongar a sobrevivência desses pacientes. É direito da população previsto em lei, o desenvolvimento de programas educativos expondo a responsabilidade tanto da mãe quanto do pai do paciente com hemoglobinopatias, por isso cada vez mais deve ser realizado pesquisas a respeito da temática (SOLÍS SOLÍS, 2019).

Muitas informações relevantes surgiram depois de algumas pesquisas sobre a anemia falciforme, principalmente no que tange a mutação e sua fisiopatologia, do mesmo modo da melhor forma de tratamento clínico, todavia, ainda são poucos os marcadores que quantificam os números de sua ocorrência, que muitas vezes são descritos através do relato de dor, tornando mais difícil o tratamento da doença, uma vez que a mesma é baseada nas manifestações clínicas (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

Em relação a terapêutica estabelecida, basicamente, visa a assistência já que a fisiopatologia e a trajetória da doença dificilmente conseguem ser mudadas, nas manifestações agudas da doença se busca o tratamento dos sintomas, que geralmente vem acompanhada de crises dolorosas, onde deve ser ofertado oxigênio, uma hidratação ao paciente, bem como analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais até opioides. É possível que ocorra algum comprometimento a nível de baço, na fase de luta, com isso a anemia severa ameaça a vida, nesses casos, é necessário ser feita a transfusão de sangue (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

Durante os primeiros anos de vida, os sinais da patologia surgem, quase sempre por volta dos cinco meses de vida. O fato das crianças não apresentarem sintomas mais graves é explicado pelo fato de que a hemoglobina fetal acaba protegendo os glóbulos vermelhos da falcização, à medida que o tempo se passa a doença evolui de forma negativa, mais uma vez nos mostrando a importância de ter o conhecimento sobre a prevenção das complicações e de como ofertar uma melhor qualidade de vida. No tocante, a expectativa de vida, foi visto na maioria das literaturas analisadas, que a população negra acometida pela doença, tem uma redução de aproximadamente 25 anos de vida quando comparadas a outras pessoas negras não acometidas pela mesma. Algo importante que deve ser destacado é que, o tempo de vida potencial do portador da doença falciforme

melhorou consideravelmente na maioria dos casos quando realizado a triagem neonatal, imunizações, melhor detecção e tratamento de infecções e medicamentos modificadores da doença, como a hidroxiureia (TOMA; PAULO; BORTOLI, 2020).

Segundo (CITRA KUNIA PUTRI DAN TRISNA INSAN NOOR, 2018) o diagnóstico da anemia falciforme mais comum é realizado precocemente ainda na infância, pelo teste do pezinho, identificando as síndromes, todavia, pode ser feito a eletroforese de hemoglobina, quando houver suspeita clínica, caso o paciente já apresente alguns sinais clínicos. A doença deve ser investigada o quanto antes melhor, no entanto aqueles pacientes que apresentam sinais de anemia hemolítica crônica não imune juntamente com a dor, torna mais fácil de ser investigada.

Para as crianças e adultos que não tiveram acesso à triagem nos primeiros anos de vida, o Sistema Único de Saúde disponibiliza o exame de eletroforese de hemoglobina pela atenção Primária a Saúde durante a realização do pré-natal constituinte do serviço da Rede Cegonha, quando confirmado todos os pacientes passam a receber atendimento necessário independentemente da idade do paciente que isso ocorra. A identificação de fatores de risco e da doença o quanto antes possível juntamente com o encaminhamento adequado torna possível um melhor resultado terapêutico da atenção básica. Outra particularidade que deve ser destacada é em relação ao seu quadro clínico que é bastante variável, alguns aspectos podem acabar modulando as manifestações como por exemplo o aumento de HbF e polimorfismos gênicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Portadores da doença falciforme, podem apresentar anemia acentuada, sinais de hemólise, aumento do LDH, e alterações na estrutura da célula. Se tratando da dor crônica, o tratamento o qual deve ser utilizado decorrerá das causas relacionadas, grau da dor e o tempo das crises, o objetivo principal é a melhora da qualidade de vida. No que toca, medidas gerais para os pacientes com dor crônica, é preconizado alguns cuidados como a higiene do sono, alimentação e hidratação adequada, exercícios físicos regulares, evitação/cessação do tabagismo (CITRA KUNIA PUTRI DAN TRISNA INSAN NOOR, 2018).

Considerações Finais

Diante do conteúdo supracitado, a anemia falciforme é a patologia monogênica mais frequente, e mesmo sendo bem descrita por uma condição genética e bioquímica, seus vários efeitos fisiopatológicos ainda não são tão explícitos. A terapêutica medicamentosa aprovada é o antineoplásico hidroxiureia, no entanto não tem efeito curativo, a única terapia curativa é o transplante de células tronco hematopoéticas. Contudo o déficit no número de doadores compatíveis não favorece a prática sem falar que muitas vezes tem a rejeição ao transplante. Um ponto importante também na pesquisa

é de que através de pesquisas intensas cada vez mais tem sido possível a busca por terapias celulares e moleculares curativas.

Se tratando da rede assistencial, é fundamental que ocorra a capacitação da equipe multiprofissional e notificação de dados sobre a doença na atenção básica, deve se expandir e as portas de entrada dos serviços de urgência para o atendimento das pessoas com doença falciforme, a doença deve ser incluída nos parâmetros da regulação e classificação de risco, deve ser estabelecido o cuidado de forma integral à pessoa com doença falciforme. Para isso é essencial, mais investimento e planejamento financeiro e de recursos humanos na saúde em todos os níveis de atenção a pessoas acometidas com a patologia.

Referências

- CITRA KUNIA PUTRI DAN TRISNA INSAN NOOR, 2011. Doença Falciforme. **Analisis pendapatan dan tingkat kesejahteraan rumah tangga petani**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2020. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/telecondutas_anemia_falciforme_08.01.2020.pdf. Acesso em 28 de jun de 2021.
- ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014. Disponível em: <http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904> . Acesso em 23 de jun de 2021.
- FERREIRA, R.; GOUVÊA, C. M. C. P. Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme. **Rev. méd. Minas Gerais**, v. 28, p. [1-6], 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/01/969646/recentes-avancos-no-tratamento-da-anemia-falciforme.pdf>. Acesso em 24 de jun de 2021.
- FRASER, Y. V. et al. Frequency of hemoglobinopathies among pregnant women from the sickle cell anemia program in Cuba. **Revista Cubana de Hematologia, Inmunologia y Hemoterapia**, v. 37, n. 1, p. 1–16, 2021. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000100010&lang=pt. Acesso em 28 de jun de 2021.
- MARCHECO-TERUEL, B. Sickle cell anemia in Cuba: Prevention and management, 1982–2018. **MEDICC Review**, v. 21, n. 3, p. 34–38, 2019. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/medicc/2019.v21n4/34-38/>. Acesso em 27 de jun de 2021.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. 151 – Junho de 2015, o Registro de Deliberação n. Portaria Conjunta no5, 2018. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/22/Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-Falciforme.fev.2018.pdf>. Acesso em:29 d jun de 2021.
- SOLÍS SOLÍS, M. Detección de variantes de hemoglobina en pacientes examinados por hemoglobina A1c. **Acta Médica Costarricense**, v. 61, n. 4, p. 160–165, 2019. Disponível em: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400160&lang=pt. Acesso em 29 de jun de 2021.

TOMA, T.; PAULO, S.; BORTOLI, M. C. DE. Prevenindo as complicações da doença falciforme **Prevenindo as complicações da doença falciforme.** [s.l: s.n.]. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1099590/12-sinteseprevenindocomplicacoesdoencafalciformefinalcorrigido_igpqd5.pdf. Acesso em 28 de jun de 2021.

CAPÍTULO 37

INFLUÊNCIA DA EXPRESSÃO DOS miRNAs EM PACIENTES INFECTADOS POR COVID-19

INFLUENCE OF miRNAs EXPRESSION IN PATIENTS INFECTED BY COVID-19

Lorena Karla da Silva

Centro Universitário Tabosa de Almeida- ASCES UNITA, Caruaru/PE

<http://lattes.cnpq.br/0999072337727962>

Aline Katiane da Silva Freire

Universidade Federal de Campina Grande- UFCG, Unidade Acadêmica de Saúde- UAS

Cuité- PB

<http://lattes.cnpq.br/2459010835635984>

Silvânia Narielly Araújo Lima

Universidade Federal de Campina Grande, Unidade Acadêmica de Saúde- UAS

Cuité - PB

<http://lattes.cnpq.br/4848390450941924>

Maria de Lourdes de Oliveira Carvalho

Universidade Federal de Pernambuco- Núcleo de Ciências da Vida- UFPE, Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/3429828616105672>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Resumo

Desde o surto de COVID-19, a importância dos miRNAs na fisiopatologia de COVID-19 foi postulada. Compreender o papel dos miRNAs durante a infecção por SARS-CoV-2 pode levar à descoberta de novos mecanismos que podem ajudar no diagnóstico da doença, combater a patogênese do vírus e, potencialmente, bloquear a entrada, replicação e invasão do RNA do vírus. O presente trabalho objetivou relatar a forma que os miRNAs podem influenciar em pacientes acometidos pela COVID-19. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que se constitui uma ferramenta importante de abordagem ampla e sistemática. Diante dos estudos relatados, percebe-se que miRNAs humanos e virais podem ser capazes de desempenhar um papel determinante em todos os estágios do ciclo de vida, patogênese e mutações genômicas do SARS-CoV-2. Entre eles, alguns miRNAs têm sido sugeridos como potenciais biomarcadores ou agentes antivirais, ou para predição e potencial tratamento de COVID-19. realização de estudos pré-clínicos e clínicos para identificação de miRNAs marcadores de gravidade e suas possíveis vias de ação patológicas na COVID-19 poderá colaborar para a identificação de casos com maior risco de desfecho fatal e para o melhor entendimento da patogênese da doença.

Palavras-chave: Covid-19, miRNA, Regulação.

Abstract

Since the outbreak of COVID-19, the importance of miRNAs in the pathophysiology of COVID-19 has been postulated. Understanding the role of miRNAs during SARS-CoV-2 infection may lead to the discovery of new mechanisms that can help diagnose the disease, combat virus pathogenesis, and potentially block virus RNA entry, replication, and invasion. The present study aimed to report the way that miRNAs can influence patients affected by COVID-19. It is an integrative literature review that constitutes an important tool with a broad and systematic approach. Based on the reported studies, it is clear that human and viral miRNAs may be able to play a decisive role in all stages of the life cycle, pathogenesis and genomic mutations of SARS-CoV-2. Among them, some miRNAs have been suggested as potential biomarkers or antiviral agents, or for prediction and potential treatment of COVID-19. Conducting preclinical and clinical studies to identify miRNAs that are markers of severity and their possible pathological pathways of action in COVID-19 may help to identify cases with a higher risk of fatal outcome and to better understand the pathogenesis of the disease.

Keywords: Covid-19, miRNA, Regulation.

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS), notificou em 2019 um surto causado em Wuhan na China por uma nova cepa de coronavírus, até então desconhecida. Os coronavírus (CoV) são vírus de RNA de cadeia simples, envelopados, pertencentes à subfamília Coronavirinae da família Coronaviridae. São uma abrangente família de vírus responsáveis por causar várias condições que vai desde um resfriado comum até doenças mais graves, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (OMS, 2019).

De acordo com a OMS (2019), o novo coronavírus (SARS-CoV-2), conhecido como COVID-19 ou 2019-nCoV, é uma doença infecciosa e seus principais sintomas são a tosse seca, febre e o cansaço. Esses sintomas variam para cada organismo. Apresenta um período de incubação de 1-14 dias, geralmente variando de 3-7 dias. Os sintomas mais comuns em pacientes leves e moderados são febre, fraqueza e tosse seca, seguidos de dor de cabeça, congestão nasal, dor de garganta, dores musculares e sintomas gastrointestinais.

A infecção pelo coronavírus humano, bem como outros vírus respiratórios, torna-se fortemente dependente do microRNA do hospedeiro (miR), que está envolvido na manutenção da barreira de células epiteliais no trato respiratório e na regulação da entrada e replicação do vírus (ROGANOVIC, 2021).

Os miRNAs são definidos como pequenas sequências de genes não codificantes que existem na maioria dos eucariotos, eles são 20-22 nucleotídeos, miRNAs são parte da maquinaria de RNAi (Interferência de RNA). A função dos miRNAs é o silenciamento do RNA e a regulação pós-transcrição da expressão gênica. Os miRNAs têm controle sobre uma ampla gama de genes que controlam a atividade biológica, como divisão celular, diferenciação celular e morte (apoptose) (ABU-IZNEID *et al.*, 2021).

São uma classe de não codificantes, endógenos, pequenos RNAs reguladores que modulam a expressão gênica por degradação de mRNA ou repressão translacional. Eles são biossintetizados como um miRNA primário de fita dupla no núcleo e amadurecido como um RNA de fita simples no citoplasma, onde se ligam principalmente na região 3' não traduzida (3'-UTR) para controlar a maioria das funções biológicas. Mais de 2.000 miRNAs estão presentes em nosso corpo, e mais de 800 miRNAs são expressos no coração (MISHRA *et al.*, 2021).

Os miRNAs são conhecidos por desempenhar um papel na corroboração ou contravenção da patogênese de outros coronavírus, como o SARS-CoV e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) que causou surtos epidêmicos em 2003 e 2012, respectivamente. Os dados implicam que miRNAs têm funções importantes na modulação do sistema imunológico para vírus respiratórios, como HcoVs que incluem SARS-CoV-1, MERS, SARS-CoV-2 e outros tipos de HcoVs. Além disso, mudanças na expressão de miRNAs em células epiteliais podem atuar na patogênese de infecções respiratórias graves e crônicas (ABEDI; MIRZAEI *et al.* 2021).

Desde o surto de COVID-19, a importância dos miRNAs na fisiopatologia de COVID-19 foi postulada. Compreender o papel dos miRNAs durante a infecção por SARS-CoV-2 pode levar à descoberta de novos mecanismos que podem ajudar no diagnóstico da doença, combater a patogênese do vírus e, potencialmente, bloquear a entrada, replicação e invasão do RNA do vírus. Como ainda não foi definido uma terapia ou vacina definitiva para tratar e prevenir coronavírus altamente patogênicos, é necessário buscar novas estratégias biológicas para o tratamento de doenças virais. Diante disso, essa revisão tem como objetivo relatar a forma que os miRNAs podem influenciar em pacientes acometidos pela COVID-19.

Metodologia

Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que tem como finalidade divulgar dados científicos de outros autores, exige rigor, clareza e por proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos previamente realizados (CERQUEIRA *et al.*, 2018).

De forma a contemplar um melhor desempenho, foram realizadas as pesquisas de forma sucinta, utilizando as seis fases do processo de elaboração da revisão integrativa: O nível de evidência foi avaliado de acordo com a seguinte categorização: nível I- Estudos de metanálise de múltiplos estudos controlados e randomizados; nível II- Estudos individuais com desenho experimental; nível III- Estudos quase-experimentais, séries temporais ou caso-controle; nível IV-

Estudos descritivos (não experimentais ou abordagem qualitativa); nível V- Relatos de caso ou de experiência; nível VI - Opiniões de comitês de especialistas, incluindo interpretações de informações não baseadas em pesquisas, opiniões reguladoras ou legais. Todos os artigos selecionados foram categorizados com o nível de evidência II.

Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão, foram os artigos que apresentavam como natureza ser artigos originais, publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas inglês e português e que fossem capazes de responder à pergunta norteadora. Os critérios de exclusão foram: editoriais, capítulos de livros, carta ao leitor, comentário, artigos duplicados, estudos de perspectiva, diretrizes, relatos de experiência, revisões sistemáticas e outros que apresentavam fuga do objetivo desse estudo.

Amostra do estudo

Durante a busca de artigos, foram utilizadas as bases de dados BVS-Medline e Pubmed. Ao todo, foram encontrados 133 artigos relacionados ao tema. Durante a leitura do título dos estudos e seus respectivos resumos, foram excluídos 100 por não se apresentarem dentro do contexto em busca, restando assim 33 artigos. Após a leitura do artigo completo, foram filtrados e restaram 7 na qual eram estudos clínicos e demonstraram afinidade com o tema proposto no presente estudo.

Coleta de dados

Com o intuito de responder a pergunta: “De que forma os miRNAs podem atuar em pacientes acometidos por COVID-19?” foi realizada uma pesquisa, na qual foi feita nos meses de abril e junho de 2021, utilizando artigos das bases de dados: BVS, Pubmed/Medline. Para a busca dos artigos utilizou-se os Descritores em Ciências da Saúde -DeCS/MeSH e suas respectivas traduções: “microRNA”, “covid-19”, “regulação”. Recorreu-se aos operadores lógicos “AND”, “OR”, “AND NOT” para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações.

A busca dos artigos foi realizada de forma independente, por dois pesquisadores. Primeiro, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos, com a seleção criteriosa dos artigos, conforme os critérios de elegibilidade. Posteriormente, os trabalhos selecionados na etapa anterior foram lidos na íntegra. Por fim, esses estudos foram relidos e analisados, conforme os critérios de elegibilidade, para então, selecionar as publicações que compuseram a amostra final.

Nesse processo de amostragem, os resultados dos pesquisadores foram comparados e as diferenças solucionadas por consenso ou com a inclusão de um terceiro revisor, quando necessário, visando favorecer a validação da seleção dos estudos para análise. A busca nas bases de dados

resultou em 1.177 publicações, as quais foram selecionadas pelos critérios de elegibilidade (Figura 1).

Após a seleção, foram avaliados os resumos e títulos a fim de identificar a temática condizente para este estudo, através de avaliação em pares por três estudantes e em caso de divergências, analisado por um outro estudante.

A leitura dos artigos selecionados para esta revisão, possibilitou análise criteriosa dos dados e resultados, possibilitando a identificação dos problemas acerca da temática em discussão.

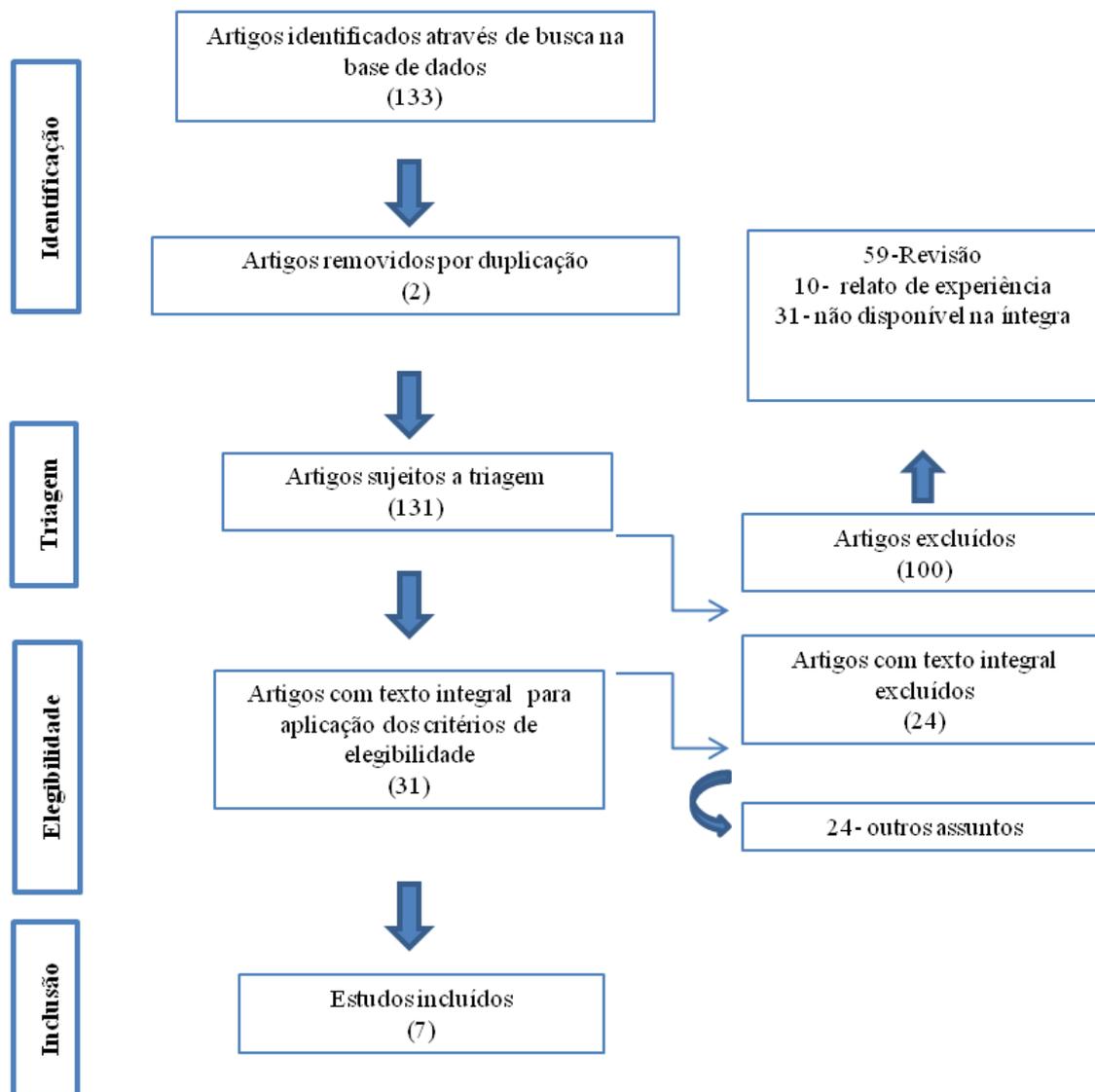


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos, adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA)

Fonte: Elaborado pela autora. 2021

Resultados e discussão

Dos 6 estudos selecionados, todos apresentaram nível de evidência II, denotando estudos descritivos quantitativos e qualitativos. Os achados encontrados estão entre os anos de 2020 e 2021, sendo 4 (quatro) em 2021 e 2 (dois) estudos de 2020. Apresentaram-se no idioma inglês. No que se refere ao local do estudo, 3 (três) foram desenvolvidos na China, 1 (um) na Itália, Blangadesh, e Wuhan+Indonésia. As informações, a seguir, foram extraídas dos artigos selecionados, quanto aos itens: título, autores, ano de publicação e indicadores utilizados. Em seguida, os resultados encontrados foram reunidos e discorridos em um quadro.

Tabela 1: Distribuição dos artigos selecionados segundo periódicos

Autor	Tipo de Estudo	País	Objetivo	Resultados
Sabatinelli, Jacopo. 2021	Ensaio Clínico	Itália	Avaliar os níveis circulantes de inflamação-miR-146a, -21-5p e -126-3p em pacientes com COVID-19 tratados com TCZ.	Estudo composto por 29 amostras de soro de pacientes. A análise dos efeitos principais simples do tempo revelou um aumento significativo nos níveis de miR-146a-5p em pacientes R 3 dias após a administração de TCZ.
Rahmadi, Agus. 2021	Ensaio Clínico	Wuhan e Indonésia	Detectar alvos de miRNA de SARS-CoV-2 e examinar seu papel nos casos da Indonésia contra os casos de Wuhan	Consistem em 39 sequências de amostras da Indonésia e 37 sequências de Wuhan. Dois miRNAs foram previstos apenas em menos da metade das amostras de genoma da Indonésia, 48,72% e 25,64%, respectivamente. Por outro lado, esses dois miRNAs foram previstos na maioria das amostras de Wuhan, sendo que os

					primeiros atingiram 100% das amostras que contêm este miRNA
Zhi Liu. 2021	Análise quantitativa	China	Descobrir o mecanismo de ação do SARS-CoV-2 sob a perspectiva do miRNA.	o	Um total de 808 pré-miRNAs potenciais no genoma SARS-CoV-2 foram detectados com o VMir Analyzer, um programa de predição ab initio explicitamente projetado para identificar pré-miRNAs em genomas virais. Um total de 45 pré-miRNAs de vírus candidatos foram finalmente obtidos.
Cai-xia Li. 2021	Ensaio Clínico	China	Explorar a expressão aberrante de genes que estão associados à iniciação e ao desenvolvimento de COVID-19.	a	Neste estudo, quatorze amostras de sangue periférico de pacientes com COVID-19 e doadores saudáveis foram coletados para realizar o sequenciamento do transcriptoma completo. No total, 25.482 RNAs mensageiros expressos diferencialmente, 23 microRNAs expressos diferencialmente e 410 RNAs não codificantes longos expressos diferencialmente foram identificados nas amostras COVID-19 em comparação com os controles saudáveis.
Caixia Li. 2020	Ensaio Clínico	China	Elucidar a expressão diferencial de miRNAs em COVID-19.	a	Em comparação com os controles saudáveis, 35 miRNAs foram regulados positivamente e 38 miRNAs foram regulados negativamente em pacientes humanos com COVID-19. Os 10 principais genes foram listados

abaixo: hsa-miR-16-2-3P, hsa-miR-5695, hsa-miR-10399-3P, hsa-miR-6501-5P, hsa-miR-361-3P, hsa-miR-361-3p, hsa-miR-4659a-3p, hsa-miR-142-5p, hsa-miR-4685-3p, hsa-miR-454-5p e hsa-miR-30c-5p. A análise de agrupamento revelou que todos os genes alvos de miRNA diferencialmente expressos foram agrupados por sua regulação de componentes celulares, funções moleculares e processos biológicos.

Abdullah-Al-Kamran Khan. 2020	Ensaio clínico	Bangladesh	Investigar as interações mediadas por miRNA entre o hospedeiro e o vírus SARS-CoV-2	Foram identificados 24 miRNAs hospedeiros que se ligam diferencialmente entre os isolados, o que pode ter ocorrido devido às variações genômicas entre esses isolados. Encontraram vários miRNAs com funções antivirais validadas experimentalmente; entre aqueles, hsa-miR-323a-5p e hsa-miR-654-5p (previsto para SARS-CoV) foram encontrados para inibir a replicação viral na infecção pelo vírus da gripe H1N1, enquanto hsa-miR-17-5p e hsa-miR-20b-5p (previsto para SARS-CoV-2) foram regulados positivamente na infecção pelo vírus da influenza H7N9. Além
-------------------------------	----------------	------------	---	--

disso, várias vias de resposta imune, foram encontradas exclusivamente para serem direcionadas por miRNAs de hospedeiro induzidos por SARS-CoV-2.

Fonte: Elaborado pela autora. 2021

Com grandes avanços nas tecnologias de sequenciamento de RNA de alto rendimento (RNAseq), as análises transcriptômicas de amostras de sangue periférico de pacientes com infecção viral nos permitem analisar os genes diferencialmente expressos (DEGs) que se associam com a resposta imunológica e/ou inflamatória do hospedeiro e gene redes regulatórias de interação. Curiosamente, a análise de sequenciamento de miRNA poderá aumentar ainda mais a compreensão das funções biológicas e as vias de sinalização em diferentes doenças (LI *et al.*, 2021).

Tendo isso em vista, pesquisas envolvendo o material genético do vírus vem sendo desenvolvidas a fim de investigar as interações mediadas por miRNA entre o hospedeiro e o vírus SARS-CoV-2, o que poderia lançar alguma luz sobre o cabo de guerra entre as respostas imunes do hospedeiro e as estratégias de contornar o vírus (KHAN *et al.*, 2021).

Sabe-se que os miRNAs desempenham papéis essenciais na regulação gênica em mamíferos, portanto, os miRNAs afetam direta ou indiretamente a capacidade do vírus de se replicar e causar infecção. Durante os ciclos de vida viral (processos de infecção), em uma célula infectada com vírus de RNA, espera-se que os miRNAs celulares se liguem ao mRNA do vírus (genomas do vírus), alterando assim a estabilidade do mRNA do hospedeiro, reduzindo a tradução do genoma viral e / ou alterando os níveis de miRNAs livres na célula. Este efeito pode ajudar os transcritos virais a serem mais estáveis e alterar a expressão do genoma da célula hospedeira. Os vírus geram miRNA para facilitar a citopatia induzida por vírus e patogenicidade. Além disso, o nível / tipo de expressão do miRNA do hospedeiro foi considerado afetado por infecções virais (ABU-IZNEID *et al.*, 2021).

Os miRNAs virais codificados pelo genoma SARS-CoV-2 podem ter como alvo vários genes do hospedeiro. Além disso, muitos miRNAs humanos foram sugeridos como alvos potenciais para genes virais envolvidos no ciclo de vida do SARS-CoV-2. Foi hipotetizado que a regulação positiva endógena ou terapêutica desses miRNAs aumentaria efetivamente a capacidade protetora das células epiteliais respiratórias contra COVID-19. Algumas vias imunes significativas e citocinas pró-inflamatórias, como sinalização de IFN- γ , sinalização de TGF- β , sinalização de interleucina

(IL), sinalização de IGF1 (fator de crescimento semelhante à insulina 1), sinalização de ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral (TRALI), e receptores toll-like (TLRs) mostraram ser regulados negativamente por esses miRNAs humanos, levando à supressão imunológica do hospedeiro (ABEDI *et al.*, 2021).

No estudo de Khan *et al.*, (2020), eles explicam que a interação entre os miRNAs do hospedeiro e o SARS-CoV-2 podem ser responsáveis por promover a patogênese viral, desregulando as principais vias de sinalização imunológica antiviral; além disso, a regulação anormal resultante de várias vias do hospedeiro pode levar a um aumento de complicações nos pacientes infectados. Além disso, tanto miRNAs celulares quanto miRNAs codificados por vírus, induzidos durante a infecção por SARS-CoV e SARS-CoV-2, foram encontrados para alvejar as vias de sinalização de citocinas envolvidas nas respostas imunes que levam à patogênese viral melhorada. Além disso, ressaltaram que os miRNAs SARS-CoV-2 podem ter como alvo diferentes funções e vias celulares específicas de órgãos importantes. Por último, previram que tanto miRNAs celulares quanto miRNAs codificados por vírus, induzidos durante a infecção por SARS-CoV e SARS-CoV-2, foram encontrados para alvejar as vias de sinalização de citocinas envolvidas nas respostas imunes que levam à patogênese viral melhorada. Além disso, deixam claro que os miRNAs codificados por SARS-CoV-2 podem ter como alvo diferentes funções e vias celulares específicas de órgãos importantes, um deles pode ser a via de sinalização de insulina.

Dado que os miRNAs são capazes de influenciar proteínas e moléculas críticas envolvidas em vias de sinalização e podem ter como alvo fatores de transcrição com efeito regulatório robusto sobre a resposta imune, foi determinado que os miRNAs têm um papel significativo na ativação do sistema imunológico e na diferenciação celular. Mais recentemente, os miRNAs têm se mostrado uma nova classe de reguladores de várias respostas imunológicas e biológicas, como transdução de sinal, apoptose, carcinogênese, biogênese, crescimento e desenvolvimento celular e até mesmo respostas à infecção viral (CANATAN *et al.*, 2020).

Durante a pesquisa de Liu e colaboradores (2021) foi possível observar que a resposta imune foi a função mais afetada pelo vírus. A infecção foi responsável por introduzir a alteração do miRNA no repositório e nos alvos, o que contribuiu para a evasão imune do vírus, bem como a ativação anormal da imunidade no hospedeiro. Os miRNAs codificados por vírus também foram previstos para serem capazes de reprimir a expressão de genes envolvidos em apoptose por ligação à 3'-UTR dos genes do hospedeiro. Além disso, as alterações introduzidas por mutação genômica na capacidade de codificação de miRNAs de vírus e os alvos de ambos os miRNAs de vírus e hospedeiros podem contribuir para o fenótipo atenuado de SARS-CoV-2 durante sua evolução.

Em um outro estudo de Li e colaboradores (2020), foi sugerido que miR-16-2-3p, miR-6501-5p e miR-618 foram mais altamente expressos em pacientes COVID-19 do que em controles saudáveis e que miR-183-5p, miR-627-5p e miR-144-3p foram menos expressos em pacientes com COVID-19 do que em controles saudáveis. Além disso, foi demonstrado que a regulação positiva de miR-618 também suprime o desenvolvimento de pDCs (células dendríticas plasmocitóides) e aumenta sua capacidade de secretar interferon-alfa. Além disso, o miRNA-618 tem como alvo direto o mRNA da metaderina para suprimir o fenótipo maligno das células de osteossarcoma, reduzindo a sinalização da via de fosfatase e homólogo de tensina (PTEN) / proteína quinase B (AKT). Portanto, a associação entre miRNAs e COVID-19 ainda precisa ser investigada.

Sabbatinelli *et al.*, (2021) em seu estudo, avaliou a atuação de um miRNA com o fármaco tocilizumab em pacientes com covid-19, mostrou que a resposta ao TCZ está associada a uma redução significativa da IL-6 plasmática e a um aumento significativo dos níveis de miR-146a, sugerindo assim que o tratamento com TCZ é capaz, pelo menos no conjunto de pacientes respondedores, de compensar o desequilíbrio do eixo IL-6 / miR-146a-5p suportam a hipótese de que a progressão clínica de COVID-19 pode ser acelerada por inflamação e / ou que COVID-19 pode acelerar a própria inflamação. Seus resultados representam que níveis baixos de miR-146a-5p circulante em pacientes com COVID-19 podem prever resultados ruins entre aqueles que desenvolvem hiperinflamação sistêmica. Notavelmente, os níveis circulantes de miR-146a diminuem significativamente com a idade e doenças e condições crônicas relacionadas à idade, como diabetes tipo 2 e fragilidade.

Em um estudo de revisão de Khan *et al.*, (2020) foram levantadas hipóteses de que diferenças genômicas entre os isolados do vírus SARS-CoV-2 poderiam ter contribuído para a variação na ligação aos miRNAs do hospedeiro e, portanto, diferenças na patogenicidade do vírus, sintomas e sinais da doença e o período de incubação. Ao contrário, miRNAs virais podem diferir em seu efeito na regulação da expressão do gene hospedeiro que pode ser vantajoso ou desvantajoso para o vírus ou o hospedeiro. Dada a rápida taxa de mutação do genoma do vírus nas amostras de SARS-CoV-2 em vários lugares do mundo, agora é aceito que isso poderia ter desempenhado um papel importante na determinação da gravidade da doença e da taxa de mortalidade entre pacientes infectados com SARS- CoV-2.

Diante dos estudos relatados, percebe-se que miRNAs humanos e virais podem ser capazes de desempenhar um papel determinante em todos os estágios do ciclo de vida, patogênese e mutações genômicas do SARS-CoV-2. Entre eles, alguns miRNAs têm sido sugeridos como

potenciais biomarcadores ou agentes antivirais, ou para predição e potencial tratamento de COVID-19.

Considerações Finais

O papel dos miRNAs celulares é crucial quando eles são provirais, ou quando uma infecção mais longa e persistente é estabelecida. A interação entre os miRNAs do hospedeiro e o SARS-CoV-2 pode ser capaz de promover a patogênese viral desregulando as principais vias de sinalização imunológica antiviral.

Então, a partir disso, a realização de estudos pré-clínicos e clínicos para identificação de miRNAs marcadores de gravidade e suas possíveis vias de ação patológicas na COVID-19 poderá colaborar para a identificação de casos com maior risco de desfecho fatal e para o melhor entendimento da patogênese da doença. Além disso, poderá facilitar o desenvolvimento de novos métodos terapêuticos baseadas no silenciamento de genes com ação patológica.

Referências

ABEDI, F. *et al.* MicroRNAs and SARS-CoV-2 life cycle, pathogenesis, and mutations: biomarkers or therapeutic agents?. *Cell Cycle*, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 143-153, 31 dez. 2020. **Informa UK Limited**. <http://dx.doi.org/10.1080/15384101.2020.1867792>.

ABU-IZNEID, T, *et al.* “Micro-RNAs na regulação da resposta imune contra SARS CoV-2 e outras infecções virais.” **Journal of advanced research** vol. 30 (2021): 133-145. doi: 10.1016 / j.jare.2020.11.013

CANATAN, D., DE SANCTIS, V. O impacto de MicroRNAs (miRNAs) no genótipo de coronavírus. **Acta Biomed** . 2020; 91 (2): 195-198. Publicado em 11 de maio de 2020. doi: 10.23750 / abm.v91i2.9534

KHAN, A.A.K. *et al.* Epigenetic Regulator miRNA Pattern Differences Among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 World-Wide Isolates Delineated the Mystery Behind the Epic Pathogenicity and Distinct Clinical Characteristics of Pandemic COVID-19. 2020 **Front. Genet.** 11:765. doi: 10.3389/fgene.2020.00765

LI, C. *et al.* Expressão diferencial de microRNA no sangue periférico de pacientes humanos com COVID-19 . **Journal Clinical Lababoraoty Analysis** . 2020 ; 34 : e23590. <https://doi.org/10.1002/jcla.23590>

MIRZAEI, R. *et al.* “O papel emergente dos microRNAs na infecção por síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2).” **International immunopharmacology** vol. 90 (2021): 107204. doi: 10.1016 / j.intimp.2020.107204

POTTOO, F.H. *et al.* Targeted delivery of miRNA based therapeutics in the clinic management of glioblastoma multiforme. **Semin Cancer Biol.** 2020 doi: 10.1016 / j.semcancer.2020.04.001

RAHMADI, A. *et al.* Estudo comparativo do miRNA previsto entre a Indonésia e a China (Wuhan) SARS-CoV-2: uma análise de bioinformática. **Genes Genom** (2021). <https://doi.org/10.1007/s13258-021-01119-7>

ROGANOVIC J. Downregulation de microRNA-146a em diabetes, obesidade e hipertensão pode contribuir para COVID-19 grave. **Med Hypotheses** . 2021; 146: 110448. doi: 10.1016 / j.mehy.2020.110448

SABBATINELLI, J. *et al.* A redução dos níveis séricos do marcador de inflamação miR-146a está associada à não resposta clínica ao tocilizumabe em pacientes com COVID-19. **Mecanismos de envelhecimento e desenvolvimento** vol. 193 (2021): 111413. doi: 10.1016 / j.mad.2020.111413

LIU, Z., *et al.* SARS-CoV-2 encoded microRNAs are involved in the process of virus infection and host immune response[J]. **The Journal of Biomedical Research**, 2021, 35(3): 216-227. doi: 10.7555/JBR.35.20200154

CAPÍTULO 38

INFLUÊNCIA GENÉTICA NA LONGEVIDADE HUMANA: HÁ DIFERENÇA ENTRE SEXOS?

GENETIC INFLUENCE ON HUMAN LONGEVITY: HAS DIFFERENCE BETWEEN SEX?

Anne Wirginne de Lima Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Campus Cuité, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/0355598894423144>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Campus Cuité, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Campus Cuité, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Jayana Gabrielle Sobral Ferreira

Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Campus Cuité, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1584506132058215>

Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva

Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Campus Cuité, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4630155667695496>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Campus Cuité, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Campus Cuité, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Wesley Moraes de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Campus Cuité, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1703534649703086>

Yorrane Kelly Gomes Alves

Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Campus Cuité, Cuité-PB

Resumo

Com a evolução da genética percebe-se que a seleção sexual pode ter uma influência profunda na arquitetura genética de características complexas, onde mostra uma associação da longevidade humana com a variação genética nos principais genes candidatos e vias de longevidade. Objetiva-se compreender a influência genética na longevidade humana e interferências das diferenças sexuais. Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica narrativa, com artigos em inglês e português pesquisados nas bases de dados literários: NCBI, PubMed e Scielo, entre os anos de 2010 a 2021. Um dos aspectos mais intrigantes do estudo do envelhecimento é como o processo de envelhecimento difere de pessoa para pessoa, dependendo da eficiência em manter suas células, tecidos e órgãos em estado funcional. Logo, a influência genética individual se faz presente sendo observada desde os primórdios da humanidade, a questão do gênero neste estudo é direcionada de acordo com pesquisas e conhecimentos onde mostram a diferença na influência entre os sexos. As mulheres são classificadas como a população que envelhece mais saudavelmente, sendo a população masculina mais necessitada de cuidados. São necessárias investigações mais aprofundadas sobre esta temática de importante relevância para a atenção individualizada à saúde para ratificar achados empíricos.

Palavras-Chave: genética, longevidade, diferenciação sexual.

Abstract

With the evolution of genetics, it is realized that sexual selection can have a profound influence on the genetic architecture of complex traits, which shows an association of human longevity with genetic variation in the main candidate genes and longevity pathways. The objective is to understand the genetic influence on human longevity and the interference of sexual differences. A narrative bibliographic review study was carried out, with articles in English and Portuguese searched in literary databases: NCBI, PubMed and Scielo, between 2010 and 2021. One of the most intriguing aspects of the study of aging is how the process of aging differs from person to person, depending on how efficiently they keep their cells, tissues and organs in a functional state. Therefore, the individual genetic influence is present being observed since the dawn of humanity, the issue of gender in this study is directed according to research and knowledge which show the difference in influence between the sexes. Women are classified as the population that ages more healthily, with the male population being the most in need of care. Further investigations are needed on this topic of important relevance for individualized health care to confirm empirical findings.

Keywords: genetics, longevity, sex differentiation.

Introdução

A contribuição genética para a variação na expectativa de vida humana é de aproximadamente 25%. Apesar do grande número de loci de susceptibilidade às diferentes doenças identificados, não se sabe quais loci influenciam a mortalidade populacional. Portanto, os mecanismos pleiotrópicos pelos quais essa variação intragênica contribui para a regulação do tempo de vida devem ser elucidados (DEELEN, 2014). Sabe-se que a influência genética é multivariada permitindo que certos organismos sobrevivam mais que outros, inclusive em certos organismos superiores é notada a ausência de câncer. Isto já é um pressuposto importante visto que o equilíbrio genético observado pode ser resistente as intempéries do meio ou ao próprio estágio evolucionário da espécie, várias são as possibilidades explicativas para tal desfecho do organismo.

Pesquisas sobre as bases genéticas evolutivas da diversidade biológica por mais de um século mostraram que a longevidade, como qualquer outra característica quantitativa, varia entre os indivíduos e é influenciada pela interação de fatores genéticos (natureza) e vários fatores ambientais, disponibilidade de recursos alimentares, melhores condições de vida e avanços nas ciências básicas e médicas ampliaram muito a expectativa de vida em todo o mundo, desde o trabalho fundamental de Quetelet sobre os fatores que influenciam a expectativa de vida de um "homem médio" (GOVINDARAJU; ATZMON; BARZILAI, 2015).

Os genomas centenários podem abrigar variantes genéticas associadas à longevidade e saúde, apoiado pelo fato de que a proporção de variantes genéticas positivamente (ou negativamente) associadas à longevidade e saúde é significativamente maior (ou menor) entre centenários em comparação com controles de meia-idade. Isso ocorre porque aqueles que carregam as variantes genéticas que favorecem a longevidade têm uma chance melhor de sobreviver até os 100 anos ou mais, enquanto aqueles com variantes genéticas menos favoráveis podem não chegar aos 100 anos (ZENG *et al.*, 2019).

De uma perspectiva genética, polimorfismos específicos de genes são conhecidos por exercer influência diferencial na longevidade e seus traços correlatos. Embora os fatores ecológicos/ambientais possam ter uma influência comum em todos os indivíduos de um grupo/comunidade, aspectos específicos das atividades de construção de nicho ou LSC podem exacerbar as diferenças individuais. Juntos, esses fatores exerceriam efeitos sinérgicos ou antagônicos, bem como efeitos temporal e espacialmente heterogêneos na longevidade em todos os níveis da hierarquia biológica: células, tecidos e indivíduos dentro e através das gerações. Esses efeitos podem levar à viabilidade e reprodução diferencial dos indivíduos, o que acaba afetando as trajetórias evolutivas das populações individuais (GOVINDARAJU; ATZMON; BARZILAI, 2015).

Alguns estudos de associação ampla do genoma (GWAS) de longevidade conduziram análises específicas do sexo nos loci significativos que foram replicados nos estágios de descoberta e avaliação masculinos e femininos combinados, mas nenhum desses estudos descobriu que seus loci tinham diferenças sexuais significativas na associação com a longevidade. Isso ocorre porque, estatisticamente, se a variável testada for significativa em um sexo, mas não significativa no outro sexo, ela não pode ser significativa e replicada nos conjuntos de dados combinados, uma vez que os resultados de 2 sexos se compensam na combinação do conjunto de dados de resultados masculinos e femininos. Isto ocorre pelo simples fato de que o tamanho da amostra de qualquer um dos sexos geralmente não é pequeno o suficiente para deixar os resultados gerais inalterados. Em outras

palavras, todos os GWAS publicados anteriormente sobre longevidade identificaram variantes genéticas independentes do sexo, mas as diferenças sexuais foram negligenciadas (ZENG *et al.*, 2018).

A expectativa de vida se refere à expectativa de vida média de um indivíduo entre o nascimento e a morte e, portanto, tem um aspecto preditivo. A longevidade, por outro lado, é um conceito mais evasivo e é definida como a capacidade de um indivíduo de alcançar uma expectativa de vida mais longa em condições ideais ou prevalentes. Os termos tempo de vida e longevidade são utilizados de forma intercambiável (GOVINDARAJU; ATZMON; BARZILAI, 2015).

O presente estudo visa destrinchar evidências sobre a longevidade que pode e deve ser uma característica poligênica e, além disso, multifatorial pois deve ser influenciada por uma interação complexa de múltiplos genes e possíveis explicações baseadas no gênero, ambiente, estilo de vida, exercícios, alimentos entre tantos outros fatores complexos para que as diferenças de longevidade entre homens e mulheres seja analisada. Esse trabalho justifica-se pela fragilidade de suas investigações sobre este tema que se torna de importante relevância para a atenção individualizada à saúde.

Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, onde foram selecionados artigos dos últimos 15 anos, das bases de dados NCBI, SciELO, PubMed, Google Acadêmico e LILACS, a partir dos dados obtidos, foi possível uma melhor análise e compreensão estável e clara sobre a influência genética na questão da longevidade humana, sendo consideradas questões de gênero masculino e feminino. Ao pesquisar artigos, os seguintes descritores foram utilizados: “genética”. “longevidade” e “gênero”, havendo tradução dos artigos para o português quando necessário. Foi realizada uma análise para uma melhor utilização dos descritores, assim, se obteve a melhoria de rendimento abordando os objetivos do presente artigo.

Para a escolha dos artigos, foram adotados critérios de inclusão como: aqueles que atendiam ao objetivo previamente definido e que apresentaram estruturas textuais completas disponíveis nas plataformas de pesquisa, publicações que apresentaram dados qualitativos condizentes com os objetivos propostos, além de estudos científicos de referência e prioritários. Assim, após a análise inicial e leitura detalhada destes foi possível uma seleção para aqueles que atentavam a relação da longevidade e diferença entre gêneros. Foram excluídos da pesquisa trabalhos que divergiam do objetivo proposto, como: aqueles que não atendiam aos objetivos de busca não preenchendo os critérios de elegibilidade, ausência de dados a serem extraídos, resultados redundantes ou repetidos,

artigos antigos que passem de 15 anos, artigos não disponibilizados na íntegra e pesquisas que não abordassem relações de gênero e a longevidade humana.

Resultados e Discussão

Por definição, as características quantitativas são influenciadas por muitos genes (poligênicos) que estão localizados no genoma nuclear e mitocondrial, bem como pelas interações entre eles. Sendo listados muitos genes, incluindo os mitocondriais, que foram consistentemente mostrados para influenciar a longevidade humana: APOE1, ATM, BCL, CETP, eNOS, FOXO1A, FOXO3A, KLOTHO, LMNA, TERC, HSPA, SOD1, 2, 3, NIOS1, 2, 3, P53, RAGE e outros, entretanto, não inclui variação do número de cópias e alelos raros. Alguns desses genes são conhecidos por desempenhar um papel importante nas funções celulares e metabólicas, como desenvolvimento (FOXO1), estresse oxidativo (SOD3; HSPA), manutenção do genoma (P53), vias cognitivas (ApoE), metabolismo lipídico (APOE, CETP) e metabolismo da glicose (IGF1). Claramente, todos ou um subconjunto desses genes deve exercer efeito pleiotrópico na longevidade ao longo da vida (GOVINDARAJU; ATZMON; BARZILAI, 2015). As cascatas de interações gênicas estão apenas no seu início de elucidação muito ainda há que se fazer para que estes genes tenham suas vias bioquímicas mais bem identificadas e como sua atuação pode influenciar outros genes. Imagine um gene influenciando e sendo regulado por milhares de outros genes *upstream* ou *downstream* e em tempos e quantidades diferentes, quantas combinações não seriam possíveis para a resposta do indivíduo a um determinado momento fisiológico e em como tudo isto repercutiria na longevidade de cada um.

Fatores ligados aos cromossomos, hormônios, telômeros, defesa anti-oxidante, vias de sinalização da insulina/fator semelhante à insulina-1 (IGF-1), metabolismo lipídico e vias da inflamação têm sido propostos para explicar as diferenças de longevidade entre homens e mulheres. Contudo, esta visão global dos fenômenos do envelhecimento pode ser complicada quando se compreende que algumas destas vias possam estar interligadas (CARVALHO, 2010).

Diferenças específicas do sexo foram encontradas nas vias bioquímicas que influenciam a longevidade humana. Existem 11 vias significativamente associadas à longevidade em homens ($P < 0,005$ e $FDR < 0,05$). Essas vias são enriquecidas principalmente por respostas imunes e inflamatórias, incluindo a via da imunidade (TLR3), as citocinas inflamatórias e as vias de sinalização do receptor Toll-like (TLR) e a via da interleucina 6 da citocina pró-inflamatória (IL-6). Nas mulheres, 34 vias foram enriquecidas significativamente ($P < 0,005$ e $FDR < 0,05$) e agrupadas em vias metabólicas. A via metabólica do triptofano e a via do coativador-1 α PPAR γ (PGC-1 α) estavam entre as principais vias neste conjunto. Ao considerar as vias associadas à

longevidade feminina e masculina juntas, o envolvimento potencial do sistema imunológico inato em homens e das vias do triptofano e PGC-1 na regulação das vias relacionadas à imunidade em mulheres sugere que mulheres e homens otimizaram diferentes abordagens para resolver o mesmo enigma biológico (ZENG *et al.*, 2018). Isto explica como certos mecanismos biológicos para geração de um resultado específico podem ser interpretados diferencialmente por gêneros. Nada tão espantoso visto que é notória a existência de heranças diferenciais como as limitadas pelo sexo e as influenciadas pelo sexo em diferentes organismos. Isto já denota quão complexa é a genética e seu entendimento, talvez por isso seja uma ciência das mais fascinantes, pois em algum momento $2 + 2$ não será igual a 4. Ou seja, cada interpretação biológica deve ser baseada caso a caso e não como regra. Apesar disso qualquer ciência necessita de dogmas que devem ser seguidos para melhor entendimento e favorecer a aprendizagem e pesquisas, mas nem por isso deve ser tido como verdade absoluta, todo conhecimento científico é passível de evolução onde alguma atual teoria pode ou deve ser refutada no futuro.

Estudos recentes sugerem ainda um padrão de hereditariedade ligada ao X para o comprimento dos telômeros, o que acrescenta alguma importância ao papel da herança assimétrica do X no encurtamento dos telômeros e envelhecimento entre os gêneros. A herança assimétrica do genoma mitocondrial também poderá contribuir para as diferenças específicas de gênero na longevidade. Dado que o genoma mitocondrial é de herança exclusivamente materna, a seleção natural não poderá atuar no sentido de otimizar as funções mitocondriais no patrimônio genético dos indivíduos de sexo masculino (CARVALHO, 2010). É bem possível que esta relação ocorra de modo generalista, no entanto não se deve esquecer que comportamentos gênicos pontuais em indivíduos do sexo masculino podem contribuir para alterações estruturais em outros genes nucleares como influência de deficiências metabólicas ou comportamentos bioquímicos inconstantes, afetando todo o indivíduo e também seus genes, inclusive os gonadais, repassando essas alterações para a progênie seguinte.

Todo o genoma implica, aproximadamente, 57 loci gênicos na expectativa de vida. As mudanças epigenômicas durante o envelhecimento afetam profundamente a função celular e a resistência ao estresse. A desregulação das redes transcricionais e da cromatina é provavelmente um componente crucial do envelhecimento. Análises bioinformáticas em grande escala revelaram o envolvimento de numerosas redes de interação. À medida que a célula jovem e bem diferenciada se replica em eventual senescência, há um desvio nas marcas de cromatina altamente reguladas em direção a um meio-termo entrópico entre reprimido e ativo, de modo que genes que estavam anteriormente inativos "vazam". Há uma quebra na conectividade da cromatina, de modo que os

domínios topologicamente associados e seus isoladores enfraquecem, e os blocos bem definidos de heterocromatina constitutiva dão lugar a focos de heterocromatina associada à senescência generalizada. Juntos, esses fenômenos contribuem para o envelhecimento (MORRIS; WILLCOX; DONLON, 2019). Algumas heranças como a síndrome de Hutchinson-Gilford são exemplos clássicos de como os cromossomos e seus telômeros podem influenciar no envelhecimento. Trata-se de uma doença genética extremamente rara que acelera o processo de envelhecimento em cerca de sete vezes em relação à taxa normal. Uma criança com 10 anos se parece com uma pessoa de 70 anos. Aos acometidos é dado o nome de progeria palavra que é derivada do grego e significa "prematuramente velho". A expectativa média de vida das pessoas é de 14 anos para as meninas e 16 para os meninos. Interessantemente neste caso a expectativa de vida aumentada recai sobre a população masculina enquanto a feminina tende a sobreviver por menos tempo. Isto é mais um segredo a ser desvendado por técnicas genéticas.

Sabe-se que nos indivíduos do gênero feminino, um dos cromossomas X é precocemente inativado durante a embriogênese, assim, no gênero feminino, qualquer fenótipo mutante recessivo associado ao cromossoma X será silenciado dada a existência de uma segunda cópia (sem mutação) do gene. Pelo contrário, no gênero masculino, o fenótipo recessivo será expresso. Já durante a vida extrauterina e com o aumento da idade ocorrerá uma seleção das células que expressam um gene (de um cromossomo X) que oferece vantagens na sobrevivência e conseqüentemente uma melhor capacidade de ultrapassar as vicissitudes do processo de envelhecimento. Como os homens possuem apenas um cromossomo X, terão apenas um tipo de células somáticas com base na identidade do X, não havendo assim possibilidade de seleção das células somáticas com o aumento da idade. Pelo contrário as mulheres possuem duas populações de células somáticas com base na identidade do cromossomo X, um atributo que deve conferir alguma vantagem de sobrevivência durante a seleção de células somáticas. Supõe-se assim que, um fator-chave na sobrevivência das mulheres possa ser a sobrevivência de um ajustador entre as populações celulares dos dois cromossomos X (CARVALHO, 2010).

Observa-se que é essencial levar em consideração os fatores ambientais e os custos envolvidos nas afetações por predileção sexual. Alguns comportamentos explicam também a exposição aos fatores de risco, como acesso aos serviços visto que os homens tendem a não frequentar os sistemas de saúde, diferenças de renda podem ter efeito e as ações cotidianas também. Apesar disso, é notória a influência genética nesse processo, pois essas ideias têm impacto direto e diferente sobre a saúde de homens e mulheres. Sendo a análise dessas informações que possibilita a descoberta de novas causas e de possíveis novos genes envolvidos nesse processo.

Considerações Finais

É de fácil entendimento que os numerosos estudos demonstraram diferenças sexuais nas reações de variantes genéticas à mesma intervenção nutricional ou tratamento medicamentoso, afastando-se da visão tradicional de medicamentos e cuidados de saúde única. Existe um consenso crescente de que as mudanças relacionadas ao envelhecimento no nível molecular causam declínios na integridade fisiológica, capacidade funcional e, por fim, na expectativa de vida.

Os fatores que diferem na relação de gênero e longevidade, são uma característica bastante indeterminada, temos os genes que influenciam a longevidade exercendo um poder diferencial e contextual em características específicas, bem como características antecedentes que são correlacionadas com o processo de envelhecimento.

Como visto, a ausência de um cromossomo X possa ser um fator genético que pode influenciar positivamente na longevidade, já que as mulheres vivem mais que os homens e se constituem no grupo populacional com maior tendência de crescimento, mas se uma mulher herda um gene anormal no cromossomo X de um dos pais, ela tem uma "cópia de segurança". Portanto, se os homens herdarem um gene anormal no cromossomo sexual, estarão mais expostos a doenças genéticas que podem afetar sua expectativa de vida. Levando em consideração que existem inúmeras exceções. E lembrando também que culturalmente o estilo de vida dos homens e suas escolhas podem favorecer a morte prematura em qualquer grau. Percebe-se então a importância do aprofundamento em todas essas vertentes de estudo para que os resultados possam ser mais realistas

Com novos métodos e por meio do desenvolvimento no campo, incluindo maiores dados e análises sem hipóteses, os principais desafios que o campo enfrenta são a falta de um padrão para avaliar as medidas moleculares do envelhecimento, a inconsistência na qual as métricas do envelhecimento são medidas e analisadas entre os estudos e a necessidade de mais dados longitudinais necessários para observar as mudanças ao longo do tempo.

Referências

CARVALHO, A. C. S. **Influência do Gênero no Envelhecimento**. 2010. Dissertação (Mestrado) – Integrado em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Hospital de São João. Porto, 2010. Disponível em: <https://repositorioaberto.up.pt/bitstream/10216/50146/2/Influencia%20do%20Gnero%20no%20Envelhecimento.pdf> Acesso em 10 jun. 2021.

DEELEN, J. *et al.* A meta-análise de associação de todo o genoma da longevidade humana identifica um novo locus que confere sobrevivência além dos 90 anos de idade. **Hum Mol Genet.** v. 23, n. 16, págs. 4420-32, 2014.

GOVINDARAJU, D.; ATZMON, G.; BARZILAI, N. Genetics, lifestyle and longevity: Lessons from centenarians. *Applied & Translational Genomics*, v. 11, págs. 23-32, 2015.

HÄGG, S.; BELSKY, D. W.; COHEN, A. A. Developments in molecular epidemiology of aging. **Emerg Top Life Sci**, v. 3, n. 4, págs. 411-421, 2019.

MORRIS, B. J.; WILLCOX, B. J.; DONLON, T. A. Regulação genética e epigenética do envelhecimento e longevidade humana. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, v. 1865, n. 7, págs. 1717-1744, 2019.

NYGAARD, M.; THINGGAARD, M.; CHRISTENSEN, K.; CHRISTIANSEN, L. Investigação do locus de longevidade 5q33.3 e fenótipos relacionados à idade. **Envelhecimento (Albany NY)**, v. 9, n. 1, págs. 247-255, 2017.

SHADYAB, A. H.; LACROIX, A. Z. Fatores genéticos associados à longevidade: uma revisão das descobertas recentes. **Aging Research Reviews**, v. 19, págs. 1-7, 2015.

TORRES, G. G. et. al. Exome-Wide Association Study Identifies FN3KRP and PGP as New Candidate Longevity Genes. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 76, n.5, págs. 786-795, 2021.

YASHIN, A. I. et. al. Genetics of Human Longevity From Incomplete Data: New Findings From the Long Life Family Study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 73, n.11, págs.1472-1481, 2018.

ZENG, Y. et al. Sex Differences in Genetic Associations With Longevity. *JAMA Netw Open*. v. 1. n. 4, págs. 1-15, 2018.

CAPÍTULO 39

METODOLOGIA COMPARATIVA PARA ISOLAMENTO DE DNA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS DESAFIADORAS DE HUMANOS COM CHELEX-100®

COMPARATIVE METHODOLOGY FOR DNA ISOLATION FROM CHALLENGING HUMAN BIOLOGICAL SAMPLES USING CHELEX-100®

Camilla Albertina Dantas de Lima

Universidade Federal de Pernambuco, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/6046544265282213>

Jaqueline de Azevêdo Silva

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Genética, Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/9217078285046946>

Francisco Geraldo de Carvalho Neto

Faculdade de Integração do Sertão, Serra Talhada-PE

<http://lattes.cnpq.br/9938399876881477>

Nathalia de Alencar Cunha Tavares

Universidade Federal da Paraíba, Hospital Universitário Lauro Wanderley, João Pessoa - PB

<http://lattes.cnpq.br/5103227378217521>

Paulo Roberto Eleutério de Souza

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Biologia, Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/1971832245117283>

Paula Sandrin Garcia

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Genética, Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/7269625907774399>

Resumo

A extração de DNA é o ponto de partida e uma etapa fundamental nos passos posteriores das análises de biologia molecular. Portanto, realizamos uma análise comparativa entre dois protocolos de isolamento de DNA bem conhecidos: *Salting out* e resina Chelex-100, usada para isolar DNA de amostras biológicas de difícil manuseio. As amostras escolhidas foram sangue total fresco (FWB), coágulo de sangue e células de raspagem cervical (SC). Os grupos de amostras variam em quantidade e qualidade, sendo um desafio para que sejam utilizados seguindo o mesmo protocolo. A qualidade do DNA de todas as amostras testadas foi um requisito crucial, uma vez que o DNA isolado foi retomado para análise de biologia molecular usando método de PCR. O método Chelex-100 foi mais eficaz em todas as amostras testadas, principalmente nas amostras SC com maior quantidade ($U = 8$; $p = 0,0007$) e pureza ($U = 23,5$; $p = 0,0493$) em comparação com o método *Salting Out*. Este resumo indica um novo protocolo Chelex-100 mais rápido para uso em amostras desafiadoras, resultando em maior qualidade e menor custo que o método de *Salting out*.

Palavras-Chave: Isolamento de DNA, Resina Chelex, Método *Salting out*

Abstract

DNA extraction is a start point and key step in further molecular biology analyses. Therefore, herein we performed a comparative analysis between two well-known DNA isolation protocols: Salting out and Chelex-100 resin, used to isolate DNA from challenging biological samples. The samples chosen were Fresh whole blood (FWB), Blood Clot and cells from Cervical Scraping (SC). The groups of samples chosen vary from quantity and quality and making a challenge for them to be used following the same protocol. The DNA quality from all tested samples were a crucial requirement once the DNA isolated resumed to molecular biology analysis using PCR method. The Chelex-100 method was most effective in all tested samples, particularly in SC samples with greater quantity ($U= 8$; $p= 0.0007$) and purity ($U=23.5$; $p = 0.0493$) in comparison to the Salting Out method. This brief indicates a new faster Chelex-100 protocol for use in challenging samples resulting in higher quality and lower cost than Salting out method.

Keywords: DNA isolation, Chelex resin, Salting Out method.

Introduction

DNA isolation is one of the firsts steps in Molecular Biology analysis, which classically purposes both investigation of pathological processes and genetic diagnosis. In the past decade DNA analysis has gain new purposes with complex association studies such as genome wide (GWAS) and exome-wide analysis (ABD EL-AAL et al., 2010; NEGURA et al., 2011; CHACON-CORTES, HAUPT, GRIFFITHS, 2012; WANG et al., 2013). For genetic diagnosis and association studies DNA quality is crucial and may compromise the whole process. If DNA isolation does not fullfil established requirements of quality, it may influence in the following procedures thus impairing further analysis (PRUVOT et al., 2013; SILVA et al., 2014).

Some biological samples such as blood clot, soaked in paraffin, cervical scrapings or even forensic represent a real challenge for DNA isolation and even with commercial kits its quantity and quality lack liability. Therefore, some methodologies are followed for being well known as its efficiency regarding DNA isolation from challenging biological samples, e.i. blood clot, paraffin soaked, etc. However, in common and easy DNA isolation samples, as fresh whole blood for instance, the same methodologies do not apply. Thus, the proposal of new protocols and methodologies comparing with the existent ones are important to solve particular problems in many laboratories (BRESTOVAC et al., 2014; CARDOZO et al., 2009; SHIAW et al., 2010; NEGURA et al., 2011; WANG et al., 2013).

Currently, the common methodologies, both manually and automatized, use a combination of chemical and mechanical lyses, which may be or not associated to enzyme digestion in organic or inorganic processes, depending of the type of sample (PHILLIPS, MCCALLUM, WELCH, 2012; PURSWANI et al., 2011). Among those methodologies, Chelex-100 resin has been frequently chosen in forensic and microbiology samples for DNA isolation (IOVENO et al., 2011; WALSH, METZGER, HIGUCHI, 1991).

Chelex-100 resin is a styrene divinylbenzene copolymer with chelating groups in binding polyvalent metal ions (ALMEIDA et al., 2013; BIORAD, 2000; PHILLIPS, MCCALLUM, WELCH, 2012). Through ionic exchanges, the chelating groups bind to metallic ions available within the samples in the process. The alkaline properties and the heating of the solution allow the chelating groups to bind to the cellular components, without DNA damaging (BIORAD, 2000).

In this technical brief, we compared two DNA isolation methodologies for the following biological samples: fresh whole blood, blood clot and cervical scrapping, in comparison with Chelex® 100 Resin for genetic diagnosis and research purposes.

Methodology

Topic 1 - Samples

We assessed a total of 30 biological samples from: a)10 fresh whole blood, b)10 blood clot and c)10 cervical scrapping.

a) Fresh whole blood (FWB): samples were collected from health blood donors at the local hemocenter HEMOPE. The subjects included in this research belonged to a project approved by the local ethic committee approval n°: 00880313.0.0000.5208. All blood samples from this group followed DNA isolation protocol within an hour after donation.

b) Blood clot: All samples in this group were belonged from the same project from the Fresh whole blood group, except the samples were stored at 40C, for over eight months.

c) Cervical Scrappings (CS): the samples from this group were from a DNA bank from the laboratory of Genetics, Biochemistry and Sequencing Professor Tânia Falcão, Pernambuco Federal Rural University (UFRPE). All samples from the bank were collected from Centro de Saúde da Mulher do Instituto de Medicina Integrado Prof. Figueira, with local ethical committee approval n° 355/08.

Topic 2 – Protocols

To assess the DNA isolation protocols efficiency of samples from all groups used we performed: 1) Salting Out by Technical Handbook of Twelfth International Histocompatibility Workshop and Conference (TILANUS, ELIAOU, 1996) with adjustments in solutions volumes to adequate to our samples amount and 2) Chelex® 100 Resin (BioRad). Quality and quantity of DNA isolation from the two protocols followed were assessed by spectrophotometry (NanoDrop 1000 Spectrophotometer).

1) Salting out

- First Step: Membrane lyses:
 - Transfer 500 μ L from the sample (FWB, Blood clot and CS + “serum”) into a 1.5mL tube;
 - Add 1mL of red blood cell lysis (RCBL) 5X composed of Saccharose (1,6M), magnesium chloride 6H₂O (0,025M), Tris-HCl (0,05M) and Triton X-100 (5%) in neutral final pH (pH=7,5).
 - Homogenise by gently inverting the tube for 30 seconds;
 - Centrifuge at 13.000 rpm for 3 minutes;
 - Discard supernatant;
 - Add 1mL of pure water (H₂O Milli-Q);
 - Mix gently by inversion for 30 seconds;
 - Centrifuge at 13.000rpm for 3 minutes;
 - A pellet should be visible at this point;
 - Discard supernatant and remove all water excess by aspiration or let it dry at room temperature;
- Second Step: Proteinase K solution (SPK):
 - 60 μ L of Proteinase’s buffer (5X) composed of EDTA (0,12M, pH=8), NaCl (0,375M) and pure water (H₂O Milli-Q);
 - 5 μ L of Proteinase K (20mg/mL);
 - 160 μ L of pure water (H₂O Milli-Q);
 - 10 μ L of sodium dodecyl sulfate (SDS) 10%.
- Third Step: Enzyme Digestion and Protein clearance:
 - Add 235 μ L of PKS into the pellet from the first step;
 - Homogenize vigorously (vortex) until the pellet has completely dissolved;
 - Incubate at 55°C under slightly agitation for 30 minutes;
 - Let it cool at room temperature for 10 minutes;
 - Add 100 μ L of NaCl 6M;
 - Homogenize vigorously (vortex) for 20 seconds;
 - Centrifuge at 13.000 rpm for 6 minutes;

- Transfer the supernatant to a clean new 1.5mL tube;
 - Discard the tube with the pellet;
 - Centrifuge at 13.000rpm for 4 minutes;
 - Transfer the supernatant to a clean new 1.5mL tube;
 - Discard the tube with the pellet;
 - Fourth Step: DNA precipitation and cleaning
 - Slowly add through the tube wall 1 mL of ethanol P.A. (99.5%);
 - Centrifuge at 13.000 rpm for 3 minutes;
 - At this point the DNA pellet should be visible;
 - Gently invert the tube for 10 seconds;
 - Centrifuge at 13.000 rpm for 5 minutes;
 - Discard supernatant carefully (DNA pellet can be loose into the solution);
 - Wash with 1mL of ethanol 70%;
 - Centrifuge at 13.000 rpm for 5 minutes;
 - Discard supernatant and remove any alcohol remaining;
 - Incubate at 55°C for 15 minutes;
 - Add 35µL of ultra pure water (Mili-Q®);
 - Vortex for 30 seconds;
 - Measure by spectrophotometer to assess quantity, DNA/Protein (260/280 nm) and DNA/Contaminants (260/230 nm) ratio;
- 2) Chelex® 100 Resin (BioRad)
- Add 100uL of Chelex (5g/mL) to the samples;
 - Incubate at 56°C for 1 hour;
 - Transfer to a clean microtube (0.5mL) and incubate at 96°C for 30 minutes;
 - Centrifuge at 13.000 rpm for 6 minutes;
 - Transfer the supernatant to a clean 1.5mL tube;

- Add 100uL of Milli-Q water (The blood samples needed to be homogenized in Milli-Q water due to dehydration).

Topic 3 - Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using Mann-Whitney test with GraphPad Prism® software to assess the protocols regarding: concentration of DNA obtained (ng/uL) and quality (260/260 and 260/230nm at spectrophotometer). All comparison with p-values < 0.05 were considered statistically significant.

Topic 4 – Real Time PCR

To assess the liability of all DNA samples obtained following the protocols we performed a qPCR using the following Fluorogenic Taqman probes (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA): IL4 +1632 (C>T, rs1805015) on ABI7500 Real Time PCR (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

Results and Discussion

Topic 1

The protocol using Chelex showed high efficiency for all sample groups assessed, while the Salting out protocol was efficient only for FWB samples, as depicted in Table 1.

Table1. Yield, quality and cost of methods salting out and chelex per sample. aFresh whole blood; bcervical scrappings.

SAMPLE	SALTING OUT PROTOCOL				CHELEX PROTOCOL			
	Mean gDNA (µg)	gDNA µg/mL FWB Yield	260:280 nm	~ Cost/sample US\$	Mean gDNA (µg)	gDNA µg/mL FWB Yield	260:280 nm	~ Cost/sample US\$
FWB^A	90.65	302.17	1.83	5.00	176.6	1.766	1.4	<0.25
BLOOD CLOT	13.70	45.67	1.74		755	7.550	1.3	
CS^B	6.75	22.5	1.02		47.15	471.5	1.27	

Regarding the FWB samples, the Chelex protocol resulted in a greater amount of DNA isolated overall when compared to the Salting out procedure, but this result was not statistically significant (U=33; p=0.2176). When evaluating DNA quality, the Chelex protocol resulted in a DNA with lower quality (260:280nm ratio) comparing to the Salting out procedure (U=0; p<0.001) (Table 2).

SAMPLE	GDNA SO METHOD <i>VERSUS</i> GDNA CHELEX METHOD	260/280NM RATIO SO METHOD <i>VERSUS</i> RATIO CHELEX METHOD
	<i>P-VALUE</i>	<i>P-VALUE</i>
FRESH	0.2176	<0.0001
BLOOD		
BLOOD		
CLOT	<0.0001	0.0299
CERVICAL		
SCRAPPING	0.0007	0.0493

Table 2. Quality comparison from Salting out and Chelex methods

Topic 2

Noteworthy, even though DNA quality failed for Chelex, the samples used for qPCR had the same results as the ones from Salting out protocol (Figure 1), which led us to conclude that the contaminants remaining in the DNA from the Chelex protocol were not enough to interfere in the reaction. Therefore, Chelex protocol is suited for this type of analysis.

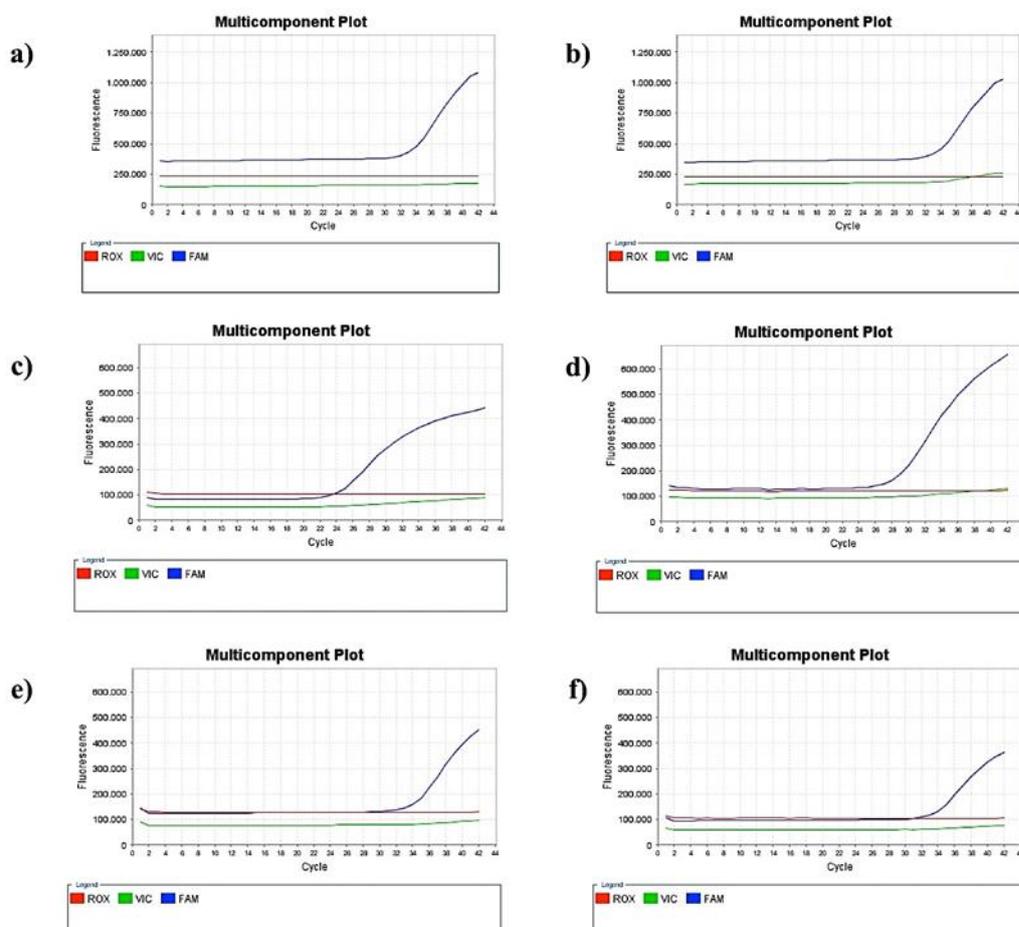


Figure 1: Multicomponent Plot from PCR assay using the Taqman probe rs1805015, in ABI 7500, showing a selected sample from each group tested. a) Salting out protocol in Blood Clot, b) Chelex protocol in Blood Clot, c) Salting out protocol in Cervical Scraping, d) Chelex protocol in Cervical Scraping, e) Salting out protocol in Fresh whole blood, f) Chelex protocol in Fresh whole blood.

Regarding the blood clot samples, the Salting out protocol resulted in a insufficient amount of DNA to further amplification by qPCR ($U=0$; $p<0.0001$) (Table 1), even though the quality of the samples (measured by 260/260 and 260.230nm ratio) were superior than the ones provided by Chelex protocol ($U=27$; $p=0.0299$) (Table 2) as seen in Figure 1. For the CS samples Chelex protocol was statistically more efficient than the Salting out protocol in quantity ($U=8$; $p=0.0007$ - Table 1) and quality ($U=23.5$; $p=0.0493$ -Table 2), being able to be amplified by PCR (Figure 1).

DNA isolation using the ion exchange resin Chelex showed satisfactory results for all group samples evaluated, but the ones most intriguing are the results from the clotted blood and cervical scrapes samples, the last one stored for at least four years. Currently, the ion exchange resins are used as a separation method on solid phase and pre-concentration of metals, well known for providing a quick and highly sensitive to contaminants, reducing efficiency and lowering costs (NOMNGONGO et al., 2013).

In the industry ion exchange resins are used for removal of solvents trace elements, being suitable for commercial, pharmaceutical and microbiological analyses (IOVENO et al., 2011; KAGAYA et al., 2013; NOMNGONGO et al., 2013). Regarding biological samples, the Chelex-100 has been used in DNA isolation from sources such as microorganisms, even in small amounts ones, as mycobacteria (NAGDEV et al., 2010) Protozoa (IOVENO et al., 2011; MORRIS et al., 2013; PRUVOT et al., 2013) dinoflagellates toxic (NAGAI, et al., 2012), other pathogens non-cultivable (PURSWANI et al., 2011). It is also used for human secretions, particularly in forensics samples (PHILLIPS, MCCALLUM, WELCH, 2012; WALSH, METZGER, HIGUCHI, 1991).

Cardozo et al. (2009) has proposed a few techniques to be used in DNA isolation from blood clot, aiming to avoid excessive disposal of samples primarily obtained for serology or in which the anticoagulant was inefficient. Noteworthy, the techniques used by Cardozo et al. (2009), for the Salting out protocol resulted in an average of DNA amount of 180ng/ul, whereas the Chelex protocol in this brief report resulted in an average of 775ng/ul.

While for Nomngongo et al. (2013) the Chelex resin was effective in removing Fe^{2+} ions from organic solvents, Phillips et al. (2012) considered the removal of heme groups provided by the Chelex resin to be inefficient. The results from Phillips et al. (2012) relates with ours once for FWB

samples we obtained lower quality compared to blood clot and SC samples, both lacking heme groups. These results seem to be due the difficulty of the Chelex resin in extracting Fe²⁺ ions from the samples. Still according to Phillips et al. (2012), the Chelex-100 resin has been shown to be more effective in DNA isolation from small amounts of DNA, which can be confirmed by the results obtained in this study.

Final Considerations

In this brief report, we showed that the Chelex resin is suitable for challenging DNA isolation samples such as clotted blood, once excluded for fine molecular biology analysis. Additionally, the Chelex resin in a non-toxic and fast protocol, and present a lower cost compared to salting out or even commercial kits. When using the salting out protocol, each DNA sample represented a cost of approximately U\$ 5.00, when the Chelex protocol costs approximately U\$0.25 per sample. Importantly, the Chelex protocol was used for the first time to isolate DNA from SC, and suitable for real time pCR reaction. Therefore, herein we proposed a low cost protocol, suitable for molecular analysis using DNA from challenging samples, not possible for the most well known methodologies.

Acknowledgement

Our research group is funded by the following Brazilian Agencies: Conselho Nacional de Pesquisa - CNPq, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES and Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco FACEPE.

References

- ABD EL-AAL, A.A.; E. ABD, A. NAHED, A.M. MOHAMADIN, A.A. BADRY. Comparative study of five methods for DNA extraction from whole blood samples. **International Journal of Health Science**, v.3, p.285-290, 2010.
- ALMEIDA, I.N.; DA SILVA CARVALHO, W.; ROSSETTI, M.L.; COSTA, E.R.; DE MIRANDA, S.S. Evaluation of six different DNA extraction methods for detection of Mycobacterium tuberculosis by means of PCR-IS6110: preliminary study. **BMC Research Notes**, v. 6, p. 561, 2013. Doi: 10.1186/1756-0500-6-561
- BIO-RAD LABORATORIES Chelex® 100 and Chelex 20 Chelating Ion Exchange Resin Instruction Manual, 2000.
- BRESTOVAC, B.; WONG, M.E.; COSTANTINO, P.S.; GROTH, D.J. A rapid DNA extraction method suitable for human papillomavirus detection. **Journal of Medical Virology**, v. 86, n. 4, p. 653-657, 2014. Doi: 10.1002/jmv.23882.
- CARDOZO, D.M.; GUELSIN, G.A.; CLEMENTINO, S.L.; MELO, F.C.; BRAGA, M.A.; SOUZA, C.D.; MOLITERNO, R.A.; VISENTAINER, J.E. DNA extraction from coagulated

human blood for application in genotyping techniques for human leukocyte antigen and immunoglobulin-like receptors. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 651-656, 2009. Doi: 10.1590/S0037-86822009000600008

CHACON-CORTES D., HAUPT L.M, LEA R.A, GRIFFITHS L.R. Comparison of genomic DNA extraction techniques from whole blood samples: a time, cost and quality evaluation study. **Molecular Biology Reports**, v. 39, p. 5961-5966, 2012. Doi: 10.1007/s11033-011-1408-8.

EDWIN SHIAW, C.S.; SHIRAN, M.S.; CHEAH, Y.K.; TAN, G.C.; SABARIAH, A.R. Evaluation of DNA and RNA extraction methods. **Medical Journal of Malaysia**, v. 65, n. 2, p.133-137, 2010. PMID: 23756798.

IOVIENO, A.; MILLER, D.; LONNEN, J.; KILVINGTON, S.; ALFONSO, E.C. Extraction of Acanthamoeba DNA by use of Chelex resin. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 49, n. 1, p. 476-477, 2011. Doi: 10.1128/JCM.01795-10.

KAGAYA, S.; SAEKI, Y.; MORISHIMA, D.; SHIROTA, R.; KAJIWARA, T.; KATO, T.; GEMMEI-IDE, M. Potential of Presep(®) PolyChelate as a chelating resin: comparative study with some aminocarboxylic acid-type resins. **Analytical Sciences**, v. 29, n. 11, p. 1107-1112, 2013. Doi: 10.2116/analsci.29.1107.

MORRIS, U.; AYDIN-SCHMIDT, B.; SHAKELY, D.; MÅRTENSSON, A.; JÖRNHAGEN, L.; ALI, A.S.; MSELLEM, M.I.; PETZOLD, M.; GIL, J.P.; FERREIRA, P.E.; BJÖRKMAN, A. Rapid diagnostic tests for molecular surveillance of Plasmodium falciparum malaria -assessment of DNA extraction methods and field applicability. **Malaria Journal**, v. 12, n. 106, p.1-6, 2013. Doi:10.1186/1475-2875-12-106.

NAGAI, S.; YAMAMOTO, K.; HATA, N.; ITAKURA, S. Study of DNA extraction methods for use in loop-mediated isothermal amplification detection of single resting cysts in the toxic dinoflagellates Alexandrium tamarense and A. catenella. **Marine Genomics**, v. 7, p. 51-56, 2012. Doi: 10.1016/j.margen.2012.03.002

NAGDEV, K.J.; KASHYAP, R.S.; DESHPANDE, P.S.; PUROHIT, H.J.; TAORI, G.M.; DAGINAWALA, H.F. Determination of polymerase chain reaction efficiency for diagnosis of tuberculous meningitis in Chelex-100 extracted DNA samples. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 14, n. 8, p. 1032-1038, 2010. PMID: 20626949

NEGURA, L., POPOIU, G., MATEI, M., AZOICAI D., NEGURA, A. Optimization and comparative evaluation of nucleic acids extraction protocols. **Journal of Experimental and Molecular Biology**, v.15, p. 42-43, 2011.

NOMNGONGO, P.N.; CATHERINE NGILA, J.; KAMAU, J.N.; MSAGATI, T.A.; MARJANOVIC, L.; MOODLEY, B. Pre-concentration of trace elements in short chain alcohols using different commercial cation exchange resins prior to inductively coupled plasma-optical emission spectrometric detection. **Analytica Chimica Acta**, v. 787, p. 78-86, 2013. Doi: 10.1016/j.aca.2013.05.041.

PHILLIPS, K., MCCALLUM, N, WELCH, L. A comparison of methods for forensic DNA extraction: Chelex-100® and the QIAGEN DNA Investigator Kit (manual and automated). **Forensic Science International: Genetics**, v. 6, n. 2, p. 282-285, 2012. Doi: 10.1016/j.fsigen.2011.04.018.

PRUVOT M., KAMYINGKIRD K., DESQUESNES M., SARATAPHAN N., JITTAPALAPONG S. The effect of the DNA preparation method on the sensitivity of PCR for the detection of *Trypanosoma evansi* in rodents and implications for

PURSWANI, J.; MARTÍN-PLATERO, A.M.; REBOLEIRO-RIVAS, P.; GONZÁLEZ-LÓPEZ, J.; POZO, C. Comparative analysis of microbial DNA extraction protocols for groundwater samples. **Analytical Biochemistry**, v. 41, n. 6, p. 240-242, 2011. doi: 10.1016/j.ab.2011.05.024.

SILVA, E.C.; PELINCA, M.A.; ACOSTA, A.C.; SILVA, D.M.; GOMES FILHO, M. A.; GUERRA, M.M. Comparative study of DNA extraction methodologies from goat sperm and its effects on polymerase chain reaction analysis. **Genetics and Molecular Research**, v. 13, n. 3, p. 6070-6078, 2014. Doi: 10.4238/2014.

TILANUS, M.G.J.; ELIAOU, J.F. Sequencing based typing, technical handbook. *In*: TWELFTH INTERNATIONAL HISTOCOMPATIBILITY WORKSHOP, 1996. Utrecht: AZU Printing Office, 1996. Disponível em: <https://www.tib.eu/en/search/id/BLCP%3ACN026660332/12th-International-Histocompatibility-Workshop/>. Acesso em 15 jul 2021.

WALSH, P.S.; METZGER, D.A.; HIGUCHI R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. **Biotechniques**, v. 10, n. 4, p. 506-513, 1991.

WANG J.H., GOUDA-VOSSOS A., DZAMKO N., HALLIDAY G., HUANG Y. DNA extraction from fresh-frozen and formalin-fixed, paraffin-embedded human brain tissue. **Neuroscience Bulletin**, v. 29, p. 649-654, 2013. Doi: 10.1007/s12264-013-1379-y.epidemiological surveillance efforts. *Veterinary Parasitology*, v. 191, n. 3-4, p.203-208, 2013. Doi: 10.1016/j.vetpar.2012.09.010

CAPÍTULO 40

MÉTODOS APLICADOS NA RECONSTRUÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL EM CASOS DE DISBIOSE: REVISÃO NARRATIVA

METHODS FOR RECONSTRUCTION OF INTESTINAL MICROBIOTA IN CASES OF DYSBIOSIS: NARRATIVE REVIEW

Maria do Socorro Rocha Melo Peixoto

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Farmácia, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/0063128274978968>

Maricelma Ribeiro Morais

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Farmácia, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/5420398343231478>

Valeska Silva Lucena

Docente da Faculdade Rebouças de Campina Grande-PB.

<http://lattes.cnpq.br/4490260435452349>

Silvana Câmara Torquato

Docente da Uninassau, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/6037837986905779>

Gabriel Melo Pinto Peixoto

Uninassau, Graduando em Educação Física, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/5332538178972603>

Resumo

A Disbiose é uma desordem na microbiota intestinal caracterizada por um desajuste da colonização bacteriana, onde ocorre o predomínio de bactérias nocivas sobre as benéficas acarretando vários danos à saúde humana. Logo, este trabalho teve como objetivo desenvolver uma revisão sobre os métodos aplicados a reconstrução da microbiota intestinal. A metodologia foi baseada em uma revisão nos bancos de dados da *SciELO*, *PubMed*, *MEDLINE* e *CDC* utilizando palavras chaves Microbiota Intestinal, Disbiose, Flora Intestinal. Observou-se a existência de alguns métodos utilizados para o tratamento da Disbiose, entre os principais tem-se dietas, suplementação de glutamina com ômega 3, a hidrocoloterapia e o transplante da microbiota fecal. A reconstrução da microbiota através de dietas é alcançada principalmente com a adição de fibras, prebióticos e probióticos. A hidrocoloterapia que consiste na junção de elementos nutricionais com lavagens intestinais. Também foram constatados efeitos positivos à microbiota com a suplementação de ômega 3 e glutamina, evitando em alguns casos processos invasivos. Outro método eficaz, mas bastante rejeitado nas últimas décadas é o transplante fecal, neste ocorre a transferência fecal de um doador saudável para determinado paciente, buscando a restauração da microbiota por meio da inserção de uma comunidade completa e estável de microrganismos. Diante do exposto tem-se que os métodos aqui apresentados apresentam eficácia na recuperação da microbiota intestinal, sendo invasivos ou não. Também é importante enfatizar a necessidade de programas públicos de divulgação e prevenção da Disbiose, evitando o aparecimento de outras doenças associadas.

Palavras-Chave: Disbiose, flora intestinal, reconstituição, colonização bacteriana.

Abstract

Dysbiosis is a disorder in the intestinal microbiota characterized by a maladjustment of bacterial colonization, where harmful bacteria predominate over beneficial ones, causing various damages to human health. Therefore, this work aimed to develop a review of the methods applied to the reconstruction of the intestinal microbiota. The methodology was based on a review of *SciELO*, *PubMed*, *MEDLINE* and *CDC* databases using key words Intestinal Microbiota, Dysbiosis, Intestinal Flora. It was observed the existence of some methods used for the treatment of dysbiosis, among the main ones are diets, glutamine supplementation with omega 3, hydrocolon therapy and fecal microbiota transplantation. The reconstruction of the microbiota through diets is mainly achieved with the addition of fiber, prebiotics and probiotics. Hydrocolon therapy, which consists of the combination of nutritional elements with intestinal lavage. Positive effects to the microbiota were also found with the supplementation of omega 3 and glutamine, avoiding in some cases invasive processes. Another effective method, which has been largely rejected in recent decades, is fecal transplantation, which involves fecal transfer from a healthy donor to a specific patient, seeking to restore the microbiota through the insertion of a complete and stable community of microorganisms. Given the above, the methods presented here are effective in recovering the intestinal microbiota, whether invasive or not. It is also important to emphasize the need for public programs for the dissemination and prevention of dysbiosis, preventing the appearance of other associated diseases.

Key words: Dysbiosis, intestinal flora, reconstitution, bacterial colonization.

Introdução

A microbiota intestinal recebe diversas denominações, dentre elas flora intestinal, microbiana ou microbioma. A mesma consiste em bilhões de microrganismos entre eles bactérias, fungos, bacteriófagos e vírus. A microbiota intestinal é quase totalmente formada por bactérias não patogênicas e promotoras de saúde, em contrapartida, há uma pequena parte composta por bactérias potencialmente patogênicas que habitam no trato intestinal, localizadas principalmente no intestino grosso (WINSTON, 2012). Sendo assim, estudos sobre o papel da microbiota intestinal para a saúde humana têm recebido grande destaque nas últimas décadas (RADAVELLI, 2015). Segundo Brown (2011) foi identificado que o número de microrganismos supera em 10 vezes o número de células humanas e 150 vezes mais genes bacterianos que nosso genoma. Foi a partir desse daí que alavancaram os estudos sobre a microbiota.

Estudos recentes comprovam que a microbiota do cólon apresenta um papel absolutamente vital na saúde humana, onde suas funções são variadas e de grande importância, desde metabólicas, nutricionais, antibacterianas, imunomoduladoras e protetoras da mucosa (BROWN, 2011). A manutenção do equilíbrio está associada a uma alimentação sistemática e rica em probióticos e prébióticos. Quando a microbiota está em equilíbrio, os micro-organismos potencialmente patogênicos, da mesma, são impedidos de se proliferar e exercer os efeitos negativos (GRITZ; BHANDARI, 2015). Mediante esse contexto o estudo do microbioma humano é de fundamental importância pelo reconhecimento do seu impacto na fisiologia, no sistema imunitário, na absorção de nutrientes e no metabolismo. Logo torna-se essencial compreender a modulação deste sistema, de tal forma, que possa contribuir para produção de hábitos saudáveis, prevenção e combate de doenças. Portanto o objetivo desta pesquisa foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais

métodos disponíveis na literatura científica que podem ser usados para reconstituição da microbiota intestinal.

Metodologia

A pesquisa foi realizada em bases de dados de referencia, SciELO, PubMed, MEDLINE e CDC para averiguar as melhores práticas usadas para reconstrução de uma microbiota afetada pela Disbiose. Foram utilizadas as palavras chaves: microbiota intestinal, disbiose, flora intestinal, microbioma, colonização bacteriana, transplante de fezes, hidrocolonoterapia. Os artigos selecionados foram que estavam indexados nas bases de dados em português, espanhol e inglês, publicados entre os anos 2010 e 2018.

Uma das dificuldades encontrada para realização deste trabalho foi a falta de artigos com resultados da aplicabilidade das técnicas citadas a respeito do tema.

Composição e diversidade da microbiota intestinal

A terminologia microbiota refere-se a um conjunto de micro-organismos incluindo bactérias, arqueobactérias, vírus e alguns eucariotas unicelulares (HARRIS *et al.*, 2012). Os primeiros vestígios da microbiota intestinal surgem no momento do parto com os gêneros *Bifidobacterium* e *Eubacterium*, esses são derivados do canal vaginal e leite materno. A maturação da microbiota é atingida entre os dois e os três anos de idade, sendo chamada nesta fase de “flora tipo adulta” (PAIXÃO, 2016).

A microbiota intestinal é altamente variável nos primeiros anos de vida do hospedeiro, no entanto, sua composição em nível de Filo vai se estabilizando no final do primeiro ano de vida (PAIXÃO, 2016). Esta flora divide-se em flora autóctone que é a flora microbiana residente, colonizando o intestino, e a alóctone representando a microbiota transitória que passa pelo intestino, mas não o coloniza (CHENG, 2010). A composição microbiana varia consideravelmente entre diferentes populações, particularmente entre países ocidentais versus desenvolvidos (GRITZ; BHANDARI, 2015). Certamente, essas alterações poderiam ser uma explicação atrativa para o aumento da incidência de asma, colite, diabetes do tipo 1 e obesidade, em países desenvolvidos (GRITZ; BHANDARI, 2015). As bactérias mais abundantes na microbiota intestinal pertencem aos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, seguidos por *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Synergistetes*, *Verrucomicrobia* (ALVES, 2015). Em minoria, estão também presentes organismos do domínio Archaea, representado pela espécie *Methanobrevibacter smithii*, leveduras e alguns protistas como *Entamoeba coli*, *Endolimax nana* e *Iodamoeba* (RADAVELLI, 2015).

Funções da Microbiota Intestinal

Há muito tempo o intestino era visto apenas por sua função básica de absorver nutrientes provenientes dos alimentos da dieta, mas agora é considerado um segundo cérebro do corpo humano, tal consideração se faz por sua função de produzir neurotransmissores (ALVES, 2015). As bactérias que colonizam o TGI são determinantes na manutenção da homeostase do hospedeiro (BERVOETS *et al.*, 2013), pois estão envolvidas em vários processos fisiológicos, além de funções metabólicas do organismo, tais como a produção de vitaminas K, do complexo B, outros substratos, ácido butírico e o butirato, presentes no lúmen do cólon após a digestão, regulam a diferenciação de células da mucosa do intestino e induzem a apoptose para controlar a inflamação e prevenir desenvolvimento de câncer (BERVOETS *et al.*, 2013). Outra função importante atribuída à microbiota intestinal está relacionada à sua contribuição para nutrição e metabolismo do hospedeiro, evidenciada pela sua capacidade de interferir no pH do intestino e na motilidade intestinal, favorecendo a absorção de íons e água e na diferenciação de células da mucosa (BROWN, 2011).

Mesmo com tantos benefícios, a microbiota intestinal pode estar associada com algumas patologias como: alergias, obesidade, câncer de cólon e doença inflamatória intestinal, provavelmente devido o desequilíbrio desta população (SOMMER; BÄCKHED, 2013; BROWN, 2011).

Fatores que desequilibram a microbiota intestinal ocasionando a Disbiose

São vários fatores que podem prejudicar a microbiota intestinal, como os fatores ambientais, variações na idade, dieta, fumo, bebidas e terapêutica com antibióticos (SOMMER; BÄCKHED, 2013). As doenças inflamatórias intestinais (DII's) são uns dos principais empecilhos para a uma flora intestinal saudável (MACHADO, 2011). Segundo Bakken (2015) a dieta tem influência significativa no aumento da diversidade bacteriana observados em indivíduos carnívoros, onívoros e herbívoros. Dessa forma, os hábitos alimentares têm sido considerados um dos maiores fatores que contribuem para a diversidade da microbiota intestinal no homem (CRYAN; DINAN, 2012). Em estudo realizado por Wu *et al* (2011) demonstrou que pessoas que comiam mais proteínas e gorduras saturadas tinham prevalência para a população de bacteroides (bactérias encontradas no intestino delgado e grosso, especificamente no cólon).

As dietas ocidentais são muito calóricas e pobres em nutrientes, principalmente macronutrientes, como fibras e mesmo em Omega-3 (presentes em sementes e em alguns peixes). O modo de vida ocidental reflete em uma alimentação baseada em *fast foods*, o que ocasiona uma deficiência desses componentes importantes para a saúde humana, sendo um dos fatores que

contribuem com a maior proliferação de bactérias patogênicas na microbiota intestinal (ALVES, 2015). Dietas com alto teor em gorduras estimulam a produção da bile, a qual vai afetar a composição da microbiota tanto na diversidade como na quantidade, uma vez que a bile tem efeito bactericida (RADAVELLI, 2015). O consumo excessivo de alimentos processados, a excessiva exposição a toxinas ambientais, as doenças consumptivas, como câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), as disfunções hepatopancreáticas, o estresse e a diverticulose também podem levar ao surgimento da Disbiose (ALVES, 2015).

Outro fator é o uso de antibiótico um dos métodos artificiais mais comuns para induzir Disbiose intestinal (CRYAN; DINAN, 2012). Os antibióticos são responsáveis por atingir tanto as bactérias nocivas quanto as benéficas, favorecendo o crescimento de fungos que produzem toxinas metabólicas que irritam diretamente a mucosa intestinal. O aumento da permeabilidade intestinal favorece a absorção das toxinas pelo organismo. Outros fármacos envolvidos na causa da Disbiose são os anti-inflamatórios hormonais, não-hormonais e os laxantes (SMITH, 2014).

Quando a microbiota é abalada por algum desequilíbrio, o organismo fica propício à crescimento de fungos, bactérias os quais produzem toxinas que são absorvidas pela corrente sanguínea, induzindo processos inflamatórios (SMITH, 2014). Segundo Meirelles; Azevedo (2007) a Disbiose intestinal pode influenciar negativamente a fisiologia do intestino, provocando uma transmissão de estímulos inapropriados ao longo do eixo intestino-cérebro e conseqüentemente, fazer surgir alterações nas funções do SNC e o desenvolvimento de doenças.

Patologias associadas a Disbiose

A Disbiose é uma desordem na microbiota intestinal caracterizada por um desajuste da colonização bacteriana, onde ocorre o predomínio de bactérias nocivas sobre as benéficas (MEIRELLES; AZEVEDO, 2007; SMITH, 2014). Este distúrbio é cada vez mais comum que vem sendo considerado como relevante no diagnóstico de várias doenças como diarreias, letargia, depressão e artrite reumatoide (MACHADO, 2011). A doença inflamatória intestinal consiste num estado inflamatório crônico intestinal que inclui duas doenças, a doença de Crohn (DC) e colite ulcerosa (CU). Estas são patologias heterogêneas, nas quais os doentes podem apresentar diferentes fenótipos clínicos (CHENG *et al.*, 2010).

Outra patologia que merece destaque é a Retocolite Ulcerativa (RU) que é uma doença inflamatória intestinal associada à inflamação do cólon e reto, na porção da mucosa ou na parte superficial da submucosa. Em casos mais graves, a colite pode expandir e atingir todo o intestino grosso, observando-se inflamação no íleo terminal (ilite por refluxo). Os sintomas podem incluir

dores abdominais, diarreia, sangramento retal e em casos mais graves os pacientes podem ter perda de peso, má nutrição e anemia. Além disso, essa patologia está associada a deficiências severas de nutrientes, incluindo nos minerais o magnésio, selênio, zinco e nas vitaminas, principalmente a D e K (RADAVELLI, 2015).

A doença de Crohn é descrita por um processo inflamatório crônico, que afeta mais frequentemente a porção final do intestino delgado, o íleo e ou o intestino grosso, como o colón e reto. Por outro lado, a colite ulcerosa está associada à inflamação crônica da mucosa que reveste o intestino grosso. As causas que levam à doença de Crohn e à colite ulcerosa não são ainda bem conhecidas, embora as investigações apontem como possíveis causas uma disfunção do sistema imunitário, algumas bactérias do microbiota intestinal, a dieta alimentar e também a genética (RADAVELLI, 2015; CRYAN: DINAN, 2012).

Resultados e Discussão

Após a exploração de vários artigos, dissertações e teses sobre o tema proposto nos bancos de dados citados na metodologia da presente pesquisa observou-se que avanços recentes têm sido feitos no reconhecimento de que a dieta representa um grande efeito na composição da microbiota intestinal, e que está entre uns dos métodos aplicados para reconstrução da mesma.

Foi possível identificar outros métodos, dentre eles tem-se a suplementação de glutamina e ômega 3, hidrocolonoterapia e o transplante fecal para tratamento da Disbiose, que serão explicados nos itens a seguir:

Dieta e sua importância para reconstrução da microbiota intestinal

Segundo De Filippo *et al* (2010) a alimentação tem grande importância na atuação do organismo para a recuperação e conservação da saúde, sendo assim, existem diversos tipos de alimentos ofertados para atender as necessidades nutricionais do organismo, desde produtos naturais até artificiais. No entanto o paciente deve passar por uma reeducação, evitando o consumo exagerado de carnes vermelhas, leite e derivados, ovos e alimentos processados (RADAVELLI, 2015).

As fibras desempenham no organismo funções importantes, como intervir no metabolismo dos lipídeos e carboidratos e na fisiologia do trato gastrointestinal, além de assegurar uma absorção mais lenta dos nutrientes e promover a sensação de saciedade (RADAVELLI, 2015). As fibras solúveis são carboidratos (polissacarídeos) que não são hidrolisadas no intestino delgado, e estão presentes em frutas, vegetais, legumes e cereais (). Elas são encontradas mais frequentemente no interior da fruta ou do grão, ao contrário da fibra insolúvel que está presente principalmente na casca

e entrecasca dos alimentos. Algumas fibras solúveis são pectinas, gomas, mucilagens e hemicelulose tipo A. Caracterizam-se por formarem um gel, em contato com a água, gelificando-se a mistura (CRYAN; DINAN, 2012).

A fibra alimentar insolúvel compreende a parte mais externa e resistente dos vegetais, ou seja, constitui elemento estrutural da parede celular dos vegetais. Também é a parte da fibra que é pouco fermentável e capta pouca água, formando misturas de pouca viscosidade. É a parte da fibra responsável por aumentar o volume das fezes, o que irá provocar uma eliminação pelo organismo, diminuindo o risco de doenças intestinais. Por aumentar a massa e maciez fecal, apresenta um efeito mecânico no trato gastrointestinal, reduzindo consideravelmente a constipação (CRYAN; DINAN, 2012) e por conseguinte o câncer de intestino, pela diminuição do contato das fezes com a mucosa intestinal, e conseqüentemente o contato com carcinógenos e, de um modo geral, promover o desenvolvimento da mucosa intestinal (BROWN, 2011; CRYAN e DINAN, 2012).

Utilização dos Probióticos e Prebióticos para reconstrução da microbiota intestinal

Os probióticos são definidos como suplementos alimentares à base de microrganismos vivos que afetam benéficamente o hospedeiro, promovendo o balanço de sua microbiota intestinal. Dentre eles, os gêneros mais utilizados são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (BROWN, 2011). *Lactobacillus* são bacilos Gram-positivos, não formadores de esporos e anaeróbios facultativos. Habitam o trato gastrointestinal de aves e mamíferos, sendo encontrados também na cavidade bucal humana, e muitas vezes são correlacionados com progressão de lesões de cárie e alta ingestão de sacarose (SAMOT et al., 2011). Várias cepas de *Lactobacillus* têm sido consideradas probióticas, como *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus paracasei* (PAIXÃO e CASTRO, 2016; TEANPAISAN; PIWAT, 2014).

Os lactobacilos são importantes para a prevenção e tratamento de doenças humanas, pois promovem a regulação da microbiota intestinal, desempenhando atividade antimicrobiana, promove melhora no metabolismo da lactose, possuem propriedades antimutagênica e anticancerígenas, reduzem concentrações de colesterol sérico, reduzem a carga bacteriana em doentes infectados por *Helicobacter pylori*, estimulam o sistema imunitário e são utilizados no tratamento da doença inflamatória intestinal e infecções gastrointestinais, destacando-se a eficácia no tratamento da diarreia (TEANPAISAN; PIWAT, 2014). De acordo com Teanpaisan; Piwat (2014) as *Bifidobacterium* são bactérias que estão amplamente distribuídos dependentes da idade e da dieta alimentar. Segundo esses mesmos autores, elas são importantes na manutenção da microbiota intestinal após terapia antimicrobiana, redução do colesterol sérico por meio da degradação e

absorção dos ácidos biliares, ação que também contribui para redução da secreção de mucina e fluidos que contribuem para o desenvolvimento de diarreia ou síndrome do intestino irritável.

Para Teanpaisan; Piwat (2014) as *Bifidobacterium* também possuem atividade imunomoduladora, melhorando a resistência aos patógenos e a atividade antitumoral, pois produzem compostos orgânicos, decorrentes da atividade fermentativa, como ácido láctico, peróxido de hidrogênio e ácido acético que aumentam a acidez intestinal, e substâncias denominadas bacteriocinas, proteínas metabolicamente ativas, que auxiliam na destruição de microorganismos indesejáveis inibindo proliferação bacteriana e o dano ao epitélio intestinal. Paixão e Castro (2016) em seu estudo encontraram uma melhora significativa dos sintomas da Síndrome do Intestino Irritável nos voluntários que receberam uma preparação probiótica contendo lactobacilos e bifidobactérias quando comparado com o grupo placebo. Trabalho realizado por Brown (2011) foi possível demonstrar a eficácia da estirpe *Lactobacillus rhamnosus* na redução da frequência e gravidade da dor abdominal em crianças com Síndrome do Intestino Irritável. Outro dado interessante observado no trabalho, é que os efeitos benéficos persistiram por 8 semanas após a cessação do tratamento.

Segundo Paixão e Castro (2016) os Prebióticos são carboidratos não digeríveis que promovem o crescimento de certas bactérias no cólon, proporcionando benefícios à saúde. Atua na proliferação de bactérias benéficas, preservação da mucosa intestinal, manutenção de eletrólitos e fluidos intestinais, defesa contra micro-organismos patogênicos, estimulação da imunidade e de certas propriedades nutricionais no trato gastrointestinal. Denomina-se prebiótico o ingrediente alimentar a base de galacto-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, fruto-oligossacarídeo, inulina, fosfo-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, lactulose e pectina que, após fermentação, promove mudanças na composição e/ou atividade de bactérias gastrointestinais, conferindo aumentando da quantidade de *Bifidobacteriue* e *Lactobacillu*.

Pesquisas realizadas por Paixão e Castro (2016) indicaram que os prebióticos além de promoverem o crescimento de microrganismos comensais melhoram a motilidade intestinal e o esvaziamento gástrico. São encontrados em vários tipos de alimentos, dentre eles, leite materno e fórmulas infantis industrializadas. Sua constituição é basicamente de carboidratos de tamanhos diferentes, que podem variar em mono, dissacarídeo, oligossacarídeos, ate grandes polissacarídeos.

Suplementação com glutamina com ômega 3 no tratamento da Disbiose

Segundo Diana *et al* (2014) diversas estratégias já são aplicadas como parte da Terapia Nutricional (TN) no tratamento da Disbiose, principalmente das doenças associadas a esse

desequilíbrio, e entre tais estratégias inclui-se também a suplementação de Glutamina (GLN) que é um aminoácido (AA) importante em diversos processos metabólicos, capaz de auxiliar na funcionalidade das barreiras da mucosa intestinal e fundamental também para o bom desenvolvimento de tecido muscular.

Em pesquisa experimental com ratos realizada por Diana *et al* (2014) após análise do perfil sérico de AA em colite induzida, evidenciou também que a suplementação de GLN, isolada ou combinada à arginina, produz resultados positivos no tratamento da inflamação intestinal reduzindo a infiltração de macrófagos na cavidade peritoneal e diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias no cólon. No entanto, antes de sua utilização em aplicações clínicas, é recomendada maior investigação do tempo, dose e meios adequados de suplementação desse e de outros AA para aperfeiçoar suas funções.

O ômega 3 também é considerado um alimento funcional, que pode ser encontrado tanto em formas naturais (animais marinhos) quanto artificiais (fármacos). Ele é considerado um ácido graxo poliinsaturado ou essencial, sendo um alimento funcional muito importante, pois age no organismo de várias formas, ajuda a reduzir os danos vasculares, evita a formação de trombos e aterosclerose, reduz o colesterol total, além de desempenhar um importante papel nos processos inflamatórios (VIDAL *et al.*, 2012). Conforme o que foi relatado nessa revisão, a presença dos ácidos graxos e ômega 3 na dieta dos seres humanos é de extrema importância tanto na alimentação dos indivíduos saudáveis quanto para aqueles que já apresentam algumas patologias, pois auxiliam na melhoria e prevenção de doenças (DIANA *et al.*, 2014).

Hidrocoloterapia no tratamento da Disbiose

Dentre os métodos para recuperação da microbiota intestinal em certos casos é necessário utilização das lavagens colônicas (hidrocoloterapia), o que possibilita a drenagem linfática do cólon, através da eliminação de conteúdos putrefativos do intestino (DIANA *et al.*, 2014). Segundo Radovelli *et al* (2015) a colonoterapia é uma terapêutica invasiva intestinal onde se utiliza elementos nutricionais administrados em um programa de alimentação associado à lavagens intestinais com elementos, também nutricionais. A prática da colonoterapia hídrica ou hidrocoloterapia ou lavagem do intestino grosso, deriva da teoria da “auto-intoxicação” que relaciona a estagnação de fezes no cólon com a formação de toxinas que ao serem absorvidas causariam um envenenamento para o organismo (RADOVELLI *et al.*, 2015).

Segundo Radovelli *et al* (2015) a colonoterapia por ser um sistema fechado com monitorização de temperatura, pressão e volume, oferece maior comodidade, segurança e eficácia

do que os métodos tradicionais de lavagem. No entanto, para esse mesmo autor ainda, não existem na literatura, trabalhos científicos adequadamente desenhados demonstrando a eficácia deste método para o tratamento da Disbiose. Muito menos pode ser este método, considerado eficaz para a desintoxicação do organismo.

Transplante da Microbiota Fecal

Segundo Bauer (2011) outro método que recentemente vem sendo empregado no tratamento da Disbiose é o Transplante da Microbiota Fecal (FMT) que consiste na transposição de material fecal de um doador saudável para um paciente com uma condição fisiopatológica. Esse método tem como objetivo introduzir uma comunidade completa e estável de microrganismos, de forma a reparar ou restabelecer a microbiota intestinal nativa.

Depois de acurada pesquisa, constatou-se que essa metodologia não é uma descoberta recente, pois o primeiro relato da utilização de matéria fecal com fins terapêuticos aconteceu na China e data o século IV, por Ge Hong, este descreve o uso de uma suspensão de fezes para o tratamento de pacientes com intoxicação alimentar e diarreia severa. Mais tarde no século XVI, Li Shizhen, em recorrência da infecção por *Clostridium difficile* (ICD) descreve a administração oral de fezes no tratamento da diarreia severa, febre ou obstipação. No século XVII o transplante fecal também é referido historicamente na medicina veterinária (BAUER, 2011).

Nood *et al* (2013) relata que em um estudo feito em pacientes com recorrente infecção pela bactéria *Clostridium difficile* que foi utilizado o transplante fecal como forma de tratamento demonstrou que foi mais eficaz quando comparado com o tratamento com a vancomicina. Nesse mesmo trabalho foi evidenciado que dentre os 16 pacientes do grupo da infusão fecal, 13 (81%) ficaram curados após a primeira infusão, e 2 de 3 pacientes que receberam uma segunda infusão de fezes de diferente doador tiveram cura dos sintomas. A eficácia de 94% do transplante fecal foi maior que a de terapia com vancomicina isoladamente (31%) ou com lavagem intestinal (23%).

Alves (2015) relatou em seu trabalho científico um caso de um paciente de 82 anos com insuficiência renal crônica e diarreia por *Clostridium difficile* há mais de 4 meses. Ele descreve que o paciente foi tratado com metronidazol e vancomicina por várias vezes, sempre com recidiva do quadro. A ele foi oferecida a opção do tratamento com transplante de microbiota fecal e a diarreia cessou em 24 horas. Ele descreve que já foram tratados 12 casos, destes, dez casos, houve recidiva bacteriana em um deles, após novo ciclo de antibiótico para tratamento de infecção do trato urinário, sem a presença de diarreia.

No trabalho publicado por Alves (2015) a utilização do FMT carece ainda de pleno consenso sobre a forma como deve ser feita essa regulamentação a fim de melhor proteger o paciente, verificando-se atualmente uma grande variedade de protocolo entre centros, não se encontrando ainda definidos qual a composição, o volume de instilação e as vias de administração mais adequadas. Um dos protocolos a ser seguido é em relação ao indivíduo doador que deve ser geralmente um membro da família do paciente e que se enquadra em alguns critérios, como não ter feito uso de antibiótico nos últimos 6 meses, não ser imunocomprometido, e não ter antecedente de uso de drogas ilícitas, tumor ou doença inflamatória intestinal. Esses doadores serão submetidos a exames para triagem: sorologia para hepatites A, B e C, vírus da imunodeficiência humana (HIV), protoparasitológico de fezes, pesquisa de *Clostridium difficile* nas fezes, além de cultura fecal aceita pelos clínicos e pacientes (ALVES, 2015; NOOD *et al.*, 2013).

O Transplante fecal, embora pareça ser uma abordagem estranha para os leigos, pode ser uma boa opção de tratamento e tem a capacidade de restabelecer a microbiota intestinal saudável. Por mais desagradável que possa parecer. Segundo Diana (2014) a manipulação dietética é uma das capacidades de um nutricionista para buscar exercer um impacto positivo sobre a saúde do TGI, possivelmente minimizando o uso de fármacos e tratamentos invasivos no futuro.

Considerações Finais

Nos estudos analisados, foi possível verificar que a administração de probióticos na prevenção e tratamento da Disbiose é os mais utilizados por existir várias apresentações comerciais.

Dentre os métodos para reconstrução da microbiota intestinal estudados os dietéticos e de suplementação de glutamina associado ao ômega 3 são os de mais fácil aplicação.

O transplante fecal e a hidrocolonterapia já são métodos invasivos e mais complexos, principalmente o TMF. Este último se apresentou bastante eficaz, entretanto ficam dúvidas na escolha de doadores, não só pelas restrições citadas no texto, mas principalmente pelos maus hábitos alimentares e de automedicação. Apesar dos diversos avanços sobre o estudo da microbiota intestinal nos últimos anos, ainda não há uma conscientização da população sobre os efeitos da Disbiose. Logo, a associação do desequilíbrio da microbiota intestinal a diversas doenças deveria ser considerada um problema de saúde pública que poderia ser evitado, em grande maioria, por campanhas educacionais.

Neste sentido, é necessário que haja mais pesquisas, por tratar-se de um assunto pouco estudado, mas que tem interferência direta na saúde do hospedeiro.

Referências

- ALVES, Luís Filipe Teixeira Gonçalves. **Recorrência da infecção por *Clostridium difficile*: Será o transplante fecal uma hipótese a considerar?**. 41p. Dissertação de mestrado, Universidade de Beira Interior Covilhã, Portugal, 2015.
- BAUER, M. P *et al.* Infecção por *Clostridium difficile* na Europa: uma pesquisa baseada em hospital. **The lancet** v.377. p. 63-73. 2011.
- BAKKEN, J.S. *et al.* Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice. Journal of the American Gastroenterological Association.* v.9(12).p. 1044-1049. 2011.
- BROWN, D. Probiotics effectively treat Irritable Bowel Syndrome in children. **Alternative Medicine Alert, Seattle**, v.14, n.3, p.28, 2011.
- BERVOETS *et al.* Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. **Bio Med Central.** p. 5-10. 2013
- CANI, P.D. *et al.* Gut microbiota fermentation of prebiotics increases atietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. **Am J Clin Nutr.** v..90 p.36-43. 2009.
- CRYAN, J. F; DINAN, T. G 2012. Microrganismos que alteram a mente: o impacto da microbiota intestinal no cérebro e no comportamento. **Nature Teviews Neurociência.**v.13. p. 701-702. 2012.
- DE FILIPPO *et al.* Impacto da dieta na formação da microbiota intestinal revelado por um estudo comparativo em crianças da Europa e da África rural. **PNAES.** v. 107.n.33. p. 14691-14696. 2010.
- DIANA, M. *et al.* Ácido gama-aminobutírico como composto bioativo em alimentos: uma revisão. **J of fundtional. Foods.** v.10.p 407-420. 2014.
- DE FILIPPO, C. *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural. **Africa. Proc Natl Acad Sci**, p.14691-14696. 2010.
- GRITZ, E. C.; BHANDARI, V. Th e human neonatal gut microbiome: a brief review. **Fronties in Pediatric, Lausanne**, v. 3, n. 17, p. 1-12. 2015.
- CHENG, J. F. *et al.* Polymorphism of ATG16L1 and susceptibility to inflammatory bowel diseases: A meta-analysis. **World J Gastroenterol.** v.16(10). p.1258–1266. 2010.
- MACHADO, ALESSANDRA. **Microrganismos e hospedeiros: microbiota resistente, transitória e doenças.** 36f. Trabalho de conclusão de curso, Universidade Federal de Juiz de Fora. Minas Gerais. 2011.
- MEIRELLES, P. C.; AZEVEDO, J. S. A. **Influência do uso de iogurtes adicionados com probióticos na disbiose intestinal em paciente do sexo feminino avaliada em consultório nutricional – relato de caso.** In: XVI Congresso de Iniciação Científica.UFCG. 2007.
- NOOD, E. V. *et al.* Infusão duodenal de fezes de doador para *Clostridium difficile* recorrente. **Jornal Medicina.**v.368.p. 407-415. 2013.

PAIXÃO, L. A da ; CASTRO, F. F. S . A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da saúde-Brasília**.v.14.n.1.2016.

RADAVELLI, Bruna Luisa. **Intervenções Dietéticas, microbiota e doença inflamatória intestinal: uma revisão sistemática**. 2015, 64f. Trabalho de conclusão de curso, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

SOMMER, F; BÄCKHED, F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. **Nature Reviews Microbiology**, vol. 11, p. 227-238. 2013.

SMITH, M. B. *et al.* Policy: How to regulate faecal transplants. **Nature**. V. 506, p. 290-291. 2014.

TEANPAISAN, R; PIWAT, S. *Lactobacillus paracasei* SD1, um novo probiótico, reduz estreptococos mutans em voluntários humanos: um ensaio randomizado controlado por placebo. **Clinica oral investigação**. v.18(3). p. 857-862. 2014.

VIDAL, A. M. *et al.* A ingestão de alimentos funcionais e sua contribuição para a diminuição da incidência de doença. **Caderno de Graduação: Ciência Biologia e Saúde**. 1(15). p:43-52. 2012.

WU, G..D *et al.* Carbohydrate digestibility and metabolic effects. **Jornal Nutrição**. ;137(Supl 11). p. 39-46. 2007.

CAPÍTULO 41

MODELAGEM COMPARATIVA E DOCKING MOLECULAR DA ENZIMA LACTASE – INTERAÇÕES COM A LACTOSE

COMPARATIVE MODELING AND MOLECULAR DOCKING OF LACTASE ENZYME – INTERACTIONS WITH LACTOSE

Wagner Bernardo da Silva

Universidade Federal Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PE

<http://lattes.cnpq.br/9735650832623926>

Franklin Ferreira de Farias Nóbrega

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido,

Sumé-PB

<http://lattes.cnpq.br/6567428409599611>

Rafael Trindade Maia

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido,

Sumé-PB

<http://lattes.cnpq.br/2415016408445222>

Resumo

A lactase (LCT) é uma importante enzima (EC 3.2.1.23) secretada no epitélio do intestino delgado e tem como principal função digerir o dissacarídeo lactose, que é o principal carboidrato presente no leite e derivados, convertendo-a nos monossacarídeos glicose e galactose. Esta catálise permite que o organismo absorva estes carboidratos pelo intestino e serem utilizados pelo organismo. Nos mamíferos a síntese de LCT inicia-se antes do nascimento e diminui após a amamentação. Apesar de nos bancos de dados públicos estar disponível a sequência primária da LCT, sua estrutura tridimensional ainda não foi elucidada. O conhecimento da estrutura 3D de uma enzima é fundamental para a compreensão de sua função, portanto sobre possíveis aplicações na metabolização da lactose, como a identificação de sítios de ligação e resíduos importantes. Neste contexto, o objetivo deste foi construir um modelo teórico para LCT e validar sua estrutura. Sequências da LCT humanas foram obtidas no NCBI e submetidas à modelagem por homologia. Os modelos foram otimizados por ferramentas computacionais e sua qualidade estereoquímica foi averiguada pelos gráficos de Ramachandran. Os modelos apresentaram ótima qualidade estrutural e estereoquímica e serão úteis para futuros estudos.

Palavras-Chave: Bioinformática estrutural, modelagem molecular, intolerância à lactose.

Abstract

Lactase (LCT) is an important enzyme (EC 3.2.1.23) secreted in the epithelium of the small intestine and its main function is to digest the disaccharide lactose, which is the main carbohydrate present in milk and dairy products, converting it into the monosaccharides glucose and galactose. This catalysis allows the body to absorb these carbohydrates through the intestine and be used by the body. In mammals, LCT synthesis starts before birth and decreases after breastfeeding. Although the LCT primary sequence is available in public databases, its three-dimensional structure has not yet been elucidated. The knowledge of the 3D structure of an enzyme is fundamental for the understanding of its function, therefore regarding possible applications in the metabolism of lactose, such as the identification of binding sites and important residues. In this context, the objective of this was to build a theoretical

model for LCT and validate its structure. Human LCT sequences were obtained from the NCBI and submitted to homology modeling. The models were optimized by computational tools and their stereochemical quality was verified by Ramachandran graphs. The models showed excellent structural and stereochemical quality and will be useful for future studies.

Keywords: Structural bioinformatics, molecular modeling, lactose intolerance.

Introdução

A lactase (LCT) é uma importante enzima (EC 3.2.1.23) secretada no epitélio do intestino delgado e tem como principal função digerir o dissacarídeo lactose, que é o principal carboidrato presente no leite e derivados, convertendo-a nos monossacarídeos glicose e galactose. Esta catálise permite que o organismo absorva estes carboidratos pelo intestino e serem utilizados pelo organismo. Nos mamíferos a síntese de LCT inicia-se antes do nascimento e diminui após a amamentação. O peptídeo precursor da LCT tem cerca de 220 kDa, que após uma série de modificações pós-transcricionais torna-se uma proteína madura de aproximadamente 15 kDa. É codificada pelo gene LCT, que tem 50 kb e localiza-se no cromossomo 2 (NORÉN; SJÖSTRÖM, 2001).

Contudo, a falta parcial ou total dessa enzima lactase no organismo pode caracterizar um quadro clínico denominada intolerância à lactose, que tem como sintomas como diarreia, inchaços, dores abdominais, náuseas, vômitos, hipoglicemia, flatulências, desnutrição e perda de peso, tal qual ocorre a necessidade de o indivíduo não consumir produtos lácteos e seus derivados. A intolerância à lactose se encontra presente em 65% da população mundial (BARBOSA *et al.*, 2020).

O tratamento pode ser feito com reposição enzimática utilizando lactase exógena, que pode ser obtida de fungos e leveduras, com intuito de diminuir os sintomas, no entanto não garantem a hidrólise completa da lactose (ZYCHAR; OLIVEIRA, 2017). Na terapêutica atual o conhecimento molecular das estruturas tem apresentado cada vez mais importância no diagnóstico e tratamento de doenças, no entanto apesar de os bancos de dados públicos terem disponível a sequência primária da LCT, sua estrutura tridimensional ainda não foi elucidada e é visto que a função de uma proteína pode ser determinada pela sua estrutura 3D. Dessa forma de suma importância conhecer a estrutura 3D de sequências de proteínas (PACHECO, 2010).

Na bioinformática estrutural, especificamente na modelagem molecular, técnicas e ferramentas computacionais tem se mostrado extremamente úteis para construção e estudo de modelos teóricos- computacionais. A técnica de modelagem por homologia por exemplo, também denominada modelagem comparativa, realiza a predição de estruturas tridimensionais de proteínas

a partir de sua sequência primária, desde que haja uma proteína-molde homóloga (identidade > 30%) que sirva de referência (CAMPOS et al., 2019).

Uma vez validado o modelo, o mesmo pode ser utilizado para diversos estudos, como simulações de docking molecular. Esta técnica é uma das mais difundidas na bioinformática e tem como finalidade buscar a melhor orientação espacial entre uma proteína e um suposto ligante. O docking tem sido muito útil para estudos de reconhecimento molecular, e há diversos programas e servidores disponíveis gratuitamente para uso acadêmico. É possível analisar os complexos obtidos e identificar resíduos de ancoragem e átomos que fazem interações entre a proteína e o ligante (MAIA, 2013).

Neste contexto, o objetivo foi construir um modelo teórico para LCT e realizar simulações de docking molecular entre esta enzima e a lactose para uma melhor compreensão entre as interações destas moléculas.

Metodologia

Modelagem comparativa da LCT

A sequência da LCT foi obtida no NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>; Código de acesso: EAX11622) e foi feita uma busca por *templates* (estruturas-molde) na base de dados do PDB (*Protein Data Bank*) através da ferramenta *BLAST* (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). A escolha dos *templates* foram feitas através de comparações de parâmetros como identidade e similaridade com a sequência-alvo, resolução estrutural e cobertura do alinhamento. Dessa forma, com os *templates* escolhidos, o modelo teórico foi construído pela técnica de modelagem por homologia, com auxílio do servidor SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>).

A qualidade estereoquímica do modelo foi averiguada pelo gráfico de Ramachandran, que será gerado pelo PROCHECK. A qualidade local do modelo foi acessada pela avaliação dos campos de forças *Anolea* (MELO; FEYTMANS, 1998) *Gromos* (VAN GUNSTEREN; BILLETER, 1996) e *Qmean* (BENKERT; TOSATTO; SCHOMBURG, 2008). Os modelos foram refinados pelos servidores *Chirion* (RAMACHANDRAN et al., 2011), *Yasara* (KRIEGER et al., 2009) e *3Drefine* (BHATTACHARYA et al. 2016; BHATTACHARYA; CHENG 2013; BHATTACHARYA; CHENG 2012). A estrutura foi analisada visualmente pelo software *VMD-Visual Molecule Dynamics* (HUMPFREY et al., 1996).

Resultados e Discussão

As sequências proteicas utilizadas para a construção das estruturas tridimensionais da lactase humana foram obtidas no site NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Figura 1: Sequência proteica da lactase humana (NP_002290.2) com 1927 aminoácidos.

```
MELSWHVFIALLSFSCWGSWESDRNFISTAGPLTNDLLHNL SGLLDGQSSNFVAGDKDMYVCHQPLPT
FLPEYFSSLHASQITHYKVFLSWAQLLPAGSTQNPDEKTVQCYRRLKALKTARLQPMVILHHQTL PAST
LRRTEAFADLFADYATFAHFSFGDLVGIWFTFSDLEEVIKELPHQESRASQLQTLSDAHRKAYE IYHESY
AFQGGKLSVVLRAEDIPELLLEPPISALAQDVTDFLSLDLSYECQNEASLRQKLSKLQTIIEPKVKVFI FN
LKL PDCPSTMKNPASLLFSLFEAINKDQVLTIGFDINEFLSCSSSSKSMSCSLTGSALQPDQDQDHET
TDSSPASAYQRIWEAFANQSAERDAFLQDTPFEGFLWGASTGAFNVEGGWAEGRGVS IWDPRRPLNTT
EGQATLEVASDSYHKVASDVALLCGLRAQVYKFSISWSRIFPMGHGSSPSLPGVAYYKLI DRLQDAGIE
PMATLFHWDL PQALQDHGGWQNESVVDALDYAAFCFSTFGDRVKLWVTFHEPWMSYAGYGTGQHPPGI
SDPGVASFKVAHLV LKAHARTWHHYNSSHHPQQQGHVGI VLNSDWAEPLSPERPEDLRASERFLHFMLGW
FAHPVFDGDPATLRTIQQMNRCQSHPV AQLPEFTEAEKQLKGSADFLGLSHYTSRLISNAPQNTCI
PSYDTIGGFSQHVNHVWPQTSSSWIRVVPWGI RRLQFVLSLEYTRGKVP IYLAGNGMPIGESENL FDDSL
RVDYFNQYINEVLKAIKEDSVDRSYIARSLIDGFE GSPGYSQRFLHHVNFSDSSKSRTPRKSAYFFTS
IIEKNGFLTKGAKRLLPPNTVNLPSKVRAFTFPSEVPSKAKVWWEKFS SQPKFERDLFYHGTFRDDFLWG
VSSSAYQIEGAWDADGKGPSIWNDFTHTPGSNVKDNATGDIACDSYHQLDADLNMLRALKVKAYRFSISW
SRIFPTGRNSSINSHGV DYYNRLINGLVASNIFPMVTLFHWDL PQALQD IGGWENPALIDL FDSYADFCF
QTFGDRVKFWMTFNEPMYLAWLGYSGEFP PGVKDPGWAPYRIAHAVIKAHARVYHTYDEKYRQE QKGV I
SLSLSTHWAEKSPGVPRDVEAADRMLQFSLGWFAHP IFRNGDYPTMKWKVGNRSELQHLATSR LPSFT
EEEKRFIRATADVFLN TYYSRIVQHKTPRLNPPSYEDDQEMAE EEDPSWPSTAMNRAAPWGTRRLLNWI
KEEYGDIP IYITENGVL TNPNTEDTRIF YHKTYINEALKAYRLDGLD LRGYVAWSLMDNF EWLNGYTV
KFLGYHVDFNNTNRPR TARASARYYTEVITNNGMPLAREDEF LYGRFPEGF IWSAASAAYQIEGAWRADG
KGLSIWDTFSHTPLRVENDAI GDVACDSYHKIAEDLVT LQNLGVSHYRFSISWSRILPDGTTTRYINEAGL
NYYVRLIDTLLAASI QPQVTIYHWDLPQTLQDVGGWENETIVQRFKEYADVLFQRLGDKVKFWITLNEPF
VIAYQGYGYGTAAPGVSNRPGTAPYIVGHNL IKAHAEAWHL YNDVYRASQGGVISITISSDWAEPDRPSN
QEDVEAARRVYQFMGGWFAHP IFRNGDYNEVMKTRIRDRSLAAGLNKSRLPEFTESEKRRINGTYDFFGF
NHYYTVLAYNLNYATAISSFDADRGV ASIADRSWPDSSGFWLKMTPFGFRRLNWLKEEYNDPPIYVTEN
GVSQRREETDLNDTARIYYLR TYINEALKAVQDKVDL RGYTVWSAMDNFEWATGFSERFGLHFVNYSDPSL
PRIPKASAKFYASVVR CNFGPD PATGPHACLHQPDAGPT ISPVRQEEVQFLGLMLGTTEAQTALYVLFSL
VLLGVCGLAFLSYKYCKRSQKGTQRSQQLSPVSSF
```

Fonte: NCBI, 2021

Figura 2: Sequência proteica de lactase humana (XP_016859577.1) com 1706 aminoácidos.

```
MELSWHVFIALLSFSCWGSWESDRNFISTAGPLTNDLLHNL SGLLDGQSSNFVAGDKDMYVCHQPLPT
FLPEYFSSLHASQITHYKVFLSWAQLLPAGSTQNPDEKTVQCYRRLKALKTARLQPMVILHHQTL PAST
LRRTEAFADLFADYATFAHFSFGDLVGIWFTFSDLEEVIKELPHQESRASQLQTLSDAHRKAYE IYHESY
AFQGGKLSVVLRAEDIPELLLEPPISALAQDVTDFLSLDLSYECQNEASLRQKLSKLQTIIEPKVKVFI FN
LKL PDCPSTMKNPASLLFSLFEAINKDQVLTIGFDINEFLSCSSSSKSMSCSLTGSALQPDQDQDHET
TDSSPASAYQRIWEAFANQSAERDAFLQDTPFEGFLWGASTGAFNVEGGWAEGRGVS IWDPRRPLNTT
EGQATLEVASDSYHKVASDVALLCGLRAQVYKFSISWSRIFPMGHGSSPSLPGVAYYKLI DRLQDAGIE
PMATLFHWDL PQALQDHGGWQNESVVDALDYAAFCFSTFGDRVKLWVTFHEPWMSYAGYGTGQHPPGI
SDPGVASFKVAHLV LKAHARTWHHYNSSHHPQQQGHVGI VLNSDWAEPLSPERPEDLRASERFLHFMLGW
FAHPVFDGDPATLRTIQQMNRCQSHPV AQLPEFTEAEKQLKGSADFLGLSHYTSRLISNAPQNTCI
PSYDTIGGFSQHVNHVWPQTSSSWIRVVPWGI RRLQFVLSLEYTRGKVP IYLAGNGMPIGESENL FDDSL
RVDYFNQYINEVLKAIKEDSVDRSYIARSLIDGFE GSPGYSQRFLHHVNFSDSSKSRTPRKSAYFFTS
IIEKNGFLTKGAKRLLPPNTVNLPSKVRAFTFPSEVPSKAKVWWEKFS SQPKFERDLFYHGTFRDDFLWG
VSSSAYQIEGAWDADGKGPSIWNDFTHTPGSNVKDNATGDIACDSYHQLDADLNMLRALKVKAYRFSISW
SRIFPTGRNSSINSHGV DYYNRLINGLVASNIFPMVTLFHWDL PQALQD IGGWENPALIDL FDSYADFCF
QTFGDRVKFWMTFNEPMYLAWLGYSGEFP PGVKDPGWAPYRIAHAVIKAHARVYHTYDEKYRQE QKGV I
SLSLSTHWAEKSPGVPRDVEAADRMLQFSLGWFAHP IFRNGDYPTMKWKVGNRSELQHLATSR LPSFT
EEEKRFIRATADVFLN TYYSRIVQHKTPRLNPPSYEDDQEMAE EEDPSWPSTAMNRAAPWGTRRLLNWI
KEEYGDIP IYITENGVL TNPNTEDTRIF YHKTYINEALKAYRLDGLD LRGYVAWSLMDNF EWLNGYTV
KFLGYHVDFNNTNRPR TARASARYYTEVITNNGMPLAREDEF LYGRFPEGF IWSAASAAYQIEGAWRADG
KGLSIWDTFSHTPLRVENDAI GDVACDSYHKIAEDLVT LQNLGVSHYRFSISWSRILPDGTTTRYINEAGL
NYYVRLIDTLLAASI QPQVTIYHWDLPQTLQDVGGWENETIVQRFKEYADVLFQRLGDKVKFWITLNEPF
VIAYQGYGYGTAAPGVSNRPGTAPYIVGHNL IKAHAEAWHL YNDVYRASQGGVISITISSDWAEPDRPSN
QEDVEAARRVYQFMGGWFAHP IFRNGDYNEVMKTRIRDRSLAAGLNKSRLPEFTESEKRRINGTYDFFGF
NHYYTVLAYNLNYATAISSFDADRAS
```

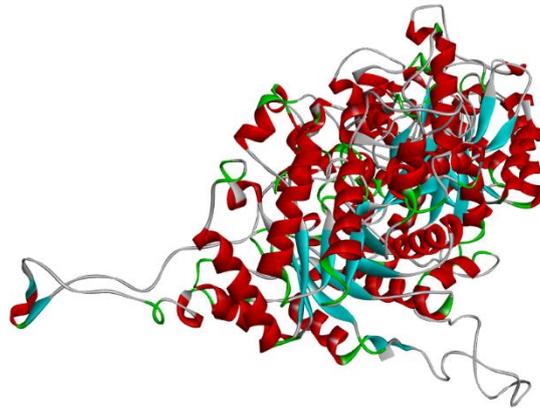
Fonte: NCBI, 2021

Após a obtenção da sequência proteica da lactase, foram empregados métodos computacionais.

Construção de Modelos

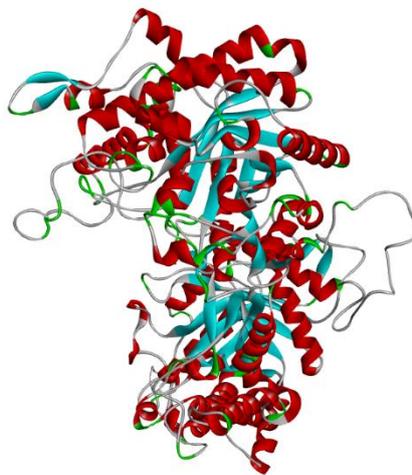
Para a construção dos modelos se deu pela utilização do SWISS MODEL e forma visualizadas pelo VMD.

Figura 3: Estrutura tridimensional da Lactase Humana NP_002290.2



Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Figura 4: Estrutura tridimensional da Lactase Humana XP_016859577.1

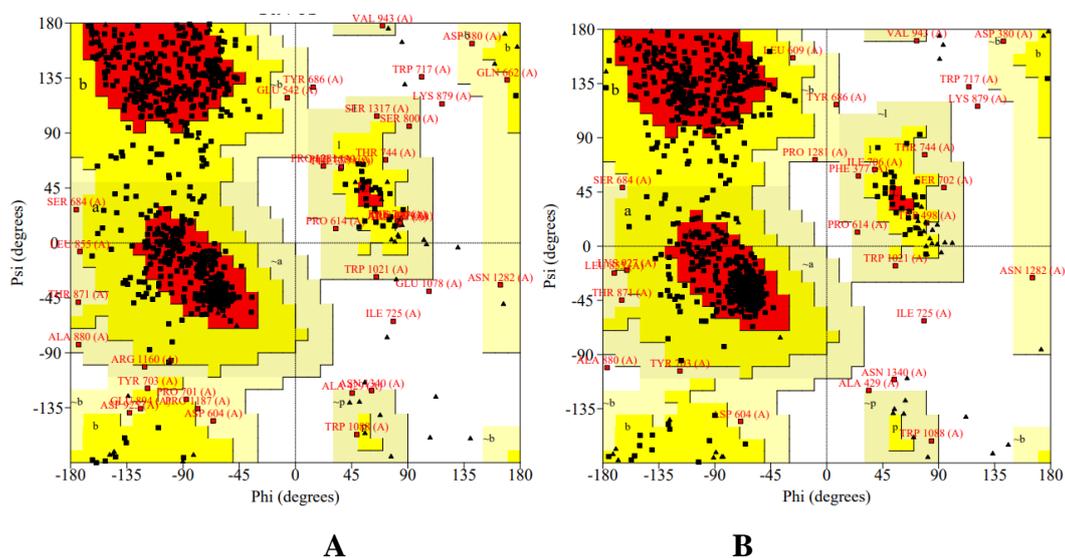


Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

O refinamento das proteínas foi realizado pelo 3Drefine (BHATTACHARYA et al. 2016; BHATTACHARYA; CHENG 2013; BHATTACHARYA; CHENG 2012) e os posteriormente depositados no *PROTEIN MODEL DATA BANK* (<http://srv00.recas.ba.infn.it/PMDB/main.php>) com os códigos de acesso NP_002290.2:PM0083520 e XP_016859577.1:PM0083521.

A validação das estruturas foi realizada pelo PROCHECK que gerou gráficos de Ramachandran mostrados nas Fig. 5 e Fig.6, que identificam quais resíduos encontram-se em regiões conformacionais energeticamente desfavoráveis e mais favoráveis.

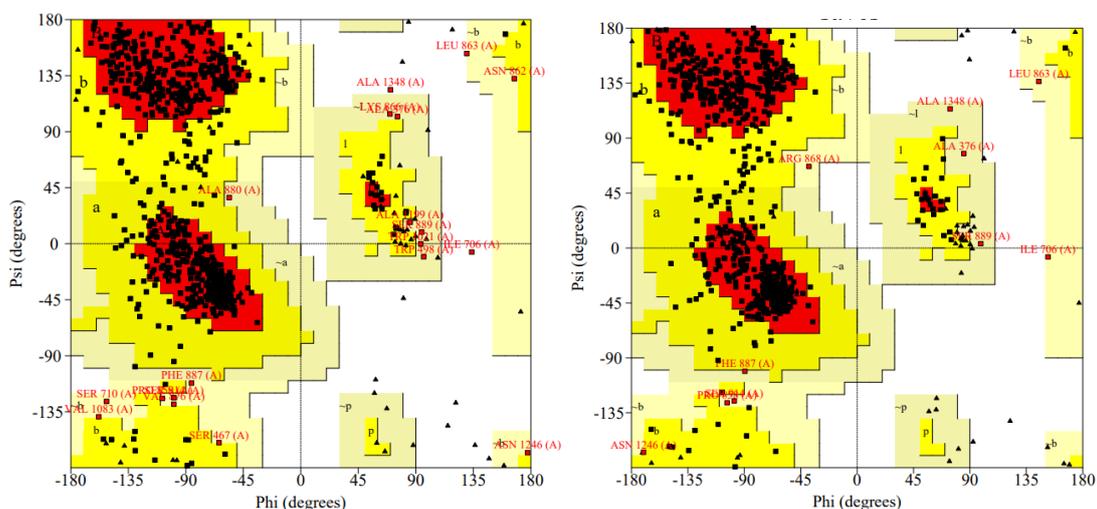
Figura 5: Gráficos Ramachandran da Lactase humana (NP-002290-2).



Legenda: Em A temos o modelo NP_002290.2 gerada pelo SWISSMODEL. Em B temos o gráfico modelo refinado, que foi obtido do Sysbio.Net. Gráfico de Ramachandran: modelo A resíduos em regiões mais favoráveis (vermelho) 83%, regiões permitidas (amarelo) 13%, regiões generosamente permitidas (bege) 3,1% e regiões não permitidas (branca) 0,6%. O modelo B, refinado, apresentou 83,8% dos resíduos em regiões mais favoráveis, 13,4% em regiões permitidas, 2,1% em generosamente permitidas e 0,7% em regiões não permitidas.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Figura 6: Gráficos Ramachandran da Lacatase humana (XP_016859577.1).



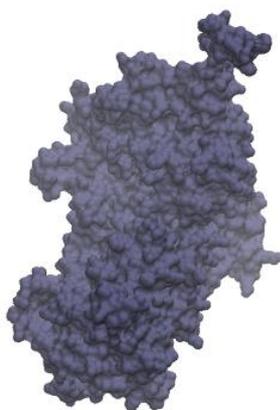
A

B

Legenda: Em **A** temos o modelo XP_016859577.1 gerada pelo swins model. Em **B** temos o gráfico modelo refinado, que foi obtido do Sysbio.Net. Gráfico de Ramachandran: Modelo A resíduos em regiões mais favoráveis (vermelho) 85,5%, regiões permitidas (amarelo) 12,4%, regiões generosamente permitidas (bege) 1,8% e regiões não permitidas (branca) 0,4%. O modelo B, refinado, apresentou 87,3% dos resíduos em regiões mais favoráveis, 11,7% em regiões permitidas, 1,1% em regiões generosamente permitidas e 0% em regiões não permitidas.

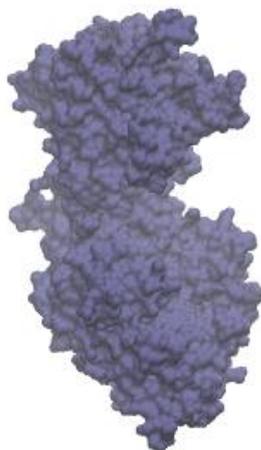
Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Figura 7: Lactase Humana NP_002290.2 Monômero.



Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Figura 8: Lactase Humana XP_016859577.1 Monômero.



Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

No presente trabalho, foi construído um modelo tridimensional de lactase humana para realizar posteriormente os estudos de docking molecular.

Uma das formas de validação dos modelos tridimensionais se deu pela utilização da avaliação dos ângulos diédricos Φ (phi) e Ψ (psi) dos aminoácidos das estruturas no diagrama de Ramachandran gerado pelo programa *PROCHECK* (LIMA; MODA; ROMANELLO, 2020).

A análise do gráfico (figura 5), da Lactase Humana NP_002290.2, o modelo A apresentou 83% dos resíduos em regiões mais favoráveis, 13,3% em regiões permitidas, 3,1% em regiões aceitáveis e 0,6% em regiões desfavoráveis. O modelo B, refinado, apresentou 83,8% dos resíduos em regiões mais favoráveis, 13,4% em regiões permitidas, 2,1 em generosamente permitidas e 0,7% em regiões não permitidas. E a do segundo gráfico (figura 6), Lactase Humana XP_016859577.1, o modelo A apresentou 85,5% dos resíduos em regiões mais favoráveis, 12,4% em regiões permitidas, 1,8% em regiões aceitáveis e 0,4% em regiões desfavoráveis. O modelo B, refinado, apresentou 87,3% dos resíduos em regiões mais favoráveis, 11,7% em regiões permitidas, 1,1 em regiões generosamente permitidas e 0% em regiões não permitidas.

Para serem considerados bons modelos, os resultados obtidos dos gráficos de Ramachandran devem apresentar umas regiões mais favoráveis em mais de 90% dos resíduos, desconsiderando-se os resíduos que não compõem essa região (regiões desfavoráveis), visto que não possuem relevância para o cálculo da avaliação, pois apresentam padrões estereoquímicos diferentes dos outros resíduos (LASKOWSKI et al., 1994). O modelo NP_002290.2 após a refinação apresentou 83,8 % indicando um bom melhoramento na proteína, o mesmo com o modelo XP_016859577.1 com 87,3% dos resíduos em regiões mais favoráveis.

Considerações Finais

A modelagem das enzimas lactase humana (Códigos de acesso NP_002290.2 e XP_016859577.1) foram bem-sucedidas e através da estrutura 3D criada foi possível identificar os resíduos de aminoácidos que compõem o sítio catalítico de ambas. Dessa forma, pode-se concluir que os modelos teóricos construídos são representativos e servirão para futuros estudos sobre a lactase humana e suas funções e características.

Referências

BARBOSA, N. E. A. et al. Intolerância a lactose: revisão sistemática. **Pará Research Medical Journal**, v. 4, p. 0-0, 2020.

BENKERT P, TOSATTO S C E, SCHOMBURG D. "QMEAN: A comprehensive scoring function for model quality assessment." **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, V. 71, p. 261-277. 2008.

BHATTACHARYA D, CHENG J. 3Drefine: Consistent Protein Structure Refinement by Optimizing Hydrogen Bonding Network and Atomic Level Energy Minimization. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**. V. 81, p.119-131, 2012.

BHATTACHARYA D, CHENG J. i3Drefine software for protein 3D structure refinement and its assessment in CASP10. **PLOS ONE**. V.7, e69648, 2013.

BHATTACHARYA D, NOWOTNY J, CAO R, CHENG, J. 3Drefine: an interactive web server for efficient protein structure refinement. *Nucleic Acids Research*. 2016. Web Server Issue. doi: 10.1093/nar/gkw336

CAMPOS, I. C. P. ; ALMEIDA, R. S. ; BRAZ, L. C. C. ; MAIA, R. T. . MODELAGEM E DOCKING MOLECULAR DA GLUTATIONA S-TRANSFERASE EPSILON 2 DE AEDES AEGYPTI. **REVISTA DE BIOLOGIA E CIÊNCIAS DA TERRA**, v. 18, p. 80, 2019.

HUMPHREY W, DALKE A, SCHULTEN K. VMD: Visual molecular dynamics. **Journal of Molecular Graphics**. V. 14, p.33-38, 1996.

KRIEGER E, JOO K, LEE J, LEE J, RAMAN S, THOMPSON J, TYKA M, BAKER D, KARPLUS K. Improving Physical Realism, Stereochemistry, and Side-Chain Accuracy in Homology Modeling: Four Approaches That Performed Well in CASP8. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**. V. 77, p.114-122, 2009. 10.1002/prot.22570.

LASKOWSKI, R. A.: MAC-ARTHUR, M.W.: SMITH, D. K.: JONES, D.T.: HUTCHINSON, E. G.: MORRIS, A. L.: NAYLOR, D.; Moss, D.; THORNTON, J. M. Manual Procheck v.3.0: Programs to check the Stereochemical Quality of Protein Structures. Australia, 1994.

LIMA, C. V.; MODA, D. B.; ROMANELLO, L.. Modelagem molecular de isoformas e docagem molecular da enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT) de *Schistosoma mansoni*. *LUMINÁRIA*, v. 22, n. 01, 2020.

MAIA, Rafael Trindade. **Análise in silico e polimorfismo genético das glutationa stransferases da classe epsilon de anopheles gambiae (díptera: culicidae): possíveis implicações na resistência a inseticidas químicos**. 2013. Tese de Doutorado (Programa de Pós-graduação em Biologia Animal) -Universidade Federal de Pernambuco, 2013.

MELO F, FEYTMANS, E. "Assessing protein structures with a non-local atomic interaction energy. **J Mol Biol**. 1998. V. 277(5), p. 1141-1152, 1998.

NORÉN, Ove; SJÖSTRÖM, Hans. Structure, biosynthesis and regulation of lactase-phlorizin hydrolase. **Näringsforskning**, v. 45, n. 1, p. 156-160, 2001.

PACHECO, Alessandra Gomes Marques. **Modelagem molecular comparativa e estudos de acoplamento molecular da enzima lanosterol 14alfa - desmetilase do *Moniliophthora pernicioso***. 2010. 92 f. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Biotecnologia)- Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2010.

RAMACHANDRAN S K P, DING F, DOKHOLYAN, N. V. , Automated minimization of steric clashes in protein structures. **Proteins**. V. 79, p. 261-270, 2011. doi:1 0.1002/prot.22879

VAN GUNSTEREN et al. Biomolecular Simulations: The GROMOS96 Manual and User Guide.Zürich, VdF Hochschulverlag ETHZ. 1996.

ZYCHAR, Bianca Cestari; OLIVEIRA, Beatriz Araújo. Fatores desencadeantes da intolerância á lactose: metabolismo enzimático, diagnóstico e tratamento. **Atas de Ciências da Saúde (ISSN 2448-3753)**, v. 5, n. 1, p. 35-46, 2017.

CAPÍTULO 42

O AVANÇO NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS COM O USO DE BIOFÁRMACOS.

ADVANCEMENT IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS WITH THE USE OF BIOPHARMACEUTICALS

Anny Carolini Dantas da Fonseca

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB.

<http://lattes.cnpq.br/0377449229061512>

Raquel Dantas de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité – PB.

<http://lattes.cnpq.br/4628823190264285>

Jessica Gabrielly Feliciano da Costa

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/9903907919176585>

Joanna Karla Freitas Aquino

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3558616373001488>

Rosalina Coelho Jácome

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/0483184921861144>

Resumo

A insulina é um hormônio que traz consigo importantes funções, como controlar os níveis de glicose no sangue. Essa molécula é também produzida através da técnica de biofármaco, técnica a qual foi desenvolvida em 1970 e desde então vem se aperfeiçoando. São produzidas por meio da introdução do dna humano em leveduras ou bactérias, os biofármacos permitem reduzir problemas associados à impureza de substâncias. Desse modo, o objetivo do presente estudo foi constatar a importância dos biofármacos no tratamento dos pacientes com diabetes mellitus. Diante disso conclui-se que ocorre um avanço no tratamento da diabetes mellitus com a utilização dos biofármacos, os quais fazem parte da maior inovação da indústria farmacêutica.

Palavras-chaves: insulina, biofármacos, diabetes mellitus.

Abstract

The insulin is a hormone that carries important functions such as controlling blood glucose levels. This molecule is also produced using the biopharmaceutical technique, a technique which was developed in 1970 and has been improving since then. They are produced through the introduction of human DNA in yeasts or bacteria, biopharmaceuticals allow to reduce problems associated with the impurity of substances. Thus, the aim of this study was to demonstrate the importance of biopharmaceuticals in the treatment of patients with diabetes mellitus. Therefore,

it is concluded that there is an advance in the treatment of diabetes mellitus with the use of biopharmaceuticals, which are part of the greatest innovation in the pharmaceutical industry.

Keywords: insulin, biopharmaceuticals, diabetes mellitus.

Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como enfermidades de alto impacto para saúde pública, compartilhando diversos fatores de risco, como as doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes mellitus (DM), doenças respiratórias obstrutivas, neoplasias, asma, transtornos mentais, ósseas, orais, auditivas e oculares, além de desordens genéticas (OMS, 2016).

A diabetes, uma das comorbidades mais presentes na população mundial, é uma doença crônica a qual está relacionada com a baixa produção de insulina ou ineficácia desta, mesmo quando o organismo produz quantidade suficiente. A insulina é um hormônio de extrema importância, tendo como principal finalidade reduzir os níveis glicêmicos ao aumentar a absorção de glicose via intracelular.

Durante muito tempo, a insulina foi extraída do pâncreas de boi e de porco, sendo que a de porco era mais parecida com a insulina humana. Esse processo evoluiu para melhorar a qualidade de vida das pessoas com diabetes. No início da década de 80, os avanços da engenharia genética permitiram o desenvolvimento da insulina humana sintética, produzida a partir de bactérias, especialmente a *Escherichia coli*, resultando na chamada insulina de DNA recombinante (CARDOSO *et al.*, 2013).

Os Biofármacos podem ser produzidos de várias formas, dentre eles estão: insulinas, hormônio do crescimento humano, fatores estimulantes dos granulócitos, interferões- α (IFN α), anticorpos monoclonais, vacinas, terapias celulares (FERNANDES, 2015) e proteínas recombinantes de uso terapêutico para a produção dos Biofármacos; (PANORAMA TECNOLÓGICO E BIOFARMACOS, 2016).

Pensando em discutir cientificamente os benefícios da produção de insulina para pacientes diabéticos por meio da recombinação gênica, justifica-se este estudo devido à importância para o meio científico e social sobre o surgimento dos biofármacos e suas vantagens no meio terapêutico. Da mesma forma, objetiva-se discutir sobre os benefícios dos biofármacos para pacientes diabéticos, através da insulina, como também, demonstrar que esses medicamentos estão atualmente fazendo parte da maior fonte de inovação da indústria farmacêutica.

Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, realizada por meio de leitura detalhada e estudos minuciosos de estudos científicos que apresentam os seguintes descritores: “Insulina”, “Biofármacos ou medicamentos biológicos” e “hiperglicemia”.

A pesquisa literária foi realizada entre os meses de junho e julho de 2021, sendo concentrada nas plataformas bibliográficas de pesquisa científica como a Scientific Electronic Library Online (Scielo) e no Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MedLine). Foram utilizados como critérios de inclusão os artigos e dissertações que atendessem ao tema publicados nos últimos 15 anos. Dessa forma, foram selecionados 18 trabalhos nos idiomas português e inglês, sendo utilizados após avaliação crítica por meio dos critérios de inclusão e priorizando dados atuais, 14 de maneira direta e 4 para embasamento teórico, além disso foram utilizados dados da OMS.

Resultados e Discussão

Com base na coleta de dados acerca do tema, relacionando o uso de biofármacos e benefícios para pacientes diabéticos, foram selecionados 34 artigos no total, dos quais 12 foram excluídos por não atender aos critérios de inclusão. Dessa forma, ao final foram utilizados para esta revisão, 18 artigos científicos, demonstrados na tabela 1.

Tabela 1: Informações científicas referentes aos estudos selecionados para elaboração da referida revisão bibliográfica (2021).

AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	REVISTA	TÍTULO
Malta et al.	2021	Revista Brasileira Epidemiológica.	Doenças crônicas não transmissíveis e mudanças nos estilos de vida durante a pandemia de COVID-19 no Brasil.
Barata et al.	2017	Revista Portuguesa de imunoalergologia.	Conceitos subjacentes á utilização dos medicamentos biológicos.
Ferreira et al.	2020	--	Medicamentos e tratamentos para a Covid – 19.
Streb <i>et al.</i>	2019	Revista Saúde e ciência coletiva	Associação entre a prática de atividade física em diferentes domínios e o uso de insulina

			em adultos e idosos com diabetes no Brasil.
Porto et al.	2021	Revista Saúde dos Vales	A nanotecnologia dos biofármacos no tratamento de pacientes com diabetes tipo I e tipo II
Barros et al.	2021	Revista ensaios e ciência	Probióticos no controle da pré-diabetes e diabetes tipo 2
Privato et al.	2020	--	Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação.
Filha et al.	2015	Revista Brasileira de Epidemiologia	Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013.
Benavide	2013	--	Panorama sobre alguns entraves e desafios na produção nacional de biofármacos.
Ciosak et al.	2011	Revista escola enfermagem USP	Senescência e senilidade: novo paradigma na Atenção Básica de Saúde.
Correia et al.	2020	--	Comorbidades associadas ao diabetes mellitus em idosos assistidos pela atenção básica.
Sachetti et al.	2010	Revista de ciências médicas e biológicas	Equilíbrio x Envelhecimento humano: um desafio para a fisioterapia.
Toscano	2004	Revista Ciência e saúde coletiva	As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não- transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial.
Istilli et al.	2020	Revista Brasileira enfermagem	Avaliação da mortalidade prematura por doença crônica não transmissível.

Oliveira et al.	2021	--	Cuidado farmacêutico para pessoas com diabetes mellitus em uso de insulina.
Ferro et al.	2010	--	Biotechnology translacional: hemopressina e outros peptídeos intracelulares.
Brandão et al.	2015	Revista acadêmica do instituto de ciências da saúde	Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão de literatura.
Raw, Isaias.	2006	Revista Med (São Paulo)	Mecanismo de ação da insulina

Fonte: Dados da pesquisa (2021)

A DM é uma doença crônica caracterizada pelo aumento dos níveis glicêmicos, sua etiologia parte da deficiência e/ou restrição na produção do hormônio insulina pelas células do pâncreas, bem como, por ineficiência por resistência insulínica periférica, caracterizando e diferenciando o diabetes mellitus 1 e 2, respectivamente (COSTA, 2019).

Como forma de controle da diabetes, utilizam-se estratégias que incluem planejamento nutricional, uso de fármacos, doses de insulina, monitorização da glicemia e prática regular de exercícios físicos (STREB *et al.*, 2020).

A insulino terapia é um recurso requerido para pacientes que possuem deficiência na produção de insulina, ou seja, para diabéticos tipo 1. No entanto, em pacientes diabéticos tipo 2, quando há deficiência na ação insulínica caracterizada pela resistência à tal, a insulina exógena pode ser associada ao tratamento com medicamentos oral, em casos de não responsividade as altas dosagens e combinações de hiperglicemiantes (ELK *et al.*, 2017).

O uso da biotecnologia permitiu o desenvolvimento pela empresa Genentech, em 1978, do primeiro biofármaco produzido por bactérias, a insulina recombinante humana. Em 1982, a Genentech, em parceria com a Eli Lilly, produziu a insulina humana recombinante de forma ideal e conseguiu a aprovação para uso humano junto à Food and drug administration (FDA). (FERRO, 2010)

A produção de insulina para uso humano fabricada a partir de técnicas de engenharia genética permitiu reduzir de forma significativa os problemas associados à impureza da substância, originalmente purificada a partir do pâncreas de animais. A técnica de produção da insulina recombinante humana é baseada na inserção de DNA humano em uma célula hospede (*E. coli*, por

exemplo). As células crescem e se reproduzem normalmente, produzindo a insulina própria para a terapêutica humana. (FERRO, 2010)

Medicamentos biológicos são produzidos e isolados a partir de sistemas vivos, como bactérias, leveduras ou células de mamíferos, recorrendo à tecnologia do ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante. Os medicamentos biológicos podem ser classificados, de forma geral, em hormônios (insulina, eritropoietina), hemoderivados, fatores de coagulação e anticoagulantes recombinantes, fatores de crescimento hematopoiético, enzimas, citocinas (interferon, interleucinas), medicamentos imunológicos variados (soros, vacinas recombinantes), anticorpos monoclonais, proteínas recombinantes e terapêuticas de base celular (MADEIRA *et al.*, 2016).

Segundo Benavide (2013), os biofármacos podem ser definidos como fármacos cujos princípios ativos são proteínas terapêuticas recombinantes obtidas por processos biológicos, sejam em cultura de células, tecidos, órgãos ou organismos inteiros. Essas proteínas terapêuticas recombinantes são moléculas muito mais complexas dos que os fármacos tradicionais sintetizados via química clássica.

A nanotecnologia dos biofármacos no tratamento de pacientes com diabetes é algo inovador e com amplos benefícios, cientificamente comprovado, a sua eficácia na célula alvo combate o problema diretamente no seu sítio de ação (MEDINA *et al.*, 2016). Dessa forma, a biotecnologia assegura uma maior duração do seu efeito no organismo, reduzindo, assim, a necessidade de aplicar um novo fármaco em curto prazo (COELHO, 2017).

De acordo com Araújo (2017), a biotecnologia foi capaz de alterar o rumo do tratamento da diabetes, com a inclusão da insulina injetável que ultrapassa o uso de alternativas de uso oral.

Durante os últimos anos a indústria farmacêutica deu várias contribuições à farmacologia e à medicina, por meio da descoberta e desenvolvimento de medicamentos eficazes e seguros para diversas doenças. O conhecimento dos mecanismos das doenças em nível molecular permitiu a indústria modelar e sintetizar moléculas cada vez mais específicas. A via sintética passou a apresentar sinais de menor produtividade, enquanto os biológicos abriram novos horizontes com inovações surpreendentes. A química deu lugar à biologia molecular e constitui, atualmente, a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica (PFIZER, 2014).

Considerações Finais

Conforme dados levantados no decorrer deste estudo, os biofármacos são desenvolvidos para inativar mecanismos específicos que ocorrem em determinadas doenças, como a diabetes, sendo muito mais precisos e seletivos que os medicamentos convencionais.

As análises apresentam, também, que a diabetes é uma doença crônica ainda muito presente na vida de parte da população e destaca-se o quão é importante que os pacientes realizem de maneira adequada seu tratamento por meio da insulina.

A insulina foi o primeiro biofármaco sintetizado, e desde então, essa inovação tecnológica, vem se mostrando uma opção terapêutica essencial para pacientes diabéticos.

Referências

ABRAMS, E.M; SZEFLER, S.J. Covid-19 e o impacto dos determinantes sociais da saúde. Ed:7, Vol: 8. **The lancet respiratory**. 2020.

BARROS, Y.C.L; COSTA, G.B; SIVIER, K. Probióticos no controle da pré-diabetes e diabetes tipo 2. Paraná. **Revista ensaios e ciência**, vol:25, n:2. 153-159.2021.

BRANDÃO, C.Z.G.S; SOUZA, J.N. Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura. **Revista acadêmica do instituto de ciência da saúde**. V.1, n.01.2015.

COELHO, D. J.C. **Nanotecnologia & Vacinologia**: vias de internalização das nanopartículas e apresentação cruzada. 2017.

COELHO, Nelson. Biofármacos: um horizonte de oportunidades. **UPpharma**, Campos Belo, n. 142, Set/Out. 2013.

COSTA, W. P. **Abordagens metodológicas utilizadas em intervenções educativas voltadas a indivíduos com diabetes mellitus**. Costa Rica, vol. 38, p. 04.2019.

ELK, N; IWUCHUKWU, O.F. Usando medicina personalizada no tratamento do diabetes mellitus. Lenexa. **Pharmacotherapy publication**. 2017.

FERREIRA, L.L.G; ANDRICOPULO, A.D. Medicamentos e tratamentos para a covid-19. **Estudos avançados**.2020.

FILHA, M.M.T; JUNIOR, P.R.B.S.J; DAMACENA,G.N; SZWARCOWALD,C.L. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: pesquisa nacional de saúde, 2013. Rio de Janeiro. **Revista Brasileira Epidemiológica**, 2015, 83-96.

MADEIRA, AF.V.C. **Medicamentos biossimilares**: panorama atual e desafios futuros. Lisboa. Escola de ciências e tecnologias da saúde. 2016.

MALTA, D.C; GOMES, C.S; BARROS, M.B.A; LIMA, M.G; ALMEIDA, W.S; SÁ,A.C.M.G.N; PRATES,E.J.S; MACHADO, I.E; SILVA, D.R.O; WERNECK,A.O; DAMACENA,G.N; JÚNIOS, P.R.B.S; AZEVEDO, L.O; MONTILLA, D.E.R; SZWARCOWALD, C.L. **Doenças crônicas não transmissíveis e mudanças nos estilos de vida durante a pandemia de covid-19 no Brasil**. Belo Horizonte. 2020.

OLIVEIRA, J.E.P; MONTENEGRO, J.R.M; VENCIO, S. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2017-2018**. São Paulo. Editora Clannad.2017.

OLIVEIRA, V.O; SILVA, O.V. **Biotecnologia para a produção de biofármacos: farmacovigilância, regulamentação e mercado no Brasil: subtítulo do artigo.** Revista Acadêmica Oswaldo Cruz. v. 5, n. 19. 2018.

OMS. **Global report on diabetes.** Geneva, 2016.

PHIZER. Indústria Farmacêutica. **Manual de Medicamentos: Medicamentos biológicos e biossimilares,** 2013.

PORTO, J.S; CASTRO, L.S; COELHO, V.A.T; LACERDA, L.G; REIS, L.H.G. A nanotecnologia dos biofármacos no tratamento de pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2. Minas Gerais. **Revista: saúde dos vales,** vol:1, n:1.2021.

PRIVATO, M.B; MARTINEZ, L.P; SCHMIDT, C. **Biofármacos no Brasil:** uma revisão do processo de regulamentação. São Paulo.2020.

STREB, A.R; LEONEL, L.S; SILVA, C.S; SILVA, R.P; DUCA, G.F.D. Associação entre a prática de atividade física em diferentes domínios e o uso de insulina em adultos e idosos com diabetes no Brasil. Santa Catarina. **Revista Ciência e saúde coletiva,** 4615-4622.2020.

OLIVEIRA, V.D; SILVA, O.V. **Biotecnologia para a produção de biofármacos: farmacovigilância, regulamentação e mercado no Brasil.** 2017.

FERNANDES, R. **Medicamentos biológicos e biossimilares em Portugal: Caracterização do mercado, do consumo e da segurança.** Dissertação Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde 2015.

CAPÍTULO 43

O FACEBOOK COMO FERRAMENTA PARA SANAR DÚVIDAS SOBRE GENÉTICA MÉDICA: RELATO DE 2 ANOS DE EXPERIÊNCIA.

FACEBOOK AS TOOL FOR SAVING DOUBTS ABOUT MEDICAL GENETICS: A REPORT OF TWO YEARS OF EXPERIENCE.

Pedro Camargo Abboud Matuck

Universidade Federal da Integração Latino-Americana - UNILA

Maria Claudia Gross

Universidade Federal da Integração Latino-Americana – UNILA

<http://lattes.cnpq.br/2469340822618308>

Resumo

As doenças genéticas afetam 3% a 7% da população Brasil, o que poderia atingir de 6 a 13 milhões de pessoas, e as anomalias congênitas (que abrigam as malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas) são a segunda causa de mortalidade infantil, determinando 11,2% destas mortes (HOROVITZ, 2005). Assim, o aconselhamento genético é um valioso procedimento, que permite uma conexão entre a ciência e a sociedade. A maior parte da população brasileira é atendida em serviços de saúde de baixa complexidade, onde médicos geneticistas não estão normalmente disponíveis. Nesse contexto, em 2014, foram elaboradas as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS (BRASIL, 2014), nas quais constam as atribuições específicas relativas à genética médica: mapeamento de pessoas com ou sob risco de desenvolver anomalia congênita e/ou doença genética para encaminhamento regulado, referência; promoção de educação em saúde com objetivos de prevenção; seguimento clínico após diagnóstico e aconselhamento genético, contrarreferência; e atenção domiciliar em casos específicos. Infelizmente, essas atribuições não são uma realidade na medicina do Sistema Único de Saúde brasileiro. Em contrapartida, cerca de 45% da população acessa diariamente o Facebook (2019). Deste modo, disponibilizar serviço gratuito de informações e esclarecimento de dúvidas sobre doenças genéticas nesta rede social torna-se uma excelente ferramenta para desmistificar a genética clínica perante a sociedade, tratando de seus padrões de herdabilidade, bem como fornecendo informações sobre a temática em questão com linguagem acessível a toda à população, incluindo médicos e acadêmicos interessados na Atenção Primária à Saúde. Assim, analisar a efetividade do projeto "Dúvidas sobre Doenças Genéticas? Pergunte que eu respondo", com o relato de dois anos de experiência, em perspectiva quantitativa e qualitativa, por mensuração, hierarquização, interpretação e tratamento de dados e metadados do Facebook, pode ratificar e fomentar a utilização de redes sociais para a Promoção da Saúde em Genética Médica, contribuindo para o Sistema de Saúde Único do Brasil, e na melhora da qualidade de vida da população em geral, em especial no que tange à saúde.

Palavras-chave: Doenças genéticas. Tratamento de doenças genéticas. Direitos civis e doenças genéticas. Genética médica. Genética clínica.

Abstract

Genetic diseases affect 3% to 7% of Brazil's population, which could affect 6 to 13 million people, and congenital anomalies (which harbor congenital malformations, deformities and chromosomal anomalies) are the second cause of infant mortality, determining 11.2% of these deaths (HOROVITZ, 2005). Thus, genetic counseling is a valuable procedure that allows a connection between science and society. Most of the Brazilian population is cared for in low complexity health services, where geneticist doctors are not normally available. In this context, in 2014, the Guidelines for Comprehensive Care for People with Rare Diseases in the Unified Health System (SUS) were elaborated (BRASIL, 2014), which contain specific attributions related to medical genetics: mapping of people with or at risk of develop

congenital anomaly and / or genetic disease for regulated referral, referral; promotion of health education for prevention purposes; clinical follow-up after diagnosis and genetic counseling, counter-referral; and home care in specific cases. Unfortunately, these attributions are not a reality in medicine of the Brazilian Unified Health System. In contrast, about 45% of the population accesses Facebook daily (2019). Thus, providing free information and clarification service on genetic diseases in this social network becomes an excellent tool to demystify clinical genetics in society, addressing their heritability patterns, as well as providing information on the subject in question with language accessible to the entire population, including physicians and academics interested in Primary Health Care. Thus, to analyze the effectiveness of the project "Dúvidas sobre doenças genéticas? Pergunte que eu respondo", with a report of two years of experience, both in quantitative and qualitative approach, through measurement, hierarchy, interpretation and treatment of Facebook data and metadata, can ratify and foster the use of social networks for Health Promotion in Medical Genetics, contributing to the Brazilian Unified Health System, and improving quality of the general population, with regard to health especially.

Keywords: Genetic diseases. Treatment of genetic diseases. Civil rights and genetic diseases. Medical genetics. Clinical genetics.

Introdução

As doenças genéticas afetam 3% a 7% da população Brasil (SUS, 2009), o que poderia atingir de 6 a 13 milhões de pessoas, e as anomalias congênitas (que abrigam as malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas) são a segunda causa de mortalidade infantil, determinando 11,2% destas mortes (HOROVITZ, 2005). Assim, o aconselhamento genético é um valioso procedimento, que permite uma conexão entre a ciência e a sociedade.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), diz respeito a um esclarecimento de ordem genética, que visa a prevenção de genótipos responsáveis por enfermidades e/ou defeitos congênitos, por meio da identificação prospectiva ou retrospectiva das uniões que sejam capazes de produzir tais alterações. É uma área bastante complexa, cuja epistemologia se fundamenta não somente no conhecimento científico, mas também na psicologia, sociologia, filosofia, teologia, antropologia e comunicação.

Para que o aconselhamento genético seja efetivo, é necessário que haja entendimento dos termos que são utilizados, para que haja entendimento da real condição e tomada correta de decisões. Apesar do Brasil ser reconhecidamente pioneiro na América Latina no desenvolvimento de pesquisas em genética humana, com notoriedade desde o início da década de 1950 (NOVOA, 2011), o desconhecimento sobre aconselhamento genético, padrões hereditários de doenças genéticas e termos genéticos utilizados por médicos durante as consultas são notáveis em praticamente todas as regiões do país e este panorama precisa ser mudado.

Considerando que cerca de 45% dos brasileiros acessa o Facebook diariamente (Facebook Brasil, 2019) e que existe a necessidade de desmistificar a genética clínica perante a sociedade, o presente projeto visa analisar a utilização desta ferramenta para suprir esta demanda, fornecendo suporte básico no entendimento de questões relacionadas à doenças genéticas, seus padrões de

herdabilidade e risco de recorrência familiar, bem como fornecendo informações sobre a temática em questão com linguagem acessível a toda a população.

O estabelecimento deste contato entre acadêmicos com a sociedade é um desafio e uma das maneiras que possibilita essa grande interação são as redes sociais. As redes sociais normalmente são utilizadas para fins lúdicos e sociais (PORTO, 2014), porém, de acordo com Castells (2016), a sociedade é que dá forma à tecnologia de acordo com as necessidades, valores e interesses das pessoas que utilizam as tecnologias.

O projeto "Dúvidas sobre doenças genéticas? Pergunte que eu respondo" tornou-se alvo de interesse dessa pesquisa também por se inserir no contexto promissor da genética comunitária. Tal área pode ser definida como um campo de pesquisa inserido na biologia, que analisa os processos genéticos evolutivos ocorridos entre populações e estes interagindo em comunidades. É múltipla, inter e transdisciplinar e visa maximizar os benefícios, minimizar os riscos de danos, além de respeitar a autonomia individual e garantir a equidade (KATE, 2010).

De acordo com Ramalho (2004) a genética comunitária pode ser definida, do ponto de vista pragmático, pelos efeitos preventivos, educacionais, diagnósticos e terapêuticos dos serviços de genética sobre a comunidade, englobando as atividades de triagem populacional e orientação genética, divulgação das alterações genéticas prevalentes na comunidade e assessoria reprodutiva, variando esta última da orientação sobre métodos anticoncepcionais até o oferecimento do diagnóstico pré-natal (quando possível) e/ou neonatal. Já do ponto de vista científico, ela inclui todas as pesquisas necessárias à implantação e à avaliação de um programa de genética que atue sobre a comunidade, compreendendo aspectos genéticos epidemiológicos, moleculares, sociais, demográficos, psicológicos, éticos e culturais.

Desta forma, para que qualquer programa comunitário funcione, é necessário um suporte apropriado, para que estes possam ofertar os serviços de rastreamento, aconselhamento genético e informação ao público em geral e educação tanto básica quanto continuada aos profissionais. Porém, o que se verifica é que no Brasil, essa infraestrutura ainda é muito problemática em algumas regiões e requer desenvolvimento inadiável (VIEIRA, 2012).

Dadas as dificuldades de se implementar o que seria uma abordagem ideal para a genética médica no contexto da Atenção Primária em Saúde, a Universidade (UNILA) movimentou-se no sentido de amenizar tais entraves. Diversas ações foram desenvolvidas nesse sentido, com dupla abordagem: fornecer informação aos profissionais de saúde e orientar a população com dúvidas sobre encaminhamento, diagnóstico e prognóstico de doenças genéticas. Destacamos o projeto e sua

respectiva fanpage “Dúvidas sobre doenças genéticas? Pergunte que eu respondo”, por acreditar que o mesmo representa uma solução acessível financeiramente e efetiva que serve como canal de comunicação, onde pessoas da comunidade em geral (interessados pelo tema ou com diagnóstico de doença genética para si, familiar ou conhecido), profissionais e estudantes que atuam na Atenção Primária à Saúde podem sanar suas dúvidas em relação as questões que envolvam genética médica.

A utilização de redes sociais para sanar dúvidas sobre Genética Médica é uma solução eficiente e acessível a fim de amenizar o déficit de profissionais especialistas na área no SUS, em especial na Atenção Básica de Saúde, bem como amparar a população em geral, que anseia por informações sobre doenças, diagnóstico, prognóstico e encaminhamento de referência, quando se defronta com a realidade da existência de sinais e sintomas que possam assinalar uma enfermidade de etiologia genética.

A maior parte da população brasileira é atendida em serviços de saúde de baixa complexidade, onde médicos geneticistas não estão normalmente disponíveis. Em contrapartida, cerca de 45% da população acessa diariamente o Facebook. Deste modo, disponibilizar serviço gratuito de informações e esclarecimento de dúvidas sobre doenças genéticas nesta rede social torna-se uma excelente ferramenta para desmistificar a genética clínica perante a sociedade, tratando de seus padrões de herdabilidade e risco de recorrência familiar, bem como fornecendo informações sobre a temática em questão com linguagem acessível a toda à população, incluindo médicos e acadêmicos interessados na Atenção Primária à Saúde.

Assim, esse projeto objetiva analisar o uso de redes sociais como ferramentas de fonte de informação e orientação sobre dúvidas relativas à Genética Clínica, direcionadas a profissionais da saúde, incluindo médicos, e a população em geral. Tal assunto é de extrema relevância, considerando-se que países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, estão passando por uma transição epidemiológica, com um aumento dos estudos, relatos clínicos e prevalência de fatores genéticos como influenciadores da causa de doenças e até do óbito de pacientes (CORREIA, 2011). No Brasil, as malformações congênitas foram a segunda causa mais importante de mortalidade neonatal, sendo 19% dessas mortes neonatal precoce e 23% no neonatal tardio (BRASIL, 2017).

Calcula-se que uma parcela expressiva da população carece de alguma forma de acompanhamento relacionado à genética (diagnóstico, tratamento ou aconselhamento). Porém, poucos dessa parcela expressiva recebem o atendimento que precisam. Isso ocorre por inúmeros motivos, dentre eles: a) a desinformação ou até mesmo a má informação da comunidade a respeito das doenças hereditárias; b) a dificuldade em diagnosticar e quando feito o diagnóstico, os profissionais não geneticistas deparam-se com a dificuldade em encaminhar para especialistas; c) a

deficiência de serviços de genética clínica, os quais estão concentrados principalmente nas universidades (VIEIRA, 2012).

Segundo Qureshi (2004) os médicos que atuam na APS reconhecem que a genética é muito importante para seu dia a dia, como por exemplo, na detecção e acompanhamento no risco de distúrbios multifatoriais e genéticos reprodutivos, como também futuramente, na farmacogenética. Porém, o que ocorre é que eles não confiam em sua própria capacidade em aplicar abordagens genéticas. Com certeza, a genética já está fundida na prática atual, e o desenvolvimento de diretrizes apropriadas e recursos de informação baseados na web auxiliarão e muito os profissionais a tornar a genética clínica parte dos cuidados de Atenção Primária com uma visão holística e orientada para o paciente.

É notório ainda que grande parte dos profissionais equivocadamente consideram que identificar e acompanhar essa população necessita de recursos altamente complexos, não sendo portanto, responsabilidade compartilhada entre os demais níveis de atenção do sistema de saúde, e sim apenas da atenção especializada (VIEIRA, 2013).

Diante desse contexto, utilizar redes sociais para difundir e orientar sobre Genética Médica torna-se uma opção para o desenvolvimento e fortalecimento de ações de prevenção e controle, bem como a facilitação do acesso aos usuários, a esses cuidados de saúde.

Portanto, este trabalho visa analisar formas alternativas de auxiliar os profissionais médicos, em especial os atuantes na rede de Atenção Primária à Saúde, bem como a população em geral, que tenha dúvidas sobre doenças genéticas. Os profissionais que atendem as famílias em todos os níveis de assistência à saúde, principalmente os que atendem na Atenção Primária, devem saber como manejar condições genéticas.

Vale destacar a perspectiva de mudança no ensino de Genética nas escolas médicas. De acordo com as atuais Diretrizes Curriculares Nacionais de graduação em Medicina, do ano de 2014, são competências esperadas para os que se formarem na carreira médica a partir de então: "proposição e explicação, à pessoa sob cuidado ou responsável, sobre a investigação diagnóstica para ampliar, confirmar ou afastar hipóteses diagnósticas, incluindo as indicações de realização de aconselhamento genético". (BRASIL, 2014). No entanto, essa abordagem só será uma realidade quando esse novo perfil de médicos for inserido no mercado de trabalho vindouro, o que também justifica uma análise precisa de ações como o projeto "Dúvidas sobre doenças genéticas? Pergunte que eu respondo", a fim de se comprovar sua efetividade e alcance para sanar dúvidas sobre Genética Médica, informando e orientando profissionais de saúde e a população como um todo sobre a área.

Apesar da criação da Portaria nº 81, de 20 de Janeiro de 2009, que visa a estruturação do SUS com o objetivo de permitir a atenção integral em Genética Clínica e a melhoria do acesso a esse atendimento especializado (BRASIL, 2009), essa realidade ainda está muito aquém do esperado. A própria portaria aponta algumas situações que já naquela época careciam ser revistas e melhoradas, sendo elas:

As anomalias congênitas passaram da quinta para a segunda causa de mortalidade infantil no Brasil nos últimos vinte e cinco anos; que anomalias congênitas e as doenças geneticamente determinadas têm maior prevalência nos países em desenvolvimento, possivelmente refletindo a falta de medidas preventivas e terapêuticas adequadas; que aconselhamento genético é o pilar central da atenção à saúde em genética clínica e deve ser garantido a todos os indivíduos e famílias sob risco de anomalia congênita ou doença genética (BRASIL, 2009).

Em 2014 foram elaboradas as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS (BRASIL, 2014). Consideram-se doenças raras, segundo a OMS, aquelas que afetam até 65 pessoas em cada cem mil indivíduos. Cerca de 80% dessas doenças, considerando-se essa classificação, têm como etiologia fatores genéticos e genéticos hereditários. Copõem esse eixo Anomalias Congênitas ou de Manifestação Tardia, Deficiência Intelectual e Erros Inatos do Metabolismo. As demais doenças raras têm etiologia vinculada a fatores ambientais, infecciosos e imunológicos (BRASIL, 2014).

Essa mesma portaria de 2014 estabeleceu para a APS algumas atribuições específicas relativas à genética médica: mapeamento de pessoas com ou sob risco de desenvolver anomalia congênita e/ou doença genética para encaminhamento regulado, referência; promoção de educação em saúde com objetivos de prevenção; seguimento clínico após diagnóstico e aconselhamento genético, contrarreferência; e atenção domiciliar em casos específicos. Nesse contexto, os Serviços de Atenção Especializada e Referência são responsáveis por ações diagnósticas, terapêuticas e preventivas às pessoas com doenças raras ou sob risco de desenvolver as mesmas. Nesse âmbito constituem atenção ao paciente acompanhamento clínico especializado multidisciplinar e aconselhamento genético não diretivo e não coercitivo (MELO, 2017).

A mesma portaria do MS n. 199 de 30/01/2014 ainda estipula pontualmente o que deve ser realizado no âmbito da consulta médica na APS, calcada especialmente na anamnese e exame físico. Quando doença rara for diagnosticada: anamnese completa, com especial atenção à história familiar, exame físico metucioso, incluindo aspectos morfológicos. Com relação à futura descendência: anamnese completa, focada na história familiar e consanguinidade. Coletar dados sobre o motivo da consulta, em especial atenção a aspectos objetivos quando disponíveis (exames subsidiários, consultas, relatórios médicos, laudos de exames complementares, em especial biópsias e

necropsias). Com relação a presença de consanguinidade: realizar exame físico cuidadoso, considerando a suspeita diagnóstica e o fato de os indivíduos de isolados geográficos poderem ter uma maior incidência de doenças raras, necessitando de um acompanhamento constante na Atenção Básica. No caso de gestações de risco: realizar anamnese completa, história familiar, avaliar laudos de ultrassons e demais exames complementares (BRASIL, 2014).

Atualmente o país conta com oito Serviços de Referência para Doenças Raras localizados no Distrito Federal, Anápolis (GO), Recife (PE), Curitiba (PR), Rio de Janeiro (RJ), Porto Alegre (RS), Santo André (SP) e Salvador (BA) (BRASIL, 2019) e para garantir que os indivíduos e famílias com suspeita de doenças genéticas sejam corretamente encaminhados para os mesmos, há uma necessidade de atualização constante dos profissionais de saúde.

A existência de poucos, para não dizer raríssimos, centros de referência em Doenças Raras (incluídas as doenças genéticas), faz com iniciativas como as da página "Dúvidas sobre Doenças Genéticas? Pergunte que eu respondo" tornem-se de suma importância como fonte de informação e orientação para profissionais de saúde e a população em geral, que ainda não têm o devido suporte na rede para o manejo dessas doenças.

Com relação ao delineamento, o projeto supracitado pautou-se por ser de cunho observacional; descritivo, com abordagem quantitativa e qualitativa. A coleta de dados realizou através da obtenção de dados e metadados primários e secundários disponíveis na página de gerenciamento de dados do Facebook. As técnicas de análise foram dedutivas, isto é, partem do geral para o particular, e orientadas pelos resultados e os resultados são generalizáveis (GIL, 2002).

Os resultados desse projeto foram organizados em duas principais perspectivas, fonte das coletas de dados: 1. interações na forma de diálogos (seja nas próprias notícias publicadas na fanpage ou em comunicação inbox), com ênfase para o viés de análise qualitativo das mesmas; e 2. gráficos e métricas na forma de gráficos sobre acessibilidade, alcance e interatividade com profissionais de saúde e população em geral. Nesse sentido, pretendeu-se hierarquizar assuntos e doenças genéticas de maior interesse bem como se estabelecer o perfil mais delineado do público-alvo alcançado com tal ação de Promoção em Saúde.

Facebook como estratégia para implementação da saúde comunitária

Atualmente o país conta com oito Serviços de Referência para Doenças Raras localizados no Distrito Federal, Anápolis (GO), Recife (PE), Curitiba (PR), Rio de Janeiro (RJ), Porto Alegre (RS), Santo André (SP) e Salvador (BA) (BRASIL, 2019), e para garantir que os indivíduos e famílias com suspeita de doenças genéticas sejam corretamente encaminhados para os mesmos, há

uma necessidade de atualização constante dos profissionais de saúde (BRASIL, 2014). Portanto, com a existência de poucos centros de referência em Doenças Raras (incluindo as doenças genéticas), faz com que iniciativas como as da página "Dúvidas sobre Doenças Genéticas? Pergunte que eu respondo" tornem-se de suma importância como fonte de informação e orientação para profissionais de saúde e a população em geral, que ainda não têm o devido suporte na rede para o manejo dessas doenças.

Com relação às redes sociais, Paixão (2012) afirma que "sua importância é indiscutível, a exemplo, a importância do Facebook é tão grande que, segundo o IBOPE, se contabilizarmos os usuários do Facebook como habitantes de um território, seria o quarto maior país do mundo".

Existem estudos bem consolidados do uso do Facebook como ferramenta de ensino de saúde para jovens, em especial educação sexual:

Cerca de 10 milhões de adolescentes no mundo fazem uso diário da Internet, cujas principais atividades estão ligadas às redes sociais, ao entretenimento e à busca de informações (1). No Brasil, a pesquisa "TIC Domicílios", de 2013, apontou que 75% dos adolescentes de 10 a 15 anos e 77% dos jovens entre 16 e 24 anos são usuários da Internet e que, quanto maior a renda familiar, maior o acesso à rede (2). Essa realidade favorece a utilização das Tecnologias Digitais de Informação e Comunicação (TDICs) nas práticas educativas em saúde com adolescentes, com destaque para as redes sociais, como Facebook, Twitter, Instagram etc. (3). Essas tecnologias podem ser utilizadas inclusive para discutir questões sobre saúde sexual e reprodutiva, haja vista que a adolescência é uma fase da vida exposta a diversas situações de vulnerabilidade, relacionadas ao início da atividade sexual. (ARAGÃO, 2018)

Segundo Miranda (2018), o Facebook já é uma ferramenta muito bem estabelecida de promoção de saúde, otimizando processos e acesso a serviços de saúde:

No Brasil, já são cerca de 107 milhões os usuários de internet, o que corresponde a 61% da população com 10 anos ou mais de idade. Entre as atividades mais populares realizadas por 78% dos usuários de internet estão as de uso de redes sociais online^{1,2}. Esse crescimento do uso das tecnologias de informação e comunicação (TIC) também está impactando o campo da saúde e provocando mudanças no acesso à informação, nas trocas de experiências entre pacientes, na relação entre médicos e pacientes e no aumento do acesso aos serviços que, por meio dessas tecnologias, podem ser ofertados de forma remota. Vale acrescentar que 23% dos estabelecimentos de saúde que utilizaram internet possuem conta ou perfil em redes sociais, a maioria deles no Facebook. (MIRANDA, 2018)

De acordo com os últimos dados da Pnad Contínua, IBGE, e divulgada na Agência Brasil (2018), o Facebook possui atualmente uma base de 127 milhões de usuários mensais no Brasil. De acordo com dados divulgados pela companhia, o número foi alcançado durante o primeiro trimestre do ano. No mundo, o site conta atualmente com 2,2 bilhões de usuários ativos por mês.

O relatório também afirma que 90% das pessoas acessam a rede social por meio de dispositivos móveis, sobretudo celulares. Em 2016, o total de usuários era de 111 milhões, com cerca de 104 milhões acessando via plataformas mobile. Com o resultado, o Facebook ultrapassa a

base mensal instalada do WhatsApp o, que possui atualmente 120 milhões de usuários no Brasil e 1,5 bilhão no mundo.

O relatório do IBGE ainda aponta que a utilização da Internet foi crescente com o aumento da idade, alcançando o máximo entre as pessoas de 18 a 24 anos de idade, passando a declinar nas seguintes.

O percentual de pessoas de 10 a 24 anos que utilizaram a Internet foi: 66,3% no grupo etário de 10 a 13 anos, 82,5%, no de 14 a 17 anos, 85,4%, no de 18 ou 19 anos, de 85,2%, no de 20 a 24 anos. Entre os idosos (60 anos ou mais), apenas 24,7% acessaram. Esse comportamento foi observado tanto nos indicadores dos homens como das mulheres, sendo que a parcela feminina superou a masculina em todas as faixas etárias, exceto entre os idosos. (IBGE, 2018)

As proporções entre dispositivos móveis e computadores pessoais divulgadas pelo Facebook não chegam a surpreender. Conforme revelam dados da Pnad Contínua, publicados pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), no Brasil 116 milhões de pessoas acessam a internet, sendo 95% via celulares e 65% através de desktops. No total, usuários de ambas as plataformas representam 65% da população com 10 anos ou mais no país – que concentra atualmente uma população de 209 milhões de pessoas (AGÊNCIA BRASIL, 2019).

Nessa fase do projeto de extensão, na qual atuei como bolsista e responsável pelas ações do projeto, conseguimos atingir 5.192 pessoas e promover 387 interações específicas (FACEBOOK, Relatórios 2018), conforme objetivo desse projeto. Atualmente a página conta com 551 seguidores. Um total de 79 notícias foram publicadas na página, envolvendo a temática câncer, anemia falciforme, diagnóstico de doenças genéticas, tipagem sanguínea, síndromes genéticas e suas características, Zika, depressão, memória, abortamentos de repetição, dentre outros. Dentre as notícias publicadas, as que tiveram maior alcance foram: a) “Envelhecimento é interrompido aos 105 anos, diz estudo publicado na Science”, com 758 pessoas alcançadas; b) “CÂNCER!! Você sabe o que é? Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 200 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo.”, com 697 pessoas alcançadas; c) “Você sabia que o aborto pode ser causado por anomalias cromossômicas e outros fatores?”, com 555 pessoas alcançadas; d) “Sabia que, a Anemia Falciforme é uma das enfermidades genéticas e hereditárias mais comuns no Brasil e no mundo?”, também com 555 pessoas alcançadas. Com relação aos questionamentos recebidos, estes variam desde questões de conceitos básicos da genética até mesmo dúvida sobre exames/ resultados, tais como exoma e o tempo de resposta médio é de três horas. Contudo, a maior dificuldade encontrada é a transposição as barreiras entre linguagem científica e linguagem do cotidiano. Neste sentido, ressalta-se o êxito da utilização de redes sociais como ferramenta para

educação social e quebra de paradigmas, com a desmistificação da genética. Neste sentido, as postagens na plataforma do Facebook têm tido ótimos alcances na comunidade em geral e diversas dúvidas já foram respondidas tanto de forma “in box” quanto aberto para o público em geral ter acesso. Apesar da maioria das doenças terem um fundamento genético, a evolução da genética na medicina e seus subseqüentes benefícios têm tido pequeno impacto nos países em desenvolvimento, e este panorama precisa ser mudado. Assim, o presente projeto conseguiu divulgar para um número considerável de pessoas, em um relativo curto espaço de tempo, conhecimentos sobre a genética clínica, conseguindo: Estabelecer grupos de discussão acerca da genética médica; Desmistificar a genética médica utilizando redes sociais; Disponibilizar informações sobre os modos de herança genética aos interessados; Conversar com as famílias sobre doenças genéticas, tratamentos e direitos civis; Fornecer informações para a comunidade sobre encaminhamento de centros de referência para tratamento de doenças genéticas. Assim, consideramos que as discussões geradas pela página do Facebook alcançaram com êxito o objetivo de desmitificar a genética clínica para sociedade em geral, considerando-se seu alcance a mais de 5.000 pessoas interessadas e com dúvidas sobre doenças genéticas.

Considerando as Políticas de Projetos de Extensão da UNILA (2014), consideramos nosso projeto adequadamente bem executado. De acordo com a Diretriz do Impacto na Transformação Social acreditamos que contribuímos para a sociedade de modo efetivo ao estabelecer grupos de discussão acerca da genética médica; desmistificar a genética médica utilizando redes sociais; disponibilizar informações sobre os modos de herança genética aos interessados; conversar com as famílias sobre doenças genéticas, tratamentos e direitos civis e fornecer informações para a comunidade sobre encaminhamento de centros de referência para tratamento de doenças genéticas. Algumas das perguntas que esse projeto se propôs a responder por meio de acadêmicos e professores de Medicina da UNILA, utilizando como ferramenta a fanpage do Facebook: "Dúvidas sobre Doenças Genéticas? Pergunte que eu respondo, foram: Você recebeu o diagnóstico de alguma doença genética na família e não sabe o que esperar? Tem dúvidas sobre alguma doença genética? Sabe quais são os exames que podem ser feitos para diagnosticar doenças genéticas? Quer ficar por dentro das pesquisas envolvendo genética humana? De acordo com a Diretriz da interação dialógica, conseguimos de modo relevante interagir com a comunidade externa, atingindo mais de 5.000 pessoas da comunidade externa (5.192 pessoas especificamente) e promover 387 interações específicas (FACEBOOK, Relatórios 2018). Conforme a Diretriz da Interdisciplinaridade, tivemos apoio de diversos profissionais de outras áreas, em especial da área de Saúde Coletiva, especializados em Epidemiologia, que sugeriram gatilhos de notícia envolvendo doenças genéticas

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_atencao_basica_2006.pdf>. Acesso em 07/11/2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de atenção integral em genética clínica, Portaria nº 81/GM, de 20 de janeiro de 2009**. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt0081_20_01_2009.html>. Acesso em 10/10/2019.

BRUNONI, D. **Aconselhamento Genético**. Ciênc. saúde coletiva. São Paulo, 2002. On-line version ISSN 1678-4561. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232002000100009>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v7n1/a09v07n1.pdf> . Acesso em 18/06/2019>. Acesso em 07/10/2019.

CASTELLS, M.. **A sociedade em rede: do conhecimento à política**. Lisboa: Imprensa Nacional-Casa da Moeda, 2016.

DIAZ, Z.M.G. **Genética Comunitária: aplicação de estratégias educativas de prevenção na APS em Cariacica, Espírito Santo**. UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO UNIVERSIDADE ABERTA DO SUS. Especialização em Saúde da Família. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em:

<<https://ares.unasus.gov.br/acervo/bitstream/handle/ARES/8790/Zoraida%20Mercedes%20Grand%20Diaz.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> . Acesso em 10/10/2019.

FACEBOOK, Relatórios e métricas da página Dúvidas sobre doenças genéticas? Pergunte que eu respondo, 2019.

GIL, Antônio Carlos,. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas, 2002.

GROSSI, R. *et al.* **Serviços de Aconselhamento Genético: um panorama nacional**. V Congresso Brasileiro Multidisciplinar de Educação Especial. Londrina, PR, 2009. Disponível em: <<http://www.uel.br/eventos/congressomultidisciplinar/pages/arquivos/anais/2009/327.pdf> >. Acesso em 05/11/2019.

HOROVITZ, D.D.G. *et al.* **Serviços genéticos e testes no Brasil**. J Community Genet . 2013. Doi: <10.1007 / s12687-012-0096-y>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3739848/#Fn4>>. Acesso em 10/10/2019.

IBGE. PNAD Contínua TIC 2016: 94,2% das pessoas que utilizaram a Internet o fizeram para trocar mensagens. Abril de 2018. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/20073-pnad-continua-tic-2016-94-2-das-pessoas-que-utilizaram-a-internet-o-fizeram-para-trocar-mensagens>. Acessado em: 18/11/2019.

MATUCK; GROSS, Pedro Camargo Abboud Matuck; Maria Claudia. Dúvidas sobre doenças genéticas? Pergunte que eu respondo. In: SEURS, 36, 2018, Porto Alegre. **Anais 36o SEURS - UFRGS**. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2018. p. 535-536.

MEIO E MENSAGEM. Brasil é 3ª maior base do Facebook. Fevereiro de 2019. Disponível em: <https://www.meioemensagem.com.br/home/midia/2019/02/28/brasil-e-3a-maior-base-do-facebook.html>. Acessado em: 18/11/2019.

MEIRA, J.G.C. e ACOSTA, A.X. **Políticas de saúde pública aplicadas à genética médica no Brasil**. R. Ci. méd. biol., Salvador, 2009. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/1705/1/4070-9982-1-PB.pdf>>. Acesso em 05/11/2019.

MIRANDA, Fernanda. **O uso do Facebook na promoção da saúde: uma revisão bibliográfica sobre empoderamento e participação popular**. Revista Eletrônica de Comunicação e Inovação em Saúde. Fiocruz. Brasília: 2018.

MOREIRA, F.M.; PINHEIRO, M.M.K. 2015. **Ministério da saúde no facebook: um estudo de caso da política de informação**. *Inf.*, Londrina, v. 20, n. 3, p. 147 - 174, set./dez. 2015. DOI: **10.5433/1981-8920.2015v20n3p147**

NCHPEG, National Coalition for Health Professional Education in Genetics. **Core competencies in genetics for health professionals** [Internet]. 2007. [citado 30 Jun 2017]. : <www.nchpeg.org/documents/Core_Comps_English_2007.pdf>. Acesso em 08/11/2019.

NOVOA, M.C.; FRÓES BURNHAM, T. 2011. Desafios para a universalização da genética clínica: o caso brasileiro. *Rev Panam Salud Publica*, 29(1):61–8.

NUSSBAUM, R.L.; McINNES, R.R.; WILLARD, H.F. **Thompson & Thompson Genética Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

PAIXÃO, A. **Redes sociais: o Facebook enquanto um espaço com potencialidades para o ensino superior de Matemática**. In: Congresso Internacional TIC e Educação. Lisboa, Portugal, 2012.

PORTO, C., SANTOS, E. **Facebook e educação: publicar, curtir, compartilhar** [online]. Campina Grande: EDUEPB, 2014.

QURESHI N., *et al.* **Raising the profile of genetics in primary care**. *Nature Reviews Genetics*, 2004. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrg1453>>. Acesso em 08/11/2019.

REVISTA FAPESP. **Busca por doenças raras: número de brasileiros diagnosticados com patologias genéticas incomuns aumenta 150% em quatro anos**. Carlos Fioravanti, edição 274, dezembro de 2018. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/2018/12/14/busca-por-doencas-raras/>. Acessado em: 10/11/2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GENÉTICA MÉDICA E GENÔMICA. **Sobre a Genética Médica**. Disponível em: <https://www.sbgm.org.br/informacoes/sobre-a-genetica-medica>. Acessado em: 18/11/2019.

VIEIRA, T.A. **Genética Comunitária: A Inserção da Genética Médica na Atenção Primária à Saúde** de Porto Alegre. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/52944>>. Acesso em 07/11/2019.

VIEIRA, T.A e GIUGLIANI, R. **Manual de genética médica para atenção primária à saúde**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Genetic counselling services**. Disponível em: <https://www.who.int/genomics/professionals/counselling/en/>. Acessado em 14/11/2019.

CAPÍTULO 44

PERCEPÇÃO DO CONHECIMENTO EM BIOSSEGURANÇA DOS DISCENTES DA ÁREA DE SAÚDE EM INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR: ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO A ACIDENTES DE RISCOS OCUPACIONAIS

PERCEPTION OF KNOWLEDGE IN BIOSAFETY OF STUDENTS IN THE HEALTH AREA IN HIGHER EDUCATION INSTITUTIONS: OCCUPATIONAL RISK ACCIDENT PREVENTION STRATEGIES

Felipe Andrade Santos

Universidade Estadual da Paraíba, Graduando em Farmácia, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/1547154798851030>

Criseuda Maria Benicio Barros

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Odontologia, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/3830362772212659>

Letícia Rangel Mayer Chaves

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Farmácia, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/8858868547813416>

Maricelma Ribeiro Morais

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Farmácia, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/5420398343231478>

Gabriel Melo Pinto Peixoto

Uninassau, Graduando em Educação Física, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/5332538178972603>

Karolayne da Silva Barbosa Alves

Universidade Estadual da Paraíba, Mestranda em Ciências Farmacêuticas, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/3565588684898876>

Aline Dantas Ribeiro

Universidade Estadual da Paraíba, Graduanda em Farmácia, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/7117745457139993>

Walisson de Medeiros

Universidade Estadual da Paraíba, Graduando em Farmácia, Campina Grande-PB

Maria do Socorro Rocha Melo Peixoto

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Farmácia, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/0063128274978968>**Resumo**

A exposição dos profissionais da área da saúde aos riscos biológicos são fatores presentes na rotina dos trabalhos e que podem acarretar danos a sua saúde, caso as Normas de Biossegurança não sejam adotadas. O presente estudo teve como objetivo avaliar o nível de conhecimento dos discentes dos cursos de saúde de uma instituição pública de nível superior, bem como propor intervenções educativas, preventivas e orientações pós-acidentes para comunidade em questão. O projeto foi submetido à análise e aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da UEPB. Os dados foram coletados por meio de questionários os quais contemplavam as variáveis: idade, sexo, curso, nível de conhecimento sobre Biossegurança. A amostra foi expressa por 194 discentes dos cursos de saúde e coletada de janeiro de 2018 até outubro de 2020, sendo destes, 79 discentes do curso de Farmácia, 60 de Odontologia e 55 de Enfermagem, todos cursando o 1º período. Observou-se que 88,66% dos estudantes conhecem o termo Biossegurança, mas esse número cai significativamente quando questionados sobre a participação em aula expositiva ou palestra sobre o tema. Destes, apenas 23,20% já participaram de eventos, apesar de 98,45% dos discentes participantes da pesquisa julgarem importante o estudo de Biossegurança. Outro dado verificado foi que 93,81% dos entrevistados já presenciaram algum profissional fazendo uso de equipamentos de proteção individual, entretanto, 37,11% dos discentes afirmam não conhecer a postura ou normas dos laboratórios para minimizar os possíveis os riscos ocupacionais. A análise dos resultados permite apresentar a condição atual dos graduandos dos cursos da área de saúde em relação ao seu entendimento acerca da Biossegurança, demonstrando, com suas respostas, a necessidade de palestras, minicursos ou workshops para que sejam informados e capacitados proporcionando assim condições seguras para o seu desempenho profissional.

Palavras-Chave: Biossegurança. Perfurocortantes. Prevenção de acidentes.

Abstract

The exposure of health professionals to biological risks are factors present in the work routine and that can cause damage to their health if the Biosafety Standards are not adopted. This study aimed to assess the level of knowledge of students in health courses at a public institution of higher education, as well as to propose educational, preventive and post-accident guidance interventions for the community in question. The project was submitted for analysis and approval by the Ethics and Research Committee (CEP) of UEPB. Data were collected through questionnaires which included the variables: age, gender, course, level of knowledge about Biosafety. The sample was expressed by 194 students from the health courses and collected from January 2018 to October 2020, of which 79 students from the Pharmacy course, 60 from Dentistry and 55 from Nursing, all attending the 1st period. It was observed that 88.66% of students know the term Biosafety, but this number drops significantly when asked about participation in an expository class or lecture on the subject. Of these, only 23.20% have participated in events, although 98.45% of the students participating in the survey consider the Biosafety study to be important. Another finding was that 93.81% of respondents have witnessed a professional using personal protective equipment, however, 37.11% of students claim not to know the posture or standards of the laboratories to minimize possible occupational risks. The analysis of the results allows us to present the current condition of undergraduates of courses in the health area in relation to their understanding of Biosafety, demonstrating, with their answers, the need for lectures, short courses or workshops so that they are informed and trained, thus providing safe conditions for your professional performance.

Keywords: Biosafety. Sharps. Accidents prevention.

Introdução

O ambiente laboratorial em universidades são espaços onde se realizam as mais diversas atividades relacionadas ao ensino, pesquisas, estágios e cursos de extensão. Desse modo, deve se ressaltar a importância da compreensão da Biossegurança dos estudantes da área da saúde que frequentam esses ambientes, envolvendo também a análise de riscos aos quais estão expostos.

Riscos estes que podem ser de ordem individual ou coletiva, classificados em químicos, físicos, biológicos, ergonômicos e ambientais (FONSECA, 2012).

Os profissionais de saúde envolvidos na assistência direta a pacientes, ou aqueles que manipulam ou têm contato com materiais biológicos potencialmente contaminados, apresentam risco não só à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), mas também o vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV), entre outros patógenos. RIBEIRO, PIRES e SCHERER (2016) ressaltam que os estudantes representam um grupo de risco com elevada chance de contrair infecções e enfatizam a importância da exposição ocupacional durante os estágios curriculares.

Tendo como um dos meios de controle a acidentes e como medida de diminuição dos contatos com os agentes infecciosos, tóxicos ou corrosivos, calor excessivo, fogos entre outros meios de fatores e de perigos presentes, existem os equipamentos de proteção individual (EPI) que são utilizados por todos os profissionais da área da saúde (CARMO *et al.*, 2016). Os equipamentos de proteção coletiva (EPC) são os equipamentos que possibilitam a proteção da equipe como um todo do laboratório, do meio ambiente e da pesquisa a ser desenvolvida (OLIVEIRA; ALMEIDA, 2015).

A imunização é uma medida de Biossegurança mais eficaz e duradoura na prevenção de doenças, além de ser um excelente meio de minimizar a ocorrência de endemias e epidemias. No caso dos profissionais da área da saúde, a adesão à vacinação é necessária, por isso tão enfatizada por gestores e pesquisadores envolvidos nesta temática, pois além de se protegerem, também protegem outros profissionais e pacientes (CARMO *et al.*, 2016). Nessa perspectiva o estudante de graduação na área de saúde não deve atuar apenas como um reprodutor, mas sim um agente participativo-transformador no seu ambiente ocupacional, conjugando o saber fazer, ser e aprender (COSTA; COSTA, 2010).

Diante do exposto e observando a problemática que envolve as práticas nos laboratórios de saúde e para minimizar essas ocorrências torna-se necessária adoção de medidas educativas de Biossegurança para possíveis mudanças e organização no ambiente de trabalho e, desenvolvimento de estratégias, programas de capacitação que possibilitem os estudantes, futuros profissionais de saúde o desenvolvimento de suas atividades laborais com segurança e confiança.

Metodologia

Os dados foram coletados por meio de um questionário com perguntas fechadas sobre Biossegurança e respondidas pelos alunos dos cursos de graduação da Universidade Estadual da Paraíba. Os questionários foram aplicados de forma presencial durante quatro períodos, sendo estes,

2018 a 2020, com os discentes que optaram por participar do estudo. Nos quatro períodos citados foram matriculados 424 alunos, sendo 160 no curso de Enfermagem, 144 no curso de Farmácia e 120 no curso de Odontologia. Deste total, 194 (45,75%) acadêmicos aceitaram participar da pesquisa.

Como critério de inclusão foi estabelecido que apenas os alunos regularmente matriculados no 1º período dos cursos de Enfermagem, Farmácia e Odontologia, durante o recorte de tempo anteriormente citado e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Antes da aplicação do questionário o projeto foi submetido à análise e aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da UEPB. A aprovação do mesmo pode ser comprovada através do CAAE: 42529914.0.0000.5187.

Biossegurança

A Biossegurança irrompeu mundialmente como uma ciência multidisciplinar a qual busca enfatizar as ações de prevenção, diminuir ou eliminar os riscos próprios à atividade. Biossegurança pode ser definida, como um conjunto de procedimentos, ações técnicas, metodologias, equipamentos e de dispositivos capazes de eliminar e minimizar os riscos inerentes às atividades de pesquisa, produção, ensino e desenvolvimento tecnológico e prestação dos serviços que podem comprometer a saúde do homem, dos animais, meio ambiente ou a qualidade dos trabalhos desenvolvidos (FERREIRA *et al.*, 2017).

No Brasil, a Biossegurança deve ser compreendida como uma área do conhecimento que se adapta cotidianamente e conduz-se por dois principais caminhos. Um está direcionado as atividades inerentes à biotecnologia, com os organismos geneticamente modificados (OGM), podendo ser entendido como Biossegurança legal. Já o segundo caminho está relacionado à proteção social e ocupacional dos trabalhadores, podendo ser definido como Biossegurança praticada (PEREIRA *et al.*, 2012). Desta forma, a segurança em ambientes de trabalho deve ser objeto de ensino e capacitação profissional, com o objetivo de que todos tenham sempre consciência dos riscos em potencial. De forma geral, atualmente, a concepção da Biossegurança começa a abandonar a idéia da simples normatização de formas de trabalho seguro para incluir-se cada vez de forma mais relevante como uma ação educativa (PEREIRA; COSTA; OLIVEIRA, 2018).

No Brasil atualmente a classificação de níveis de Biossegurança (NB) utilizada nos laboratórios de instituições de ensino superior, são a NB-1 e NB-2, pois na utilização desses espaços ocorrem à manipulação de microrganismos considerados de baixo risco biológico, associados ao desenvolvimento de aulas práticas, ações de extensão e pesquisa. Já em laboratórios vinculados a

instituição, mas que prestam serviços de diagnóstico e/ou pesquisa de agentes patogênicos que oferecem um risco biológico maior faz-se necessário a adoção de medidas mais restritivas (PEREIRA; COSTA; OLIVEIRA, 2018). Ainda não existem cursos de nível superior em Biossegurança no Brasil, ou tão pouco é uma disciplina que faça parte da grade curricular dos cursos da área de saúde. Os docentes que atuam nessa área são profissionais das mais diferentes graduações, não possuindo em grande parte, conhecimentos sobre o saber pedagógico que a natureza do assunto necessita (PEREIRA *et al.*, 2016).

Riscos biológicos

A norma regulamentadora 32 (NR 32) considera como sendo risco biológico quando há potencial probabilidade de exposição ocupacional a agentes biológicos, sendo estes, microrganismos, culturas de células, parasitas, toxinas e príons (BRASIL, 2019).

Entende-se como risco ocupacional, toda e qualquer possibilidade em que algum elemento ou circunstância existente, num dado processo e ambiente de trabalho, possa causar danos à saúde do profissional (BAUMGART *et al.*, 2017).

No quadro 1 estão agrupados os riscos biológicos e suas consequências para os profissionais de saúde.

Quadro1: Tipos de riscos biológicos e consequências ao profissional e ao estudante da área da saúde

RISCOS BIOLÓGICOS	CONSEQUÊNCIAS
Bactérias, vírus e protozoários	Doenças infectocontagiosas. Ex.: hepatite B (HB), hepatite C (HC), cólera, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), tétano.
Leveduras e fungos	Infecções externas e internas na pele (dermatites, doenças pulmonares) e mucosas.
Parasitas	Infecções cutâneas ou sistêmicas podendo causar contágio.

Fonte: PUC-MINAS, (2008).

Acidentes por perfurocortantes e doenças envolvendo material biológico

Os acidentes de trabalho mais frequentes entre os profissionais da saúde são os com exposição ao material biológico (MB), devido ao contato e manuseio rotineiro de instrumentos perfurocortante e fluídos corporais nas atividades de cuidado à saúde (SANTOS *et al.*, 2015). Para

PINELLI, NERI e LOFFREDO (2016) os estudantes da área da saúde convivem com risco semelhante ao dos profissionais já atuantes, pois durante o processo de aprendizagem atuam diretamente no cuidado em saúde em diferentes níveis de complexidade.

No que se diz respeito aos acidentes envolvendo MB, são os que ocorrem no ambiente laboral, quando o profissional ou estudante entra em contato com materiais orgânicos, como, por exemplo, sangue, liquor, sêmem, escarro, urina e fezes, sendo por vias percutânea, mucosas e pele não íntegra, se expondo assim a diversos tipos de patógenos de importância epidemiológica como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV) (CORDEIRO *et al.*, 2016). ALVARES *et al.* (2015) afirmam que para minimizar os riscos a acidentes no ambiente de trabalho, a Biossegurança deve estabelecer de fato o seu conceito de que o conhecimento tem que estar alinhado com o uso correto das medidas de precaução padrão (MPP), pois esta combinação é de fundamental importância para o profissional durante sua prática clínica.

Medidas de precaução padrão (MPP)

A nível global anualmente cerca de 321 milhões de pessoas morrem em decorrência de acidentes no trabalho, 160 milhões são acometidas por doenças com baixa letalidade relacionadas às atividades laborais e 317 milhões destes acidentes não são mortais, dados estes coletados pela Organização Internacional do Trabalho (OIT) em seus últimos registros (OLIVEIRA; ALMEIDA, 2015).

As MPPs são um conjunto de procedimentos que devem ser adotados como uma forma eficiente na redução dos riscos, tendo como principal objetivo promover a prevenção aos riscos biológicos, de forma mais precisa, reduzir a contaminação por HIV, HBV e HCV, aos quais os profissionais da saúde estão frequentemente expostos, atualmente estas medidas englobam, também, o risco físico, químico e ergonômico a acidentes (LLAPA-RODRIGUEZ *et al.*, 2017). Essas MPPs incluem o uso de EPI, tais como, luvas, aventais, máscaras e protetores oculares, a higienização das mãos pré e pós para o contato com pacientes e fluidos corpóreo (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Quando se trata de EPC são aqueles equipamentos pensados para proteção coletiva, visando evitar riscos nos espaços de trabalho, considerando o ambiente laboratorial (OLIVEIRA; ALMEIDA, 2015). Pode-se ainda exemplificar alguns EPCs, tais como, as cabines de segurança biológicas, chuveiro de emergência, lava-olhos e extintores de incêndio (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Medidas em caso de exposição

Após acidentes causados por perfurocortantes, os profissionais e os estudantes que sofrem a exposição ao material biológico e o paciente fonte, devem procurar tratamento em serviço de saúde

especializado, para avaliação do seu risco ocupacional e tratamento adequado, seguindo todos os protocolos. Deve-se também notificar o acidente através do preenchimento do formulário obrigatório fornecido pelo Ministério do Trabalho e Emprego, contudo alguns estudos demonstram que nem sempre o procedimento é seguido por negligência ou omissão de alguns profissionais e estudantes que não reportam o acidente (ALMEIDA *et al.*, 2015).

Dados do Ministério da Saúde apontam que ocorrem aproximadamente 3 milhões de exposições percutâneas todos os anos entre todos os 35 milhões de profissionais da saúde em todo o mundo. Avalia-se que estes acidentes resultem em 15 mil infecções pelo HCV, 70 mil por HBV e 500 pelo HIV (BRASIL, 2015).

Atualmente vivenciamos uma pandemia mundial, causada pela disseminação do vírus SARS-Cov-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome of Coronavirus*), que causa a doença do coronavírus (COVID-19). Doença essa que infectou rapidamente a população mundial. A transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer pelo contato direto entre indivíduos, por meio de gotículas respiratórias que são expelidas durante a fala, espirro ou tosse de pessoas infectadas com ou sem sintomas, ou por contato indireto ao entrar em contato com superfície e objetos contaminados pelo vírus e em seguida levá-los as mucosas: oral, nasal e/ou ocular (PENG *et al.*, 2020). Contudo, um dos maiores desafios para o Brasil além de prevenir é manter sobre controle, visando minimizar o contágio pelo SARS-CoV-2, principalmente entre os profissionais da saúde que compõem a linha de frente ao combate (SANTOS; SOUZA; SOARES, 2020).

Exige-se de profissionais da saúde que adotem medidas corretas para sua própria segurança e de pessoas próximas, em especial o uso de EPI. Em decorrência da disseminação da COVID-19, medidas de biossegurança no país estão sendo adotadas nas três esferas do governo, sendo estas, União, Estados e Municípios (RANNEY; GRIFFETH; JHA, 2020).

Resultados e Discussão

Os resultados foram coletados através de questionário com perguntas a cerca de Biossegurança, com uma população definida. A amostra foi representada por 55 discentes do curso de Enfermagem, 79 do curso de Farmácia e 60 do curso de Odontologia. Todos cursando o 1º período, totalizando 194 (45,75%) acadêmicos.

Para análise do estudo em questão, levaram-se em consideração pontos referentes aos dados sociodemográficos dos discentes, como apresentado nos resultados (Tabela 1).

Tabela 1: Frequências absolutas e percentuais das variáveis sociodemográficas dos acadêmicos e aquelas relacionadas ao curso

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	145	74,74
Masculino	49	25,26
Total	194	100
Faixa Etária		
< 20 anos	108	55,68
20 a 30 anos	83	42,78
31 a 40 anos	02	01,03
41 a 50 anos	01	00,51
Acima de 51 anos	00	00,00
Total	194	100
Curso		
Enfermagem	55	28,35
Farmácia	79	40,72
Odontologia	60	30,93
Total	194	100

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

A Tabela 1 demonstra que a maioria dos alunos de graduação dos cursos de saúde da Universidade Estadual da Paraíba está incluída na faixa etária com menos de 20 anos com 55,68% ou na faixa etária que engloba os discentes de 20 a 30 anos com 42,78%. Esses dados corroboram com o estudo de FORTUNA *et al.* (2020) realizado na Universidade do Estado da Bahia (UNEB), com os discentes do curso de Ciências Biológicas que demonstra que os discentes da saúde apresentam maior percentual na faixa etária de 17-20 anos (41,07%) e entre 21-25 anos (32,14%).

Em um estudo realizado por LOPES *et al.* (2019) sobre a percepção em Biossegurança de estudantes de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), antes e depois de uma ação educativa acerca do tema, demonstra que a média da idade foi similar entre os grupos participantes do estudo os quais tinham idade de 22,6 anos. Já em um estudo de OLIVEIRA *et al.* (2017), sobre a visão a respeito de Biossegurança entre os graduandos de enfermagem da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), demonstrou que 68,7% dos estudantes de enfermagem encontravam-se na faixa etária de 16 a 22 anos.

Figura 1: Frequências absolutas e percentuais das variáveis relacionadas ao conhecimento sobre Biossegurança dos discentes dos cursos de Enfermagem, Farmácia e Odontologia de uma instituição pública

Variáveis	N	%
Sabe o significado de Biossegurança?		
Sim	172	88,66
Não	22	11,34
Total	194	100
Tem conhecimento sobre a importância da Biossegurança?		
Sim	146	75,26
Não	48	24,74
Total	194	100
Já participou de alguma palestra ou aula expositiva sobre Biossegurança?		
Sim	45	23,20
Não	149	76,80
Total	194	100
Já presenciou algum profissional fazendo uso de equipamentos de proteção individual?		
Sim	182	93,81
Não	12	06,19
Total	194	100
Conhece a postura ou normas de laboratórios para minimizar possíveis riscos de ordem química, física e biológica?		
Sim	72	37,11
Não	122	62,89
Total	194	100
Acha importante o estudo sobre Biossegurança e sua aplicabilidade como ciência para minimizar os riscos das práticas clínicas?		
Sim	72	37,11
Não	122	62,89
Total	194	100
Tem conhecimento que na instituição que você estuda, possui um núcleo de assistência para os discentes e docentes que se acidentam com material biológico ou materiais perfurocortantes?		
Sim	63	32,47
Não	131	67,53
Total	194	100

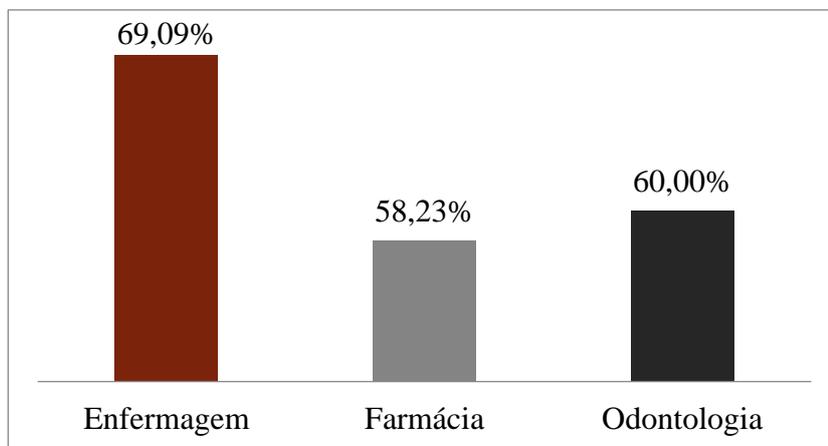
Fonte: Dados da pesquisa, (2020).

A Figura 1 contém dados referentes às questões do conhecimento dos alunos sobre normas de Biossegurança. Observa-se que 88,66% dos discentes conhecem o termo Biossegurança e 75,26% tem conhecimento sobre a sua importância, quais são normas preconizadas no mundo

inteiro, como a obrigatoriedade do uso de EPIs, o monitoramento químico, físico e biológico dos métodos de esterilização e a imunização obrigatória para alguns tipos de patógenos.

O resultado do estudo contrasta com o de XEREZ *et al.* (2012), que ao realizar pesquisa semelhante com 358 acadêmicos do curso de Odontologia, sendo estes divididos entre a Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Universidade Estadual do Rio Grande do Norte (UERN) e da Universidade Potiguar (UnP), constataram que 92,6% destes conheciam o significado de Biossegurança.

Gráfico 1: Amostra por curso quando questionados se conheciam a postura ou normas dos laboratórios para minimizar possíveis riscos de ordem química, física e biológica.



Fonte: Dados da pesquisa, (2020).

Ao avaliar se os discentes participantes do estudo conheciam sobre a postura ou normas de laboratório para minimizar riscos, 69,09% dos estudantes de Enfermagem, 60,00% do curso de odontologia e 58,23% do curso de Farmácia afirmam conhecer tais condutas. Esse resultado reflete a necessidade de qual curso dentre os que participaram do estudo necessita de maior atenção na implementação de medidas para melhorar o conhecimento destes acerca do tema. NETO *et al.* (2017) realizou estudo semelhante na Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) com os estudantes dos cursos de Medicina, Enfermagem e Odontologia, estes quando questionados sobre MPP e NR 32, 85,5% dos estudantes de Enfermagem, 67% do curso de Odontologia e apenas 31,6% dos estudantes do curso de Medicina demonstraram saber do que se tratava, o que é um percentual significativamente baixo.

Dos 194 acadêmicos que participaram do presente estudo, apenas 23,20% relataram ter participado de palestra ou aula expositiva sobre Biossegurança. É possível observar no estudo de NETO *et al.* (2017) um resultado que corrobora os encontrado nesta pesquisa sobre orientação ou

participação de aula ou palestra acerca do tema na graduação, o autor afirma em seu estudo que quando questionados sobre o ensino das medidas de Biossegurança no decorrer da graduação, um percentual muito baixo dos estudantes de medicina (26%) afirmam já ter recebido esse tipo de instrução.

Contrariando a expectativas 93,81% dos entrevistados que responderam já ter presenciado algum profissional fazendo uso de equipamentos de proteção individual mesmo não tendo estado em uma palestra sobre o tema. O baixo índice de discentes que afirmam terem participado de aulas ou palestras sobre o tema é corroborado pelo trabalho de COSTA e COSTA (2010) que apesar dos inegáveis esforços o ensino superior ainda encontra uma grande barreira entre a magnitude do problema que é a capacitação e formação de recursos humanos em Biossegurança e a falta dela.

Corroborando com esta afirmativa, SANGIONI *et al.* (2013) destacam em sua pesquisa a importância do papel do professor na promoção de um ambiente mais seguro. No entanto, 98,45% dos discentes responderam achar importante, o estudo sobre Biossegurança e sua aplicabilidade como ciência para minimizar os riscos das práticas clínicas. É importante destacar que a Biossegurança possui caráter multidisciplinar sendo necessária uma contextualização dentro de métodos educacionais, permitindo com que os estudantes criem seus conceitos prévios dentro da temática, no próprio cotidiano, pois quando estiverem em suas áreas de atuação, terão entendido a importância para a vida.

Os discentes necessitam serem capacitados, pois frequentemente estão expostos a riscos biológicos e químicos que podem comprometer a saúde do homem, dos animais e do meio ambiente. Conhecer e compreender os processos de ensino da Biossegurança que é um importante instrumento estratégico-pedagógico visto a defasagem atual entre o mundo da escola e o do trabalho, no que se refere à Biossegurança (ARANTES *et al.*, 2015).

Considerações Finais

Com base nesse estudo é possível perceber que existe uma dificuldade em relação a ofertas de palestras e cursos de capacitação relacionados à Biossegurança, apesar de uma grande parte dos entrevistados reconhecerem a importância da temática e sua aplicabilidade na redução dos riscos no ambiente laboratorial.

Referências

ALMEIDA, M. C. M.; CANINI, S. R. M. S.; REIS, R. K. *et al.* Seguimento clínico de profissionais e estudantes da área da saúde expostos a material biológico potencialmente contaminado/Clinical treatment adherence of healthcare workers and student exposed to potentially infectious biological material. **Revista da Escola de Enfermagem USP**. 49 (2): 259-264. 2015.

ALVARES, J. K.; PINHEIRO, T. M. M.; SANTOS, A. F. et al. Avaliação da completude das notificações compulsórias relacionadas ao trabalho registradas por município polo industrial no Brasil, 2007 – 2011. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 1, p. 123-36, 2015.

ARANTES, D. C.; HAGE, C. A.; NASCIMENTO, L. S. et al. Biossegurança aplicada à Odontologia na Universidade Federal do Pará, Cidade de Belém, Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v.6, n.1, 2015.

BAUMGART, B. Z.; MACEDO, A. B. T.; BORTOLETTI, A. P. G. et al. Riscos ocupacionais e equipamentos de proteção individual em bombeiros da Brigada Militar. **Ciências e Saúde** [s.l.] v. 10, n. 1, p. 28-33, jan/fev 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde-Secretaria de Vigilância em Saúde-Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual A B C D E das Hepatites Virais para Cirurgiões Dentistas. Brasília: Ministério da Saúde, 96 p. 2015.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. NR 32 - Segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde. Brasília: Ministério do Trabalho e Emprego, 2019.

CARMO, I. C. SCHIAVON, I. C. A.; OLIVEIRA, E. C. et al. Segurança a e enfermagem: Reflexões sobre o ensino da Biossegurança nos cursos de enfermagem. **Revista de Educação Ciência e Tecnologia**. v 3, n.2, 2016.

CORDEIRO, T. M. C. S.; NETO, J. N. C.; CARDOSO, M. C. B. et al. Acidentes de trabalho com exposição a material biológico: Descrição dos casos na Bahia. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, 6(2):1-7. ISSN 2238-3360. 2016.

COSTA, M. A. F.; COSTA, M. F. B. Educação em biossegurança: contribuições pedagógicas para a formação profissional em saúde. **Revista Ciências e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 1, Junho- 2010.

ENGELMANN, A. I.; DAI, A. A.; MIURA, C. S. N. et al. Avaliação dos procedimentos realizados por cirurgiões-dentistas da região de Cascavel-PR visando ao controle da biossegurança. **Revista Odontologia Clínico-Científica**, Recife, v. 9, n. 2, p. 161-165, abr.-jun., 2010.

FERREIRA, L. A.; PEIXOTO, C. A.; PAIVA, L. et al. Adesão às precauções padrão em um hospital de ensino / Adherenceto standard precautions in a teaching hospital. **Revista Brasileira Enfermagem**. Brasília, v.70, n. 1, p. 90-7, jan/fev 2017.

FORTUNA, D. B. S.; DA SILVA, L. R.; SANTANA, J. DE S. et al. Biossegurança em quadrinhos: uso do jaleco em ambiente laboratorial / Biosafety in comics: use ofthelabcoat in thelaboratoryenvironment. **BrazilianJournalofDevelopment**, Curitiba, v. 6, n. 5 ,p. 31967–31984. ISSN 2525–8761.mai. 2020.

FONSECA, C. DOS S. DA. **Biossegurança em laboratórios de análises clínicas: o estudo de caso do Laboratório de Análises Clínicas Biocenter de Pato Branco/PR**. TCC (Graduação) – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 2012.

LLAPA-RODRIGUEZ, E. O.; SILVA, G. G.; NETO, D. L. et al. Medidas para adesão às recomendações de biossegurança pela equipe de enfermagem. **Enfermería Global - Revistas UM - Universidad de Murcia**, Sergipe, v. 17, n. 1, p.36-57. 2017.

- LOPES, J. S. P.; CARVALHO, T. E. S.; NASCIMENTO, J. F. et al. Características dos acidentes de trabalho com material biológico em profissionais de enfermagem. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.9. 2017.
- LOPES, A. L.; RODIGUES, L. G.; ZINA, L. G. et al. Biossegurança em Odontologia: conduta dos estudantes antes e após uma ação educativa. **Revista da ABENO**. 19(2):43-53, 2019.
- NETO, J. A. C.; LIMA, M. G.; SANTOS, J. L. C. et al. Conhecimento e adesão às práticas de biossegurança entre estudantes da área da saúde/Knowledge and adherence to biosafety practices among healthcare students. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**. Vol.21,n.2,pp.82-87. 2017.
- OLIVEIRA, A. C.; MACHADO, B. C. A.; GAMA, C. S. et al. Conhecimento e adesão às recomendações de biossegurança no Corpo de Bombeiros Militar de Minas Gerais/ Knowledge and adherence to biosafety recommendations in a military fire brigade in Minas Gerais. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. 2013.
- OLIVEIRA, R. H. G.; ALMEIDA, T. F. A. Riscos Biológicos em Odontologia - uma revisão da literatura. **Revista Bahiana de Odontologia**. Salvador; v. 5, n. 1, 2015.
- OLIVEIRA, J. S.; MACEDO, M. P.; MORAIS, R. L. G. L. et al. Biossegurança sob a ótica dos graduandos de enfermagem. **Revista de Enfermagem da UERJ**, Rio de Janeiro. 25:e14074. 2017.
- PENG, X.; XU, X.; LI, Y. et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. **International Journal of Oral Science**. 3;12(1):9. 2020.
- PEREIRA, M. E. C.; SILVA, P. C. T.; DA COSTA, M. A. F. et al. A importância da abordagem contextual no ensino de biossegurança/The importance of the contextual approach in the teaching of biosafety. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**. vol.17 n.6. Rio de Janeiro. 2012.
- PEREIRA, M. E. C.; MESQUITA, T.; SANTOS, M. et al. O repensar da prática docente em Biossegurança: a experiência do instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz/Brasil). **ATAS – Ibero-Americana em Investigação Qualitativa em Educação**. Volume 1. 2016.
- PINELLI, C.; NERI, S. N.; LOFFREDO, L. C. M. Dental students reports of occupational exposure to potentially infectious biological material in a Brazilian School of Dentistry. **Cadernos Saúde Coletiva**. 2016.
- PUC MINAS. Mapa de Risco. 2008.
- RIBEIRO, G.; PIRES, D. E.; SCHERER, M. D. A. Práticas de biossegurança no ensino técnico de Enfermagem. **Revista Trabalho, Educação e Saúde**, v. 14. n(3), 2016.
- SANTOS, J. E. P.; BATISTA, R. A. M.; ALMEIDA, A. T. F. et al. Acidente de trabalho com material perfurocortante envolvendo profissionais e estudantes da área da saúde em hospital referência. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**. 2015.
- SANTOS, S. R. B.; SOUZA, C. J.; SOARES, H. H. Na linha de frente ao desconhecido: sistematizando as medidas de biossegurança frente ao Covid-19 / On the front line to the unknown: systematizing as biosafety measures against COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**. Curitiba, v. 3, n. 5, p. 12206-12213. ISSN: 2595-6825. 2020.

SANGIONI, L. A.; PEREIRA, D. I. B.; VOGEL, F. S. F. et al. Princípios de biossegurança aplicados aos laboratórios de ensino universitário de microbiologia e parasitologia/ Principles of biosafety applied to microbiology and parasitology laboratories in universities. **Ciência Rural**. Santa Maria, v.43, n.1, p.91-99, 2013.

SILVA, L. C. P. **A NR-32 para os profissionais da estratégia saúde da família**. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2014.

XEREZ, J. E.; NETO, H. C.; SILVA, J. F. L. et al. Perfil de acadêmicos de odontologia sobre biossegurança **Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre**, v. 53, n. 1, p. 11-15, 2012.

CAPÍTULO 45

PRINCIPAIS MECANISMOS EPIGENÉTICOS ASSOCIADOS À INFERTILIDADE FEMININA

MAIN EPIGENETIC MECHANISMS ASSOCIATED WITH FEMALE INFERTILITY

Leticia Silva Brandão dos Santos

Universidade Federal de Juiz de Fora *Campus* Governador Valadares, Departamento de Medicina,
Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/8050991048167026>

Larissa Bouquard de Oliveira

Universidade Federal de Juiz de Fora *Campus* Governador Valadares, Departamento de Medicina,
Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/3653963870723516>

Paula de Lasari Anholetti

Universidade Federal de Juiz de Fora *Campus* Governador Valadares, Departamento de Medicina,
Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/9969116888980680>

Cibele Velloso-Rodrigues

Universidade Federal de Juiz de Fora *Campus* Governador Valadares, Departamento de Medicina,
Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/9434047652764467>

Resumo

A epigenética atua na coordenação das funções do desenvolvimento de um ser vivo, sem resultar em mudanças na sequência do DNA. Esse mecanismo de regulação gênica altera a acessibilidade do DNA e a estrutura da cromatina, regulando assim, os padrões de expressão gênica. Mudanças no epigenoma sofrem influências ambientais e podem ser hereditárias, de modo que modificações epigenéticas em órgãos do sistema reprodutor feminino podem ser responsáveis, em parte, pelos casos de infertilidade. Assim, o objetivo deste estudo foi elucidar os principais mecanismos epigenéticos que podem estar associados a infertilidade feminina. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa com os descritores "infertility woman" OR "infertility female" AND epigenetics, selecionando artigos publicados nos anos de 2017 a 2021 disponíveis nas bases PubMed, Scopus e SciELO. A busca resultou em 48 artigos. Foram analisados sete artigos, três artigos eram referentes à endometriose, uma publicação relativa à endometriose e à SOP, dois artigos relacionados a desreguladores endócrinos e um estudo foi concernente à síndrome de Turner. Os mecanismos epigenéticos preponderantes nos estudos foram: metilação diferenciada do DNA ou em histonas; expressão alterada de miRNA, mRNA, lncRNA e/ou ncRNA e mudanças na acetilação de histonas. As pesquisas científicas acerca das modificações epigenéticas associadas à infertilidade feminina ainda são escassas, sendo fundamental a necessidade de mais trabalhos a fim de, futuramente, desenvolver possíveis terapias epigenéticas para a infertilidade.

Palavras-Chave: infertilidade feminina, epigenética, metilação, endometriose, SOP.

Abstract

Epigenetics works to coordinate the developmental functions of a living being, without resulting in changes in the DNA sequence. This gene regulation mechanism alters DNA accessibility and chromatin structure, thus regulating gene expression patterns. Changes in the epigenome are influenced by the environment and may be hereditary, so that epigenetic changes in female reproductive system organs may be responsible, in part, for cases of infertility. The aim of this study was elucidate the main epigenetic mechanisms that may be associated with female infertility. Therefore, an integrative review was carried out with the descriptors "infertility woman" OR "infertility female" AND epigenetics, selecting articles published from 2017 to 2021 available in PubMed, Scopus and SciELO databases. The search resulted in 48 articles. Seven articles were analyzed, three articles were related to endometriosis, one publication related to endometriosis and PCOS, two articles related to endocrine disruptors and one study was related to Turner syndrome. The main epigenetic mechanisms in the studies were: differentiated DNA or histone methylation; altered expression of miRNA, mRNA, lncRNA and/or ncRNA and changes in histone acetylation. Scientific research on epigenetic changes associated with female infertility is still scarce, and further work is essential in order to develop possible epigenetic therapies for infertility in the future.

Keywords: female infertility, epigenetics, methylation, endometriosis, PCOS.

Introdução

A epigenética se refere a mecanismos de alterações na expressão gênica que não afetam a sequência de nucleotídeos da molécula de DNA e que são desencadeados por fatores epigenéticos como nutrientes, poluentes, estresse ambiental dentre outros. Como exemplo, foi demonstrado que o estresse no ambiente pode impactar tão profundamente a fisiologia de um indivíduo que essas cicatrizes biológicas são realmente herdadas pelas próximas gerações (CAMBIAGHI, 2017). Além disso, Rattan e Flaws (2019) demonstraram que a exposição a alguns produtos químicos como metoxiclor, bisfenol A, dietilestilbestrol, ftalatos, vinclozolin causam modificações epigenéticas em órgãos do sistema reprodutor feminino sendo responsáveis, em parte, pelos casos de infertilidade que podem ser transgeracionais.

Os mecanismos de regulação da expressão gênica incluem metilação do DNA, metilação, acetilação e fosforilação das histonas, microRNAs e elementos regulatórios não codificantes (intensificadores, promotores e silenciadores). Eles alteram a acessibilidade do DNA e a estrutura da cromatina, regulando assim, os padrões de expressão gênica, os quais definem e controlam o desenvolvimento de células e tecidos (HANDY *et al.*, 2011).

Por representar uma associação entre o corpo e a reprodução, a maternidade é vista como algo natural e evidente. Não obstante, ocasionalmente muitas mulheres se deparam com dificuldades de reproduzir. Nesse sentido, tem-se que a infertilidade feminina é resultante de múltiplas etiologias, incluindo a síndrome dos ovários policísticos (SOP), endometriose e infertilidade inexplicada. Essas etiologias são responsáveis pela maioria dos casos de infertilidade feminina, atuando sobre a implantação, potenciais implicações para a placentação normal, função placentária subsequente e os resultados gerais de curto e longo prazo associados à infertilidade. (PISARSKA *et al.*, 2018)

A SOP é um distúrbio metabólico endócrino comum que afeta de 5% a 15% das mulheres, é responsável por cerca de 70% dos casos de disfunção ovulatória, o que representa aproximadamente 27% dos casos de infertilidade (PISARSKA *et al.*, 2018). Essa enfermidade está presente quando dois dos três critérios são atendidos (disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e morfologia ovariana de aparência policística na ultrassonografia pélvica) (EHRMANN, 2005).

A endometriose, por sua vez, é uma condição caracterizada por glândulas endometriais e estroma localizados fora da cavidade uterina. As queixas principais relatadas pelo paciente são dor pélvica, dismenorreia e infertilidade. Apesar da endometriose afetar 10% das mulheres em idade reprodutiva, ela pode ser responsável por um número bem maior de casos de infertilidade. Isso significa que 25% a 50% das mulheres inférteis terão endometriose e que 30% a 50% das mulheres com endometriose serão inférteis (BORGHESE *et al.*, 2016).

Tem-se também a infertilidade inexplicada, a qual apesar de não possuir uma patologia definida, corresponde a 17% dos casos de infertilidade. Ainda assim, acredita-se que pode ser consequência de anormalidades não reconhecidas que resultam em alterações genéticas e epigenéticas de um fenótipo sutil subjacente de SOP e/ou endometriose, que podem ser atribuídas a alterações nos critérios diagnósticos (HANSEN *et al.*, 2018).

Nesse âmbito, sabe-se que a implantação requer um endométrio funcional e receptivo. Tanto a SOP quanto a endometriose afetam diretamente esse processo definido pela penetração das células trofoblásticas do blastocisto no endométrio durante o seguimento da embriogênese. De um modo em geral, além das etiologias citadas, a infertilidade também é descrita como consequência da baixa quantidade e qualidade dos óvulos, da diminuição progressiva da capacidade reprodutiva da mulher com o avanço da idade, de tratamentos oncológicos e da insuficiência ovariana prematura, a qual é vista em mulheres portadoras da síndrome de Turner (JACKSON-COOK, 2019).

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa, que seguiu as seguintes etapas: (1) elaboração da pergunta norteadora; (2) busca na literatura; (3) coleta de dados; (4) análise crítica dos estudos incluídos; (5) discussão dos resultados; (6) apresentação da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Determinou-se a seguinte pergunta norteadora: “Quais os principais mecanismos epigenéticos que podem estar associados a infertilidade feminina?” Para a pesquisa de artigos na literatura foi realizada uma busca nas bases de dados: PubMed, Scopus e SciELO. Utilizou-se os

seguintes descritores nas três bases: "infertility woman" OR "infertility female" AND epigenetics. A pesquisa nas bases de dados foi realizada no mês de junho de 2021.

Os critérios de inclusão adotados foram: recorte temporal nos últimos cinco anos (na data da realização da pesquisa), assim, de 2017 a 2021; artigos publicados em língua inglesa; artigos na íntegra que apresentassem a temática. Ademais, na base PubMed foram selecionados os filtros "English", "Female" e "Humans", e na base Scopus foram marcados os filtros "article" e "english". Os critérios de exclusão foram: pesquisas realizadas unicamente em animais; artigos que não abordassem mecanismos epigenéticos.

A fim de selecionar os dados principais dos artigos escolhidos, elaboraram-se dois quadros: o primeiro contendo a base de dados, a revista de publicação, o autor, o ano e o título; e o segundo incluindo os objetivos, a metodologia utilizada e a conclusão dos autores. Para auxiliar na análise dos estudos também foi elaborado um terceiro quadro com os principais mecanismos epigenéticos abordados em cada artigo.

Resultados e Discussão

A busca em base de dados resultou em 48 artigos (33 artigos no PubMed, 15 no Scopus e nenhum na base SciELO). Desse total, 10 artigos foram excluídos pois estavam em duplicidade. Os resumos dos 38 estudos restantes foram lidos pelos três autores de forma independente, os quais eliminaram estudos que não possuíam afinidade com o tema e, após entrarem em consenso, selecionaram sete artigos que constituíram a amostra final desta revisão (Quadro 1).

Quadro 1: Apresentação dos artigos incluídos na amostra final da revisão integrativa.

	Base de dados	Revista de publicação	Autor / Ano	Título
1	PubMed	<i>Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i>	PISARSKA <i>et al.</i> (2019)	Genetics and Epigenetics of Infertility and Treatments on Outcomes
2	PubMed	<i>American Journal of Medical Genetics</i>	JACKSON-COOK (2019)	A hypothesis: Could telomere length and/or epigenetic alterations contribute to infertility in females with Turner syndrome?
3	PubMed	<i>Clinical Genetics</i>	BORGHESE <i>et al.</i> (2017)	Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis
4	PubMed	<i>Biology of Reproduction</i>	RATTAN e FLAWS (2019)	The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations
5	PubMed	<i>Reproductive</i>	ROCHA-	Progesterone Receptor B (PGR-B) Is Partially Methylated

	<i>Sciences</i>	JUNIOR (2019)	in Eutopic Endometrium From Infertile Women With Endometriosis
6	PubMed <i>Reproductive Sciences</i>	SAMADIEH <i>et al.</i> (2019)	Epigenetic Dynamics of HOXA10 Gene in Infertile Women With Endometriosis
7	PubMed <i>Journal of Assisted Reproduction and Genetics</i>	XIONG <i>et al.</i> (2020)	Effects of high progesterone in in-vitro fertilization cycle on DNA methylation and gene expression of adhesion molecules on endometrium during implantation window

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Com intenção de sintetizar os dados coletados, buscou-se apresentar os objetivos, o método de cada estudo e os principais resultados expostos na bibliografia selecionada no Quadro 2.

Quadro 2: Apresentação dos objetivos, método e conclusão dos artigos incluídos na amostra final da revisão integrativa

	Objetivo	Método	Conclusão
1	Definir melhor o efeito do diagnóstico de infertilidade subjacente versus a epigenética dos tratamentos de infertilidade.	Resumo de dados disponíveis por meio de estudos observacionais, experimentais, de coorte e randomizados.	A genética e a epigenética do diagnóstico de infertilidade afetam a doença e os resultados gerais. Tratamentos de fertilidade estão ajudando a identificar fatores que podem afetar o sucesso geral e resultados saudáveis para mãe e filho.
2	Inspirar os pesquisadores a usar novos avanços tecnológicos para melhor caracterizar os componentes da cascata biológica que leva à perda precoce de células germinativas em mulheres com síndrome de Turner.	Revisão da literatura existente relacionada ao comprimento dos telômeros e/ou padrões epigenéticos associados a insuficiência ovariana prematura (IOP) em mulheres com monossomia do X (modelos humanos e animais).	O desenvolvimento de novas tecnologias de gametogênese <i>in vitro</i> , juntamente com o aprimoramento de ensaios que permitem aos investigadores avaliar as alterações epigenéticas e teloméricas, fornecem "kits de ferramentas" para estudos futuros das alterações biológicas nas células germinativas de embriões com monossomia do X.
3	Fornecer informações recentes sobre as bases genéticas da endometriose e apresentar uma visão geral detalhada das evidências de alterações epigenéticas específicas para esta doença.	Artigo de Revisão para fornecer uma atualização da genética e epigenética da endometriose, focando em percepções mecanísticas e abordagens do genoma completo.	Identificaram-se algumas possíveis trilhas terapêuticas, em conexão com a modulação epigenética (modificação na pós-tradução de histonas, ou do perfil de expressão de miRNA) que afetará especificamente e topicamente características patológicas da endometriose.
4	Destacar os efeitos dos desreguladores endócrinos no sistema reprodutivo feminino, com ênfase nos efeitos epigenéticos multi e transgeracionais dessas exposições.	Artigo de Revisão de literatura.	Os desreguladores endócrinos alteram os tecidos e funções reprodutivas ao longo das gerações por meio de mecanismos epigenéticos.
5	Comparar o padrão de metilação de PGR-A e PGR-B no endométrio eutópico de mulheres inférteis com e sem endometriose durante a fase	Estudo caso-controle prospectivo. Realizaram-se biópsias endometriais de 19 pacientes (10 inférteis com endometriose e 9 controles	Observou-se aumento do nível de metilação do DNA na região do promotor PGR-B no endométrio eutópico de pacientes inférteis com endometriose. Essas alterações podem afetar diretamente a sua expressão e

	secretora, a fim de compreender melhor os mecanismos envolvidos na receptividade endometrial.	inférteis) com ciclos regulares durante a fase secretora; foram datadas com os critérios de Noyes. A porcentagem de metilação deu-se por ensaio de fusão de alta resolução.	consequentemente influenciar a resposta das células endometriais à progesterona, impactando na implantação embrionária e na fertilidade dessas mulheres.
6	Investigar a expressão do gene <i>HOXA10</i> e sua correlação com as características epigenéticas da região promotora específica do gene no endométrio eutópico e ectópico de mulheres com endometriose.	Estudo caso-controle com 36 pacientes com endometriose e 21 mulheres férteis saudáveis. A imunoprecipitação da cromatina e a técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real foram realizadas para quantificar o perfil epigenético de <i>HOXA10</i> .	Os dados enfatizaram o papel epigenético da expressão aberrante do gene <i>HOXA10</i> relacionada à fisiopatologia clínica da endometriose, além de sugerir o uso de epídrogas como potenciais novas drogas que podem ter como alvo os mecanismos epigenéticos.
7	Investigar o efeito da alta progesterona no dia da administração de hCG no ciclo de fertilização <i>in vitro</i> (FIV) sobre a metilação do DNA e correlacionar com a expressão gênica de moléculas de adesão no endométrio durante a janela de implantação.	Coorte. Incluiu 20 mulheres com progesterona alta e 20 com progesterona normal no dia da administração de hCG após hiperestimulação ovariana controlada no ciclo de FIV. Os tecidos endometriais foram coletados no 7º dia após a administração de hCG. Fez-se a coloração imuno-histoquímica de DNMT1, DNMT3B e moléculas de adesão. Detectou-se a metilação das regiões promotoras de <i>MUC1</i> , <i>CDH1</i> e <i>CTNNB1</i> .	A hipermetilação do DNA e a baixa expressão de moléculas de adesão no endométrio foram associadas a níveis elevados de progesterona durante a janela de implantação, o que pode contribuir para o mecanismo epigenético subjacente na falha do tratamento de FIV.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Ademais, para tentar responder a pergunta norteadora do trabalho, compilaram-se os principais mecanismos epigenéticos abordados nos estudos em evidência e que poderiam ser concernentes à infertilidade feminina no Quadro 3.

Quadro 3: Apresentação dos mecanismos epigenéticos citados nos estudos da revisão integrativa

Autor / Ano	Mecanismos epigenéticos citados
1 PISARSKA <i>et al.</i> (2019)	<ul style="list-style-type: none"> - Promotores de <i>PPAR-γ1</i> hipermetilados e <i>NCOR1</i> hipometilados. - Hipometilação em oito sítios promotores no gene <i>LHCGR</i>. - Mais de 40.000 CpGs diferencialmente metilados. - Certas histonas são hipoacetiladas no estroma endometriótico. - Metilação diferencial em vários loci nos genes <i>ANAPC2</i>, <i>CXCL14</i> e <i>RIMS1</i>. - Diversos miRNAs diferencialmente expressos (miRNA-21, miR-27b, miR-145, miR-23b, miR-99a, miR-20, miR-16, miR-21, dentre outros). - Diferenças nos níveis de metilação de 23 genes, incluindo <i>ANGPT4</i>, <i>APOE</i>, <i>CDK2</i>, <i>GRB10</i>, <i>OSBPL5</i> e <i>REG1B</i>.
2 JACKSON-COOK (2019)	<ul style="list-style-type: none"> - Diminuição na trimetilação da histona H3 de K4, devido à perda do gene <i>Mll2</i>. - Genes com padrões de metilação diferencial, dentre eles o gene <i>KDM6A</i>.
3 BORGHESE <i>et al.</i> (2017)	<ul style="list-style-type: none"> - Metilação diferenciada em 37 promotores e 42.000 CpG. - Alterações de metilação desregula fatores de transcrição <i>GATA</i>, <i>SFI</i> e <i>ERβ</i>.

		<ul style="list-style-type: none"> - Genes <i>HOX</i> são alvos da metilação anormal do DNA. - Mais de 70 modificações pós-traducionais de histonas (como a acetilação de H3 e H4 nas lisinas). Associadas a alterações na expressão de genes (<i>HDAC1</i>, <i>HDAC2</i>, <i>SIRT1</i>, <i>SUV39H1</i>, dentre outros) e no promotor do gene <i>CYP19</i>. - Vários miRNAs expressos diferencialmente (miR-202-3p, miR-424-5p, miR-20a, miR-23a, miR-23b, miR-145, miRNA let-7, entre outros).
4	RATTAN e FLAWS (2019)	<ul style="list-style-type: none"> - Expressão modificada de lncRNA e ncRNA. - Alteração na metilação do DNA em regiões reguladoras, em CpGs de promotor, em famílias de genes responsivos a hormônios, no receptor de progesterona, etc.
5	ROCHA-JUNIOR (2019)	<ul style="list-style-type: none"> - Isoforma de <i>PGR-B</i> com maior porcentagem de metilação.
6	SAMADIEH <i>et al.</i> (2019)	<ul style="list-style-type: none"> - Promotor do gene <i>HOXA10</i> é hiperacetilado e hipometilado em H3K9. - Hipermetilação de H3K4 e H3K27 na região do promotor de <i>HOXA10</i>.
7	XIONG <i>et al.</i> (2020)	<ul style="list-style-type: none"> - Níveis da enzima DNMT3B significativamente maiores. - Regiões promotoras de <i>CDH1</i> e <i>CTNNB1</i> hipermetiladas. - Expressão da proteína e do mRNA de <i>MUC1</i>, <i>CDH1</i> e <i>CTNNB1</i> diminuídas.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Portanto, os estudos selecionados indicaram potencial efeito das modificações epigenéticas que implicaram em alterações fisiológicas femininas intimamente ligadas à infertilidade. Dessa forma, três artigos eram referentes à endometriose, uma publicação era relativa à endometriose e à SOP, dois artigos eram relacionados a desreguladores endócrinos e um estudo é concernente à síndrome de Turner.

Outrossim, os mecanismos epigenéticos preponderantes nos estudos analisados foram: metilação diferenciada do DNA (citada por seis autores); expressão alterada de miRNA, mRNA, lncRNA e/ou ncRNA (citado por quatro autores); mudanças na acetilação de histonas (citadas por três autores); e metilação diferenciada de histonas (citada por dois autores).

Por conseguinte, a partir da leitura íntegra dos artigos selecionados, as seguintes temáticas principais foram agrupadas para discussão: Endometriose; Síndrome do ovário policístico (SOP) e Síndrome de Turner.

Endometriose

Borghese *et al.* (2010, apud BORGHESE *et al.*, 2017) identificaram 37 regiões promotoras diferencialmente metiladas de genes relacionados à endometriose, dos quais 21 estão descritos abaixo (Tabela 1). Além disso, outro estudo demonstrou que a hipermetilação do promotor do gene *HOXA10* coincide com a expressão reduzida de *HOXA10* no endométrio de pacientes com endometriose. Defeitos na expressão e regulação da região promotora de *HOXA10* resulta em implantação comprometida grave bem como decidualização prejudicada e, finalmente, leva ao aborto recorrente e à infertilidade (GODBOLE, 2017 apud SAMADIEH *et al.*, 2019).

Observou-se na endometriose, modificação na expressão gênica relacionada a hipermetilação na região promotora do gene *PGR-B* (Tabela 1) que consequentemente gera resistência à progesterona e expressão gênica anormal em pacientes inférteis com endometriose. Dessa forma, ocorre uma expressão reduzida do receptor que desencadeia cascatas moleculares no endométrio das mulheres portadoras afetando a implantação do embrião e a fertilidade dessas pacientes (ROCHA-JUNIOR *et al.*, 2019).

Variações no ambiente hormonal podem levar a mudanças epigenômicas que afetam a implantação, como exemplo tem-se que maiores níveis de progesterona estão associados a níveis aumentados de metilação no período de peri-implantação. Nesse sentido, sabe-se que os miRNAs (miR-145, miR-23b e miR-99a) também têm uma função importante na implantação bem-sucedida, de modo que quando associados a resistência a progesterona apresentam expressões diferenciadas que estão relacionadas a endometriose, e consequentemente, a etiologia da infertilidade (BURNEY *et al.*, 2009; OHLSSON *et al.*, 2009 apud PISARSKA *et al.*, 2019). Outrossim, identificaram-se 40.000 sítios CpGs diferencialmente metilados associados à expressão de genes alterados na proliferação celular, inflamação / resposta imune, angiogênese e resposta do hormônio esteróide. Logo, a metilação alterada do DNA endometrial modifica a expressão gênica em vias críticas para implantação (HOUSHDARAN *et al.*, 2016; XIONG *et al.*, 2017 apud PISARSKA *et al.*, 2019).

De maneira análoga, um estudo (BULUN *et al.*, 2015 apud BORGHESE *et al.*, 2017) revelou 42.000 sítios CpGs diferencialmente metilados no genoma e outras partes relativas do gene (núcleo do gene, primeiro éxon, 5' e 3' UTR, 200 nucleotídeos e 1500 nucleotídeos de local de início da transcrição). Além disso, o trabalho descreveu que os fatores de transcrição GATA, bem como SF1 (fator 1 esteroideogênico) e receptor de estrogênio β são desregulados em associação com significativas alterações da metilação no tecido endometrial ectópico em comparação com o tecido eutópico.

Além disso, detectou-se hipacetilação nas células do estroma endometriótico em comparação ao epitélio normal, fortalecendo o papel da epigenética na endometriose (HOUSHDARAN *et al.*, 2016; XIONG *et al.*, 2017 apud PISARSKA *et al.*, 2019).

Tabela 1: Genes anormalmente metilados em lesões endometrióticas

Gene	Status de metilação da região promotora	Cromossomo
<i>PGR-B</i>	Hipermetilado	11
<i>SCARB1</i>	Hipometilado	12
<i>ANO1</i>	Hipometilado	11
<i>PKP3</i>	Hipometilado	11

<i>PRKAG2</i>	Hipometilado	7
<i>AGPAT3</i>	Hipermetilado	21
<i>FXYD3</i>	Hipermetilado	19
<i>DTNA</i>	Hipermetilado	18
<i>ATP11A</i>	Hipermetilado	13
<i>DRD4</i>	Hipermetilado	11
<i>PIK3AP1</i>	Hipermetilado	10
<i>TBC1D2</i>	Hipermetilado	9
<i>HOXD10</i>	Hipermetilado	2
<i>HOXD11</i>	Hipermetilado	2
<i>TNNI3K</i>	Hipermetilado	1
<i>PLD2</i>	Hipometilado	17
<i>PIGR</i>	Hipometilado	1
<i>FAIM3</i>	Hipometilado	1
<i>SLC16A3</i>	Hipermetilado	17
<i>JAKMIP3</i>	Hipermetilado	10
<i>ADAP1</i>	Hipermetilado	7
<i>EDARADD</i>	Hipermetilado	1

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Síndrome do ovário policístico (SOP)

Estudos funcionais, demonstraram hipometilação em oito sítios promotores associados ao gene *LHCGR* que codifica o receptor do hormônio luteinizante e receptor da gonadotrofina coriônica humana e está relacionada à patogênese da SOP. Modelos em ratos, identificaram que os promotores de *PPAR- γ 1* hipermetilado e *NCOR1* hipometilado estão associados com diminuição da transcrição do gene *PPAR- γ 1* e aumento da transcrição do gene *NCOR1* durante a maturação e desenvolvimento ovariano na SOP (LUO *et al.*, 2016; ILIE; GEORGESCU, 2015; GRIMSTAD; DECHERNEY, 2017 apud PISARSKA *et al.*, 2019). Ademais, alguns RNAs e miRNAs não codificadores longos e únicos foram identificados como potencializadores da infertilidade na SOP (LING *et al.*, 2009 apud PISARSKA *et al.*, 2019).

Alguns miRNAs, tanto na endometriose quanto na SOP, funcionam por meio de vias como inflamação e metabolismo hormonal, que desempenham papéis substanciais na implantação. (LUO *et al.*, 2016; ILIE; GEORGESCU, 2015; GRIMSTAD; DECHERNEY, 2017; HOUSHDARAN *et al.*, 2016; XIONG *et al.*, 2017; BURNEY *et al.*, 2009; OHLSSON *et al.*, 2009 apud PISARSKA *et al.*, 2019). Os fatores genéticos e epigenéticos associados à SOP, causam hiperandrogenismo, concentrações elevadas de lipídios, espécies reativas de oxigênio e marcadores inflamatórios e

contribuem para a placentação aberrante de modo que o hiperandrogenismo na SOP pode atuar diretamente na invasão do trofoblasto e na função da placenta (PALOMBA *et al.*, 2012; PALOMBA *et al.*, 2013; PALOMBA *et al.*, 2014 apud PISARSKA *et al.*, 2019).

Síndrome de Turner

A infertilidade afeta a maioria das mulheres com Síndrome de Turner, devido a um processo de insuficiência ovariana prematura (IOP). Em células somáticas de mulheres com Síndrome de Turner, identificaram-se diferentes genes com padrões de metilações alterados quando comparadas às células de mulheres com 2 (ou 3) cromossomos X normais. Dentre esses genes, vale destacar o *KDM6A* que contribui para a IOP de modo que está relacionado a regulação de outros genes responsáveis pelo desenvolvimento de células germinativas (ALVAREZ-NAVA; LANES, 2018; TROLLE *et al.*, 2016; BERLETCH *et al.*, 2013 apud JACKSON-COOK, 2019). De maneira semelhante, outros estudos também relataram que o gene *KDM6A* está diferencialmente metilado na síndrome de Turner, sendo um gene essencial para o desenvolvimento e maturação de células germinativas (VIUFF *et al.*, 2019; MIYAKE *et al.*, 2013 apud GRAVHOLT *et al.*, 2019).

Um lncRNA desempenha um papel cis-regulador em seus genes vizinhos, dentre eles o *HCP5*, o qual apresentou expressão negativa e foi identificado em células da granulosa de pacientes com IOP. Portanto, dada a localização adjacente, propõe-se que *HCP5* regula a expressão de *MSH5*, reduzindo-a nessas células de mulheres com IOP em comparação aos controles. Esse evento pode afetar o progresso de reparo de danos no DNA das células da granulosa (células que rodeiam o oócito no folículo, protegem e dão suporte ao gameta feminino), fornecendo um novo mecanismo epigenético para a IOP humana (WANG *et al.*, 2020).

Ademais, estudos mostram que a região Xq13.3 a q27 é crítica no cromossomo X para o desenvolvimento ovariano, sendo mais suscetível a mudanças epigenéticas relacionadas a uma conformação específica da heterocromatina. Ambos os braços do cromossomo X contêm genes importantes para a função ovariana. Desse modo, quando associada a deleções no braço longo, a síndrome de Turner pode se manifestar como insuficiência ovariana primária ou secundária (CORDTS *et al.*, 2010). Na insuficiência ovariana prematura primária os mecanismos genéticos e epigenéticos estão relacionados a uma redução da dosagem gênica e efeitos não específicos que podem ocorrer durante a divisão meiótica dos cromossomos. Esses prejudicam a meiose e diminuem o número de folículos primordiais, como pode ser visto na Síndrome de Turner, a qual é caracterizada pela perda rápida de um grande número de folículos antes da puberdade (ASSUMPÇÃO, 2014).

Considerações Finais

Os achados deste estudo indicam que mecanismos epigenéticos estão associados à infertilidade feminina. A síntese do conhecimento sugere que a genética e a epigenética além de complementar o diagnóstico e o manejo da infertilidade feminina. É importante salientar que a maioria dos casos de infertilidade decorre de um fenótipo de síndrome do ovário policístico ou endometriose subjacente.

Ainda não se sabe a respeito da existência de um tratamento definitivo para as etiologias citadas, isso se deve à carência de dados satisfatórios no conhecimento da fisiopatologia e controle dessas doenças. Para as mulheres inférteis, existe o tratamento clínico e cirúrgico, associado às alternativas de técnica de reprodução assistida para uma possível gravidez. Ainda assim, é necessário que um maior número de estudos incluindo associação do genoma, epigenômica e estudos experimentais sejam sucedidos a fim de identificar os fatores que levam a esses resultados.

Referências

ASSUMPCÃO, Carmen Regina Leal de. Falência ovariana precoce. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia** [online]. 2014, v. 58, n. 2, pp. 132-143. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002991>. Acesso em: 26 jun. 2021.

BORGHESE, B. *et al.* Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. **Clinical Genetics**, [S.L.], v. 91, n. 2, p. 254-264, 30 nov. 2016. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/cge.12897>. Acesso em: 14 jun. 2021.

CAMBIAGHI, S. A. *et al.* **Epigenética**: O efeito nas receptoras de óvulos: os filhos das mães receptoras são fisicamente semelhantes à mãe?. 2017. Disponível em: <https://ipgo.com.br/o-efeito-da-epigenetica-nas-receptoras-de-ovulos/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

CORDTS, Emerson Barchi *et al.* Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. **Archives Of Gynecology And Obstetrics**, [S.L.], v. 283, n. 3, p. 635-643, 29 dez. 2010. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-010-1815-4>. Acesso em: 26 jun. 2021.

EHRMANN, David A. Polycystic Ovary Syndrome. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 352, n. 12, p. 1223-1236, 24 mar. 2005. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra041536>. Acesso em: 17 jun. 2021

GRAVHOLT, Claus H. *et al.* Turner syndrome: mechanisms and management. Turner syndrome: mechanisms and management. **Nat Rev Endocrinol**, v. 15, 601–614, 18 jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0224-4>. Acesso em: 26 jun. 2021.

HANDY, Diane E. *et al.* Modificações epigenéticas: mecanismos básicos e papel na doença cardiovascular. **Circulation**, [S.L.], v. 123, n. 19, p. 2145-2156, 17 maio 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.110.956839>. Acesso em: 19 jun. 2021.

HANSEN, Karl R. *et al.* Midluteal Progesterone: a marker of treatment outcomes in couples with unexplained infertility. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 103, n. 7, p. 2743-2751, 14 maio 2018. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-00642>. Acesso em: 14 jun. 2021

JACKSON-COOK, Colleen. A hypothesis: could telomere length and/or epigenetic alterations contribute to infertility in females with turner syndrome?. **American Journal Of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics**, [S.L.], v. 181, n. 1, p. 116-124, 11 fev. 2019. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.31684>. Acesso em: 14 jun. 2021

LUO, L. *et al.* Polymorphisms in the nuclear factor kappa B gene association with recurrent embryo implantation failure. **Genetics And Molecular Research**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 1-1, 28 abr. 2016. Genetics and Molecular Research. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15027759>. Acesso em: 21 jun. 2021

MARÇAL, Tatiane Cristina Pereira. **Temas sobre infertilidade feminina em revistas direcionadas ao público feminino**. 2009. 34 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

MIKLOS, Thomas. **Epigenética na Reprodução Humana**. 2021. Disponível em: <https://www.rttclinicadamulher.com.br/epigenetica-na-reproducao-humana/>. Acesso em: 21 jun. 2021

PISARSKA, Margareta D. *et al.* Genetics and Epigenetics of Infertility and Treatments on Outcomes. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 104, n. 6, p. 1871-1886, 17 dez. 2018. The Endocrine Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-01869>. Acesso em: 14 jun. 2021

RATTAN, Saniya; FLAWS, Jodi A. The epigenetic impacts of endocrine disruptors on female reproduction across generations†. **Biology Of Reproduction**, [S.L.], v. 101, n. 3, p. 635-644, 11 maio 2019. Oxford University Press (OUP). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/biolre/ioz081>. Acesso em: 14 jun. 2021.

ROCHA-JUNIOR, Carlos Valério *et al.* Progesterone Receptor B (PGR-B) Is Partially Methylated in Eutopic Endometrium From Infertile Women With Endometriosis. **Reproductive Sciences**, [S.L.], v. 26, n. 12, p. 1568-1574, 19 fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1933719119828078>. Acesso em: 14 jun. 2021

SAMADIEH, Yasaman *et al.* Epigenetic Dynamics of HOXA10 Gene in Infertile Women With Endometriosis. **Reproductive Sciences**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 88-96, 28 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/1933719118766255>. Acesso em: 14 jun. 2021

SIMÕES, Ana Carolina Cadório. **Falência ovárica prematura**. 2016. 68 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/30458>. Acesso em: 26 jun. 2021.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. **Integrative review: what is it? How to do it?**. Einstein (São Paulo) [online]. 2010, v. 8, n. 1, pp. 102-106. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 22 jun. 2021.

VIUFF, Matte *et al.* Epigenetics and genomics in Turner syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part C**. 2019; 181C: 125– 132. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31683>. Acesso em: 26 jun. 2021.

WANG, Xiaoyan *et al.* Long noncoding RNA HCP5 participates in premature ovarian insufficiency by transcriptionally regulating MSH5 and DNA damage repair via YB1. **Nucleic acids research** vol. 48,8, 4480-4491, 7 may. 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/48/8/4480/5766654>. Acesso em: 26 jun. 2021.

XIONG, Yujing *et al.* Effects of high progesterone in in-vitro fertilization cycle on DNA methylation and gene expression of adhesion molecules on endometrium during implantation window. **Journal Of Assisted Reproduction And Genetics**, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 33-43, 22 nov. 2019. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-019-01623-6>. Acesso em: 14 jun. 2021.

CAPÍTULO 46

PROSPECÇÃO DA APLICABILIDADE BIOTECNOLÓGICA DO CAJUEIRO
(*Anacardium occidentale*, L.)

PROSPECTING THE BIOTECHNOLOGICAL APPLICABILITY OF CASHEW
(*Anacardium occidentale*, L.)

Aline Katiane da Silva Freire

Universidade Federal de Campina Grande, Unidade Acadêmica de Saúde – Brasil

<http://lattes.cnpq.br/2459010835635984>

Matheus Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Unidade Acadêmica de Saúde – Brasil

<http://lattes.cnpq.br/7930313657405717>

Mayane da Silva dos Santos Costa

Universidade Tiradentes, Unidade Acadêmica de Enfermagem, Sergipe – Brasil

<http://lattes.cnpq.br/7100427577315111>

Lanna do Carmo Carvalho

Universidade de Rio Verde, Unidade Acadêmica de Medicina, Goiás – Brasil

<http://lattes.cnpq.br/1101129981202540>

Rosivaldo Machado da Silva Júnior

Universidade Federal de Catalão, Unidade de Biotecnologia, Goiás – Brasil

<http://lattes.cnpq.br/3041218167016569>

Maria de Lourdes de Oliveira Carvalho

Universidade Federal de Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/3429828616105672>

Silvania Narielly Araújo Lima

Universidade Federal de Campina Grande, Unidade Acadêmica de Saúde – Brasil

<http://lattes.cnpq.br/4848390450941924>

Lorena Karla da Silva

Centro Universitário Tabosa de Almeida - ASCES UNITA

<http://lattes.cnpq.br/0999072337727962>

Resumo

O cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) é uma árvore da família Anacardiaceae originária da região nordeste do Brasil, possui arquitetura de copa tortuosa e com diferentes portes variando de anão a gigante e em condições propícias pode

atingir portes extremos. A família Anacardiaceae possui cerca de 700 espécies, sendo o gênero *Anacardium* representado por 22 espécies que têm como centro de dispersão a América Tropical. Esse trabalho objetivou prospectar a aplicabilidade biotecnológica do cajueiro. Para atingir esse objetivo foi realizada uma pesquisa direcionada dos artigos disponíveis sobre o *A. occidentale* L. Esses artigos foram fichados e utilizados como base para a construção do banco de dados consultivo necessário para a conclusão deste trabalho. Como resultados foi possível observar que o cajueiro se mostra como uma ótima opção para o desenvolvimento de produtos biotecnológicos promissores. Primariamente utilizado na indústria alimentícia voltada para o consumo humano *in natura* ou ainda processado em sistemas biotecnológicos como a produção de biogás; como fonte de carbono na produção de enzimas entre tantos outros. Alguns produtos do cajueiro como o ácido anacárdico que é o principal componente do LCC (líquido da casca da castanha) demonstrou ter um grande potencial biotecnológico em diversas áreas químicas ou biológicas. É neste contexto que reside a necessidade da utilização de metodologia científica eficiente para a compilação de dados de interesse industrial relacionados ao uso dessa planta tão importante para o nordeste brasileiro.

Palavras-chave: Caju, indústria, biotecnologia.

Abstract

The cashew tree (*Anacardium occidentale* L.) is a tree of the Anacardiaceae family originating from the northeast region of Brazil, has a tortuous crown architecture and with different sizes ranging from dwarf to giant and under favorable conditions can reach extreme sizes. The Anacardiaceae family has about 700 species, and the *Anacardium* genus is represented by 22 species whose center of dispersion is Tropical America. This work aimed to prospect the biotechnological applicability of cashew tree. To achieve this objective, a targeted search of the available articles on *A. occidentale* L was carried out. These articles were registered and used as a basis for the construction of the consultative database necessary for the conclusion of this work. As a result, it was possible to observe that cashew is an excellent option for the development of promising biotechnological products. Primarily used in the food industry aimed at fresh human consumption or processed in biotechnological systems such as biogas production; as a carbon source in the production of enzymes among many others. Some cashew products such as anacardic acid, which is the main component of LCC (liquid from the nut shell), has shown to have a great biotechnological potential in several chemical or biological areas. It is in this context that there is a need to use an efficient scientific methodology for the compilation of data of industrial interest related to the use of this very important plant for the Brazilian northeast.

Keywords: Cashew, industry, biotechnology.

Introdução

O cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) pertence ao gênero *Anacardium* e a família Anacardiaceae. É originário do Brasil, com área de maior distribuição no Nordeste (ALMEIDA et al., 2002). Os explorados comercialmente são os cajueiros conhecidos como comum e o anão-precoce, que pertencem mesma espécie *Anacardium occidentale* L., de origem brasileira (BARROS et al, 2002). O mais encontrado nas regiões produtoras é o cajueiro comum, pois é a planta que foi propagada via semente desde a sua descoberta, além de ser a primeira explorada comercialmente. Já o cajueiro-anão-precoce é resultante de seleções fenotípicas realizadas a partir da década de 1960, sendo disponibilizado aos produtores década de 1980 (SERRANO E OLIVEIRA, 2013).

A agroindústria do caju é muito importante para a economia da região Nordeste, pela geração de emprego, renda e impostos (BARROS et al., 1993) em decorrência dos produtos industrializados desenvolvidos a partir do seu fruto e pseudofruto, principalmente para o Ceará, o Piauí e o Rio Grande do Norte (SILVA et al., 2013).

A utilização de plantas com fins medicinais, para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. Plantas medicinais são fontes potenciais de moléculas bioativas com estrutura diferenciada e mecanismos de ação inovadores. Essas características têm motivado a indústria farmacêutica a incentivar pesquisas visando desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos (ELISABETSKY, 2004). O uso de fitoterápicos na medicina humana vem sendo motivado legalmente no Brasil devido ao reconhecimento dos benefícios garantidos pelo uso seguro, eficaz, qualificado e racional (BRASIL, 2006).

De acordo com Kupfer et al (2004), prospecção tecnológica pode ser definida como um meio sistemático de mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros capazes de influenciar de forma significativa uma indústria, a economia ou a sociedade como um todo. Uma prospecção é construída a partir do princípio de que diversos caminhos do presente podem vir a alterar de modo significativo o futuro, como ocorre com a inovação tecnológica, ou seja, os avanços tecnológicos futuros dependem de ações e decisões tomadas no presente (KUPFER; TIGRE, 2004).

Para que tais estudos aconteçam é de fundamental importância conhecer os recursos genéticos vegetais do cajueiro. Os recursos genéticos de fruteiras tropicais estão sendo utilizados em programas de melhoramento genético e em pesquisas que desenvolvam recursos biotecnológicos, aproveitando-se o fato de o Brasil ser um dos mais importantes centros de diversidade genética de algumas espécies frutíferas tropicais (AMARAL JÚNIOR *et al.*, 2010), como o caju, o abacaxi, o mamão, a goiaba e o maracujá. Os trabalhos com cajueiro têm sido relativamente recentes e a falta de informações disponíveis em banco de dados públicos dificulta um melhor entendimento da sua base genética. Resulta dessa ausência de informações organizadas de modo atual, efetivo, fácil e relevante a necessidade de uma exploração e compilação dos dados para que os estudos futuros possam ser mais bem direcionados no intuito de prospectar as possíveis aplicabilidades biotecnológicas do cajueiro.

Materiais e Métodos

A prospecção foi realizada com base nos artigos já escritos sobre o *A. occidentale*, L. que foram encontrados nos sites de pesquisas National Center for Biotechnology Information (NCBI), Science Direct, Scielo, ISI e nos Portais Periódicos da Capes. Esses artigos foram fichados e utilizados como base para a construção do banco de dados consultivo utilizado neste trabalho.

A consulta aos textos com posterior análise foi realizada periodicamente durante o período de desenvolvimento do trabalho que foi de um ano a contar do mês de maio de 2015 até o mês de maio de 2016. Sempre que necessário e relevante novas referências foram adicionadas ao banco de

dados existentes para melhor ilustrar todas as potencialidades e as recém descobertas envolvendo o cajueiro.

No total foram fichados 100 artigos, desses 30 foram excluídos por não guardar ligação direta com o tema pretendido e 70 foram organizados por ordem alfabética de autor e título para uma localização mais fácil dos mesmos.

Todos os levantamentos foram realizados nos meses de maio a junho de 2021, utilizando como palavras-chave os termos *Anacardium occidentale L.*, biotecnologia, farmacologia, cajueiro, aplicabilidades do cajueiro, genética do cajueiro, produção de caju no Brasil, tais artigos foram baixados em forma de PDF e fichados para melhor entendimento do assunto.

Resultados e Discussão

Aplicabilidades biotecnológicas do cajueiro (*Anacardium occidentale, L.*)

A utilização de plantas medicinais na biotecnologia cresce logaritmicamente, uma vez que, são fontes potenciais de moléculas bioativas com estruturas diferenciadas e mecanismos de ação inovadores (SILVA, 2010).

Não obstante, o uso do cajueiro na biotecnologia está cercado de finalidades das mais diversas tornando essa fruta uma ótima opção para o desenvolvimento de produtos biotecnológicos promissores. Verifica-se, por exemplo, que o processamento do pedúnculo para a produção do suco resulta em 15% de bagaço, o qual não possui valor comercial e é geralmente descartado pelas indústrias locais. Diferentes pesquisas estão sendo realizadas para dar um melhor destino a esse produto, (ROCHA *et al.*, 2011; CORREIA *et al.*, 2013), o *A. occidentale L.* vem mostrando um grande potencial para diferentes meios de sua utilização, principalmente na indústria alimentícia como por exemplo em biscoitos, (SANTANA; SILVA 2008).

Segundo Siqueira et al, 2012 existe diversas tentativas de incluir o bagaço do caju na alimentação humana, e a mesma está sendo bem-sucedida nas pesquisas científicas. Isto motiva o questionamento de como a indústria alimentícia pode aplicar o bagaço em seus alimentos para serem comercializados em larga escala. É possível que estes resultados tenham ficado apenas nos estudos científicos realizados por esses autores. Nota-se que o bagaço do processamento do caju pode ser melhor aproveitado para diversas finalidades quando se faz o uso da biotecnologia para indicar melhores processos para matérias primas que inicialmente são consideradas como rejeitos da indústria de modo geral. Assim como aconteceu com a cana-de-açúcar, onde o bagaço era apenas aproveitado para o uso como complemento na ração animal, o advento da biotecnologia na posterior manipulação e tratamento dessa matéria já é possível obter o que chamamos de etanol de 2ª Geração,

baseado na utilização da grande quantidade de celulose presente neste material. Sendo assim, a biotecnologia pode mais uma vez trazer novas luzes para o desenvolvimento de técnicas que permitam uma finalidade mais eficiente para este rejeito de produção que é o bagaço do pedúnculo do caju que pode ser utilizado com eficiência e sabor tanto na indústria de hambúrgueres quanto de biscoitos.

Pinto *et al.*, (2012) desenvolveu hambúrgueres contendo amostras de resíduo de pedúnculo desidratadas em estufa, esses estudos apresentaram melhor aceitação no sabor, não havendo diferença significativa (5%) quanto ao aroma quando comparadas com a formulação adicionada de pedúnculo liofilizado. Os resultados sugerem que a adição de resíduo de pedúnculo de caju desidratado na formulação de hambúrguer aumenta o seu teor de fibra alimentar, com o aproveitamento de um subproduto da indústria do caju e valorização de um produto local.

Pesquisa desenvolvida por Rufino *et al.*, (2010) verificou que a fibra dietética e o total de compostos fenólicos do bagaço de caju e sua capacidade antioxidante podem ser utilizados na sua administração como composto antioxidante e fontes de fibra dietética em alimentos funcionais ou como suplementos dietéticos antioxidantes naturalmente.

A utilização do cajueiro não se restringe apenas a indústria alimentícia, segundo Leitão *et al.*, (2011), pode-se converter os resíduos orgânicos (bagaço de caju) em biogás para produção de energia (elétrica ou térmica). Em outra pesquisa o bagaço do caju pode ser convertido em bioetanol efetuando as seguintes operações: pré-tratamento, hidrólise, fermentação e destilação (DE LIMA *et al.*, 2015). São etapas complexas de manipulação química que não necessariamente envolvem a manipulação genética que de todo modo é bastante influenciada pelos conhecimentos biotecnológicos. Quais produtos ainda por descobrir podem estar presentes nesse refugo da produção são questionamentos que podem ser realizados para favorecer e direcionar pesquisas que visem justamente o efetivo aproveitamento deste material.

Outra possibilidade de aproveitamento do resíduo da indústria de caju é sua utilização como fonte de carbono na produção de enzimas, por meio da fermentação visando ao enriquecimento proteico do produto final. Em algumas bibliografias autores revelaram a utilização do bagaço seco do pedúnculo do caju como substrato em processo de fermentação semissólida na produção de pectinases utilizando como microrganismos o *Aspergillus niger*, e concluiu-se que o resíduo apresenta nutrientes que podem ser utilizados para síntese de pectinase. A ingestão dessa enzima pode reduzir os níveis séricos de colesterol e triglicérides e também diminuir a absorção da glicose (SIQUEIRA *et al.*, 2012; HUR *et al.*, 2013).

Dentre as mais variadas aplicações industriais do ácido anacárdico que é um líquido amarelo e o principal componente do óleo de castanha de caju de sinônimos (6-(8(Z),11(Z),14-pentadecatrienyl) salicylic acid; 6-(8,11,14-pentadecatrienyl) salicylic acid; 6-nonadecyl salicylic acid; 6-pentadecyl salicylic acid), este encontra seu uso na indústria química para a produção de cardanol, que é utilizado para as resinas, revestimentos e materiais de fricção Figura 6. Cada molécula consiste de um ácido salicílico substituído com uma cadeia alquílica que tem 15 ou 17 átomos de carbono. O grupo alquila pode ser saturado ou insaturado e o ácido anacárdico é uma mistura de moléculas saturadas e insaturadas. A mistura exata vai depender da planta da qual foi extraída, bem como, do seu estado fisiológico. Essa substância tem mostrado alta letalidade para bactérias gram positivas, tais como o *Staphylococcus aureus*, bactéria de importância médica extrema. Esta substância tem sido utilizada também principalmente no tratamento de abscessos dentários, ativo contra acne, alguns insetos, tuberculose e MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*). Além dessas atividades vários estudos demonstram atividades citotóxicas, indutoras de apoptose, antiploriferativas e também antitumorais (GREEN *et al.*, 2007; LOGRADO *et al.*, 2010; LEGUT *et al.*, 2014; HAMAD; MUBOFU, 2015).

Produtos de cajueiro são utilizados na medicina tradicional para várias doenças, incluindo diabetes. As propriedades antidiabéticas de partes de plantas de caju, foram estudadas utilizando os mioblastos C2C12 diferenciadas (miotubos) e mitocôndrias de fígado de rato. Utilizando o extrato de semente de caju hidroetanólicas (CSE) e o seu componente ativo o ácido anacárdico (AA), observou-se que o transporte de glucose em miotubos C2C12 foi estimulado, dependendo da sua concentração. Isso ocorreu com a ativação da proteína quinase que foi ativada com adenosina-monofosfato do CSE e AA que provavelmente aumenta o transporte de glicose na membrana plasmática (TEDONG *et al.*, 2010).

Uma das proteínas mais importante para a regulação dos genes é a histona ela compõe o nucleossomo. Várias linhas de evidência indicam que a histona acetiltransferase (HATs) são novos alvos de drogas para o tratamento de doenças como, por exemplo, o câncer e a inflamação. O ácido anacárdico é um produto natural e é um ponto de partida para o desenvolvimento de pequenas moléculas inibidoras da acetiltransferase de histona (HAT) de p300 / CBP associada fator (PCAF). Utilizando uma série de N- (4-ciano-3-trifluorometil-fenil) -2-etoxi-6-alkilo (alcenilo e) benzamidas relacionadas com o ácido anacárdico derivado CTPB foram preparados a partir de ácido 2,6-di-hidroxibenzóico, com um acoplamento de Suzuki e adição do anião de 4-ciano-3-trifluoromethylphenylamine a um benzodioxinone em células U937, esses análogos, em particular, 7 C, 7 d, 7 f e 7 j, induziu a parada do ciclo celular na fase G1, causando apoptose em cerca de 20%

das células, e aumentou os níveis de acetilação de H3. O aumento da acetilação de determinadas histonas presentes no nucleossoma permite um maior acesso da maquinaria transcricional aos genes necessários ao desenvolvimento celular e a expressão de diversas proteínas. Este mesmo composto pode induzir uma diminuição nos níveis de acetilação de histonas em células HEK imortalizadas, e contrariou a ação do inibidor de HDAC (família clássica de histonasdesacetilases) a SAHA (suberoilamida do ácido hidroxâmico) em células de câncer da mama MCF-7. A acetilação das histonas também é importante para a regulação da expressão do gene pró-inflamatória da *Legionella pneumophila*, que causa pneumonia grave e infecta células epiteliais de pulmão. A inibição das HATs por AA sugere também possuir efeito parasiticida em associação com a inibição de PfGCN5, resultando na perturbação do programa de transcrição dos parasitas *Plasmodium falciparum*. A histona acetiltransferase inibida com o ácido anacárdico mostrou um grande potencial para o tratamento e regeneração da endotelina-1 que é um potente vasoconstritor e co-mitogénico para o músculo liso vascular e está implicada na remoção vascular pulmonar e o desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar (SCHMECK *et al.*, 2008; SOUTO *et al.*, 2008; CUI *et al.*, 2008; WORT *et al.*, 2009; SOUTO *et al.*, 2010; GHIZZONI *et al.*, 2010). Em pesquisas realizadas por Sung *et al.*, (2008) e por Schultz *et al.*, (2010) o ácido anacárdico vem demonstrando um grande potencial para tratar ou prevenir o câncer e isso acontece por duas vias: por meio da modulação da via de sinalização do factor nuclear-kappaB e na manipulação do ácido AnaC; (2-hidroxi-6-alquilbenzóico) que inibe a proliferação celular, a progressão do ciclo celular e apoptose de um modo específico para a célula, reduzindo a interação do DNA e inibindo a resposta de transcrição do mesmo.

Além de estudos de interesse alimentar existem estudos biotecnológicos envolvendo o controle de vetores de doenças tropicais e de arboviroses, segundo Torres et al (2015), estudos foram realizados para avaliar a toxicidade de frações de solvente de resíduos da casca do *A. occidentale* L. contra a terceira e quarta larva do *Aedes aegypti*. Os resultados foram comparados com o produto larvicida comercial e mostraram que os efeitos de toxicidade exibidos pelas frações de solvente do extrato etanólico de resíduos da casca de *A. occidentale* contra a terceira e quarta larvas instar de *A. aegypti* indicam o seu uso promissor como larvicida natural para o controle do vetor da dengue, chikungunya e zika. Devido à presença de compostos fenólicos índios americanos utilizam uma maceração de pequenas quantidades de folhas jovens do cajueiro para atordoar formigas, isto pode servir de base para uma possível atuação desses compostos contra diferentes tipos de insetos. Vários estudos nesse sentido podem ser desenvolvidos com base nas mais diversas moléculas bioativas produzidas pelas mais diversas estruturas do cajueiro, visando justamente a contribuição para o

controle desses vetores que tantos prejuízos incomensuráveis geram a saúde da população de modo geral.

Apesar da inovação nos estudos com o *A. occidentale* eles ainda estão muito recentes e o cajueiro pode ainda demonstrar uma grande variedade de produtos aptos para a biotecnologia, permitindo assim, a utilização de seus agentes biológicos na obtenção de bens ou para assegurar serviços.

Substâncias encontradas no cajueiro envolvidas com diversas patologias

A utilização de plantas com fins medicinais, para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. O *Anacardium occidentale* L. é utilizado para o tratamento de diversas patologias.

Segundo Chermahinie Majid (2011), despigmentação do extrato das folhas do caju não tem qualquer efeito sobre as bactérias gram-negativas (*Escherichia coli*) e afetou apenas bactérias gram positivas (*Staphylococcus aureus*). Mas de acordo com os pesquisadores Tan e Chan (2014) as folhas do cajueiro frescas, com branqueamento ou até mesmo com tratamento em micro-ondas resultou na inibição de bactérias gram positivas e gram negativas, tais como: *Brevibacillus brevis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus cohnii*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella entérica*.

Segundo Trabulsi Filho *et al.*, (2013) extratos hidroalcoólicos das folhas de *Anacardium occidentale* L. apresentaram expressiva atividade antioxidante e moderada atividade citotóxica contra trofozoítos de *Giardia lamblia*, o que pode ser justificada pela presença de classes de metabólitos secundários de interesse farmacológico constatada em análises químicas.

Como é possível observar, o cajueiro está envolvido em diversas pesquisas, com o objetivo de identificar novas formas de tratamento para diversas patologias, principalmente quando se refere ao tratamento com bactérias, que a cada dia estão se tornando resistentes aos mais diversos tipos de antibióticos.

Tais estudos mostram que o componente principal que é utilizado nessas pesquisas é o ácido anacárdico que é um lipídeo fenólico encontrado no LCC do cajueiro, cujas algumas atividades farmacológicas encontram-se descritas na literatura, dentre elas atividade antitumoral, impedimento de danos oxidativos na mitocôndria do fígado de ratos, e a habilidade de inibir algumas enzimas (MORAIS, 2010).

O cajueiro está envolvido em diversos ramos da farmacologia e um deles é a etnofarmacologia que é o conhecimento popular relacionado a sistemas tradicionais de medicina, e esses estudos demonstram que o mesmo é utilizado para a cura de diversas enfermidades, tais como: anti-diabética, adstringente, anti-diarreica, anti-asmática, depurativa e tônica. Para uso externo é recomendado o uso do cozimento da entrecasca, em bochechos e gargarejos, como antisséptico e anti-inflamatório nos casos de feridas e úlceras da boca e afecções da garganta, aliviar dor de dente e até mesmo como afrodisíaco (LORENZI; MATOS, 2002; LIMA, 2006).

As plantas medicinais são usadas popularmente para os mais diversos fins, chegando a substituir, muitas vezes, a prescrição médica. Este fato pode ser justificado pelo alto grau de acessibilidade das plantas medicinais, bem como, pela grande disponibilidade destes recursos, diferente do que ocorre com os medicamentos industrializados, que na maioria, depende de tecnologia e matéria prima externa. As plantas medicinais se destacam como grandes fontes de novos recursos terapêuticos, servindo como base para o desenvolvimento de medicamentos pela indústria farmacêutica.

A medicina popular emprega plantas no tratamento de vários distúrbios, porém existe uma necessidade de validação através de pesquisas científicas que utilizem modelos adequados de experimentação para a comprovação dos efeitos farmacológicos e, em seguida, proceder ao isolamento, purificação e caracterização de princípios ativos e mecanismo de ação para a formulação de fitoterápicos seguros para o uso humano ou animal. O Brasil devido à grande biodiversidade apresenta um enorme potencial para pesquisas de moléculas com importância terapêutica (MORAIS, 2010).

Considerações Finais

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, é possível concluir que o cajueiro se mostra como uma ótima opção para o desenvolvimento de produtos biotecnológicos promissores. Primariamente utilizado na indústria alimentícia voltada para o consumo humano *in natura* ou ainda processado em sistemas biotecnológicos como a produção de biogás; como fonte de carbono na produção de enzimas entre tantos outros. Alguns produtos do cajueiro como o ácido anacárdico que é o principal componente do LCC (líquido da casca da castanha) demonstrou ter um grande potencial biotecnológico em diversas áreas químicas ou biológicas. Essa substância tem mostrado alta letalidade para bactérias gram positivas e tem sido utilizada também principalmente no tratamento de abscessos dentários, além de ser ativo contra acne, alguns insetos e doenças como a tuberculose.

Pelo seu alto grau de acessibilidade como planta medicinal elas podem ser utilizadas popularmente para cura ou prevenção de diversas enfermidades, tais como: antidiabética, adstringente, antidiarreica, antiasmática, depurativa e tônica, em bochechos e gargarejos, como antisséptico e antiinflamatório nos casos de feridas e úlceras da boca e afecções da garganta, na inibição de bactérias gram positivas e gram negativas, contra o câncer, e o seu uso promissor como larvicida natural para o controle do vetor da dengue, chikungunya e zika. É neste contexto que reside a necessidade da utilização de metodologia científica eficiente para a compilação de dados de interesse industrial relacionados ao uso dessa planta tão importante para o nordeste brasileiro.

Devido a pequena quantidade de estudos relacionados a genética do cajueiro, se faz necessário que novas pesquisas sejam realizadas. Para perspectivas futuras pretendo trabalhar as expressões genicas e proteicas descritas aqui em forma de dissertação de mestrado.

Referências

ALMEIDA F.A.G. et al. **Comparative phenology of two grafted clones of dwarf cashew tree in irrigation conditions.** *Ciência Rural*, v. 32, n. 2, 2002.

AMARAL JÚNIOR, A. T. et al. Procedimentos Multivariados em Recursos genéticos vegetais. **Germoplasma: conservação, manejo e uso no melhoramento de plantas.** Viçosa, MG, p. 205-254, 2010.

BARBOSA-FILHO J. M. et al. **Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase.** *VerBrasFarmacogn* 16: 258-285, 2006

BARBOSA-FILHO JM, et al. **Plants and the iractive constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity.** *RevBrasFarmacogn* 15: 392-413, 2005.

BARROS, L.M. **Caracterização morfológica e isoenzimática do cajueiro (*Anacardium occidentale*, L.) tipos comum e anao-precoce, por meio de tecnicas multivariadas.** Piracicaba, ESALQ, 256p. (Doutorado, Escola Superior de Agricultura Luiz deQueiroz), 1991.

BARROS, L.M.; PAIVA, J.R.; CRISÓSTOMO, J.R.; CAVALCANTE, J.J.V. **Botânica, origem e distribuição geográfica.** In: BARROS, L.M. (Ed) *Caju. Produção: Aspectos técnicos.* 1ª ed. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica, v. 1, p. 18-20. (Frutas do Brasil, 30), 2002

Brasil 2006. **Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006.

CHERMAHINI, S. H.; MAJID, F. A. A. **Antimicrobial activity of cashew leaves extracts used in cosmetics before and after treatment with activated carbon.** *Journal of Medicinal Plants Research*, v. 5, n. 19, p. 4740-4746, 2011.

CORREIA, Jessyca Aline da Costa. **Estudo do pré-tratamento do bagaço de caju com peróxido de hidrogênio alcalino para a produção de etanol.** 2013.

CUI, Long et al. **Histone acetyltransferase inhibitor anacardic acid causes changes in global gene expression during in vitro Plasmodium falciparum development.** Eukaryotic Cell, v. 7, n. 7, p. 1200-1210, 2008.

DA SILVA, Sara R. et al. **Exploring a new frontier in cancer treatment: targeting the ubiquitin and ubiquitin-like activating enzymes.** Journal of medicinal chemistry, v. 56, n. 6, p. 2165-2177, 2013.

DE LIMA, Ezenildo Emanuel et al. **Produção de etanol de segunda geração proveniente do bagaço de pendúculos do caju.** Revista Caatinga, v. 28, n. 2, p. 26-35, 2015.

ELISABETSKY, E. **Etnofarmacologia como ferramenta na busca de substâncias ativas.** In: SIMÕES, C. M. O. et al. (Org.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. Porto Alegre: UFRGS, p. 91-103, 2004

FALCÃO H. S. et al. **Review of the plants with anti-inflammatory activity studied in Brazil.** Ver Bras Farmacogn 15: 381-391, 2005.

GHIZZONI, M. et al. **Improved inhibition of the histone acetyltransferase PCAF by an anacardic acid derivative.** Bioorganic & medicinal chemistry, v 18, n 16, p 5826-5834, 2010.

GREEN, I. R. et al. **Molecular design of anti-MRSA agents based on the anacardic acid scaffold.** Bioorganic & medicinal chemistry, v. 15, n. 18, p. 6236-6241, 2007.

HAMAD, Fatma B.; MUBOFU, Egid B. **Potential biological applications of bio-based anacardic acids and their derivatives.** International journal of molecular sciences, v. 16, n. 4, p. 8569-8590, 2015.

KAMTCHOUING, Pierre et al. **Protective role of Anacardium occidentale extract against streptozotocin-induced diabetes in rats.** Journal of ethnopharmacology, v. 62, n. 2, p. 95-99, 1998.

KUPFER, David et al. **Prospecção tecnológica.** Modelo SENAI de prospecção: documento metodológico. Montevideo: OIT/CINTERFOR, 2004.

LEGUT, M. et al. **Anacardic acid enhances the anticancer activity of liposomal mitoxantrone towards melanoma cell lines—in vitro studies.** International journal of nanomedicine, v. 9, p. 653, 2014.

LEITÃO, Renato Carrhá, et al. **Produção de Biogás a partir do Bagaço do Caju/–** Fortaleza: Embrapa Agroindústria Tropical, 2011

LIMA, J. L.S. et al. **Plantas Medicinais de uso comum no Nordeste do Brasil.** Campina Grande, 2006

LOGRADO, L. P. et al. **Synthesis and cytotoxicity screening of substituted isobenzofuranones designed from anacardic acids.** European journal of medicinal chemistry, v. 45, n. 8, p. 3480-3489, 2010.

LORENZI, HARRI. **Plantas medicinais no brasil: nativas e exóticas cultivadas.** Nova Odessa, São Paulo: Instituto Plantarum, 2002.

MAIA, Eliane Aparecida et al. **O uso de espécies vegetais para fins medicinais por duas comunidades da Serra Catarinense, Santa Catarina, Brasil.** Revista de Biologia e Ciências da Terra, v. 11, n. 1, p. 54-74, 2011.

MORAIS, Talita Cavalcante. **Efeito analgésico, antiinflamatório e gastroprotetor dos ácidos anacárdicos, isolados de Anacardium occidentale L., em modelos experimentais.** 2010.

NCBI - National Center for Biotechnology Information. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/. Acessado em: 10/06/2021

PINTO, Alaídes Maria Borba. **Desenvolvimento de filmes e revestimentos biodegradáveis à base de amido e goma de cajueiro.** 2012.

PUBCHEM – OPEN CHEMISTRY DATABASE. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acessado em: 10/05/2021

ROCHA, Wesley Silveira et al. **Compostos fenólicos totais e taninos condensados em frutas nativas do cerrado.** Revista Brasileira de Fruticultura, v. 33, n. 4, p. 1215-1221, 2011.

RUFINO, M. S. M. et al. **Acerola and cashew apple as sources of antioxidants and dietary fibre.** International Journal of Food Science and Technology, Endinburgh, v. 45, p. 2227-2233, 2010.

SCHIRATO, G. V. et al. **O polissacarídeo do Anacardium occidentale L. na fase inflamatória do processo cicatricial de lesões cutâneas.** Ciências rural, Santa Maria, V.36, N. 1, P. 149-159, 2006.

SCHMECK, B. et al. **Histone acetylation and flagellin are essential for Legionella pneumophila-induced cytokine expression.** The Journal of Immunology, v 181, n 2, p 940-947, 2008.

SCHULTZ, D. J. et al. **Anacardic Acid Inhibits Estrogen Receptor α -DNA Binding and Reduces Target Gene Transcription and Breast Cancer Cell Proliferation.** Molecular cancer therapeutics, v 9, n 3, p 594-605, 2010.

SERRANO, L. A. L.; OLIVEIRA, V. H. de. **Aspectos botânicos, fenologia e manejo de cultura do cajueiro.** In: ARAÚJO, J. P. P. de (Ed.). Agronegócio caju: práticas e inovações. Brasília, DF: Embrapa. Parte 2, cap.3, p. 77-165. II, 2013

SILVA, Cristiane Karina Malvezzi da. **Atividade antimicrobiana de produtos naturais para obtenção de novos biofármacos: estudo dos extratos brutos e suas associações.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2010.

SILVA, R. A. O. et al. **Prospecção tecnológica: aplicação da goma do cajueiro (Anacardium occidentale) em nanotecnologia.** GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias, v. 3, n. 4, p. 055-069, 2013.

SIQUEIRA, A. M. de A.; BRITO, E. de S. **Aproveitamento do bagaço do caju para alimentação humana e utilização em outras indústrias de alimentos.** In: ARAÚJO, J. P. P. de. (Ed.). Agronegócio caju: práticas e inovações. Brasília, DF: Embrapa, parte 5, cap. 3, p. 349-362, 2013.

SOUTO, J. A. et al. **New Anacardic Acid-Inspired Benzamides: Histone Lysine Acetyltransferase Activators.** ChemMedChem, v 5, n 9, p 1530-1540, 2010.

SOUTO, J. A. et al. **Synthesis of benzamides related to anacardic acid and their histone acetyltransferase (HAT) inhibitory activities.** ChemMedChem, v 3, n 9, p 1435-1442, 2008.

SUNG, B. et al. **Anacardic acid (6-nonadecyl salicylic acid), an inhibitor of histone acetyltransferase, suppresses expression of nuclear factor- κ B-regulated gene products involved in cell survival, proliferation, invasion, and inflammation through inhibition of the inhibitory subunit of nuclear factor- κ B α kinase, leading to potentiation of apoptosis.** Blood, v 111, n 10, p 4880-4891, 2008.

TAN, Yuen Ping; CHAN, Eric Wei Chiang. **Antioxidant, antityrosinase and antibacterial properties of fresh and processed leaves of Anacardium occidentale L. and Piper betle.** Food Bioscience, v. 6, p. 17-23, 2014.

TORRES, Rosalinda C. et al. **Characterization and bioassay for larvicidal activity of Anacardium occidentale (cashew) shell waste fractions against dengue vector Aedes aegypti.** Parasitology research, v. 114, n. 10, p. 3699-3702, 2015.

TEDONG, L. et al. **Hydro-ethanolic extract of cashew tree (Anacardium occidentale) nut and its principal compound, anacardic acid, stimulate glucose uptake in C2C12 muscle cells.** Molecular nutrition & food research, v 54, n 12, p 1753-1762, 2010.

TRABULSI FILHO, F.A.; et al. **Study of standardization of Anacardium occidentale L. I. extracts in research and development of giardicidals herbal.** Cad. Pesq., São Luís, v. 20, n. especial, julho 2013.

VILLEN, Rafael Almudi. **Biotecnologia: histórico e tendências.** Revista de Graduação da Engenharia Química, 2002.

WISASTRA, Rosalina et al. **Anacardic acid derived salicylates are inhibitors or activators of lipoxygenases.** Bioorganic & medicinal chemistry, v. 20, n. 16, p. 5027-5032, 2012.

WISASTRA, Rosalina et al. **Discovery of a novel activator of 5-lipoxygenase from an anacardic acid derived compound collection.** Bioorganic & medicinal chemistry, v. 21, n. 24, p. 7763-7778, 2013.

WORT, S. J, et al. **Synergistic induction of endothelin-1 by tumor necrosis factor α and interferon γ is due to enhanced NF- κ B binding and histone acetylation at specific κ B sites.** Journal of Biological Chemistry, v 284, n 36, p 24297-24305, 2009.

CAPÍTULO 47

PROSPECÇÃO DE PATENTES RELACIONADAS À UTILIZAÇÃO DE NUTRACÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

PROSPECTING PATENTS RELATED TO THE USE OF NUTRACEUTICS FOR THE TREATMENT OF IRRITABLE GUT SYNDROME

Gabriel Ferreira Marques

Universidade Federal de Campina Grande, Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/5611753623584765>

Ana Luíza Marinho Leite

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde - CES, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/9958048542567378>

Deyse Nazareth Marinho Gondim

Universidade Federal de Campina Grande, Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8261564051229360>

Resumo

A Síndrome do Intestino Irritável é um distúrbio funcional do trato gastrointestinal, pertencente a classe de doenças intestinais inflamatórias, as quais nos últimos 10 anos ocasionaram aproximadamente 50.000 internações hospitalares apenas no Brasil, sendo 75% delas com caráter de urgência. Atualmente, medidas não farmacológicas vêm sendo utilizadas no seu tratamento, dentre essas medidas a modificação da dieta do paciente com a incorporação de nutracêuticos vem se demonstrando uma opção segura e eficaz. Assim, há uma demanda mundial para a geração de novas abordagens e tecnologias eficientes para a correta utilização de nutracêuticos no tratamento de doenças intestinais inflamatórias. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma prospecção tecnológica acerca da utilização de nutracêuticos na terapêutica da Síndrome do Intestino Irritável. Foram utilizadas, para a prospecção, as palavras-chave *nutraceutic**, *irritable**, *bowel** e *syndrome**. A busca das patentes depositadas foi realizada na base de dados Patent Inspiration. Os resultados demonstram registros de 66 documentos de patentes em sua maioria registradas na Suíça, país sede da gigante alimentícia Nestlé. O estudo demonstra o atual cenário de trabalhos com enfoque no desenvolvimento e propagação de novas abordagens para utilização de nutracêuticos.

Palavras-Chave: nutracêuticos, síndrome do intestino irritável, tratamento

Abstract

The Irritable Bowel Syndrome is a functional disorder of the gastrointestinal tract, belonging to the class of inflammatory intestinal diseases, which in the last 10 years have caused approximately 50,000 hospital admissions in Brazil alone, 75% of which are of an urgent nature. Currently, non-pharmacological measures have been used in its treatment, among these measures the modification of the patient's diet with the incorporation of nutraceuticals has proven to be a safe and effective option. Thus, there is a worldwide demand for the generation of new approaches and efficient technologies for the correct use of nutraceuticals in the treatment of inflammatory intestinal diseases. The

present work aims to carry out a technological survey about the use of nutraceuticals in the treatment of Irritable Bowel Syndrome. The keywords nutraceutic *, irritable *, bowel * and syndrome * were used for prospecting. The search for deposited patents was carried out in the Patent Inspiration database. The results show records of 66 patent documents, mostly registered in Switzerland, home to the food giant Nestlé. The study demonstrates the current scenario of work with a focus on the development and propagation of new approaches for the use of nutraceuticals.

Keywords: nutraceuticals, irritable bowel syndrome, treatment

Introdução

Nos últimos 10 anos, o Sistema Único de Saúde (SUS) contabilizou aproximadamente 50.000 internações por doenças intestinais inflamatórias, sendo em sua maioria (>75%) com caráter de urgência, demonstrando assim um aumento da incidência de tais patologias no Brasil (BRITO *et al.*, 2020).

Definida como um distúrbio funcional do trato gastrointestinal, a Síndrome do Intestino Irritável, tem como principais sinais e sintomas: dor, mudança no hábito intestinal, distensão abdominal e constipação e/ou diarreia. Sua classificação se dá em concordância com o padrão de perturbações do trânsito intestinal e a partir de sinais clínicos o tratamento é realizado. Dentre as opções de tratamento temos a terapia farmacológica, utilizando-se de laxantes, como lactulose ou sulfato de magnésio, entretanto, as medidas não farmacológicas vêm sendo utilizadas como primeira opção de tratamento. Dentre essas medidas a modificação da dieta do paciente se demonstra uma opção segura e eficaz (ANDRADE *et al.*, 2014).

Diversos estudos apontam a redução de sinais e sintomas associados, bem como prevenção da síndrome do intestino irritável através da suplementação com nutracêuticos como terapia. Nutracêuticos podem ser definidos como alimentos, parte de alimentos, ou nutrientes, isolados e administrados através de formas farmacêuticas como medicamentos. Diversos são os tipos de nutracêuticos disponíveis no mercado, para os mais diversos tratamentos. Dentre suas inúmeras classes, podemos citar as fibras dietéticas, ácidos graxos poli-insaturados, proteínas, peptídeos, aminoácidos ou cetoácidos, minerais, vitaminas e antioxidantes. Sua utilização vem se firmando como uma forte alternativa terapêutica, haja vista sua origem natural, bem como segurança e eficácia (MACHADO *et al.*, 2019).

Devido a sua comprovação científica crescente, no Brasil, em julho de 2018, a ANVISA publicou uma nota para regulamentação da suplementação com nutracêuticos por meio de consultas públicas (ANVISA, 2018).

O desenvolvimento de novas abordagens e metodologias para utilização de nutracêuticos se mostra crescente em todo o mundo nos últimos anos, levando a uma torrente de inovação técnico-científica, bem como uma forte alternativa aos tratamentos medicamentosos tradicionais (MACHADO *et al.*, 2019).

Diante do exposto, percebe-se a necessidade de averiguação das tecnologias existentes e patenteadas acerca de metodologias que propiciem a utilização de nutracêuticos para o tratamento da síndrome do intestino irritável. Sendo assim, este artigo tem o propósito de realizar uma prospecção tecnológica, por meio do monitoramento de documentos de patentes, que desenvolveram metodologias, bem como produtos tecnológicos para a utilização na terapêutica de pacientes acometidos pela síndrome do intestino irritável, de modo a apresentar o que tem sido realizado sob o ponto de vista técnico e científico.

Os principais impactos esperados após a realização do presente trabalho são: a elucidação acerca das tecnologias utilizadas no desenvolvimento da utilização de nutracêuticos; nortear novas pesquisas científicas na área de tecnologia de alimentos; nortear novos projetos com atividades inovadoras.

Metodologia

A prospecção tecnológica foi realizada nos meses de abril e maio de 2021, utilizando-se como banco de dados a *Patent Inspiration*, uma base de registros de gratuito acesso, com patentes depositadas mundialmente, inclusive no Brasil, usualmente empregada em trabalhos de prospecção. Essa plataforma nos fornece uma visão geral sobre o estado de registros de uma determinada tecnologia, permitindo-nos avaliar o desenvolvimento tecnológico, assim como os principais depositantes das tecnologias através de suas localizações. Essa base de dados pode ser utilizada até mesmo por usuários com pouca experiência em busca de patentes.

No presente levantamento, a busca por documentos de patentes relacionados ao tema de interesse foi realizada utilizando-se o sistema de classificação de patentes associados às palavras-chave.

As palavras-chave *nutraceutic**, *irritable**, *bowel** e *syndrome**, foram designadas no campo de busca com a junção “and” no final das palavras para adesão de todas as possíveis possibilidades de variação.

Foram utilizadas estratégias de busca através da classificação de patentes, sendo encontrados na filtragem final da busca os códigos: A61K2300/00 (misturas ou combinações de ingredientes ativos), A61P1/00 (medicamentos para desordens do trato alimentar ou sistema digestivo), A23V2002/00 (composição de alimentos, função de componentes do alimento) e A23V2200/32 (efeito na saúde do trato digestivo).

Posteriormente os dados foram agrupados, analisados e discutidos. Foi realizada ainda a elaboração de gráficos e tabelas através do *software Microsoft Excell 2020*, visando a maior compreensão dos mesmos.

Após extensa discussão e embasamento científico o presente artigo científico foi elaborado, objetivando a disseminação do conteúdo e sua utilização como norte para pesquisas futuras.

Na Tabela 1 observa-se a estratégia de busca de patentes relacionadas à utilização de nutracêuticos na terapia de pacientes acometidos pela síndrome do intestino irritável.

Após essa filtragem de dados, as reivindicações de cada patente foram analisadas para uma identificação mais precisa dos objetos das patentes.

Tabela 1: Estratégia de busca de patentes relacionadas à utilização de nutracêuticos na terapia de pacientes acometidos pela síndrome do intestino irritável, empregando o conector booleano “and”.

Palavras-chave	Códigos de classificação	Patentes registradas
<i>Nutraceutical* and irritable*</i>	A61K2300/00	43
<i>Nutraceutical* and irritable*</i>	A61P1/00	64
<i>Nutraceutical* and irritable*</i>	A23V2002/00	53
<i>Nutraceutical* and irritable*</i>	A23V2200/32	22
<i>Nutraceutical* and irritable* and bowel*</i>	A61K2300/00	33
<i>Nutraceutical* and irritable* and bowel*</i>	A61P1/00	49
<i>Nutraceutical* and irritable* and bowel*</i>	A23V2002/00	35
<i>Nutraceutical* and irritable* and bowel*</i>	A23V2200/32	21
<i>Nutraceutical* and irritable* and bowel* and syndrome*</i>	A61K2300/00	31
<i>Nutraceutical* and irritable* and bowel* and syndrome*</i>	A61P1/00	47
<i>Nutraceutical* and irritable* and bowel* and syndrome*</i>	A23V2002/00	33

*Nutraceutic** and *irritable**
and *bowel** and *syndrome**

A23V2200/32

19

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Resultados e Discussão

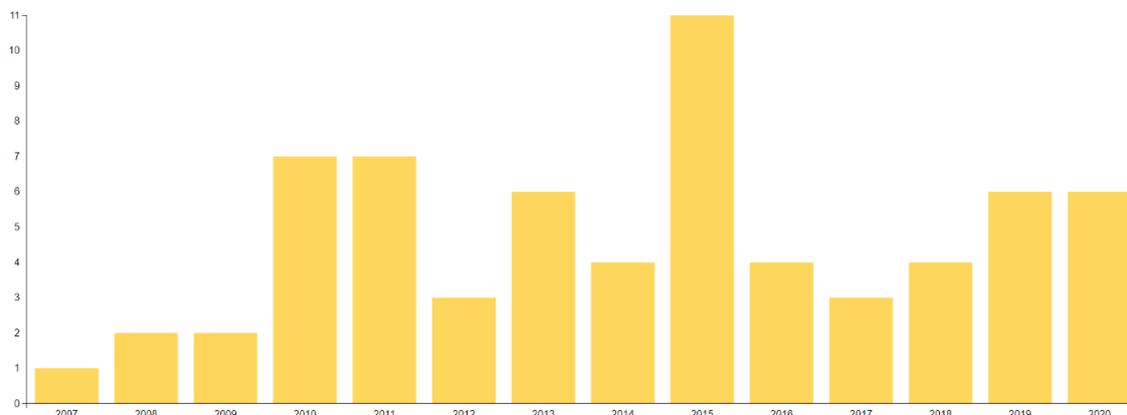
Os resultados através da análise dos documentos recuperados de cada associação de palavras-chave demonstraram que no banco de dados Patent Inspiration, a melhor estratégia de busca para o objetivo do trabalho, foi a associação das palavras-chave *nutraceutic**, *irritable**, *bowel** e *syndrome** e os códigos IPC: A61K2300/00, A61P1/00, A23V2002/00 e A23V2200/32, o que resultou no total de 66 patentes, dentre as quais não foi encontrado nenhum valor duplicado. Com base nesse levantamento foi realizada uma análise qualitativa dos dados apresentados.

Dentre as patentes listadas pela filtragem de dados, 05 delas se referiam especificamente a utilização de nutracêuticos para o tratamento de doenças intestinais inflamatórias, citando especificamente a síndrome do intestino irritável como abordagem. Uma por intermédio de uma composição de probióticos, três por intermédio da utilização de extratos vegetais e uma através da utilização de uma mistura herbal fermentada. A primeira patente a respeito do tema foi depositada no ano de 2007, pela empresa DSM IP Assets B.V.

Evolução Anual de Depósitos de Patentes

Em 2007 foi registrada a primeira patente relacionada ao tema estudado, com apenas um registro de documento de patente. Entretanto, com o passar dos anos pode-se observar um aumento significativo na quantidade e constância do número de registros (gráfico 1), atingindo um pico de publicações no ano de 2015 (11 patentes registradas) demonstrando assim uma crescente de investimentos, pesquisa e inovação para a obtenção de novas abordagens para o tratamento da síndrome do intestino irritável.

Gráfico 1: Evolução anual de depósitos de patentes relacionados à utilização de nutracêuticos na terapia de pacientes acometidos pela síndrome do intestino irritável.

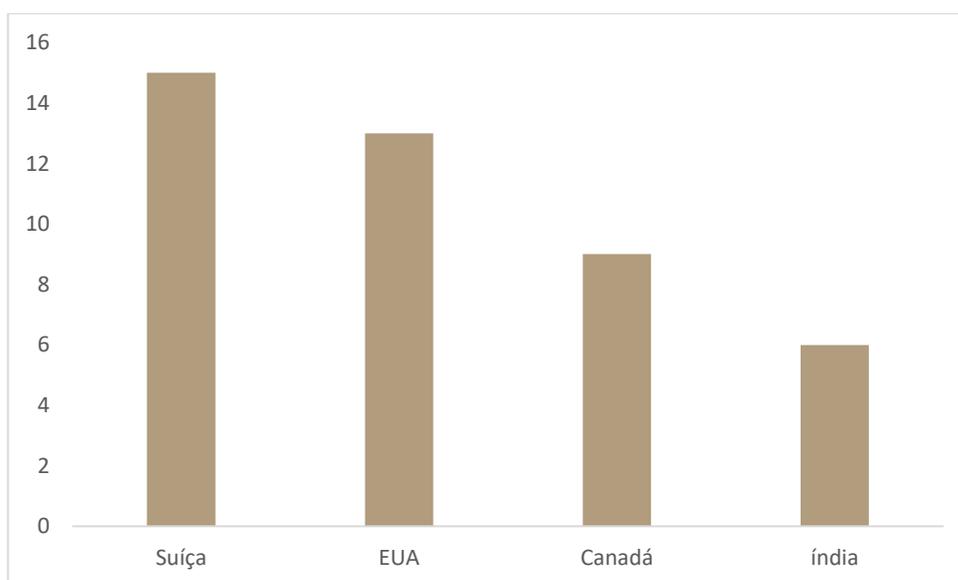


Fonte: Patent Inspiration (2021).

Patentes Depositadas por Países

Conforme o gráfico 2, dentre os países analisados nesta prospecção, a Suíça possui o maior número de registros de patentes, com 15 depósitos, seguida pelos Estados Unidos da América (13 registros) pelo Canadá (09 registros) e Índia (06 registros). A Suíça vem impulsionando o crescimento do registro de patente em nível mundial nos últimos anos, gerando altos níveis de demanda por ferramentas de propriedade intelectual (WIPO, 2017).

Gráfico 2: Distribuição de patentes depositadas por países relacionadas à utilização de nutracêuticos na terapia de pacientes acometidos pela síndrome do intestino irritável.

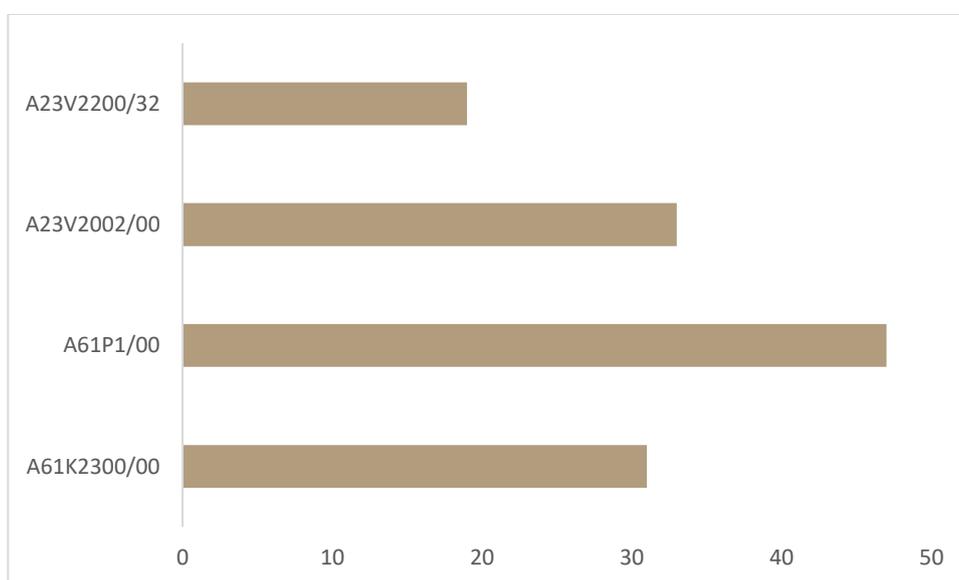


Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2021).

Patentes por Código de Classificação Internacional de Patentes (IPC)

Dentre os códigos de classificação internacional de patentes (IPC) utilizados na presente prospecção, o mais relevante foi o A61P1/00 (drogas para desordens do TGI) com 47 documentos registrados, representando 71,2% do total encontrado, seguido pelo A23V2002/00 (composição ou mistura de alimentos) com 33 documentos registrados (Gráfico 3).

Gráfico 3: Distribuição por Código de Classificação Internacional de Patentes (IPC) relacionadas à utilização de nutracêuticos na terapia de pacientes acometidos pela síndrome do intestino irritável.

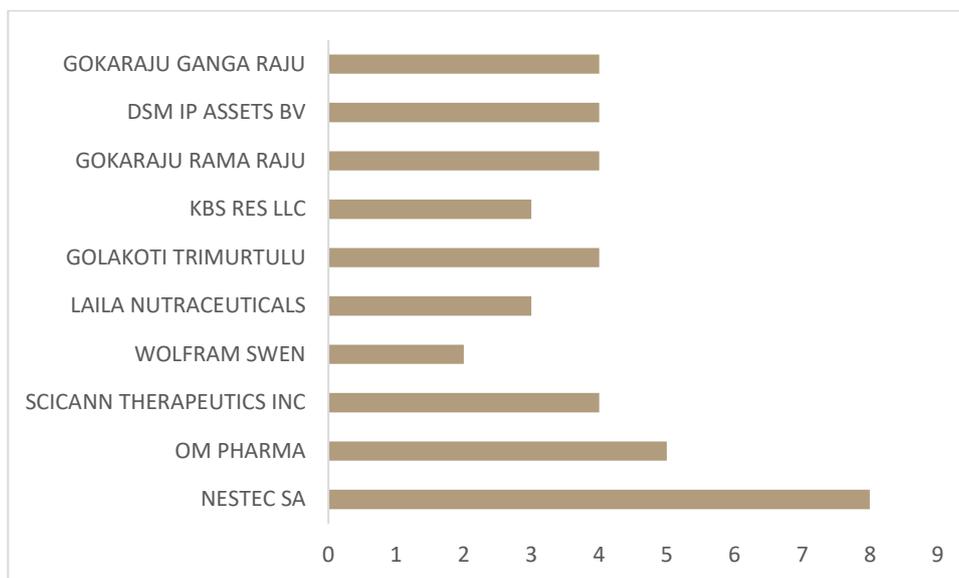


Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2021).

Depositantes por Número de Patentes

Alinhado ao crescente desenvolvimento científico-tecnológico da Suíça, a maior parcela de instituições e/ou empresas responsáveis pelos registros também são suíças (gráfico 4), com destaque para a NESTEC S.A. (8 registros), que é uma divisão de pesquisa da gigante alimentícia Nestlé. A Nestlé é a maior empresa de alimentos e bebidas do mundo, presente em 190 países ao redor do mundo, está sediada na cidade suíça de Vevey, onde foi fundada há mais de 150 anos. (Nestlé, 2021).

Gráfico 4: Distribuição de depositantes por número de patentes relacionadas à utilização de nutracêuticos na terapia de pacientes acometidos pela síndrome do intestino irritável.

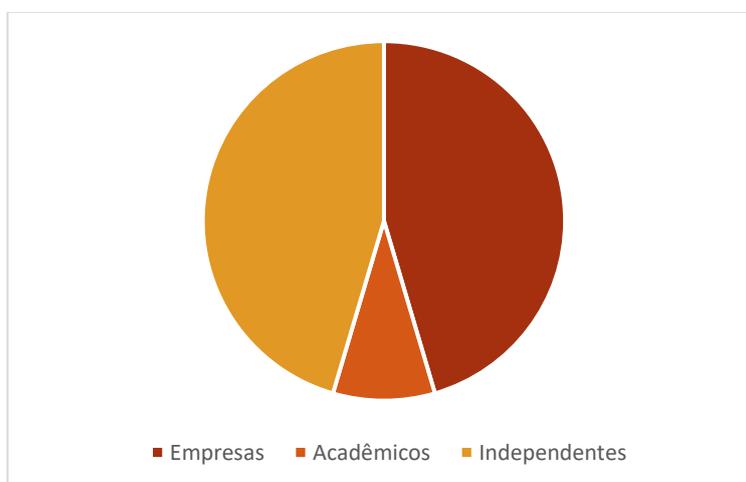


Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2021).

Tipos de Depositantes por Números de Patentes

Nos últimos anos é uniforme a crescente em investimentos para inovação no setor alimentício mostrando-se um setor lucrativo e promissor. Diante disso, os resultados da presente prospecção apontaram um empate entre as empresas e independentes (45,4%) como as principais depositantes de patentes na área, seguidas dos acadêmicos (9,2%) (gráfico 5)., demonstrando um avanço na descentralização do conhecimento e inovação das mãos das grandes empresas.

Gráfico 5: Tipo de depositante por número de patentes relacionadas à utilização de nutracêuticos na terapia de pacientes acometidos pela síndrome do intestino irritável.



Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2021).

Considerações Finais

A prospecção de patentes relacionadas a utilização de nutracêuticos para o tratamento da síndrome do intestino irritável demonstrou que já existem abordagens para sua utilização na terapêutica, não só da patologia em questão, como também, de outras doenças intestinais inflamatórias. Em sua maioria os nutracêuticos utilizados constituem-se de misturas e/ou compostos vegetais, visando um tratamento efetivo e seguro, diminuindo assim a necessidade de medicamentos alopáticos tradicionais. Pode-se observar uma centralização do registro de patentes e, conseqüentemente, de pesquisas na área em países como Suíça, EUA e Canadá, haja vista sediarem gigantes alimentícias como a Nestlé. Suíça foi pioneira no registro, com depósito de uma única patente no ano de 2007, observando-se um crescimento anual de registros, com o ápice em 2015 (11 registros). Houve um empate no que se diz respeito ao tipo de depositante entre empresas e pesquisadores independentes, o que demonstra uma crescente descentralização de pesquisas e aumento do acesso a inovação científica em laboratórios independentes

Referências

ANDRADE, V. L. A., FONSECA, T. N. F., GOUVEIA, C. A., KOBAYASHI, T. G. Dieta restrita de FODMEPs como opção terapêutica na síndrome do intestino irritável: revisão sistemática. **GED gastroenterol. endosc. dig.** v. 34, n. 1, p. 34-41, dez. 2014.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Suplementos alimentares ganham regulamentação inédita. 2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/rss//asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/4656534. Acesso em: 15 abr. 2021.

BRITO, R. C. V., PERES, C. L., SILVEIRA, K. A. F., ARRUDA, E. L. Doenças inflamatórias intestinais no Brasil: perfil das internações, entre os anos de 2009 a 2019. **Revista Educação em Saúde**. v. 8, n. 1, p. 127-135, mai. 2020.

MACHADO, G., PUTON, B. F., BERTOL, C. Nutracêuticos: aspectos legais e científicos. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 16, n. 1, p. 1-9, jan. 2019.

NESTEC / ETI FOOD PARTNER. **Nestlé Profile**. Disponível em: <https://www.eitfood.eu/partners/partner/nestec>. Acesso em: 16 abr. 2021.

CAPÍTULO 48

QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE COM FIBROSE CÍSTICA ASSOCIADA AO ESTADO NUTRICIONAL

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS ASSOCIATED WITH NUTRITIONAL STATUS

Marcela dos Santos Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/5650387327275330>

Maria Antônia Evaristo de Souza Simões

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6255548386742461>

Maryanna Ferreira Lemos do Nascimento

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4339083852132058>

Thaís Oliveira de Souza

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3743751759277340>

Victória Virna da Silva Ferreira

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/9937821151986665>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, com uma imperfeição encontrada no cromossomo que codifica a proteína Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), o que causa uma expressão de CL disfuncional, isso leva a uma hidratação inadequada no lúmen dos órgãos tubulares, que causa um acúmulo de muco em alguns sistemas. Tem como característica principal alterações no transporte de íons e água em células do sistema respiratório, gastrointestinal, hepatobiliar, entre outros (HAUSCHILD *et al.*, 2018). A doença pulmonar é a principal causa de morbidade e mortalidade na FC. Nas vias aéreas, a diminuição da

absorção de cloreto e o aumento da absorção de sódio resultam em alterações da mucosa, o que a torna mais espessa e viscosa, favorecendo a colonização de bactérias. A manifestação clínica da doença pulmonar é presente por meio de dispneia anorexia e perda de peso, tosse e redução respiratória (HAUSCHILD *et al.*, 2018). No sistema digestório, a FC se manifesta na maioria dos casos, com insuficiência pancreática exógena, alterações na motilidade intestinal e presença excessiva de muco nos enterócitos. Esses fatores causam má digestão de gorduras, proteínas, carboidratos e conseqüentemente má absorção. A manifestação clínica são diarreia crônica, com fezes volumosas, gorduras, pálidas, de odor característico. E se não tratado de maneira correta pode ocasionar desnutrição energético-proteica (NERI *et al.*, 2019).

A doença FC é a causa de um grande número de mortes, dos pacientes com infecção crônica no trato gastrointestinal, e lesões pulmonares progressivas. Vários estudos já observaram uma importante relação entre o perfil nutricional e a FC, e um melhor estado nutricional pode favorecer o prognóstico do paciente. Sendo assim, o objetivo do estudo foi avaliar a qualidade de vida de um paciente com fibrose cística que está com estado nutricional adequado.

Metodologia

O presente estudo trata-se de uma pesquisa narrativa literária, que apresenta como enfoque buscar compreender a relação do estado nutricional e a vida de pessoas acometidas com FC, independente da faixa etária. Para melhor conhecimento do assunto foram utilizados bancos de dados eletrônicos como o PubMed Central e SciELO. Foram encontrados 25 estudos no total, mas para uma melhor abordagem e apresentação do conteúdo foram selecionados os estudos que melhor se encaixavam, e com maior objetividade e clareza sobre o tema, no período dos últimos 5 anos. No final na filtragem ficaram exclusivamente 5 estudos, para uma melhor construção do conteúdo.

Resultados e Discussão

A atuação do profissional da nutrição na saúde de pacientes com fibrose cística já está bem apresentada na literatura. Uma grande quantidade de estudos evidencia a adolescência como sendo a faixa etária mais problemática em termos nutricionais, com associação a piores desfechos clínicos e funcionais (NERI *et al.*, 2019). Os resultados obtidos demonstram que os principais problemas que as pessoas acometidas com FC apresentam são a má absorção de gorduras, proteínas e carboidratos, e com isso necessita-se de uma maior atenção ao estado nutricional, visto que, estudos mostram associação de complicações da função pulmonar com o estado nutricional inadequado.

Em termos de faixa etária uma grande dificuldade é também no período pré-escolar. Evidencia-se que as famílias provavelmente encontrem dificuldades para sustentar suporte

nutricional adequado, e manter uma dieta para o tratamento de doença pulmonar, visando garantir o crescimento ideal. Um dos grandes desafios enfrentados pelos familiares são os hábitos alimentares nessa fase da infância, que podem levar a resultados indesejáveis de peso e altura. Deve-se perceber que hábitos alimentares para pessoas com deficiências e necessidades metabólicas específicas é um grande desafio tanto para a família como para o profissional de saúde, que nessa faixa etária, tem que desenvolver vários métodos para abordar e tentar com essa criança se adequar a novos hábitos, levando em conta outros desafios que possa surgir como, a falta de condição financeira adequada e acesso a certos tipos de alimentos.

Existem exemplos de estratégias comportamentais para que ocorra um aumento na ingestão energética melhorando o crescimento nessa faixa etária como apresentar novos alimentos, limitar o tempo das refeições, apresentar diferentes cores de alimento nas refeições gradativamente, fazer pequenas refeições nos horários dos lanches, evitar distrações durante as refeições, entre outras. Buscando sempre um acompanhamento com o profissional da nutrição, para um melhor desempenho, visto que cada paciente tem um organismo próprio, e que precisa de uma dieta exclusiva (NERI *et al.*, 2019). Cada caso de FC precisa de uma abordagem nutricional específica e individualizada, visando o organismo do paciente e as condições socioeconômicas que é um fator que influencia muito na alimentação, para assim o paciente ter uma melhor qualidade de vida.

A desnutrição na FC, tem relação com muitos fatores, como uma má absorção dos nutrientes, podendo ser relacionada com uma alimentação inadequada, um aumento do consumo diário de energia pelo organismo, entre outros. Estudos mostram que pacientes neonatais que tem uma intervenção médica precoce tem uma grande melhoria no quadro nutricional, vindo a apresentar um estado nutricional adequado (GOBATO *et al.*, 2019).

Estudos abrangendo o genoma e o transcriptoma apoiam os amplos efeitos da vitamina D nos tecidos-alvo na saúde e na doença, independentemente dos efeitos clássicos na absorção de cálcio e na biologia óssea. Esses efeitos relacionados à vitamina D são importantes para a FC porque baixos índices de vitamina D são muito comuns nesses indivíduos. O status adequado de vitamina D na FC, conforme determinado pelas concentrações sanguíneas de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D], se correlaciona com a função pulmonar melhorada, exacerbações pulmonares reduzidas e hospitalizações, melhorou a tolerância à glicose, reduziu a inflamação e diminuiu a colonização bacteriana do pulmão (TANGPRICHA *et al.*, 2019).

Atualmente com o cenário pandêmico vivenciado no mundo, as famílias de pessoas acometidas com FC e os próprios pacientes têm mudado para melhor os hábitos alimentares, e com isso um melhor estado nutricional e um melhor desempenho da função pulmonar. Pacientes com FC

buscam está em constante isolamento no atual momento pandêmico, visto que o vírus tem uma infecção mais severa em pacientes com alguma condição médica preexistente. Contudo estudos colocam pontos importantes sobre a infecção pelo novo SARS-CoV-2 em pacientes com FC, mostram que o vírus não leva a quadros clínicos piores, pois esses pacientes têm níveis diferentes de ACA2, e essa enzima assim como outras pode afetar para o não agravamento da infecção do Covid-19 (STANTON *et al.*, 2020).

Nota-se, com tudo que foi exposto no estudo, uma extrema ligação, e importância do conhecimento sobre a genética, para uma melhor qualidade de vida de pacientes acometidos pela FC, visto que a alimentação tem um papel muito importante para um bom estado nutricional e para uma melhor qualidade de vida desses pacientes, e de seus familiares. Buscando sempre compreender as necessidades individuais de cada paciente, geneticamente e socioeconômico, fatores que influenciam diretamente na intervenção nutricional, e medicamentosa para que esses pacientes alcancem uma boa qualidade de vida.

Considerações Finais

Em suma, diante do exposto no estudo é notória a importância de uma equipe multidisciplinar para um melhor diagnóstico e tratamento da FC. Buscando também em conjunto o acompanhamento do estado nutricional adequado de cada indivíduo. Visto que, como mostrado, pacientes com estado nutricional adequado têm uma melhor qualidade de vida. E para que esse estado nutricional esteja adequado, é necessária uma intervenção individualizada em termos de alimentação, medicação e suplementação, levando em consideração as dificuldades encontradas em termos de faixa etária para consumo alimentar adequado e também as condições socioeconômicas. No cenário atual, em que o mundo está sendo acometido pela pandemia da Covid-19, é vista uma busca constante por uma alimentação mais equilibrada por parte das pessoas e principalmente pelas que são acometidas por alguma patologia como a FC. Nota-se, na literatura constantes estudos que evidenciam as melhorias das funções pulmonares de pacientes com FC, que estão com estado nutricional adequando. Na atualidade é de extrema importância, buscar tais melhorias e formas de tratamento para evitar uma possível hospitalização.

Referências

GOBATO A. O. et al. Prevalence of hepatic steatosis among children and adolescents with cystic fibrosis and its association with nutritional status. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 37 n. 4 p. 435-441, Out. – Dez. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/c4Lq6T7MYsHSgSbngcC3xch/?lang=en> Acesso em: 05 jun 2021.

HAUSCHILD, D. B. et al. Association of Nutritional Status with lung function and morbidity in children and adolescents with Cystic Fibrosis: a 36-month cohort study. **Revista paulista de pediatria: orgao oficial da Sociedade de Pediatria**, São Paulo, v. 36, n.1 p. 31- 38, Jan. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/QTMPk3bTZmxt7pHHT8Z5Lwg/?lang=pt>. Acesso em: 08 jun. 2021.

NERI, L.C.L., Bergamaschi D.P., Silva Filho L.V.R.F.D. Evaluation of nutritional status in patients with Cystic Fibrosis according to age group **Revista paulista de pediatria**, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 58-64, Jan. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/JtfRzWZDfdfGGcpp8SCxs8r/?lang=pt> . Acesso em: 08 jun. 2021.

STANTON, B.A., et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) and cystic fibrosis. **American Journal Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology**, Lebanon, v. 319, n. 3, p. L408-L415, Set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7518058/> . Acesso em: 02 jun. 2021.

TANGPRICHA V., et al. Vitamin D for the Immune System in Cystic Fibrosis (DISC): a double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. **American Journal Clinical Nutrition**, Printed in USA v. 109, n. 3, p. 544-553, Mar. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6408205/> , Acesso em: 05 jun 2021.

CAPÍTULO 49

*RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA COMO A PRINCIPAL RESPOSTA AO DANO INDUZIDO POR DOXORRUBICINA EM *Drosophila melanogaster**

HOMOLOGOUS RECOMBINATION AS THE MAIN RESPONSE AGAINST DAMAGE-INDUCED BY DOXORUBICIN IN *Drosophila melanogaster*

Gustavo Siconello dos Santos

Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP

<http://lattes.cnpq.br/3458545598893107>

Victor Antonio Ferreira Freire

Universidade Federal São João del-Rei, Divinópolis-MG

<http://lattes.cnpq.br/7571721180137226>

Alexandre Azenha Alves de Rezende

Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal, Ituiutaba-

MG

<http://lattes.cnpq.br/9751160400590652>

Resumo

O cloridrato de doxorubicina (DXR) é um agente quimioterápico, utilizado no tratamento de tumores sólidos. Sabe-se que seu efeito farmacológico permanece ativo durante a divisão mitótica e ao interagir com algumas enzimas em processos moleculares, como as topoisomerasas, impede a religação da dupla fita de DNA durante a replicação, provocando lesões que podem levar a apoptose, processo carcinogênico ou serem passíveis de reparo. Este estudo analisou os efeitos tóxicos e recombinogênicos em células de asa de *Drosophila melanogaster* submetidas as concentrações do DXR (0,1; 0,2; 0,4; 0,8 e 1,0 mM), no qual foi quantificado a recombinação homóloga, através da técnica SMART, relacionando-a com a taxa de sobrevivência. Para isso, larvas de 72 + 4h de *D. melanogaster* obtidas de dois cruzamentos realizados para o SMART (Somatic Mutation And Recombination Test), cruzamento padrão (ST) - com níveis basais de metabolização – e o de alta bioativação (HB), com elevados níveis de citocromo P450 (CYP450). O teste de sobrevivência demonstrou que, as concentrações de 0,8 e 1,0 mM foram tóxicas para ST e HB, a concentração de 0,4 mM se mostrou tóxica para o cruzamento HB quando comparados ao grupo controle. A maior taxa de mortalidade dos indivíduos do cruzamento HB, pode estar relacionada a maior expressão de CYP450, pois o DXR interage com o complexo enzimático, gerando mais radicais livres. O perfil recombinogênico revelou que, 75,3% de manchas induzidas por recombinação foram observadas na concentração de 0,1mM, 82,8% para 0,2 mM e 84,9% na maior concentração (0,4 mM), para os indivíduos advindos do cruzamento ST. Para a concentração de 0,1 mM do cruzamento HB a taxa foi de 88,23% e para as concentrações 0,2 e 0,4 mM foi, respectivamente, de 86,60%, 96,24%. Esses resultados revelam que o dano celular induzido por DXR é reparado preferencialmente por recombinação homóloga (RH), mecanismo que pode levar à perda de heterozigose, aumentando a frequência de manchas mutantes observadas nas asas de *D. melanogaster*, entretanto, a taxa de RH esteve relacionada com o aumento da taxa de sobrevivência em ambos os cruzamentos.

Palavras-Chave: Reparo do DNA, dano do DNA, doxorubicina, SMART

Abstract

Doxorubicin hydrochloride (DXR) is a chemotherapeutic agent used in the treatment of some types of solid tumors. The DXR pharmacological effect remains active throughout mitotic division and when interacting with others enzymes during

molecular processes, such as Topoisomerases, the DXR prevents the re-ligation of the double strand of DNA during replication, inducing damage that can lead to apoptosis, carcinogenic process or may be amenable to repair. This study analyzed the toxic and recombinogenic effects in cells of *Drosophila melanogaster* wings under different concentrations of DXR (0.1, 0.2, 0.4, 0.8 and 1.0 mM). The homologous recombination was quantified through SMART technique and it was related to the survival rates. The study was conducted using 72 ± 4 h larvae of *D. melanogaster*, obtained through the crosses used at SMART (Somatic Mutation and Recombination Test), originated from Standard Cross (ST) - with basal levels of metabolism - and High Bioactivation (HB), with high cytochrome P450 (CYP450) levels. Survival tests demonstrated that, concentrations of 0.8 and 1.0 mM were toxic in ST and HB crosses, when compared to the negative control, however, in the HB cross, the concentration of 0.4 mM was also toxic. Based on the results obtained it is possible to infer that the greater mortality of individuals in the HB cross, may be related to the fact that they have a higher expression of CYP450 levels, due to the interaction between DXR with this enzyme complex, associated with the increased production of free radicals. The recombinogenic evaluation revealed that, in individuals from ST cross, the concentration of 0.1 mM resulted in 75.3% recombination-induced spots. At the concentration of 0.2 mM, it was 82.8% and for 0.4 mM it was 84.9%. The concentration of 0.1 mM was 88.23% and for the 0.2 and 0.4 mM concentrations, were, respectively, 86.60%, 96.24%. In view of the foregoing, it can be inferred that the response to DXR-induced cell damage is preferentially repaired by homologous recombination (HR), since that mechanism may lead to loss of heterozygosity, increasing the frequency of mutant spots in the wings of *D. melanogaster* and, on the other hand, the increase in HR is related to survival rate increase in both crosses.

Keywords: DNA repair, DNA damage, doxorubicin, SMART

Introdução

A avaliação dos efeitos mutagênicos, carcinogênicos e toxicológicos podem ser estudados em diferentes organismos, incluindo a *Drosophila melanogaster* (LOMBARDOT *et al.*, 2015; CHIFIRIUC *et al.*, 2016). O cloridrato de doxorubicina (DXR), pertencente à classe das antraciclina, é um quimioterápico amplamente utilizado em tratamentos oncológicos devido ao seu amplo espectro de ação antitumoral e potencial citotóxico (CORTÉS-FUNES; CORONADO, 2007; BORILEV *et al.*, 2018).

A estrutura aromática plana tetracíclica (aglicona) ligada a um grupamento amino-açúcar (daunosamina) por ligação glicosídica (CARVALHO *et al.*, 2009; BORILEV *et al.*, 2018), corresponde a citotoxicidade do DXR esperada para a eliminação de células cancerosas. Entretanto, sua falta de especificidade pode resultar também na morte de células saudáveis, limitando a sua aplicabilidade clínica (CARVALHO *et al.*, 2009). O DXR afeta, principalmente, tecidos de rápida proliferação, como os folículos pilosos, tumorais e da medula óssea, permanecendo ativo durante a divisão mitótica, a fim de gerar lesões no DNA e apoptose (HARDMAN *et al.*, 2002).

Um dos mecanismos de ação citotóxica decorre da ação das oxidoredutases celulares que promovem a redução do radical semiquinona tornando-o capaz de danificar o DNA (HARDMAN *et al.*, 2002). Enzimas envolvidas na replicação do DNA, e também o DNA, são alvo de ligação do DXR (CARVALHO *et al.*, 2009). Além disso, esse quimioterápico interfere na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, reagindo com oxigênio molecular e induzindo aumento nas taxas de liberação de radicais livres, levando a lesões em diversas biomoléculas celulares (ZHOU; PALMEIRA; WALLACE, 2001).

A integridade molecular de enzimas viabiliza processos celulares essenciais para a sobrevivência dos organismos. Dessa forma, medicamentos que agem sobre seu ciclo catalítico são viáveis para o controle do crescimento desordenado de células tumorais. A Topoisomerase II (Topo II) desempenha importante papel durante a replicação do DNA, aliviando a tensão acumulada devido à hiper-espiralização à frente da forquilha, seccionando a dupla fita e religando-a em sequência (OSHEROFF; ZECHIEDRICH; GALE, 1991; BAGULEY; FERGUSON, 1998). O DXR ao se ligar covalentemente a Topo II, pode gerar lesões no material genético ao inviabilizar a religação da dupla fita (OSHEROFF; ZECHIEDRICH; GALE, 1991; BORILEV *et al.*, 2018).

Mutações gênicas, eventos recombinogênicos e aberrações cromossômicas induzidos por agentes químicos podem ser reparados por recombinação homóloga (RH). A atividade enzimática do processo de RH baseia-se na cópia da sequência de nucleotídeos do cromossomo homólogo não lesionado, utilizando-a para reparar o cromossomo com alteração. Porém, desse modo, há probabilidade de marcadores genéticos entrarem em homozigose, passando a expressar fenótipos ou condições exclusivas de marcadores recessivos (GRAF *et al.*, 1984; FRIEDBERG, 2003).

Desenvolvido em 1984, o *Somatic Mutation And Recombination Test* (SMART) é amplamente utilizado para avaliar o potencial genotóxico e recombinogênico de compostos de ação direta ou indireta (GRAF *et al.*, 1984). O SMART fundamenta-se na premissa que, durante a diferenciação das células dos discos imaginais das larvas, caso haja perda da heterozigose de um dos marcadores (*mwh* ou *flr³*), há instalação da mutação que resulta no fenótipo mutante dos pelos (*multiple wing hairs* ou *flare*) das asas (GRAF *et al.*, 1984).

Este estudo teve como propósito analisar os efeitos mutagênicos induzidos por diferentes concentrações do DXR em células de asa de *D. melanogaster* além de mensurar a contribuição da RH na indução dos danos relacionando com as taxas de sobrevivência, por meio do SMART.

Metodologia

Compostos Químicos e Meio de Cultura

O Cloridrato de Doxorrubicina (DXR) foi adquirido da Pfizer do Brasil Lote: 5PL5111, CAS: 31677-93-7. Uretano 10 mM (Etil-carbamato – CAS: 51-79-6, Buchs, Suíça), foi utilizado como controle positivo e água ultrapura (18.2 MΩ), obtida do sistema MilliQ (Millipore, Vimodrone, Milan, Itália) foi usada como controle negativo. O Purê de batata em flocos, utilizado como meio de cultura alternativo, foi obtido da Yoki Alimentos S.A. – São Bernardo do Campo, SP, Brasil. Todas as soluções foram preparadas no momento de uso.

Teste de Mutação e Recombinação Somática (SMART) em *Drosophila melanogaster***Linhagens de *Drosophila***

Três linhagens diferentes de moscas foram utilizadas: (i) machos *mwh* (*mwh/mwh*); (ii) fêmeas *flr³* (*flr³/In(3LR)TM3, ri pp sep I(3)89Aa bx^{34e} e Bd^S*); e (iii) fêmeas *ORR;flr³* (*ORR;flr³/In(3LR)TM3, ri pp sep I(3)89Aa bx^{34e} e Bd^S*). Essas linhagens mutantes foram cedidas pelo Prof. Dr. Ulrich Graf, do Instituto de Toxicologia, ETH, da Universidade de Zürich (Schwerzenbach, Suíça). As linhagens mutantes foram mantidas em estufa B.O.D (*Biologic Oxygen Demand*) (Tecnal – Equipamentos para Laboratórios Ltda., Piracicaba, SP), com fotoperíodo de 12 horas claro/escuro e temperatura de $25 \pm 1^\circ\text{C}$.

Cruzamentos e Tratamentos

Foram realizados dois cruzamentos: 1] padrão (*Standard cross* – ST), que utiliza machos *mwh* e fêmeas virgens *flr³* (GRAF *et al.*, 1989); e 2] alta bioativação metabólica (*High Bioactivation cross* – HB), que utiliza machos *mwh* e fêmeas *ORR; flr³* (GRAF, VAN SCHAIK, 1992), caracterizado por elevados níveis de expressão de enzimas do complexo enzimático citocromo P450. Ambos os cruzamentos (ST e HB) produzem dois tipos de descendentes: moscas trans-heterozigotas marcadas (MH – *mwh+/+flr³*) e moscas heterozigotas balanceadas (BH – *mwh+/+TM3, Bd^S*).

Larvas de terceiro estágio ($72 \pm 4\text{h}$), provenientes dos dois cruzamentos, foram submetidas a tratamento crônico (aproximadamente 48h) com diferentes concentrações de DXR (0,1; 0,2; 0,4; 0,8 ou 1,0 mM). As concentrações escolhidas após ensaio de sobrevivência foram aquelas que não alteraram significativamente as taxas de sobrevivência quando comparadas ao controle negativo, para o DXR foi: 0,1; 0,2; 0,4 mM.

Os tratamentos (sobrevivência e SMART) foram realizados em frascos contendo 1,5 g de meio de cultura alternativo (purê de batata instantâneo, Yoki Hikari[®]), hidratados com 5 mL de cada concentração testada. Todos os tratamentos foram realizados em duplicata.

Preparação e Análise das Lâminas

Os adultos emergentes após o tratamento foram coletados e armazenados em frascos contendo etanol 70%. As asas foram retiradas com auxílio de pinças entomológicas e de um estereomicroscópio, e alinhadas sobre uma lâmina de vidro, sendo 5 pares de asas de fêmeas na parte superior e 5 pares de asas de machos na porção inferior. Para adesão da lâmina à lâmina foram utilizados solução de Faure (30 g de goma arábica, 20 mL de glicerol, 50 g de hidrato cloral

e 50 mL de água) e pesos de metal. As lâminas foram analisadas em microscópio óptico de luz com aumento de 400X.

Análise Estatística

Para avaliação do potencial mutagênico e carcinogênico foi comparada a frequência de manchas obtidas em cada série de tratamento com o controle negativo em diferentes concentrações de DXR. Para as comparações foi utilizado o teste binomial condicional de Kastembaum e Bowman (1970), seguindo o procedimento de decisões múltiplas de acordo com Frei e Würgler (1988) que é aplicado sobre duas hipóteses e permite a obtenção de quatro diagnósticos estatísticos.

Na hipótese nula (H_0), é determinado que não há diferença na frequência de manchas induzidas nos dois grupos e na hipótese alternativa (H_A) é colocado um fator multiplicador (m), em que se afirma que um dos grupos apresenta uma frequência de manchas m vezes maior ou menor do que o outro. Como as manchas simples pequenas podem apresentar alta frequência espontânea, o valor multiplicador m é fixado em 2. Para as manchas simples grandes e gêmeas, na qual apresentam uma frequência espontânea baixa, o m é estabelecido em 5 (ANDRADE; REGULY; LEHMANN, 2004).

Cada hipótese é testada para um nível de significância de 5%, sendo quatro as decisões possíveis: 1) inconclusivo (i): são aceitas ambas as hipóteses e como elas não podem ser simultaneamente verdadeiras, nenhuma conclusão pode ser tomada; 2) negativo (-): aceita H_0 e rejeita H_A ; 3) positivo (+): rejeita H_0 e aceita H_A e 4) fraco-positivo (f+): são rejeitadas ambas as hipóteses. Com o objetivo de confirmar os resultados positivos e excluir os *outliers* foi efetuado o teste U de Wilcoxon, Mann e Whitney (FREI; WÜRGLER, 1995).

Visando quantificar a contribuição de eventos recombinogênicos e mutagênicos na frequência total de manchas mutantes observadas em indivíduos de ambos os cruzamentos, os indivíduos heterozigoto balanceados (BH) foram analisados e a frequência de manchas mutantes com pelos *mwh* foram comparadas com a frequência de manchas mutantes com pelos *mwh* dos indivíduos MH (FREI, WÜRGLER, 1995).

Com base nas frequências de indução de clone por 10^5 células, a atividade recombinogênica é calculada como: frequência de mutação (FM) = frequência de clones em moscas BH / frequência de clones em moscas MH; frequência de recombinação (FR) = 1 - FM. Frequência do total de manchas (FT) = total de manchas observadas em moscas MH / número de moscas (SINIGAGLIA *et al.*, 2006). Comparações estatísticas das taxas de sobrevivência foram realizadas por meio do teste do X^2 para proporções, para amostras independentes. No teste de sobrevivência 20 indivíduos foram

analisados para as concentrações de 0,1; 0,2 e 0,4 mM e 40 indivíduos foram analisados para o controle negativo e positivo.

Resultados e Discussão

Neste estudo foram analisados o potencial mutagênico e recombinogênico do Cloridrato de Doxorrubicina (DXR) por meio do *Somatic Mutation and Recombination Test (SMART)* em células somáticas da asa de *Drosophila melanogaster*. Foram avaliadas as seguintes concentrações: 0,1; 0,2; 0,4; 0,8 ou 1,0 mM, tanto no Cruzamento Padrão (ST) como no Cruzamento de Alta-Bioativação (HB).

De acordo com os resultados obtidos, as concentrações de 0,8 e 1,0 mM foram consideradas tóxicas para os cruzamentos ST (Figura 1A) e HB (Figura 1B). Neste último, a concentração de 0,4 mM, também diminuiu significativamente a taxa de sobrevivência ($p < 0,05$). Os indivíduos adultos oriundos dos tratamentos com as concentrações 0,1; 0,2, ou 0,4mM (LEHMANN *et al.*, 2003), tiveram suas asas destacadas, as quais foram analisados em microscopia conforme descrito por Graf e colaboradores (1984).

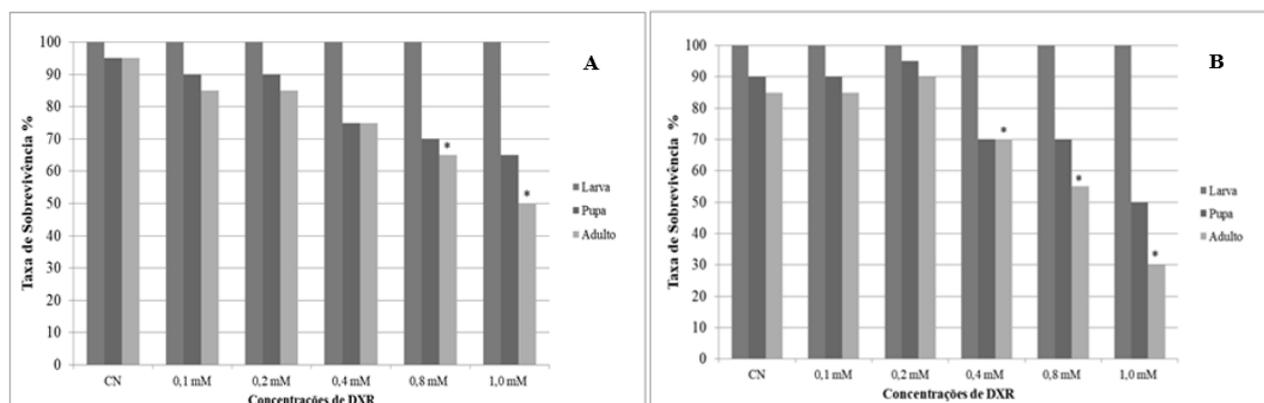


Figura 1: Taxa de Sobrevivência (%) dos indivíduos dos cruzamentos ST (A) e HB (B) tratados com diferentes concentrações de DXR. * Concentrações com diminuição significativa na taxa de sobreviventes ($p < 0,05$).

As taxas de sobrevivência do controle negativo (Água Milli-Q) (Figuras 1A e 1B) condizem com estudos prévios (NAVES *et al.*, 2018; MORAIS *et al.*, 2018). Os indivíduos do cruzamento HB apresentam elevadas concentrações das enzimas da via citocromo P450, a qual está relacionada à biotransformação do DXR via oxido-redução (FU, 2003). A metabolização do anel de quinona em semiquinona do DXR e a sua interação com a cadeia transportadora de elétrons da mitocôndria

aumenta a geração de radicais livres e, por consequência, elevam a citotoxicidade (CARVALHO *et al.*, 2009).

Os resultados obtidos na análise dos descendentes MH oriundos do cruzamento ST, tratados com DXR (0,1; 0,2 ou 0,4 mM), com água ultrapura (controle negativo) e Uretano (10 mM) como controle positivo, estão apresentados na Tabela 1. A quantidade de manchas mutantes simples pequenas (MSP), simples grandes (MSG), gêmeas (MG) e o total de manchas (TM) observadas nos indivíduos tratados com DXR, foram maiores que o número de manchas presentes no controle negativo ($p < 0,05$), em todas as concentrações testadas. Para os controles positivo e negativo, as frequências de mutações observadas para ambos os cruzamentos estão de acordo com a literatura (NAVES *et al.*, 2018; MORAIS *et al.*, 2018; LEHMANN *et al.*, 2003).

O Uretano, utilizado como controle positivo demonstrou-se majoritariamente mutagênico para *D. melanogaster* em ambos os cruzamentos (Tabelas 1 e 2), induzindo maior número de manchas mutantes nos indivíduos do cruzamento HB, como já descrito previamente (NAVES *et al.*, 2018; MORAIS *et al.*, 2018). Este resultado pode ser explicado já que, em virtude da metabolização pela via citocromo P450, o Uretano (Etil Carbamato) pode ser convertido em vinil carbamato, composto com maior potencial genotóxico (FRÖLICH, WÜRGLER, 1990).

Para os descendentes BH do cruzamento ST (Tabela 1), também houve aumento nas frequências de manchas mutantes nos indivíduos tratados em diferentes concentrações do DXR, quando comparados com o controle negativo ($p < 0,05$), com exceção de manchas simples grandes no tratamento com 0,1 mM do DXR. Para exercer seu efeito lesivo sobre o DNA o DXR possui dois mecanismos gerais de ação: a) produção de radicais livres (GRANADOS-PRINCIPAL *et al.*, 2010) e b) secção da dupla fita de DNA pela interação da droga com a Topoisomerase II (ISLAIH *et al.*, 2005), causando lesões permanentes à molécula do DNA (MINOTTI *et al.*, 2004; FILYAK; FILYAK, O; STOIKA, 2007).

Em estudo com *D. melanogaster*, Graf e colaboradores (1984) afirmam que os descendentes BH possuem múltiplas inversões no cromossomo balanceador TM3, inviabilizando eventos decorrentes de recombinação. Assim, comparando-se as frequências de manchas observadas nos descendentes MH (devidas à mutação, aberração e recombinação), com as frequências de manchas observadas nos descendentes BH (devidas somente à mutação e aberração), é possível estimar a contribuição de recombinação no total de manchas mutantes induzidas (GRAF *et al.*, 1984).

Ainda na Tabela 1 é possível observar que os descendentes MH e BH do cruzamento ST submetidos ao tratamento com o DXR, apresentaram maiores frequências de manchas totais

induzidas por recombinação com o aumento da concentração da droga, sendo de 75,3% para 0,1 mM, 82,8% (0,2 mM) e de 84,9% para 0,4 mM. Além disso, a relação entre a frequência de recombinação e a taxa de sobrevivência (%) revelou que na concentração de 0,4mM do DXR ocorre um aumento nos eventos de recombinação e aumento na frequência de manchas totais induzidas (Tabela 1 e 2), e diminuição da taxa de sobrevivência do que nas concentrações de 0,2mM e 0,1mM (Figura 2).

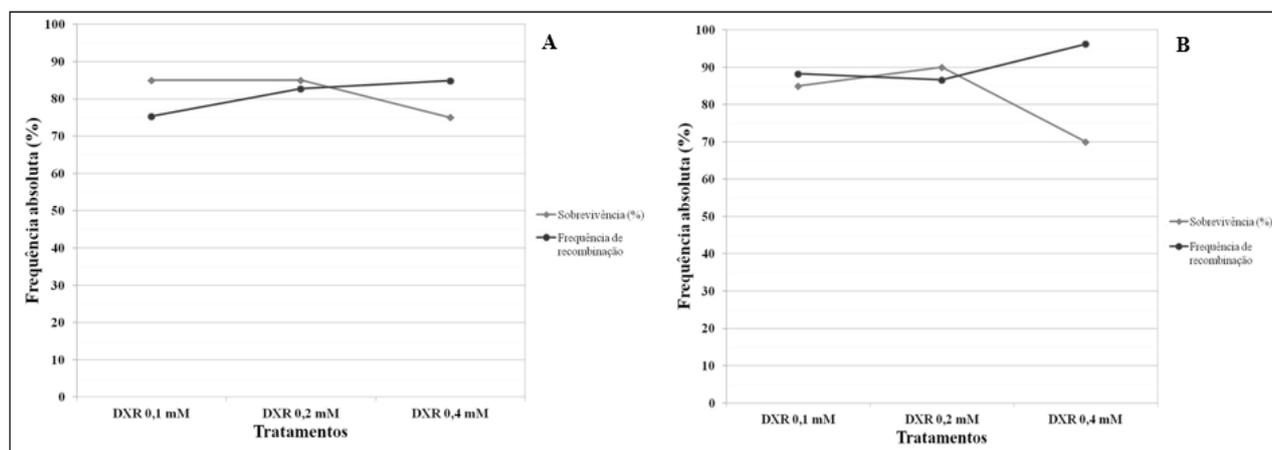


Figura 2: Relação entre frequência de recombinação (%) e taxa de sobrevivência observada nos indivíduos MH do (A) cruzamento ST e (B) cruzamento HB, tratados com DXR (0,1; 0,2 ou 0,4 mM).

Na Tabela 2 são apresentados os dados dos indivíduos MH provenientes do cruzamento HB, incluindo os controles positivo e negativo, Água Milli-Q e Uretano (10 mM), e os tratamentos com DXR (0,1; 0,2 ou 0,4 mM), respectivamente. Em todas as concentrações testadas do DXR, os números de MSP, MSG, MG e TM foram maiores do que o encontrado no controle negativo ($p < 0,05$).

As frequências de manchas mutantes, representando a ação da droga, registradas nos descendentes BH do cruzamento HB, tratadas com diferentes concentrações de DXR, foram similares em taxa de ocorrência e concentração da droga com as encontradas no cruzamento ST (Tabelas 1 e 2). A taxa de sobrevivência dos indivíduos do cruzamento HB diminuíram com o aumento da frequência total de manchas induzidas decorrentes da recombinação (manchas gêmeas) (Tabela 1 e 2), com efeito maior na concentração de 0,4mM do DXR quando comparada com as menores concentrações da droga testada (Figura 2B).

O número de manchas mutantes consonantes com as taxas de recombinação (Figuras 2A e 2B; Tabelas 1 e 2), sugerem que, após metabolização da droga via citocromo P450, os metabólitos

do DXR passam a causar danos ao DNA (REZENDE *et al.*, 2011). Portanto é possível inferir que o dano induzido pelo DXR é majoritariamente de origem recombinogênica, o que foi revelado pelas taxas de recombinação (Figuras 2A e 2B), conforme já descrito previamente em outros trabalhos (LEHMANN *et al.*, 2003; VALADARES; GRAF; SPANÓ, 2008; REZENDE *et al.*, 2009; 2011). A elevada taxa de RH ocorre em virtude da interação do DXR com a enzima Topoisomerase II, impedindo a regulação da topologia do DNA durante os eventos de transcrição e replicação, o que induz à quebra bifilamentar do material genético (OSHEROFF; ZECHIEDRICH; GALE, 1991).

Em resposta ao dano celular, a recombinação homóloga (RH), um dos diversos mecanismos de reparo do material genético, utiliza a informação do cromossomo homólogo não lesionado para sintetizar uma nova fita e reparar a quebra bifilamentar do cromossomo lesionado. Este mecanismo, por sua vez, pode levar à perda de heterozigose, fato evidenciado pela observação das manchas mutantes nas asas de *D melanogaster* (Tabelas 1 e 2), podendo induzir processos carcinogênicos (FRIEDBERG, 2003; BRANZEI; SZAKAL, 2016). A RH é primordial na manutenção da estabilidade genômica e está intimamente relacionada às quebras cromossômicas (HEYER, 2007; HEYER; EHMSSEN; LIU, 2010). Assim, o aumento da taxa recombinogênica parece estar diretamente relacionado com a diminuição da taxa de sobrevivência dos indivíduos (Figuras 2A e 2B) como resposta aos danos causados pelo DXR.

Tabela 1. Resultados obtidos com o Teste de Mutação e Recombinação Somática (SMART) em células da asa de *Drosophila melanogaster*, com os descendentes trans-heterozigotos marcados (MH) e heterozigotos balanceados (BH) do cruzamento padrão (ST), tratados com Água ultrapura e Uretano (controles negativo e positivo, respectivamente) e diferentes concentrações de DXR

Genótipos e Concentração (mM)	Nº de Indiv. (N)	Manchas por indivíduo (no. de manchas) diag. estatístico ^a				Total manchas <i>mw/h</i> ^d (n)	Frequência de formação de clones/10 ⁶ células ^d		Recombinação (%)
		MSP (1-2 cells) ^b <i>m</i> = 2	MSG (>2 cells) ^b <i>m</i> = 5	MG <i>m</i> = 5	TM <i>m</i> = 2		Observado	Controle Corrigido	
		0,45 (18) 2,13 (85) + 1,60 (32) + 1,95 (39) + 1,25 (25) +	0,05 (02) 0,23 (09) + 3,15 (63) + 4,30 (86) + 4,85 (97) +	0,00 (00) 0,10 (04) i 4,05 (81) + 4,05 (81) + 6,50 (130) +	0,50 (20) 2,45 (98) + 8,80 (176) + 10,30 (206) + 12,60 (252) +				
<i>mw/h/flr</i> ^a									
Contr. Neg.	40				18		00,922		
URE 10	40				92		04,713	03,791	06,752
DXR 0,1	20				171		17,520	16,598	75,304
DXR 0,2	20				201		20,520	19,598	82,748
DXR 0,4	20				240		24,590	23,668	84,848
<i>mw/h/TM3, Bd</i> ^a									
Contr. Neg.	40				14		0,717		
URE 10	40				83		4,252	3,335	
DXR 0,1	20				47		4,816	4,099	
DXR 0,2	20				33		3,381	2,664	
DXR 0,4	20				42		4,303	3,586	

Fonte: Autoria própria.

Moscas trans-heterozigotas marcadas (*mw/h/flr*^a) e heterozigotas balanceadas (*mw/h/TM3*) foram avaliadas.

^a Diagnóstico estatístico de acordo com Frei e Würigler (1988; 1995), para comparação com o controle negativo: -, negativo; i, inconclusivo; +, positivo ($P < 0,05$).

^b Incluindo raras manchas simples *flr*³.

^c Considerando clones *mw/h* de manchas simples *mw/h* e gémeas.

^d Frequência de formação de clones: clones/moscas/48.800 células (sem correção de tamanho).

^e Apenas manchas simples *mw/h* podem ser observadas nos indivíduos heterozigotos *mw/h/TM3*, já que o cromossomo balanceador *TM3* não contém o gene *flr*³.

MSP: Manchas simples pequenas; MSG: Manchas simples grandes; MG: Manchas gémeas; TM: Total de manchas.

Tabela 2. Resultados obtidos com o Teste de Mutação e Recombinação Somática (SMART) em células da asa de *Drosophila melanogaster*, com os descendentes trans-heterozigotos marcados (MH) e heterozigotos balanceados (BH) do cruzamento de alta bioativação (HB), tratados com Água ultrapura e Uretano (controles negativo e positivo, respectivamente) e diferentes concentrações de DXR.

Genótipos e Concentração (mM)	Nº de Indiv. (N)	Manchas por indivíduo (no. de manchas) diag. estatístico ^a				TM m = 2	Total manchas <i>mw/h</i> (n)	Frequência de formação de clones/10 ⁶ células ^d		Recombinação (%)
		MSP (1-2 cells) ^b m = 2	MSG (>2 cells) ^b m = 5	MG m = 5	Observado			Controle Corrigido		
<i>mw/h/flr³</i>										
Contr. Neg.	40	0,58 (23)	0,03 (01)	0,03 (01)	0,63 (25)	24	1,229			
URE 10	40	9,33 (373) +	0,75 (30) +	1,20 (48) +	11,28 (451) +	437	24,231	23,002	21,15	
DXR 0,1	20	2,65 (53) +	2,40 (48) +	3,60 (72) +	8,65 (173) +	165	16,906	15,677	88,23	
DXR 0,2	20	2,75 (55) +	4,15 (83) +	4,85 (97) +	11,75 (235) +	221	22,643	21,414	86,60	
DXR 0,4	20	5,00 (100) +	9,55 (191) +	16,05 (321) +	30,60 (612) +	584	59,836	58,607	96,24	
<i>mw/h/TM3, Bd²</i>										
Contr. Neg.	40	0,75 (30)	0,00 (00)	e	0,75 (30)	30	1,536			
URE 10	40	9,43 (377) +	0,18 (07) i		9,60 (384) +	384	19,672	18,136		
DXR 0,1	20	1,55 (31) +	0,10 (02) i		1,65 (33) +	33	3,381	1,845		
DXR 0,2	20	1,90 (38) +	0,25 (05) +		2,15 (43) +	43	4,405	2,869		
DXR 0,4	20	1,25 (25) +	0,85 (17) +		2,10 (42) +	42	2,1	0,564		

Fonte: Autoria própria

Moscas trans-heterozigotas marcadas (*mw/h/flr³*) e heterozigotas balanceadas (*mw/h/TM3*) foram avaliadas.

^a Diagnóstico estatístico de acordo com Frei e Würgler (1988; 1995), para comparação com o controle negativo: -, negativo; i, inconclusivo; +, positivo (P<0.05).

^b Incluindo raras manchas simples *flr³*.

^c Considerando clones *mw/h* de manchas simples *mw/h* e gêmeas.

^d Frequência de formação de clones: clones/moscas/48.800 células (sem correção de tamanho).

^e Apenas manchas simples *mw/h* podem ser observadas nos indivíduos heterozigotos *mw/h/TM3*, já que o cromossomo balanceador TM3 não contém o gene *flr³*.

MSP: Manchas simples pequenas; MSG: Manchas simples grandes; MG: Manchas gêmeas; TM: Total de manchas.

Neste trabalho evidencia-se um decréscimo da taxa de sobrevivência conforme o aumento na concentração do DXR nos cruzamentos ST e HB. Desse modo, o aumento nas concentrações de DXR testadas mostrou-se estar relacionada com o aumento da taxa de recombinação, provavelmente proveniente da maior ocorrência de homozigose de alelos recessivos e da perda da dominância dos alelos selvagens, fixados no DNA em virtude do processo de RH, desencadeado pela resposta celular ao dano (REZENDE *et al.*, 2009; 2011).

Considerações Finais

A Drosophotoxicologia engloba uma série de metodologias relacionadas ao uso da *D. melanogaster* como organismo de escolha em estudos toxicológicos, por oferecer importantes vantagens (LOMBARDOT *et al.*, 2015; CHIFIRIUC *et al.*, 2016). Além disso, a *Drosophila* é um organismo genético bem estudado para o entendimento dos mecanismos moleculares de doenças humanas. Aproximadamente 75% de genes causadores de doenças em humanos possuem homólogos funcionais na *Drosophila* (PANDEY, NICHOLS, 2011). Dentre os testes realizados com *D. melanogaster* como organismo modelo, o SMART é um dos testes “padrão ouro” em relação à avaliação de mutagenicidade (PARVATHI; RAJAGOPAL, 2014).

Assim, diante dos resultados obtidos por meio do SMART, fica evidente que, tanto a toxicidade como a indução de danos ao DNA pelo DXR, são dependentes da concentração e são influenciados pelo processo de metabolização via CitocromoP450. Mais estudos são necessários para elucidar o mecanismo de ação do DXR em diferentes concentrações para reforçar o papel da RH como sistema de reparo primordial para manutenção da estabilidade genômica e consequente sobrevivência dos indivíduos tratados com diferentes agentes genotóxicos. Desse modo, é imprescindível que, em futuros estudos, sejam avaliados melhores métodos de aplicação na clínica oncológica do DXR, inviabilizando danos colaterais desnecessários, tais como danos excessivos ao DNA de células saudáveis, e visando o melhor custo-benefício ao paciente.

Referências

ANDRADE, R.; REGULY, L.; LEHMANN, M. Wing Somatic Mutation and Recombination Test (SMART). In: Henderson, DS (Ed). **Humana Press Inc**. Totowa, 2004. 389-412 p.

BAGULEY, B. C; FERGUSON, L. R. Mutagenic properties of topoisomerase-targeted drugs. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Gene Structure And Expression**, v. 1400, n. 1-3, 1998.

BORILEV, I. et al. Nanoformulations of doxorubicin: how far have we come and where do we go from here? **Nanotechnology**, v. 29, n. 33, 2018.

BRANZEI, D.; SZAKAL, B. DNA damage tolerance by recombination: Molecular pathways and DNA structures. **Dna Repair**, v. 44, 2016.

CARVALHO, C. et al. Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect. **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 25, 2009.

CHIFIRIUC, M. et al. Drosophotoxicology: An Emerging Research Area for Assessing Nanoparticles Interaction with Living Organisms. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 17, n. 2, 14 fev. 2016.

CORTÉS-FUNES, H.; CORONADO, C. Role of anthracyclines in the era of targeted therapy. **Cardiovascular Toxicology**, v. 7, n. 2, 2007.

FILYAK, Y.; FILYAK, O.; STOIKA, R. Transforming growth factor beta-1 enhances cytotoxic effect of doxorubicin in human lung adenocarcinoma cells of A549 line. **Cell Biology International**, v. 31, n. 8, 2007.

FREI, H.; WÜRGLER, F. E. Optimal experimental design and sample size for the statistical evaluation of data from somatic mutation and recombination tests (SMART) in *Drosophila*. **Mutation Research/environmental Mutagenesis And Related Subjects**, v. 334, n. 2, 1995.

FREI, H.; WÜRGLER, F. E. Statistical methods to decide whether mutagenicity test data from *Drosophila* assays indicate a positive, negative, or inconclusive result. **Mutation Research/environmental Mutagenesis And Related Subjects**, v. 203, n. 4, 1988.

FRIEDBERG, E. C. DNA damage and repair. **Nature**, v. 421, n. 6921, 2003.

FRÖLICH, A.; WÜRGLER, F. E. Genotoxicity of ethyl carbamate in the *Drosophila* wing spot test: dependence on genotype-controlled metabolic capacity. **Mutation Research**, v. 244, n. 3, 17, 1990.

FU, Q. Mitomycin C, doxorubicin and 5-fluorouracil may not improve survival over 5-fluorouracil alone in people with curatively resected gastric cancer. **Cancer Treatment Reviews**, v. 29, n. 2, 2003.

GRAF, U. et al. Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. **Environmental Mutagenesis**, v. 6, n. 2, 1984.

GRAF, U.; VAN SCHAİK, N. Improved high bioactivation cross for the wing somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. **Mutation Research/environmental Mutagenesis And Related Subjects**, v. 271, n. 1, 1992.

GRANADOS-PRINCIPAL, S. et al. New advances in molecular mechanisms and the prevention of adriamycin toxicity by antioxidant nutrients. **Food And Chemical Toxicology**, v. 48, n. 6, 2010.

HARDMAN, J. G. et al. The Pharmacological Basis of Therapeutics. **Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 6, 2002.

HEYER, W. Biochemistry of eukaryotic homologous recombination. **Molecular Genetics Of Recombination**, 2007.

HEYER, W.; EHMSSEN, K. T.; LIU, J. Regulation of Homologous Recombination in Eukaryotes. **Annual Review Of Genetics**, v. 44, n. 1, 2010.

HEYER, W.D. Molecular Genetics of Recombination. **Topics In Current Genetics**, v. 17, p. 95-133, 2007.

ISLAIH, M. et al. Relationships between genomic, cell cycle, and mutagenic responses of TK6 cells exposed to DNA damaging chemicals. **Mutation Research/fundamental And Molecular Mechanisms Of Mutagenesis**, v. 578, n. 1-2, 2005.

KASTENBAUM, M. A.; BOWMAN, K. O. Tables for determining the statistical significance of mutation frequencies. **Mutation Research**, v. 9, 1970.

LEHMANN, M. et al. Doxorubicin and two of its analogues are preferential inducers of homologous recombination compared with mutational events in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. **Mutation Research/genetic Toxicology And Environmental Mutagenesis**, v. 539, n. 1-2, 2003.

LOMBARDOT, B. et al. High-Throughput In Vivo Genotoxicity Testing: An Automated Readout System for the Somatic Mutation and Recombination Test (SMART). **Plos One**, v. 10, n. 4, 1 abr. 2015.

MINOTTI, G. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. **Pharmacological Reviews**, v. 56, n. 2, 2004.

MORAIS, C. R. de. et al. Evaluation of toxicity, mutagenicity and carcinogenicity of samples from domestic and industrial sewage. **Chemosphere**, v. 201, 2018.

NAVES, M. P. C. et al. Assessment of mutagenic, recombinogenic and carcinogenic potential of titanium dioxide nanocrystals in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. **Food And Chemical Toxicology**, v. 112, 2018.

OSHEROFF, N.; ZECHIEDRICH, E. L.; GALE, K. C. Catalytic function of DNA topoisomerase II. **Bioessays**, v. 13, n. 6, 1991.

PANDEY, U. B.; NICHOLS, C. D. Human Disease Models in *Drosophila melanogaster* and the Role of the Fly in Therapeutic Drug Discovery. **Pharmacological Reviews**, v. 63, n. 2, 17 mar. 2011.

PARVATHI, D. P.; RAJAGOPAL, K. Nanotoxicology testing: Potential of *Drosophila* in toxicity assessment of nanomaterials. **International Journal Of Nanoscience And Nanotechnology**, v. 5, n. 1, p. 25-35, 2014.

PARVATHI, V.D.; RAJAGOPAL, K., 2014. Nanotoxicology testing: Potential of *Drosophila* in toxicity assessment of nanomaterials. **J. Nanosci. Nanotechnol.** v. 5, p. 25-35.

REZENDE, A. A. A. de. et al. Protective effects of proanthocyanidins of grape (*Vitis vinifera* L.) seeds on DNA damage induced by Doxorubicin in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. **Food And Chemical Toxicology**, v. 47, n. 7, 2009.

REZENDE, A. A. A. de. et al. The effect of the dibenzylbutyrolactolic lignan (–)-cubebin on doxorubicin mutagenicity and recombinogenicity in wing somatic cells of *Drosophila melanogaster*. **Food And Chemical Toxicology**, v. 49, n. 6, 2011.

SINIGAGLIA, M. et al. Vanillin as a modulator agent in SMART test: inhibition in the steps that precede n-methyl-n-nitrosourea-, n-ethyl-n-nitrosourea-, ethylmethanesulphonate- and bleomycin-genotoxicity. **Mutation Research/Genetic Toxicology And Environmental Mutagenesis**, v. 607, n. 2, p. 225-230, set. 2006.

VALADARES, B. L. B.; GRAF, U.; SPANÓ, M. A. Inhibitory effects of water extract of propolis on doxorubicin-induced somatic mutation and recombination in *Drosophila melanogaster*. **Food And Chemical Toxicology**, v. 46, n. 3, mar. 2008.

ZHOU, S.; PALMEIRA, C.M.; WALLACE, K. B. Doxorubicin-induced persistent oxidative stress to cardiac myocytes. **Toxicology Letters**, v. 121, n. 3, 2001.

CAPÍTULO 50

SÍNDROME DE APERT: UMA ABORDAGEM LITERÁRIA

APERT SYNDROME: A LITERARY APPROACH

Débora Silva Sousa

Faculdade Reboças de Campina Grande-PB

Agnaldo Plácido da Silva Filho

Faculdade Reboças de Campina Grande-PB

Daína Souza Jerônimo da Costa

Faculdade Reboças de Campina Grande-PB

Jeferson Coutinho da Silva

Faculdade Reboças de Campina Grande-PB

Priscila de Sena Costa

Faculdade Reboças de Campina Grande-PB

Raquel Braga Faustino

Faculdade Reboças de Campina Grande-PB

Viviane dos Santos Rodrigues Mascarenhas

Faculdade Reboças de Campina Grande-PB

Luciana de Luna Costa

Docente da Faculdade Reboças de Campina Grande –PB

<http://lattes.cnpq.br/3705065934874072>

Maria Elaine Cristina Araruna.

Docente da Faculdade Reboças de Campina Grande –PB

<http://lattes.cnpq.br/1842979492391499>

Valeska Silva Lucena

Docente da Faculdade Reboças de Campina Grande –PB

<http://lattes.cnpq.br/4490260435452349>

Resumo

A Síndrome de Apert é uma doença genética rara de herança autossômica dominante, que provoca a acrocefalossindactilia do tipo I, caracterizada por cranioestenose, sindactilia severa das mãos e dos pés e dismorfismos faciais. Por ser pouco conhecida especialmente entre estudantes de odontologia objetivou-se explicar suas características visando contribuir para atuação destes futuros profissionais frente às suas consequências. Para isto foi

realizada uma revisão de literatura em sites científicos utilizando como descritores: síndrome de Apert, odontologia e mutações gênicas. Foram selecionados 22 artigos publicados entre 1999 a 2019. Esta síndrome ocorre por consequência de mutações do gene de receptor do fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGFR2) durante o desenvolvimento embrionário cuja expressão está diretamente envolvida com a regulação da divisão celular, diferenciação e migração de células através de vias de sinalização especialmente de estruturas ósseas causando a fusão do crânio prematuramente o que reflete no seu desenvolvimento. A cavidade oral também pode ser afetada causando redução no tamanho da maxila, apinhamento dentário, mordida aberta anterior, dentes retidos, erupção atrasada, erupção ectópica e dentes supranumerários. Por ser uma síndrome rara, o tratamento envolve equipe multiprofissional, com participação importante da odontologia especialmente do cirurgião dentista para a resolução do problema relacionado à correção em áreas de face e cavidade oral desse paciente em específico, pois este, juntamente com a equipe, conhece as devidas particularidades que a hipoplasia em terço médio de face pode provocar. Quanto mais precoce o tratamento, melhor é a qualidade de vida destes pacientes.

Palavras-chave: Síndrome de Apert, odontologia e mutações gênicas.

Abstract

Apert's Syndrome is a rare genetic disease of autosomal dominant inheritance, which causes type I acrocephalosyndactyly, characterized by craniosynostosis, severe syndactyly of the hands and feet, and facial dysmorphisms. As it is little known, especially among dentistry students, the aim was to explain its characteristics in order to contribute to the performance of these future professionals in the face of its consequences. For this, a literature review was carried out on scientific websites using the following descriptors: Apert syndrome, dentistry and gene mutations. Twenty-two articles published between 1999 and 2019 were selected. This syndrome occurs as a consequence of mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene during embryonic development, whose expression is directly involved in the regulation of cell division, differentiation and migration of cells through signaling pathways especially of bone structures causing premature cranial fusion which reflects on its development. The oral cavity can also be affected causing reduction in maxillary size, tooth crowding, anterior open bite, retained teeth, delayed eruption, ectopic eruption, and supernumerary teeth. As it is a rare syndrome, the treatment involves a multidisciplinary team, with important participation of dentistry, especially the dentist, to solve the problem related to correction in areas of the face and oral cavity of this specific patient, as this, together with the team, knows the particularities that hypoplasia in the middle third of the face can cause. The earlier the treatment, the better the quality of life for these patients.

Keywords: Apert syndrome, dentistry and gene mutations.

Introdução

Segundo (CIASCA *et al.*, 2001) a síndrome de Apert é uma doença genética de herança autossômica dominante, que possui as principais características: a acrocefalia, sinostose da sutura coronária, a hipoplasia do terço médio da face e o sindactalismo que na maioria das vezes é simétrico, envolvendo as quatro extremidades. Foi descoberta e descrita pela primeira vez em 1906, pelo médico, pediatra, francês, Eugene Apert. Na maioria dos casos, essa desordem resulta de uma modificação genética paternal e mostra uma prevalência de cerca de 1/100 mil a 160 mil nascimentos, com alta incidência em asiáticos. Embora de origem genética e ligada a um gene autossômico dominante, alguns casos representam novas mutações esporádicas, muitas vezes associadas com a idade avançada dos pais (SAMPAIO, 2009).

Para Carneiro (2008), ela é causada por uma de duas mutações do gene do receptor do fator de crescimento do fibroblasto 2 (FGFR2), mapeado no cromossomo 10 (10q26.13). Estes genes representam importantes famílias que atuam no desenvolvimento embrionário atuando na regulação da divisão celular, diferenciação e migração de células através de vias de sinalização especialmente

de estruturas ósseas. Acredita-se que estas mutações causem uma resposta exagerada dos andrógenos nas epífises, ocasionando uma fusão epifisária precoce caracterizando as alterações esqueléticas. Foram encontradas duas mutações a Ser252Trp e a Pro253Arg, com expressões fenotípicas distintas, sendo as alterações craniofaciais na primeira e a sindactilia mais pronunciada na segunda.

Algumas características fenotípicas desta síndrome podem ser observadas na cavidade oral, como por exemplo, palato ogival, hipoplasia transversal e sagital da maxila, apinhamento dentário, atraso na erupção dos dentes e posicionamento ectópico dos dentes. Em alguns casos é possível notar um pseudoprogatismo, mas geralmente a mandíbula apresenta tamanho normal (KOCA, 2016).

A síndrome de Apert apresenta uma das mais severas formas de polissindactilia dos membros superiores e inferiores, que se caracteriza pela fusão desorganizada congênita de todos os dedos das mãos e dos pés (KOCA, 2016). Por isso, caso não haja envolvimento prematuro de uma equipe multiprofissional na correção das deformidades, tanto dos membros quanto craniofaciais, esses pacientes sofrem limitações à sua sociabilização, tendo reduzidas suas oportunidades, inclusive de aprendizado escolar pois, é comum ocorrer um retardo mental, devido ao fusionamento prematuro das suturas.

O tratamento deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar e o planejamento cirúrgico ocorre em várias etapas. A craniotomia tem por objetivo a descompressão cerebral a qual deve ser realizada ainda na infância. O avanço do terço médio, melhora o fluxo aéreo-nasal e sua correção pode ser feita na puberdade. Por último, não menos importante, a cirurgia ortognática, que melhora a oclusão e estética, podendo ser planejada para a adolescência.

Por ser uma doença genética rara poucos profissionais de saúde a reconhecem especialmente estudantes de odontologia, que poderão atuar na correção de tais displasias melhorando assim a qualidade de vida do paciente. Portanto este artigo tem como finalidade trazer uma breve revisão literária elencando as alterações genéticas envolvidas no desenvolvimento dessa síndrome, os sinais mais evidentes para um melhor diagnóstico abordando seus impactos fenotípicos com ênfase nas alterações odontológicas e intervenções disponíveis.

Metodologia

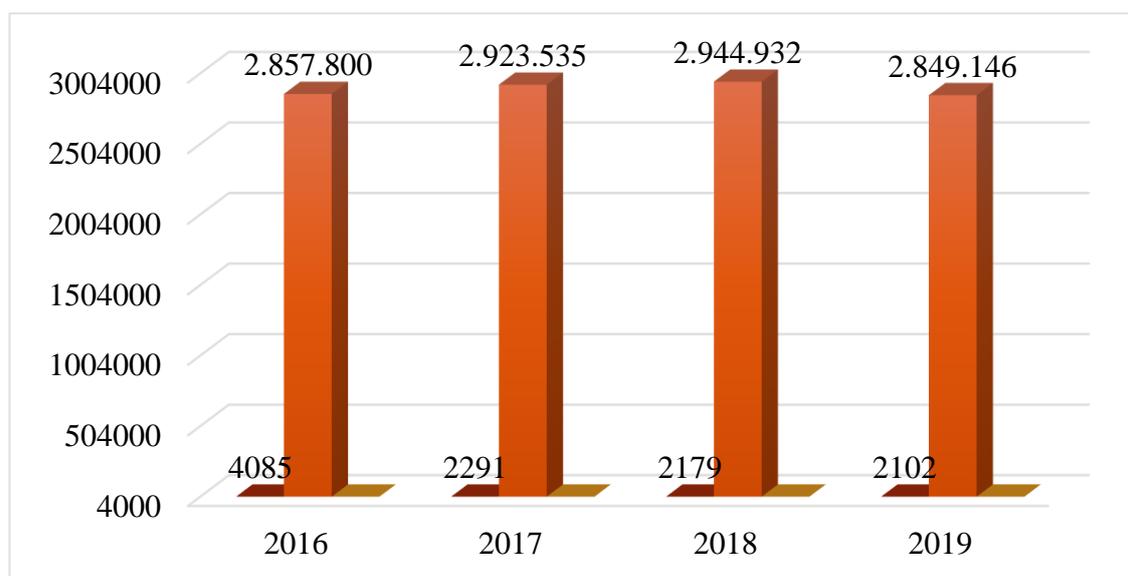
Trata-se de um estudo observacional do tipo revisão literária sobre a síndrome de Apert. Foram realizadas buscas por artigos científicos utilizando os descritores: Síndrome de Apert, odontologia e mutações gênicas. Os artigos pesquisados foram encontrados em sites como PubMed,

Biblioteca virtual de saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM). Foram priorizados textos de artigos publicados entre 1999 a 2019.

Resultados e Discussão

As doenças genéticas fazem parte do grupo das doenças raras que são definidas pelo Ministério da Saúde (MS) como aquelas que afetam até 65 pessoas em 100.000 indivíduos e constituem um importante problema de saúde pública. Quando consideradas individualmente, as doenças raras não parecem ser estatisticamente relevantes. Entretanto, quando reunidas como categoria causam um forte impacto no sistema de saúde, uma vez que se estima que no Brasil 13 milhões de pessoas apresentem alguma doença genética, com cerca de 2.102 nascidos com alguma anomalia genética no ano de 2019 (Figura 1), representando atualmente a segunda causa de mortalidade infantil proporcional (BRASIL, 2014).

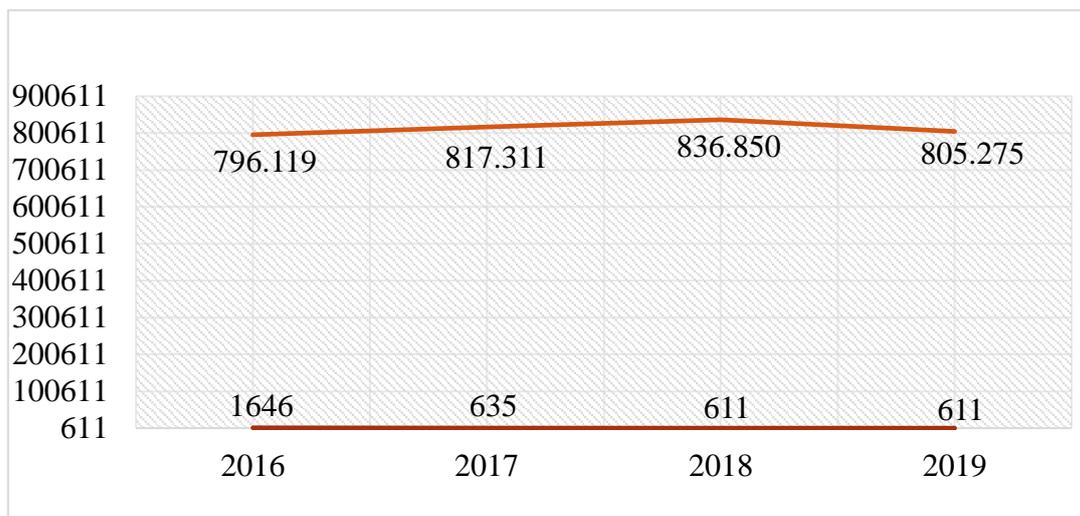
Figura 1: Comparativo no número de nascimentos vivos e nascidos com anomalias genética no Brasil entre 2016 a 2019.



Fonte: Datasus (2021)

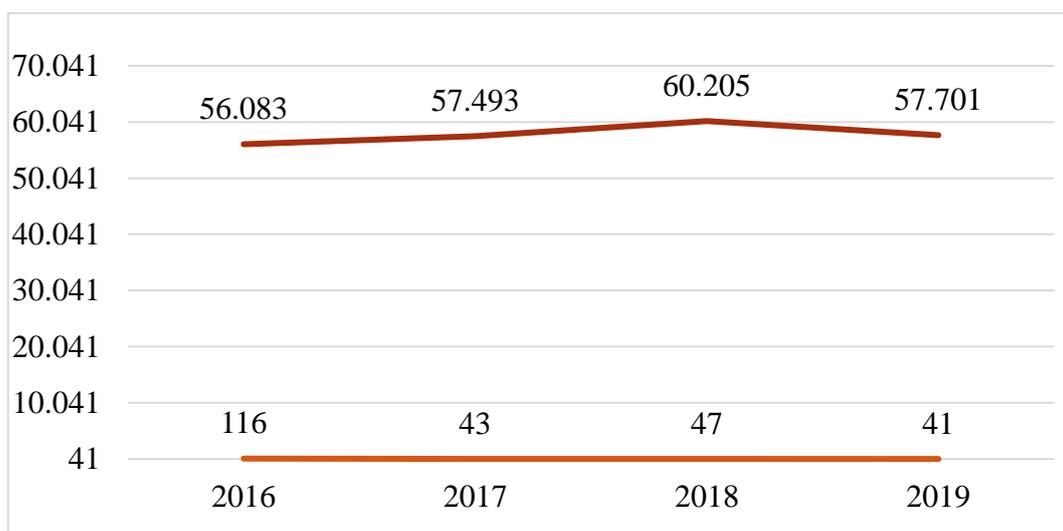
Quando analisada a incidência de nascidos vivos com alguma anomalia específica do encéfalo entre os anos 2016 à 2019 é relativamente baixa, sendo a proporção de 2,06/1000 habitantes em 2016 e de 0,6/1000 habitantes nos anos de 2017, 2018 e 2019 (figura 2). Na Paraíba os dados mais recentes apontam cerca de 0,4/1000 nascidos vivos em 2019, porém não se especificam os acometidos apenas pela síndrome de Apert (Figura 3).

Figura 2 Comparativo no número de nascimentos vivos e nascidos com anomalias genética no Nordeste



Fonte: Datasus (2021)

Figura 3: Comparativo no número de nascimentos vivos e nascidos com anomalias genéticas na Paraíba.



Fonte: Datasus (2021)

A síndrome de Apert foi descrita pela primeira vez em 1906, pelo médico pediatra francês Eugene Apert, que identificou nove pessoas com características semelhantes na face e extremidades. Também conhecida comoacrocefalossindactilia, ela é considerada uma anormalidade genética rara, que se manifesta logo após o nascimento provocando desenvolvimento anômalo da caixa craniana e sindactilia das mãos e pés.

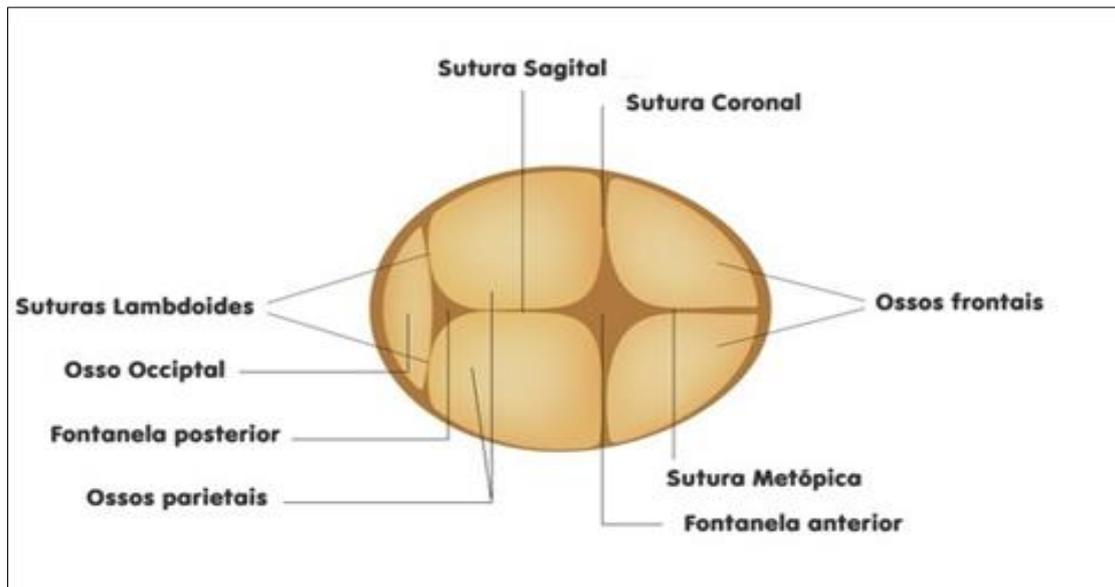
Por ser de herança autossômica dominante, tanto os indivíduos do sexo feminino como os do sexo masculino poderão ser afetados. Os principais genes causadores das síndromes genéticas associadas às craniosinostoses são os genes da família dos recetores do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR), especialmente o FGFR1, FGFR2 e FGFR3. Também pode estar associado a mutações no gene TWIST1, que funciona como um regulador a montante dos genes FGFRs ou no gene EFNB1 que codifica a fibrilina 1 (ROSCIOLI *et al.*, 2013 e KOCA, 2016). Aproximadamente um terço de todos os casos de craniosinostoses envolvem mutações nos genes FGFR1, FGFR2, FGFR3 e TWIST1 (ROSCIOLI *et al.*, 2013).

Sabe-se que estes genes atuam na regulação da divisão celular, diferenciação e migração de células através de vias de sinalização durante o desenvolvimento embrionário, como a fusão da sutura craniana é regulada pela ligação a estes receptores, alterações nestes desencadeiam um defeito na transdução do sinal, resultando na contenção do crescimento do crânio e terço médio da face (PURUSHOTHAMAN *et al.*, 2011).

Para (YAHONG *et al.*, 2018) foram descritas duas principais mutações nestes genes sendo as substituições Pro253Arg, resultante da substituição 758 C > G e a mutação Ser252Trp, resultante da substituição 755 C > G as mais comuns (KUNWAR *et al.*, 2017). A proteína FGFR2 alterada parece levar ao aumento da cascata de sinalização, promovendo a fusão prematura do crânio, mãos e pés. A mutação Ser252Trp aparece em dois terços dos indivíduos com síndrome de Apert, a mutação Pro253Arg está associada a fusão mais severa dos dedos das mãos e pés. (FANGANIELLO *et al.*, 2007; ZUNIGA *et al.*, 2014).

A confirmação do diagnóstico nessa situação tem um caráter que transcende as expectativas de tratamento para a enfermidade, obtendo a função de nomear as heranças de um passado familiar e projetar seu futuro incluindo possíveis intervenções cirúrgicas (AURELIANO WA, 2018).

Como dito anteriormente, a síndrome de Apert promove a fusão das suturas cranianas precocemente, por isso um dos sinais clínicos é a craniosinostose. O crânio do recém-nascido é composto de quatro suturas primárias: metópica, sagital, coronal e lambdoide, conforme figura 4; três suturas secundárias: frontonasal, escamosa temporal e frontoesfenoidal; e os ossos principais: frontal, temporal, parietal e occipital.

Figura 4: Composição das suturas primárias cranianas

Fonte: Disponível em: www.guiadobebe.com.br/moleira

Os fechamentos das fontanelas e suturas acontecem de acordo com a idade, conforme quadro abaixo:

Quadro 1: Idade de fechamento das suturas e fontanelas

SUTURAS/FONTANELAS	IDADE DE FECHAMENTO
SUTURA METÓPICA	9 meses a 2 anos de idade
SUTURA SAGITAL	40 anos
SUTURA CORONAL	40 anos
SUTURA LAMBDOÍDE	40 anos
SUTURA FRONTONASAL	68 meses
SUTURA ESCAMOSA TEMPORAL	35 – 39 meses
SUTURA FRONTOESFENOIDAL	22 meses
FONTANELA ANTERIOR OU BREGMA	24 meses
FONTANELA POSTERIOR OU LAMBDOÍDE	3 A 6 meses
FONTANELA ANTEROLATERAL (ESFENÓIDE)	3 meses
FONTANELA POSTEROLATERAL (MASTÓIDE)	2 anos

Segundo Ghizoni (2016), os ossos do crânio são membranosos, o que significa que não possuíam previamente uma fase cartilaginosa. Logo seu crescimento é resultante da deposição

óssea pelos osteoblastos na região das suturas levando ao crescimento perpendicular. Como se trata de uma síndrome que acomete o fechamento precoce das suturas, o desenvolvimento neurológico ficará prejudicado, pois a criança poderá apresentar atraso mental, bem como hipertensão intracraniana (HIC) devido à falta de espaço correspondente à fase de crescimento. Os principais traços craniofaciais incluem: acrobraquicefalia (crânio em forma de torre), depressão dos ossos temporais, hipoplasia severa do terço médio da face, boca em forma de trapézio e ponte nasal achatada (GONÇALVES, 2015).

A face apresenta-se achatada e assimétrica com o desenvolvimento comprometido dos ossos maxilares, hipertelorismo ocular, ou seja, separação excessiva das cavidades orbitárias, proptose ou protrusão do globo ocular associada à depressão das fissuras palpebrais laterais, o nariz é pequeno e sua largura é desproporcional quando comparada a seu comprimento, associada à ponte nasal deprimida sugerindo um aspecto de "nariz de papagaio". Terço médio da face hipoplásico, pouco desenvolvido, ângulo naso-labial diminuído exibindo ausência de selamento labial e respiração bucal o que pode resultar em comprometimento dos processos palatinos e alveolares. Estas alterações ocorrem devido ao comprometimento no desenvolvimento do osso maxilar, provocam o aparecimento das fendas labiais e/ou palatinas, úvula bífida, erupção dentária ectópica, observa-se, também, um sulco profundo transversal acima da região supra-orbital o que lhe dá um aspecto de envelhecimento precoce (CARNEIRO *et al.*, 2008; GHIZONI *et al.*, 2016).

Para Gonçalves (2015), as manifestações bucais podem incluir: palato em forma de V invertido, maloclusão tipo classe III na classificação de Angel, tumefações ao longo da parte lateral do palato duro e pseudofenda palatina. Ainda segundo o autor, a ausência de alguns dentes decíduos e/ou permanentes pode ter uma frequência de até 44,4% das crianças acometidas por esta síndrome, as tumefações nos processos palatinos podem ocorrer em até 88,8% e a erupção ectópica também pode estar presente em 33,3% dos casos. Estas situações são correlacionadas ao processo da hipoplasia da maxila. Outras anomalias que podem ser identificadas nessa síndrome são exoftalmia, anquilose articular e anomalias da coluna vertebral. Frequentemente, observam-se maloclusão, facetas de desgastes anormais e erupção atrasada.

O diagnóstico, muitas vezes, é feito pelo cirurgião dentista no ato da consulta clínica, dada as características bucais e crânio faciais dos pacientes. Por apresentar mal formações na região oral, o tratamento odontológico das disfunções é bastante válido, refletindo numa melhora da qualidade de vida desse indivíduo.

Quanto mais cedo for diagnosticado e tratado, melhor o prognóstico. Para o tratamento é necessária uma participação multidisciplinar para melhor acompanhamento do paciente. O

diagnóstico de uma determinada craniosinostose, como a síndrome de Apert, pode ser feito no período pré-natal ou pode exigir um exame clínico após o nascimento, e em alguns casos, pode ser necessária a análise molecular. No período pré-natal, é crucial a distinção dos casos não sindrômicos isolados dos sindrômicos, para que seja possível o aconselhamento familiar adequado (RUBIO *et al.*, 2016).

Segundo Paula (2019) aproximadamente 90% dos indivíduos com síndrome de Apert possuem perda da audição. As anomalias na região interna da orelha e otite média são frequentemente associadas com a obstrução do espaço epifaríngeo e da fenda palatina.

Segundo Paula (2009) a fala espontânea em pacientes com síndrome de Apert torna-se difícil, devido à combinação de vários fatores, por exemplo, hipernasalidade, erros de articulação e articulação compensatória e intraoral, escape nasal, problemas miofuncionais como hipotonicidade dos músculos faciais, além da respiração bucal.

O tratamento pode ser planejado em diferentes momentos, desde o nascimento até aos 2 anos de idade, durante o período de crescimento, ou ainda até mesmo na fase adulta. O tratamento cirúrgico das craniossinostoses deve ser realizado pelo neurocirurgião e visa melhorar a estética e prevenir alterações neurológicas. A craniostomia pode ser realizada durante o 1º ano de vida para tratar a craniossinostose. O avanço frontofacial e do terço médio da face podem ser feitos depois para corrigir a proptose e a hipoplasia do terço médio da face.

O tratamento ortodôntico costuma ser necessário e é integrado ao tratamento cirúrgico, uma vez que, a cavidade bucal desses pacientes apresenta normalmente uma redução no tamanho da maxila, em particular na direção anteroposterior. Essa redução pode resultar em apinhamento dentário e uma mordida aberta anterior. Ao decorrer que essas crianças com síndrome de Apert crescem, os ossos da face novamente tornam-se desalinhados. A correção cirúrgica pode ser feita a qualquer momento entre as idades de 4 a 12 anos, além de cirurgias corretivas adicionais, pois pode ser necessário que o cirurgião opte em corrigir o espaço entre os olhos.

Deve-se observar se a mandíbula está dentro do tamanho e da forma normal e se apresenta pseudoprognatismo. Anomalias dentárias, tais como dentes inclusos, erupção retardada, agenesia dentária, hipoplasia do esmalte, dentes ectópicos ou supranumerários são comumente observadas. Não há um consenso quanto o melhor tempo para corrigir cirurgicamente a hipoplasia do terço médio da face, sugere-se que a cirurgia deve ocorrer de nove a doze anos de idade com tratamento ortodôntico dos 12 aos 21 anos.

A equipe multidisciplinar abordará os vários aspectos das mal formações, desde questões estruturais e funcionais, quanto estéticas e psicológicas. O médico, dentista, fisioterapeuta, psicólogo, nutricionista, enfermeiro e outros profissionais podem compor esta equipe. O indivíduo terá duplo benefício, físico e emocional.

Segundo Gomes *et al.*, (2016) os tratamentos dentários nesses pacientes são proporcionados simultaneamente à execução do tratamento cirúrgico e ortodôntico durante todas as fases do processo reconstrutivo. Na dentição mista, a meta principal do tratamento ortodôntico é solucionar os problemas relacionados com a erupção aberrante dos dentes permanentes e criar condições favoráveis que influenciem a oclusão quando o avanço do terço médio da face for planeado. Em pacientes adolescentes com síndrome de Apert, o tratamento ortodôntico é sempre necessário para os preparar para a cirurgia ortognática, que geralmente envolve exodontias na arcada superior.

Algumas crianças podem apresentar de secura nos olhos(xeroftalmia), apneia do sono, sinusites e otites infecciosas recorrentes. O tratamento deve ser feito com uso de colírios, uso de máscaras sob pressão positiva e antibióticos, respectivamente. Dependendo dos aspectos individuais de cada criança com a síndrome, outras cirurgias podem ser benéficas.

Considerações Finais

A importância do conhecimento prévio desta síndrome, poderá proporcionar um diagnóstico precoce através do reconhecimento dos sinais e sintomas que a envolvem, no intuito de favorecer um tratamento adequado em tempo hábil, para evitar maiores complicações e trazendo uma melhor qualidade de vida para as crianças acometidas.

A importância do cirurgião dentista como parte integrante da equipe multidisciplinar é inquestionável para a resolução do problema relacionado à correção em áreas de face e cavidade oral desse paciente em específico, pois este, juntamente com a equipe, conhece as devidas particularidades que a hipoplasia em terço médio de face pode provocar tais como o surgimento de fendas labiais e ou palatinas, bem como falha no desenvolvimento dos dentes. O cirurgião dentista tem como obrigação compreender de forma abrangente as características e a sua importância dentro dos distúrbios orais associados à síndrome de Apert e planejar um plano de tratamento para adequar às necessidades dos indivíduos acometidos por esta anomalia.

Agradecimentos

A faculdade Rebouças de Campina Grande

Referências

AURELIANO WA. Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. **Ciência Saúde Coletiva**, 23(2): 369-380, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. **Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS** / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CARNEIRO, GVS et al. Síndrome de Apert: revisão de literatura e relato de um caso clínico. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, 74 (4), 2008.

CIASCA, Sylvia Maria. et al. Neuropsychological and Phonological Evaluation in the Apert's syndrome. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, 59(2-B): 342-6, 2001.

DATASUS <disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/anomalias-congenitas/>> Acesso Junho de 2021.

G PI; ZUNIGA, A; CERVERA J, ORTIZ, M. Diagnóstico prenatal de síndrome de Apert por mutación de novo en gen FGFR2. **Anales de Pediatría**; 80(3):104-105, 2014.

GHIZONI, E et al. Diagnóstico das deformidades cranianas sinostóticas e não sinostóticas em bebês: uma revisão para pediatras. **Revista Paulista de Pediatría**, 2016.

GOMES et al. Manifestações Bucais da Síndrome de Apert: Relato de caso clínico **Revista Odontológica Universidade Cidade de São Paulo** 28(3): 277-84, 2016.

GONÇALVES, AR. Características bucais e craniofaciais da síndrome de Apert: relato de caso. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, 69(2):142-7 2015.

KOCA, TT. Apert syndrome: a case report and review of the literature. **Northern Clinics of Istanbul**, 3(2), 135-139, 2016.

KUNWAR, F et al. Apert syndrome with S252W FGFR2 mutation and characterization using Phenomizer: an Indian case report. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, 7(1), 67-71, 2017.

PAULA LD **Síndrome de Apert e suas repercussões na medicina dentária**. Dissertação de Mestrado. Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde Porto, 2019.

PURUSHOTHAMAN R et al. Facial suture synostosis of newborn Fgfr1(P250R/+) and Fgfr2(S252W/+) mouse models of Pfeiffer and Apert syndromes. **Birth Defects Research A Clinical and Molecular Teratology**, 91, 603-609, 2011.

ROSCIOLI T. et al., Genotype and clinical care correlations in craniosynostosis: findings from a cohort of 630 Australian and New Zealand patients. **American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics**, 163C(4), 259-270, 2013.

RUBIO EI et al., Ultrasound and MR imaging findings in prenatal diagnosis of craniosynostosis syndromes. **Pediatric Radiology**, 46(5), pp. 709-718, 2016.

SAMPAIO, B et al. Síndrome de Apert: caso clinic. **Revista Nacer e Crescer**, vol XVIII, nº2. Disponível em: http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/1242/1/SindromeApert_18-2.pdf Acessado em:18/11/2020.

YAHONG L et al. Apert syndrome with FGFR2 758 C > G mutation: a Chinese case report. **Frontiers in Genetics**, 9, 181, 2018.

CAPÍTULO 51

*VARIABILIDADE GENÉTICA DO SARS-COV-2: POTENCIAL DE MUTAÇÕES
PARA A RÁPIDA TRANSMISSÃO DO VÍRUS DURANTE A PANDEMIA*

**GENETIC VARIABILITY OF SARS-COV-2: MUTATION POTENTIAL FOR RAPID
VIRUS TRANSMISSION DURING THE PANDEMIC**

Wendel Vinícius Laureço Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8059981695482154>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4630155667695496>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Jayana Gabrielle Sobral Ferreira

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1584506132058215>

Anne Wirginne de Lima Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/03555988944231>

Graziela Silva Batista

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/1593485380921251>

Yorrane Kelly Gomes Alves

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação em Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8709364565927845>

Wesley Moraes de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Departamento de, Cuité-PB

Resumo

Com a chegada da pandemia do novo coronavírus, o Sars-CoV-2, inúmeros estudos se voltaram na investigação da potencialidade de transmissão e perigo que esse novo vírus poderia causar a população. A alta taxa de infecção e mortalidade pela Covid-19, gerou uma busca rápida por respostas científicas, principalmente em relação a genética viral do Sars-CoV-2 e como se comportava a variabilidade do agente. Objetivou-se através desse estudo identificar na literatura a variabilidade do vírus quanto a sua estrutura genética e sua potencialidade de transmissão. Essa revisão integrativa foi realizada em junho de 2021 que compilou artigos publicados desde o início da pandemia nas bases de dados SciELO, MEDLINE e PubMed. Através da busca nas bases de dados com os descritores: “Coronavírus”, “Genética”, “Transmissão” e “Pandemia”, foram filtrados pelos critérios de inclusão e exclusão gerando um total 12 artigos utilizados para a análise. Identificou-se que o Sars-CoV-2 possui alta capacidade de mutação através de locais específicos na sua proteína Spike. Além disso, foi visto que a doença sofreu variação em seus sintomas ao redor do mundo quando analisada desde o início da pandemia evidenciando as mutações de adaptação a novos ambientes. Dessa forma, conclui-se que mesmo com a alta capacidade de mutações o vírus não aumenta seu poder de virulência, mas sim a sua potencialidade de transmissão, gerando sintomas diversos de hospedeiros para hospedeiro podendo ir de leves a muito graves a depender de cada organismo.

Palavras-Chave: Coronavírus. Genética. Transmissão. Pandemia.

Abstract

With the arrival of the pandemic of the new coronavirus, Sars-CoV-2, numerous studies have turned to the investigation of the transmission potential and danger that this new virus could cause to the population. The high rate of infection and mortality by Covid-19 led to a rapid search for scientific answers, especially in relation to the viral genetics of Sars-CoV-2 and how the agent's variability behaved. The objective of this study was to identify the variability of the virus in the literature regarding its genetic structure and its transmission potential. This integrative review was carried out in June 2021 and compiled articles published since the beginning of the pandemic in the SciELO, MEDLINE and PubMed databases. By searching the databases with the descriptors: "Coronavirus", "Genetics", "Transmission" and "Pandemia", they were filtered by the inclusion and exclusion criteria, generating a total of 12 articles used for the analysis. It was identified that Sars-CoV-2 has a high ability to mutate through specific sites in its Spike protein. Furthermore, it was seen that the disease suffered variation in its symptoms around the world when analyzed since the beginning of the pandemic, evidencing adaptation mutations to new environments. Thus, it is concluded that even with the high capacity for mutations, the virus does not increase its virulence power, but its transmission potential, generating different symptoms from host to host, ranging from mild to very severe depending on each organism.

Keywords: Coronavirus. Genetic Variation. Transmission. Pandemics.

Introdução

O novo coronavírus em humanos, foi detectado em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, foi inicialmente denominado como 2019-nCoV e depois designado como SARS-CoV-2 devido às suas relações taxonômicas e genômicas com a espécie de Coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave. A doença até então de caráter local, disseminou-se por muitos outros países, tornando-se uma pandemia (YIN, 2020).

O SARS- CoV-2 é um vírus altamente transmissível. Estudos epidemiológicos descrevem que três condições estão relacionadas à disseminação do vírus: fonte de infecção, via de transmissão

e suscetibilidade. A transmissão principal ocorre por meio da exposição de gotículas respiratórias ou aerossóis, que se espalha principalmente através do trato respiratório por gotículas, secreções respiratórias, saliva e contato direto para uma doença infecciosa baixa. Além disso, a transmissão por contato com superfícies ou fontes contaminadas por gotículas também é relevante, ao tocar essas superfícies e, em seguida, levar as mãos ao nariz, olhos ou boca (SOUZA *et al.*, 2021).

A velocidade de aumento do número de casos e óbitos é alta. A pandemia COVID-19 afetou seriamente o mundo inteiro com mais de 178 milhões de infecções e ceifando mais de 3 milhões de vidas até hoje (22 de junho de 2021), também causando estragos sociais e ameaças críticas à saúde e à economia (WHO, 2021).

Essa doença é considerada uma zoonose, infecção naturalmente transmissível entre vertebrados e humanos, enquanto animais não enfermos abrigam e eliminam os agentes etiológico. Com base em estudos genômicos e filogenéticos, especula-se que o SARS-CoV-2 pode se originar de coronavírus de morcego ou até mesmo do pangolim mamífero da espécie *Manis javanica* e infectar humanos diretamente ou por meio de hospedeiros zoonóticos intermediários. No entanto, a origem exata ou o intermediário hospedeiro permanecem desconhecidos (LAM *et al.*, 2020).

Os vírus de RNA, como o coronavírus, são patógenos de evolução rápida que podem acumular diversidade genética considerável em períodos de tempo relativamente curtos, podendo causar efeitos imprevisíveis na doença Covid-19 e complicar ainda mais os esforços de controle da pandemia (WANG, *et al.*, 2020).

O coronavírus SARS-CoV-2, pertence à ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae* e subfamília *Coronavirinae*, no qual abriga um genoma de RNA positivo linear de fita simples de 29 903 pares de bases (bp) contendo 14 quadros de leitura aberta e 27 proteínas estimadas. (ZHANG, *et al.*, 2020; TIZAOUI, *et al.*, 2020).

Justifica-se a realização deste estudo por ser um assunto de grande relevância, atual e de extremo interesse para saúde pública devido a sua grande incidência e o elevado número de mortes. A doença infecciosa global emergente COVID-19 causada pelo novo coronavírus apresenta ameaças críticas à saúde pública global, pois o vírus passou por vários caminhos de evolução, mudando sua estrutura genética e se adaptando com rapidez a novos ambientes e hospedeiros. Dessa maneira, tais mutações não implicam na gravidade da doença, mas sim na alta transmissibilidade devido a variabilidade do vírus, aumentando o quantitativo de pessoas que precisam de cuidados clínicos, exacerbando a carga do sistema de saúde já desgastado e resultando em mais mortes.

Diante desta problemática, destaca-se a importância sobre o conhecimento da variabilidade genética do SARS-CoV-2 para o controle da doença, seja para classificar e entender o agente e como ele se comporta epidemiologicamente, seja para criar ou aprimorar exames de diagnósticos, alvos terapêuticos e vacinas, além de propor estratégias mais precisas quanto a soluções a longo prazo para o enfrentamento da Covid-19, ajudando também na elucidação do tempo necessário que os imunobiológicos poderão ser eficazes na prevenção dos casos graves ou ainda trazer respostas mais diretas quanto a métodos que previnam definitivamente a infecção por esse agente.

Dessa forma, objetivou-se analisar na literatura científica variabilidade genética do SARS-CoV-2 e o seu potencial de mutações para a rápida transmissão do vírus durante a pandemia.

Metodologia

A metodologia baseou-se em uma pesquisa de revisão integrativa de artigos científicos versando sobre variabilidade genética do SARS-CoV-2: potencial de mutações para a rápida transmissão do vírus durante a pandemia. Entende-se por revisão integrativa de literatura o levantamento sobre as principais teorias que norteiam o trabalho científico, buscando solução para o problema analisando, produzindo ou explicando o objeto a ser investigado (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

A pesquisa foi realizada em junho de 2021 nas seguintes plataformas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e PubMed.

Assim, os critérios para inclusão dos estudos primários selecionados foram: artigos disponibilizados na íntegra e gratuitamente, nos idiomas inglês e português com o período de 2020 a 2021, e que abordassem sobre a temática proposta. Foram excluídos os artigos cujo texto completo não estivesse disponível na modalidade gratuita, estudos secundários, carta ao leitor, teses, dissertações. Utilizou-se as seguintes combinações de descritores: “Coronavirus”, “Genética”, “Transmissão” e “Pandemia” sendo separados pelo operador “AND”, garantindo a inclusão de todos os artigos que fossem referentes ao tema proposto.

A pesquisa foi realizada de forma independente, por meio do cruzamento nas bases selecionadas. Desta forma, foram encontrados 137 artigos indexados nas bases de dados consultadas, sendo: 15 na base SciELO a partir do cruzamento dos DECS (Descritores em Ciência da Saúde), “Coronavirus AND Genetic Variation AND transmission AND Pandemics”, 11 na base MEDLINE a partir do cruzamento dos DECS: “Coronavirus AND Genetic Variation AND transmission AND Pandemics” e 111 na PubMed com os DECS Coronavirus AND Genetic

Variation AND transmission AND Pandemics, após filtragem, análise criteriosa dos artigos e critérios de exclusão, foram selecionados 12 publicações, que se adequaram a questão norteadora e são objeto desta pesquisa de revisão integrativa. Permaneceu na amostra final após esse processo 11 artigos da base de dados PUBMED, 1 da SCIELO e 0 da MEDLINE.

A seguir, o quadro 1 está representado pela seleção dos artigos pesquisados, excluídos e selecionados por bases de dados.

Quadro 1. Distribuição dos artigos selecionados para revisão, segundo base de dados.

ARTIGOS	BASE DE DADOS		
	PUBMED	SCIELO	MEDLINE
Pesquisados	111	15	11
Excluídos	100	14	11
Selecionados	11	1	0
Total		12	

Fonte: Dados dos autores, 2021.

Assim, os artigos foram compilados, sintetizados e organizados de maneira a terem suas principais informações expostas, agrupando-as de maneira sistematizada por meio do programa Microsoft Office Word.

Resultados

A amostragem contou com 12 artigos analisados, que respondiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Sendo que estas publicações apresentaram as respostas mais precisas para o objetivo da pesquisa, que estão descritas no quadro 2, na sequência numeração, autores/ano, título e objetivos.

Quadro 2: Distribuição dos artigos selecionados apresentado autor, título, objetivo, ano. Cuité (PB), 2021.

Nr.	Autor/ano	Título	Objetivo
01	BUTOWT <i>et al.</i> , 2020.	Disfunção quimiossensorial em COVID-19: Integração de pontos de dados genéticos e epidemiológicos à variante de proteína de pico D614G como fator contribuinte.	Identificar a prevalência de déficits quimiossensoriais que pode refletir no potencial pandêmico de transmissibilidade e disseminação.
02	DORP <i>et al.</i> , 2020.	Emergência de diversidade genômica e mutações recorrentes em SARS-CoV-2.	Analisar a diversidade genômica que surgiu na população global de SARS-

			CoV-2 desde o início da pandemia de COVID-19.
03	GALLOWAY <i>et al.</i> , 2020.	Surgimento da linhagem SARS-CoV-2 B.1.1.7 - Estados Unidos, 29 de dezembro de 2020 - 12 de janeiro de 2021.	Analisar o surgimento da variante B.1.1.7 nos Estados Unidos.
04	LAM <i>et al.</i> , 2020.	Identificando coronavírus relacionados com SARS-CoV-2 em pangolinas malaias.	Identificar coronavírus relacionados com SARS-CoV-2 em pangolinas malaias.
05	LEITNER <i>et al.</i> , 2020.	De onde veio o SARS-CoV-2?	Identificar a origem do SARS-CoV-2 e o agente etiológico da atual pandemia de COVID-19.
06	SANTOS <i>et al.</i> , 2021.	Impacto da variabilidade genética do vírus e imunidade do hospedeiro para o sucesso das vacinas COVID-19.	Analisar as diferentes estratégias utilizadas no desenvolvimento de vacinas COVID-19 e seus impactos e desafios para a eficácia de vacinas potenciais em um cenário pós-pandêmico.
07	SOUZA <i>et al.</i> , 2021.	Aspectos gerais da pandemia COVID-19.	Revisar a literatura disponível sobre os aspectos gerais da infecção por SARS-CoV-2.
08	TIZAOUI <i>et al.</i> , 2020.	Atualização do conhecimento atual sobre genética, evolução, imunopatogênese e transmissão da doença coronavírus 19 (COVID-19).	Atualizar o conhecimento atual sobre a genética, evolução, imunopatogênese e transmissão da doença COVID-19.
09	WANG <i>et al.</i> , 2020.	Expansão internacional de um novo mutante SARS-CoV-2.	Analisar a expansão internacional do novo mutante SARS-CoV-2.
10	WU <i>et al.</i> , 2020.	Efeitos das mutações SARS - CoV - 2 em estruturas de proteínas e interações proteína-proteína intravirais.	Identificar os efeitos das mutações SARS-CoV-2 em estruturas de proteínas e interações proteína-proteína intravirais.
11	YIN, 2020.	Genotipagem do coronavírus SARS-CoV-2: métodos e implicações.	Analisar a genotipagem do coronavírus SARS-CoV-2.
12	ZHANG <i>et al.</i> , 2020.	Análise de características genômicas e rotas de transmissão de pacientes com SARS-CoV-2 confirmado no sul da Califórnia durante o estágio inicial da pandemia de COVID-19 dos EUA.	Determinar as rotas de transmissão do SARS-CoV-2 para o sul da Califórnia e elucidar a disseminação da comunidade local na área metropolitana de Los Angeles.

Fonte: Dados dos autores, 2021.

Evidenciam-se doze artigos que no seu título apresentam o nome “coronavírus”, quatro com o descritor “genética”, dois com o descritor “transmissão” e apenas dois que no seu título evidencia

o descritor “pandemia”. Em seguida, o Quadro 3 apresenta a distribuição dos artigos selecionados segundo o autor, o ano, o idioma, o método do estudo e a base de dados selecionadas.

Quadro 3: Distribuição dos artigos selecionados apresentado autor/ ano, idioma, método e base de dados. Cuité (PB), 2021.

Nr.	Autor/ano	Idioma	Método	Base de dados
01	BUTOWT <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Estudo descritivo	PUBMED
02	DORP <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Estudo exploratório	PUBMED
03	GALLOWAY <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Estudo descritivo	PUBMED
04	LAM <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Estudo descritivo	PUBMED
05	LEITNER <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Estudo descritivo	PUBMED
06	SANTOS <i>et al.</i> , 2021.	Inglês	Estudo descritivo	PUBMED
07	SOUZA <i>et al.</i> , 2021.	Português	Revisão narrativa	SCIELO
08	TIZAOUI <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Estudo descritivo	PUBMED
09	WANG <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Estudo exploratório	PUBMED
10	WU <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Estudo exploratório e tecnológico	PUBMED
11	YIN, 2020.	Inglês	Estudo exploratório e tecnológico	PUBMED
12	ZHANG <i>et al.</i> , 2020.	Inglês	Estudo de Coorte	PUBMED

Fonte: Dados dos autores, 2021.

Identificam-se que dez artigos foram desenvolvidos em 2020 e dois em 2021. Desses 11 eram no idioma em inglês e apenas 1 em português. Em relação ao método tem-se 6 estudo descritivo, 4 estudo exploratório e tecnológico, 1 estudo exploratório, 1 revisão narrativa e 1 estudo de Coorte. As bases de dados mais prevalente foi a Pubmed, seguida da Scielo.

Discussão

Com a chegada da pandemia do novo coronavírus medidas de biossegurança começaram a se fazer presentes na sociedade de uma forma mais rígida e coletiva em virtude da alta transmissibilidade do vírus. Os números de infectados cresce constantemente e traz dúvidas

frequentes quanto a real potencialidade do SARS-Cov-2 quanto a sua transmissão e contenção. Os estudos mostram que a síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-Cov-2 é a segunda zoonose desde que um coronavírus de morcego chinês semelhante, SARS-CoV-1, causou uma epidemia de doença respiratória humana grave há 17 anos, a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) - CoV que veio de camelos também causou uma doença humana grave e é mais um exemplo vindo da família do mesmo agente (LEITNER *et al.*, 2020).

No que se diz a respeito aos sintomas, foi constatado que são variados de indivíduos para indivíduos desde sintomas gripais leves a graves até perda de sensibilidade em órgãos sensoriais. Essa alteração quimiossensorial pode estar relacionada com fatores genéticos tanto do vírus quanto do hospedeiro, no entanto, ainda não se sabe quais mutações ou polimorfismos realmente contribuem para tais diferenças fenotípicas entre as populações. Apesar de hoje ser considerado um sintoma cardinal, a disfunção quimiossensorial não foi observada nos primeiros casos de Covid-19 na China, esses sintomas só vieram a ascender por volta de fevereiro a março de 2020 quando o vírus já tinha tingido os países ocidentais. Foram identificados a perda ou diminuição acentuada do olfato (Anosmia) e paladar (Ageusia/hipogeusia), sendo estes mais prevalentes na Europa e na América em comparação com a Ásia (BUTOWT *et al.*, 2020).

As sugestões iniciais para a causa da anosmia e ageusia se concentram nos fatores genéticos do hospedeiro, como o polimorfismo da ACE 2 (Enzima Conversora de Angiotensina II) e a diferenciação na expressão dessa enzima que pode ser alterada de organismo para organismo, abrindo um leque de possibilidade para a disfunção sensorial ao alterar as vias fisiológicas (GALLOWAY, 2021).

Foi observado através dos estudos que o vírus foi instável geneticamente durante a pandemia, mudando sua estrutura genética e se adaptando com rapidez a novos ambientes e hospedeiros. Por exemplo, o estudo de análise do vírus mostrou que, no início da pandemia, a proteína spike SARS-CoV-2 (Proteína presente na superfície viral) tinha o aminoácido D (ácido aspártico) na posição 614. Conforme a pandemia progredia, a variante G614 com glicina na posição 614 aumentou rapidamente em frequência e agora é a forma dominante globalmente. Quando a variante G614 chegou aos países ocidentais ela já era observada em alguns países europeus, porém não passava de 85% desses países, hoje tanto a Europa quanto a Ásia são dominadas pela G614, o que explica também o crescente aumento de anosmia e ageusia em todo o mundo (BUTOWT *et al.*, 2020).

Tendo a diferenciação genética do vírus evidenciada pela evolução sintomática, a imunidade inata é importante para inibir a replicação e depuração viral, bem como para induzir a reparação

tecidual e uma resposta imunológica prolongada. Neste contexto, os interferons do tipo I (IFN-I, IFN α , IFN β) (Glicoproteínas) desempenham um papel importante em conferir atividade antiviral em células hospedeiras. Porém, ao que parece, o SARS-CoV-2 desenvolveu com o avançar do momento pandêmico mecanismos para evitar a atividade antiviral do IFN. E assim, dada a complexidade da fisiopatologia do COVID-19, os interferons do tipo I podem ter papéis divergentes em diferentes estágios da infecção ou em pacientes com COVID-19 leve versus grave (SANTOS, 2021).

Com isso, a identificação da estrutura do coronavírus SARS-CoV-2 e da organização genética foi e é importante para obter dados sobre os mecanismos de infecção e replicação viral no hospedeiro, bem como para mapear motivos de proteínas imunogênicas que podem provocar respostas imunes protetoras do hospedeiro, no caso das vacinas. A estrutura proteica do novo coronavírus se assemelha ao Sars-Cov-1 e ao coronavírus causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-Cov), estes agentes possuem quatro proteínas estruturais principais: pico (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N), sendo S, E e M presentes na superfície da camada lipídica e N é interiorizada envolvendo o RNA viral (WU, 2020).

Esse genoma SARS-CoV-2 compreende entre 13-15 quadros de leitura aberta (ORFs), dos quais 12 são funcionais, abrangendo 11 genes codificadores de proteínas e 12 proteínas expressas. O RNA genômico tem uma capa 5' e uma cauda 3'-poli (A) e é usado para a tradução imediata de proteínas virais assim que entra nas células hospedeiras, é essa extremidade 3' responsável por codificar as principais proteínas estruturais (S, E, M, N). É na proteína de pico que são encontradas três subunidades S1, S2 e S2', essa proteína é o que confere a potencialidade da entrada do vírus no hospedeiro pela ECA2. Dentre essas subunidades a S1 e S2 ganham maior destaque na fusão inicial do vírus à célula, por possuir uma região denominada RBD na subunidade S1. Foi visto nos estudos que essa subunidade é uma das poucas regiões do vírus a não sofrer modificações e que as mutações encontradas fazem parte de outros locais presentes na proteína de pico (S), são exemplos as variantes: V483A, L455I, F456 V e G476S (SANTOS, 2021).

À medida que o vírus evolui com o tempo, diferentes linhagens são formadas e podem ser agrupadas. Em 7 de dezembro de 2020, havia mais de 245.000 sequências genômicas SARS-CoV-2 disponíveis na base de dados da Iniciativa Global sobre Compartilhamento de Todos os Dados da Influenza – GISAID. Uma análise posterior com mais genomas categorizou o vírus em três tipos denominados A, B e C em relação às mudanças de aminoácidos e correspondentes a surtos. Posteriormente, mais grupos foram revelados à medida que novas sequências de genoma foram incluídas no banco de dados, como V, G, GR, GH, T e O (DORP *et al.*, 2020).

Curiosamente, uma característica comum dos vírus, de forma geral, é que o aumento da transmissibilidade é acompanhado pela diminuição da virulência e essa característica pode ser observada também para o SARS-CoV-2. Isso é sugerido pela descoberta de que pacientes infectados no estágio inicial da pandemia na província de Wuhan apresentavam doença mais grave ou crítica em comparação com pacientes em um estágio posterior, onde a transmissão começou a aumentar, ou infecções ocorreram em outras regiões, divergindo entre gravidade da doença e transmissibilidade do vírus. Contudo, fatores genéticos, sociais e biológicos dos indivíduos são preponderantes para as formas graves da doença (SANTOS, 2021).

A análise genética de cepas de SARS-CoV-2 isoladas em estágios posteriores da pandemia demonstrou que mutações próximas a um local de clivagem da furina localizado na superfície da proteína do pico podem afetar sua estrutura e a ligação do receptor ECA2, resultando em sintomas leves em pacientes infectados (SANTOS, 2021).

Uma mutação em particular vem chamando a atenção de vários pesquisadores, a mutação D614 G que leva a uma substituição do aminoácido glicina na proteína spike S. É possível que essa mutação altere a afinidade de ligação do SARS-CoV-2 ao seu receptor de célula humana ECA2. Suspeita-se que essa mutação esteja relacionada ao aumento da transmissibilidade das cepas que a carregam. A mudança da forma D614 original para a variante G614 foi observada de forma consistente em diferentes regiões geográficas em todo o mundo e se tornou a forma mais prevalente de SARS-CoV-2, sugerindo uma vantagem de aptidão da variante (GALLOWAY, 2021).

Além disso, foi recentemente informado que esta variante (D614 G) possui infecção, replicação e aptidão competitiva mais eficiente em células epiteliais das vias aéreas humanas, principalmente das vias superiores, o que confere uma alta potencialidade de transmissão, mas mantém morfologia semelhante e propriedades de neutralização *in vitro*, em comparação com o vírus ancestral SARS-CoV-2 de tipo selvagem. Os resultados obtidos até o momento relacionados à mutação D614 G, sugerem que quando a imunidade da população atinge um nível suficientemente alto, é possível que o SARS-CoV-2 encontre uma forma de superar essa resposta imune se moldando a novos ambientes e hospedeiros, ganhando resistência e variabilidade (DORP et al., 2020).

Dessa forma, o vírus tem se articulado diante dos ambientes e populações em todo o mundo provocando os elevados casos de contaminação e óbitos. Essas adaptações do agente causador da Covid-19, nos traz uma visão da diversidade biológica e do poder da natureza em nos surpreender com organismos altamente mutáveis e resistentes. O exemplo do Sars-CoV-2 é a certeza da evolução e suas consequências naturais para a sociedade, ligando pontos específicos de nossas ações desenfreadas frente a própria biodiversidade.

Considerações Finais

Diante do contexto pandêmico, com os elevados números de infectados pelo Sars-Cov-2, é nitidamente percebido que a alta transmissão do vírus se dar pela sua potente capacidade de adaptação ambiental e no hospedeiro, podendo ser variável em sua estrutura de ligação a célula humana como é o caso da sua proteína de pico ao se ligar a ECA2. Dessa maneira, os estudos mostram que com o passar o tempo o vírus passa por mutações inegáveis e que estas não implicam na gravidade da doença, mas sim na alta transmissibilidade, tornando um paradoxo entre as variáveis mutações e a infecção causadora da Covid-19.

As pesquisas destacam que mesmo as incidências de casos da transmissão sejam altas pela variabilidade do vírus, isso se mostra contrário aos casos graves da doença. Porém, os dados mostram que nem todos os indivíduos possuem os mesmos critérios, imunológicos, genéticos e sociais, podendo inúmeros fatores desencadear uma forma mais grave da doença mesmo com a infecção por alguma variante, a exemplo das comorbidades mais graves e de pacientes imunossuprimidos. Com o conhecimento da variabilidade do Sars-CoV-2 é possível que mais estudos possam trazer respostas ainda mais precisas quanto a soluções a longo prazo para o enfrentamento da Covid-19, ajudando também na elucidação do tempo necessário que os imunobiológicos poderão ser eficazes na prevenção dos casos graves ou ainda trazer respostas mais diretas quanto a métodos que previnam definitivamente a infecção por esse agente.

Referências

BUTOWT, Rafal; BILINSKA, Katarzyna; BARTHELD, Christopher S. Von. Disfunção quimiossensorial em COVID-19: Integração de pontos de dados genéticos e epidemiológicos à variante de proteína de pico D614G como fator contribuinte. **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 11, n. 20, p. 3180–3184, 21 out. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7581292/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

DORP, Lucy van; ACMAN, Mislav; RICHARD, Damien. Emergência de diversidade genômica e mutações recorrentes em SARS-CoV-2. **Infect Genet Evol**, [s. l.], ed. 83, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199730/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014. Disponível em: <http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904> . Acesso em 23 de jun de 2021.

GALLOWAY, Summer E.; PAUL, Prabasaj. Surgimento da linhagem SARS-CoV-2 B.1.1.7 - Estados Unidos, 29 de dezembro de 2020 - 12 de janeiro de 2021. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, [s. l.], n. 70, p. 95-99, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7821772/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

LAM TTY, Jia N, Zhang YW, et al. Identificando coronavírus relacionados com SARS-CoV-2 em pangolinas malaias. **Natureza**. 2020; 583 (7815): 282285. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218527/>>. Acesso em: 23.jun.2021.

LEITNER, Thomas; KUMAR, Sudhir. De onde veio o SARS-CoV-2?. **Molecular Biology and Evolution**, Oxford Academic, v. 37, ed. 9, p. 2463–2464, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/mbe/article/37/9/2463/5867918>. Acesso em: 19 jun. 2021.

SANTOS, Wagner Gouvêa dos. Impacto da variabilidade genética do vírus e imunidade do hospedeiro para o sucesso das vacinas COVID-19. **Biomed Pharmacother**, [s. l.], v. 136, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7802525/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

SOUZA, Alex Sandro Rolland et al. Aspectos gerais da pandemia COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil** [online]. 2021, v. 21, n. Suplemento 1 [Acesso em 26 de junho de 2021], pp. 29-45. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1806-9304202100S100003>>. Epub 24 de fevereiro de 2021. ISSN 1806-9304. <https://doi.org/10.1590/1806-9304202100S100003>.

TIZAOUI, Kalthoum et al. “Atualização do conhecimento atual sobre genética, evolução, imunopatogênese e transmissão da doença coronavírus 19 (COVID-19).” **Jornal internacional de ciências biológicas**, vol. 16,15 2906-2923. 12 de setembro de 2020, doi: 10.7150 / ijbs.48812.

WANG, Minjin et al. “Expansão internacional de um novo mutante SARS-CoV-2”. **Journal of virology** vol. 94,12 e00567-20. 1 de junho de 2020, doi: 10.1128 / JVI.00567-20. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7307084/>>. Acesso em: 23.jun.2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Painel do Coronavírus da OMS (COVID-19). Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 22. jun.2021.

WU, Siqi; TIAN, Chang; LIU, Panpan. Efeitos das mutações SARS - CoV - 2 em estruturas de proteínas e interações proteína-proteína intravirais. **J Med Virol**, [s. l.], p. 2132-2140, 1 nov. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7675365/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

YIN, Changchuan. Genotipagem do coronavírus SARS-CoV-2: métodos e implicações. **Genômica**, [s. l.], v. 112, p. 3588–3596, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184998/>. Acesso em: 19 jun. 2021.

ZHANG, Wenjuan et al. “Análise de características genômicas e rotas de transmissão de pacientes com SARS-CoV-2 confirmado no sul da Califórnia durante o estágio inicial da pandemia de COVID-19 dos EUA.” **JAMA network open**, vol. 3,10 e2024191. 1 de outubro de 2020, doi: 10.1001 / jamanetworkopen.2020.24191.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Abcesso Intratonsilar, 179
Aconselhamento Genético, 7
AIDS, 260
Aminoácidos, 421
Anemia de Fanconi, 17
Anemia Falciforme (AF), 296
Anemia hemolítica não esferocítica crônica, 35
Angiogênese, 18
Animal, 7, 252, 253, 295, 426
Aplasia Cútis Congênita, 11
Apolipoproteína E, 120
Apoptose, 244

B

Bactérias, 195
Betacoronavírus, 31
Bioética, 264
Biofármacos, 428
Bioinformática, 419
Bionanotecnologia, 54
Biossegurança, 449
Braquicefalia, 3
BRCA1, 59
BRCA2, 59

C

Canabioide, 45
Câncer, 4, 7, 14, 18, 22, 24, 36, 38, 44, 53, 59, 66, 77, 78,
126, 236, 271, 273, 274, 279, 280
Câncer de mama, 58
Câncer de Pulmão, 124
Câncer de tireoide, 64
Câncer gástrico, 36
Cariótipos, 12
Células tronco, 9

Ch

Chelex-100, 394

C

Citogenética, 5
Cloridrato de Doxorrubicina (DXR), 504
Complexo de Esclerose Tuberosa, 81
Coronavírus, 29
COVID-19, 19
Crime, 315
CRISPR-Cas9, 264
Cromossomo, 3
Cromossomo, 30
Cuidados de Enfermagem, 340
Curcumol, 14
CYP450, 96

D

Diabetes, 13
Diabetes Mellitus, 34
Diagnóstico, 5
Direito, 166
Disbiose, 405
Disjunção, 3
DNA, 168
Docking, 55
Doença, 2, 7, 30, 33, 40, 85, 87, 119, 121, 122, 132, 144,
209, 211, 214, 299, 309, 339, 341, 348, 349, 364, 365,
370, 455
Doença de Alzheimer (DA), 117
DOENÇA DE HUNTINGTON, 2
Doença de Wilson, 30
Doença Neurológica, 2
Doenças Cardiovasculares, 27
Doenças Negligenciadas (DN), 142
Drogas, 48
Drosophila, 25

E

Ebola, 328
Educação, 29
Ensino, 28

Epigenética, 19

Esclerose Lateral Amiotrófica, 20

Esquizofrenia, 21

Evolução, 281

F

Facebook, 436

Farmacogenética, 34

Farmacoterapia, 27

Fator de crescimento endotelial vascular, 18

Fibrose Cística (FC), 89, 153

G

Galactosemia, 25

Gêmeos, 21

Gene, 4, 21, 22, 30, 43, 88, 94, 220, 221, 253, 265, 308, 359, 362, 467, 470, 474, 487, 514

Genética, 6, 7, 2, 3, 4, 7, 8, 15, 17, 20, 21, 25, 28, 30, 36, 40, 80, 86, 101, 113, 116, 119, 153, 197, 225, 251, 252, 253, 271, 273, 277, 279, 280, 315, 317, 364, 367, 394, 531, 533

Genoma, 10

Genome-Wide Association Studies, 108

Glândulas salivares, 23

H

Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária (HAPH), 84

HIV, 257

Hospitalar, 196

Humana, 7, 101, 360, 422, 424, 425, 474, 514

Huntington, 2, 339, 340, 341, 348, 349

I

IGF1, 302

in silico, 65

Infertilidade, 12

L

Lactase, 418

Lepidópteros, 281

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), 101

Leucemia mieloide, 5

Longevidade humana, 40

M

Marcadores, 8, 10

Medicina Personalizada, 107

Melanoma, 18

Metástase, 4

Metilação, 37

Microbiologia, 196

Microbiota, 13

Microrganismos, 47

Microsatélites, 8

miRNAs, 102

Modelagem, 418

Molecular, 36, 71, 88, 99, 106, 139, 140, 162, 163, 187, 188, 189, 191, 192, 195, 214, 217, 222, 224, 251, 252, 253, 254, 263, 329, 336, 337, 395, 403, 404, 426, 474, 486, 487, 488, 502, 514, 515, 516, 528, 541

Mosaico, 3

Mutação, 30, 58, 506

N

NADPH, 35

Nanotecnologia, 53

Negacionismo científico, 28

Neratinib, 22

Nucleocapsídeo, 31

Nutracêuticos, 489

Nutricional, 498

Nutrigenética, 33

Nutrigenômica, 6, 33

O

Oncologia, 36, 101, 125, 238

P

Pandemia, 28, 29

Patentes, 489

Paternidade, 165

PCR, 179

PCR Multiplex, 179

Penetrância, 20

Polimorfismo, 10, 27, 43, 45, 72, 257, 354

Prodigiosina, 47
Proteína, 244
PTEN, 242

R

RAPD, 10
Receptor, 22
Recombinação Homóloga, 503
Região Organizadora Nucleolar, 69
Registro Civil, 174
Reprodução Assistida, 175
Resistência a Inseticidas, 281
Revisão de literatura, 5

S

SARS-CoV-2, 19
Sequências, 421
Síndrome de Apert, 518
Síndrome de Berardinelli-Seip, 26
Síndrome de Down, 3
Síndrome de Marfan (SM), 224
Síndrome de Peutz Jeghers (PJS), 232
Síndrome do Intestino Irritável, 491
Síndrome do Ovário Policístico, 12

Single Nucleotide Polymorphisms - SNPs, 108
SNPs, 33
Sulfotransferase, 32
Superior Tribunal de Justiça, 172
Susceptibilidade, 43

T

Terapia Antirretroviral (TARV), 257
Terapia Personalizada, 39
TP53, 76
Transtorno do Espectro Autista, 79
Trissomia do 21, 3
Trombose, 11
Tuberculose, 43
Tumor, 4

V

Vacina, 141
Varfarina, 27
Vírus, 31

X

Xenobióticos, 32

LISTA DE AUTORES

Agnaldo Plácido da Silva Filho
Alayde Vieira Wanderley
Alessandra Mattos Saliba
Alex dos Santos Silva
Alexandre Azenha Alves de Rezende
Alexandre Giovanelli
Aline Correia de Souza
Aline Dantas Ribeiro
Aline Katiane da Silva Freire
Alison Pontes da Silva
Amanda Carolina de Melo Gonçalves
Amanda Geovana Pereira de Araújo
Amanda Marques de Lima
Ana Carla Marques da Costa
Ana Carollyne Dantas de Lima
Ana Christina Brasileiro Vidal
Ana Luiza Marinho Leite
Ana Luíza Mattos-Guaraldi
Ana Regina da Silva Pereira
Anderson Felipe Silva Barros
Anderson Maciel Neves
Anderson Ruan de Moraes Silva
Andrezza do Espírito Santo Cucinelli
Anne Wirginne de Lima Rodrigues
Anny Carolini Dantas da Fonseca
Ariallany Kethruey Pereira Arruda
Aylla Valeria da Silva Medeiros
Aylla Valéria da Silva Medeiros
Barbara Fernandes de Macedo
Beatriz do Nascimento Bacelar
Brízina Klayq da Silva
Bruna Braga Dantas
Brunna Santoro Garcia
Camila Evelyn Martins
Camile de Barros Lopes
Camilla Albertina Dantas de Lima
Camilla de Oliveira Maia
Carlos Silva
Cassius de Souza
Cibele Velloso-Rodrigues
Cláudia Malheiros Coutinho Camillo
Cláudia Pio Ferreira
Criseuda Maria Benicio Barros
Daína Souza Jerônimo da Costa
Daniel Gonçalves de Oliveira
Daniel Mateus de Oliveira Batista
Danielle Queiroz Calcagno
Darja Nóbrega Silva Vilar
Darlen Cardoso de Carvalho
Débora Silva Sousa
Débora Silva Sousa
Deyse Nazareth Marinho Gondim
Diego Bezerra Soares
Domício Antônio da Costa-Júnior
Elisabete Alves Cappelli
Felipe Andrade Santos
Fernanda Jardim
Fernanda Paula De Carvalho
Francisco Gabriel Pereira
Francisco Geraldo de Carvalho Neto
Gabriel Ferreira Marques
Gabriel Melo Pinto Peixoto
Gabriela Ribeiro da Cruz
Geikson Matheus Lima de Medeiros
Geovanna Calazans Córrea
Gessymara Cainã Sales da Silva
Giovanna Zandonadi Haber
Giuliana Finotti Pires
Glória Amorim Araújo
Grasiele Manzini
Graziela Silva Batista
Gustavo Siconello dos Santos
Hellem Nadla Costa da Silva
Hiago Levi Pereira Silva
Iany Louise de Medeiros
Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Igor Macêdo de Oliveira	Luciana de Luna Costa
Isabela Reis Manzoli	Luciana Karen Calábria
Jaísia Lima de Medeiros	Luiz Eduardo Ferreira Santos
Janaracy Lima da Costa Marinho	Luiz Henrique Rodrigues
Jaqueline de Azevêdo Silva	Luiza de Azevedo Roque
Jaqueline Medeiros da Costa	Marcela de Oliveira Feitosa
Jayana Gabrielle Sobral Ferreira	Marcela dos Santos Silva
Jeferson Coutinho da Silva	Márcia Vanusa da Silva
Jessica Gabrielly Feliciano da Costa	Maria Antônia Evaristo de Souza Simões
Jéssica Karina da Silva Pachú	Maria Claudia Gross
Jéssica Manoelli Costa da Silva	Maria da Vitória Santos do Nascimento
Joanna Karla Freitas Aquino	Maria de Lourdes de Oliveira Carvalho
João Felipe Tinto Silva	Maria do Socorro Rocha Melo Peixoto
João Lucas Contador Furtado	Maria Eduarda Coutinho Mendonça Mendonça
João Lucas Cruz Souza	Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva
João Manoel Bezerra Viana	Maria Elaine Cristina Araruna
José Bruno Malaquias	Maria Isabela Ribeiro
José de Oliveira Costa Filho	Maria Luiza Rocha Da Rosa Borges
José Rafael da Silva Araujo	Maria Teresa Marquim Nogueira Cornélio
José Rony de Andrade Alves	Maria Tereza dos Santos Correia
Jôyce Liana da Silva Almeida	Maria Vívica Casado Marques
Karolayne da Silva Barbosa Alves	Mariana Kely Diniz Gomes de Lima
Kelvyn Kennedy de Figueiredo Silva	Mariana Silva Utsch Carnevalli
Kennedy Martinez de Oliveira	Maricelma Ribeiro Morais
Lanna do Carmo Carvalho	Martinho Gabriel Lima Nunes
Lara Cândida de Sousa Machado	Maryana Soares Ribeiro
Larissa Bouquard de Oliveira	Maryanna Ferreira Lemos do Nascimento
Larissa Teodoro	Matheus de Souza Silva
Laura Campos Modesto	Matheus Oliveira de Araújo
Leandro Vasconcelos da Silva	Maurício Peña Cunha
Leticia Emanuelle do Nascimento Brito	Mayana Vitória Cândido de Araújo
Letícia Rangel Mayer Chaves	Mayane da Silva dos Santos Costa
Letícia Silva Brandão dos Santos	Muriel Pereira Souto
Liliane Simpson Lourêdo	Mychely Sheila Melo Luna
Lohraïne Talia Domingues	Nathalia de Alencar Cunha Tavares
Lorena Karla da Silva	Ney Pereira Carneiro dos Santos
Louisy Sanches dos Santos Sant'Anna	Pâmella Grasielle Vital Dias de Souza
Luana Lohhane de Souza Estevam	Paula de Lasari Anholetti
Luana Oliveira dos Santos	Paula Sandrin Garcia
Lucélia Martins Castro	Paulo Roberto Eleutério De Souza

Paulo Schumann Neto	Silvana CâmaraTorquato
Pedro Camargo Abboud Matuck	Silvânia Narielly Araújo Lima
Pedro Henrique Bersan Menezes	Simone Marques Pedrosa
Pedro Júnior Pauli	Tainá Oliveira de Araújo
Phaedra Castro Oliveira	Talita Cardoso Gomes
Prescilla Emy Nagao Ferreira	Tatiane Piedade de Souza
Priscila de Sena Costa	Terezinha De Jesus Marques-Salles
Rafael Trindade Maia	Thais Bertolino
Raisa Ferreira Costa	Thaís Oliveira de Souza
Raquel Braga Faustino	Tiago de Souza Bido
Raquel Dantas de Araújo	Valério Landim de Almeida
Renaly Santos Silva	Valeska Silva Lucena
Renata Barros Crispim	Victor Antonio Ferreira Freire
Rhana Cavalcanti do Nascimento	Victória Virna da Silva Ferreira
Rodrigo Grazinoli Garrido	Vinícius Dias de Araújo
Rommel Thiago Jucá Ramos	Viviane dos Santos Rodrigues Mascarenhas
Rosalina Coelho Jácome	Viviane Gomes da Silva
Rosivaldo Machado da Silva Júnior	Walisson de Medeiros
Rubens Barbosa Rezende	Wendel Vinícius Laurenço Rodrigues
Sandy Ingrid Aguiar Alves	Wesley Moraes de Araújo
Severina Souza da Silva Bernardino	Yorrane Kelly Gomes Alves

SOBRE OS ORGANIZADORES DO E-BOOK DADOS CNPQ:**Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva**

Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco apresentando monografia na área de genética com enfoque em transgenia. Mestrado em Melhoramento Genético de Plantas pela Universidade Federal do Rural de Pernambuco com dissertação na área de melhoramento genético com enfoque em técnicas de imunodeteção. Doutora em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia, Área de Concentração Biotecnologia em Agropecuária) atuando principalmente com tema relacionado a transgenia de plantas. Pós-doutorado em Biotecnologia com concentração na área de Biotecnologia em Agropecuária. Atua com linhas de pesquisa focalizadas nas áreas de defesa de plantas contra estresses bióticos e abióticos, com suporte de ferramentas biotecnológicas e do melhoramento genético. Tem experiência na área de Engenharia Genética, com ênfase em isolamento de genes, expressão em plantas, melhoramento genético de plantas via transgenia, marcadores moleculares e com práticas de transformação de plantas via "ovary drip". Tem experiência na área de genética molecular, com ênfase nos estudos de transcritos, expressão diferencial e expressão gênica. Integra uma equipe com pesquisadores de diferentes instituições como Embrapa Algodão, UFRPE, UEPB e UFPB, participando de diversos projetos com enfoque no melhoramento de plantas.

**Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos**

Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (2003) e Mestrado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (2006). Doutor em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia (2013), Área de Concentração Biotecnologia em Saúde atuando principalmente com pesquisa relacionada a genética do câncer de mama. Participou como Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial Nível 3 de relevantes projetos tais como: Projeto Genoma *Anopheles darlingi* (de 02/2008 a 02/2009); e Isolamento de genes de interesse biotecnológico para a agricultura (de 08/2009 a 12/2009). Atualmente é Professor Adjunto III da Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, do Centro de Educação e Saúde onde é Líder do Grupo de Pesquisa BASE (Biotecnologia Aplicada à Saúde e Educação) e colaborador em ensino e pesquisa da UFRPE, UFRN e EMBRAPA-CNPA. Tem experiência nas diversas áreas da Genética, Fisiologia Molecular, Microbiologia e Bioquímica com ênfase em Genética Molecular e de Microrganismos, Plantas e Animais, Biologia Molecular e Biotecnologia Industrial. Atua em projetos versando principalmente sobre os seguintes temas: Metagenômica, Carcinogênese, Monitoramento Ambiental e Genética Molecular, Marcadores Moleculares Genéticos, Polimorfismos Genéticos, Bioinformática, Biodegradação, Biotecnologia Industrial e Aplicada, Sequenciamento de DNA, Nutrigenômica, Farmacogenômica, Genética na Enfermagem e Educação.

I CONBRAGEM - 2021

I CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA MULTIDISCIPLINAR

“Esperamos que tenham aproveitado todos os trabalhos disponíveis na íntegra para seu conhecimento e consulta. Esta obra e o evento objetivaram ampliar os horizontes sobre os conhecimentos genéticos além dos muros acadêmicos, proporcionando uma visão mais realista, empresarial e cotidiana da genética aplicada ao bem-estar, desenvolvimento e solução de problemas da sociedade. Agradecemos o seu interesse em chegar até o final deste livro na busca por conhecimento e aguardem novos títulos e eventos da Editora Science sempre comprometida com a qualidade e o sucesso da sua publicação.”

Organização I CONBRAGEM

PARA MAIS INFORMAÇÕES E OBRAS DA EDITORA SCIENCE ACESSE:

www.editorascience.com.br

Siga nossas redes sociais e amplie o alcance dos nossos livros:



Facebook: <http://www.facebook.com/editorascience>



Instagram: <https://www.instagram.com/editorascience>

ISBN: 978-65-00-33702-0

