

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

THIELY RODRIGUES OTT

ORG.



Pantanal Editora

2021

THIELY RODRIGUES OTT

Organizador(es)

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



Pantanal Editora

2021

Copyright® Pantanal Editora
Copyright do Texto® 2021 Os Autores
Copyright da Edição® 2021 Pantanal Editora
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora

Edição de Arte: A editora. Imagens de capa e contra-capa: Canva.com

Revisão: O(s) autor(es), organizador(es) e a editora

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Me. Ernane Rosa Martins – IFG
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Prof. Dr. Leandris ArgenteL-Martínez – Tec-NM (México)
- Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Dra. Patrícia Maurer
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI

- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI
- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profa. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

Conselho Técnico Científico

- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Esp. Camila Alves Pereira
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
C569	Ciências biológicas [livro eletrônico] / Organizadora Thiely Rodrigues Ott. – Nova Xavantina, MT: Pantanal Editora, 2021. 99p.
	Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-88319-46-8 DOI https://doi.org/10.46420/9786588319468
	1. Ciências biológicas – Pesquisa – Brasil. I. Ott, Thiely Rodrigues. CDD 570
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

O conteúdo dos e-books e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es) e não representam necessariamente a opinião da Pantanal Editora. Os e-books e/ou capítulos foram previamente submetidos à avaliação pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação. O download e o compartilhamento das obras são permitidos desde que sejam citadas devidamente, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais, exceto se houver autorização por escrito dos autores de cada capítulo ou e-book com a anuência dos editores da Pantanal Editora.



Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000. Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.
 Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br

APRESENTAÇÃO

Nesta obra, visamos por demonstrar alguns temas que são importantes dentro da área da saúde, em alguns capítulos discutimos pesquisas que tratam de fungos, bactérias, vírus e doenças raras com o intuito de colaborar com a disseminação de informação na área das ciências médicas, utilizando artigos atuais e de grande relevância acadêmica.

Os temas retratam questões sobre a resistência bacteriana, um perigo que assombra a comunidade acadêmica e hospitalar de um modo geral, ainda tratamos sobre a presença de fungos patogênicos aos seres humanos, que podem servir de “calo de tróia” para outros microrganismos e contemplamos através de uma revisão da literatura a importância da biossegurança em biotérios.

No Brasil, temos problemas de saúde pública relacionado as mais diversas patologias, enfrentamos doenças infecto contagiosas, doenças crônicas e também não podemos esquecer das doenças raras de causa genética, por este motivo neste exemplar você irá encontrar um rico capítulo sobre doenças metabólicas oriundas de problemas genéticos.

Em síntese, esperamos que este ebook possa promover a disseminação de conhecimentos, estimular aos discentes e pesquisadores a lerem a obra e que ele possa contribuir com a sociedade num geral.

Cordialmente,

A organizadora.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	4
CAPÍTULO I	7
BIOSSEGURANÇA EM BITÉRIOS	7
INTRODUÇÃO	7
METODOLOGIA.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSSÃO	13
CONCLUSÃO E CONTRIBUIÇÕES.....	17
REFERÊNCIAS	18
CAPÍTULO II	20
DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL DE ACANTHAMOEBA CASTELLANII	20
INTRODUÇÃO	20
METODOLOGIA.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSSÃO	34
CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS	36
CAPÍTULO III	39
EIM - ACIDEMIAS ORGÂNICAS: ACIDEMIA METILMALÔNICA (AMM).....	39
INTRODUÇÃO	39
METODOLOGIA.....	40
RESULTADOS.....	40
DISCUSSÃO	50
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
REFERÊNCIAS	54
CAPÍTULO IV	57
INFECÇÕES HOSPITALARES CORRELACIONADAS AS PRINCIPAIS BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES	57
INTRODUÇÃO	57
REVISÃO DA LITERATURA.....	58
METODOLOGIA DE TRABALHO	78

RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	78
CONCLUSÃO.....	88
REFERÊNCIAS	89
ÍNDICE REMISSIVO	97
SOBRE OS AUTORES.....	98

CAPÍTULO III

EIM - ACIDEMIAS ORGÂNICAS: ACIDEMIA METILMALÔNICA (AMM)

Mariana Alves da Silva do Couto

INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são alterações de origem genética que geralmente surgem a partir de um defeito enzimático, o qual é capaz de provocar a interrupção de uma via metabólica ocasionando, por conseguinte, o acúmulo de substâncias prejudiciais, ou a falta de alguma substância necessária ao bom funcionamento do organismo.

Dentre estas patologias (EIM) será abordado como tema deste trabalho o grupo das acidemias orgânicas, mais especificamente falando sobre a Acidemia Metilmalônica (AMM) e a importância da Espectrometria de Massa para obtenção de um adequado diagnóstico desta patologia.

A AMM é uma alteração no metabolismo, que surge a partir de defeitos hereditários, afetando de modo característico as vias metabólicas relacionadas à degradação de ácidos orgânicos específicos, acarretando o acúmulo de ácidos graxos e/ ou seus derivados, o que pode ocasionar o comprometimento do sistema nervoso central e em casos extremos levar o paciente a morte.

É extensa a lista de exames que podem ser solicitadas perante a suspeita de EIM, dependendo dos sintomas apresentados e da análise do histórico clínico do paciente. Como ponto de partida, e de forma geral, são solicitados exames como hemograma, glicemia, ácido úrico e colesterol. E em seqüência, dependendo dos resultados, exames mais específicos a cada uma das EIM.

Com o avanço tecnológico de análises e a utilização da espectrometria de massa (MS) tornou-se de forma rápida e viável a definição de uma grande variedade de patologias, dentre as quais a AMM.

Este trabalho apresenta relevância no intuito de ampliar e difundir o conhecimento inerente sobre as Patologias do grupo dos EIM, já que provocam sérios problemas neurológicos nos acometidos pela doença, que por sua vez se tornam pessoas improdutivas acarretando um ônus para a sociedade. Diante da quantidade de EIM e da especificidade no tratamento de cada uma, e também da necessidade de um rápido diagnóstico é que surge a importância da utilização da espectrometria de massa no diagnóstico.

Portanto, este trabalho possui o objetivo de contribuir para uma melhor compreensão sobre Acidemia Metilmalônica e disseminar aprendizagem a respeito destas doenças de origem genética. Bem como apresentar a utilização da Espectrometria de massas como ferramenta para o diagnóstico.

METODOLOGIA

Com o intuito de se alcançar o objeto proposto, foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa na busca pela informação de interesse, na literatura acadêmica científica disponível, da qual foram extraídas informações pertinentes de pesquisas, na forma qualitativa e quantitativa, integrando assim todas as informações necessárias para uma boa compreensão do tema. Conduzindo assim o estudo descritivo proposto, ampliando a compreensão e conhecimento a despeito do processo de funcionamento das acidemias orgânicas em específico a acidemia Metil Malônica (AMM). Nessa revisão abordamos: suas causas; seus sintomas; seu diagnóstico; seu tratamento; e a utilização da tecnologia de Espectrometria de massa.

Para o desenvolvimento da base textual optou-se pela busca de artigos, trabalhos científicos, revistas sobre o tema, publicações disponíveis na internet, dentre as quais podemos mencionar: DGITS/SCTIE Ministério da Saúde, Google acadêmico. Por meio da utilização de palavras chaves como “Acidemia, acidemia Metilmalônica, espectrometria de massa”. O período da pesquisa está compreendido em cerca de oito meses e os dados encontrados datam do ano de 2001 até 2020.

RESULTADOS

Erros Inatos do Metabolismo (EIM)

Os erros inatos do metabolismo (EIM) são alterações de origem genética, que geralmente surgem a partir de um defeito enzimático, o qual é capaz de provocar a interrupção de uma via metabólica ocasionando, por conseguinte, o acúmulo ou falta de alguma substância necessária ao bom funcionamento do organismo (Barshack *apud*. Scriver et al., 2001).

Segundo Nolasco (2017) podemos classificar os EIM, sobre a perspectiva fisiopatológica, estas alterações do metabolismo podem ser divididas em três grupos, com base nos fenótipos clínicos destas doenças:

Grupo 1: Distúrbios que dão origem à intoxicação

Aminoacidopatias, Acidemias orgânicas, Alterações do ciclo da ureia, Intolerâncias ao açúcar.

Grupo 2: Distúrbios no metabolismo energético

Acidemias lácticas congênicas, Doenças das cadeias respiratórias mitocondriais, Defeitos de oxidação dos ácidos graxos e metabolismo de corpos cetônicos, Distúrbios relacionados à energia citoplasmática.

Grupo 3: Distúrbios envolvendo moléculas complexas

Doenças lisossomais; Distúrbios peroxissomais; Distúrbios congênicos da glicosilação (CDGs); Erros inatos da síntese do colesterol.

Neste estudo daremos ênfase a Acidemia Metilmalônica no rol das Acidemias Orgânicas que se enquadram no Grupo 1 dos distúrbios que dão origem à intoxicação.

Acidemias orgânicas

As alterações relacionadas ao metabolismo das acidúrias orgânicas, também denominadas acidemias orgânicas, pertencem a um grupo de patologias metabólicas adquiridas por hereditariedade e que afetam de modo característico as vias metabólicas relacionadas à degradação dos carboidratos, aminoácidos e ácidos graxos. As acidemias são doenças hereditárias autossômicas recessivas e possuem como característica principal o acúmulo de ácidos orgânicos e seus respectivos derivados na urina, no sangue, nos tecidos e em outros fluidos corporais (Barschak *apud* Chalmers; Lawson, 1982; Scriver et al., 2001).

Normalmente os sintomas apresentados pelos lactantes e recém-nascidos são vômito, convulsão e coma, apresentando ainda anomalias nos exames laboratoriais, como acidez excessiva, cetonemia, baixa concentração de glicose no sangue e excesso de amônia no organismo.

Segundo Barschak (2003) se o diagnóstico e o tratamento não forem conduzidos de forma adequada, os distúrbios relacionados aos ácidos orgânicos costumam ser fatais e os pacientes que conseguem sobreviver ficam com sequelas graves. E essas ocorrências podem ser facilmente confundidas com septicemia, já que ambos os casos se caracterizam por acidose e encefalopatia aguda.

As acidemias orgânicas são consideradas as mais frequentes doenças metabólicas em crianças severamente doentes e dos mais frequentes grupos de enfermidades hereditárias do metabolismo, sendo a deficiência da acil-CoA desidrogenase dos ácidos graxos de cadeia média (MCAD), a acidemia propiônica e a acidemia metilmalônica as mais frequentes na população Wajner et al (2001).

Acidemia Metilmalônica

Via Metabólica e Alterações

As alterações enzimáticas atribuídas a Acidemia Propiônica (AP) e a Acidemia Metilmalônica (AMM) estão interligadas.

Por causa da carência de propionil-CoA carboxilase, enzima mitocondrial que precisa de biotina, é provocada a acidemia propiônica. Enquanto que na acidemia metilmalônica existe uma carência de metilmalonil-CoA mutase, enzima que depende de vitamina B12.

Durante o catabolismo (fase metabólica do organismo onde ocorre a degradação das macromoléculas nutritivas) dos aminoácidos treonina, valina, isoleucina, e metionina, dos ácidos graxos de número ímpar de carbonos, e da cadeia lateral do colesterol, resultando na formação de propionil-CoA, o qual é convertido a metilmalonil-CoA, entrando seus produtos no ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa. Porém, na AP e AMM, há grande concentração, destes e outros compostos correlacionados, no sangue e tecidos e também são em grandes quantidades eliminados pela urina.

Segundo Trindade (2009) a Acidemia Metilmalônica é uma desordem metabólica com um defeito bioquímico que se apresenta no metabolismo do propianato durante a conversão do ácido metilmalônico para o ácido succínico. Há 2 tipos de anomalias principais: o defeito das coenzimas (metil B-12 e 5-desoxiadenosil –B12) e na apoenzima (metilmalonil-mutase).

Nesta doença é o metabolito que apresenta acúmulo predominante, entretanto, não raro pode-se encontrar também o acúmulo de metabólicos secundários (Pont, 2011).

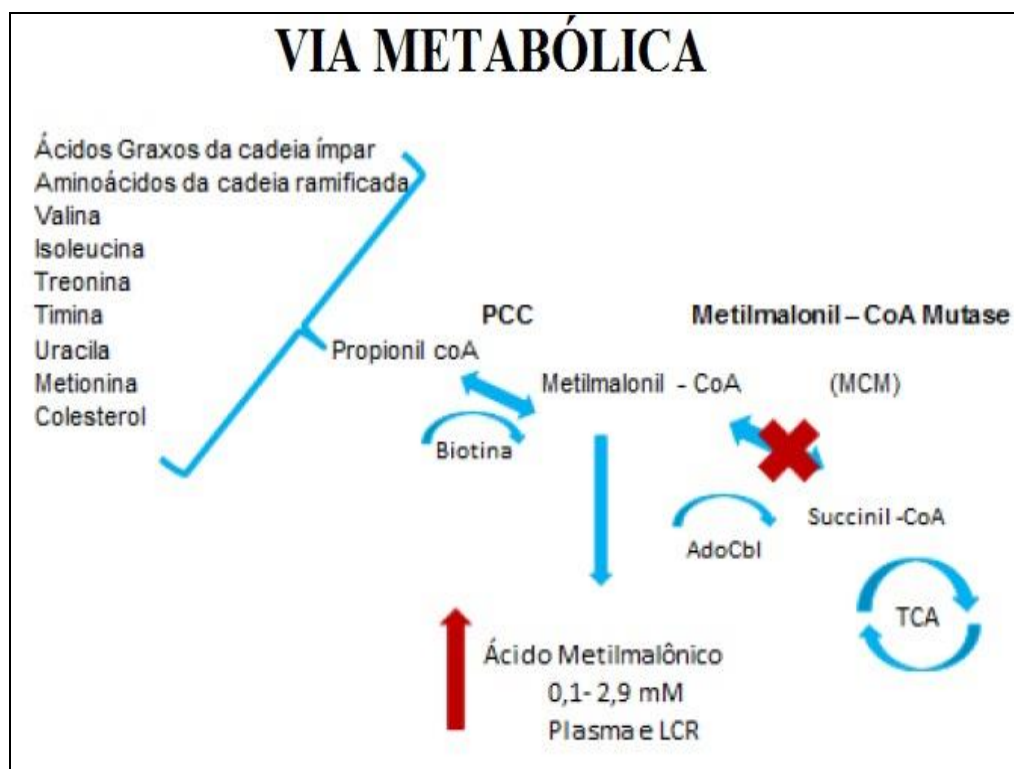


Figura 1. Esquemática de rota metabólica deficiente na acidemia metilmalônica. Fonte: (Gabbi, 2017).

Ocorrências e principais impactos no organismo do paciente

A tabela 1 apresenta a ocorrência de casos de Acidemias, diagnosticadas entre a população pediátrica no Brasil, referenciada no período compreendido entre janeiro de 1994 a julho de 2008 (Gabbi, 2017).

Os impactos desta anomalia congênita no organismo podem variar de forma ampla entre os afetados. Na forma mais grave a acidemia metilmalônica causa acidose metabólica com comprometimento do sistema nervoso central, podendo levar a morte, já no que se refere a forma crônica, ocasiona retardo no desenvolvimento e lesões neurológicas focais sequelares (Dalbello, 2017 *apud*. Schwartz et al., 2008).

Geralmente na primeira semana de vida e que aparecem os primeiros sinais clínicos principalmente os relacionados ao sistema neurológico. O paciente pode apresentar letargia, hipotonia, retardo mental e psicomotor, alterações comportamentais e neuropsiquiátricas (déficit de atenção, quadros de agressividade e comportamento autista), atrofia cerebral, apatia, coma, anormalidades no eletroencefalograma e convulsões, entre outros sintomas (Pont, 2011).

Tabela 1. Acidemias diagnosticadas no Brasil, 1994 a 2008. Fonte: (Gabbi, 2017).

Doenças	Número de pacientes (%)
Número de pacientes analisados	6866
Número de pacientes diagnosticados	218 (3.17%)
Acidemias lácticas	57 (26.1%)
Acidemia metilmalônica	34 (15.6%)
Acidemia glutárica tipo I	33 (15.1%)
Acidemia propiônica	18 (8.26%)
Acidúria 3-hidróxi-3-metilglutárica	17 (7.80%)
Acidúria L-2-hidróxi-glutárica	9 (4.13%)
Deficiência de múltiplas carboxilases	9 (4.13%)
Acidemia glutárica tipo II	8 (3.67%)
Acidemia isovalérica	7 (3.21%)
Alcaptonúria	5 (2.29%)
Deficiência de 3-hidróxi-acil-CoA-desidrogenase	5 (2.29%)
Doença de Canavan	4 (1.83%)
Acidúria 3-metilglutacônica	4 (1.83%)
Deficiência de 3-metil-crotonilglicina-CoA	2 (0.92%)
Acidúria D-2-hidróxi-glutárica	1 (0.46%)
Acidúria D-glicérica	1 (0.46%)
Deficiência de glutatona sintetase	1 (0.46%)
Deficiência de 3-cetotilase	1 (0.46%)
Deficiência de carnitina palmitoil transferase II	1 (0.46%)

Tratamento

O tratamento para a acidemia metilmalônica a princípio consiste em uma dieta restritiva com relação a quantidade de proteínas ingeridas e em alguns casos administração de suplementos dietéticos. A remoção de acil-CoA, cujo acúmulo acontece nas dietas com restrição de proteínas, é promovida pela carnitina. O acil-CoA é convertido em acil-carnitina, podendo ser excretado pela urina. Como tratamento de primeira linha também pode ser utilizado os suplementos de cianocobalamina, caso o paciente seja sensível aos suplementos de carnitina e cobalamina, o tratamento pode ser efetuado por meio da administração de quantidades pequenas de aminoácidos como treonina, isoleucina, valina e metionina (Nora et al., 2017).

Em geral o tratamento consiste em: Dieta com restrição Proteica; Suplementação de Cobalamina; Suplementação de Cálcio e Multivitamínico; Hidratação; e facilitar a eliminação das toxinas do organismo.

Nas acidemias metilmalônicas por deficiência de cofator enzimático L-metilmalonil-CoA mutase, pode-se utilizar método terapêutico alternativo administrando por outra via, doses de vitamina B12, concomitantemente a administração de L-carnitina, propiciando a excreção de propionil-carnitina pela urinária contribuindo para redução da toxicidade do proprianato (Gabbi *apud*. Burns, 1996; Oggier de Baulny; Saudubray, 2002).

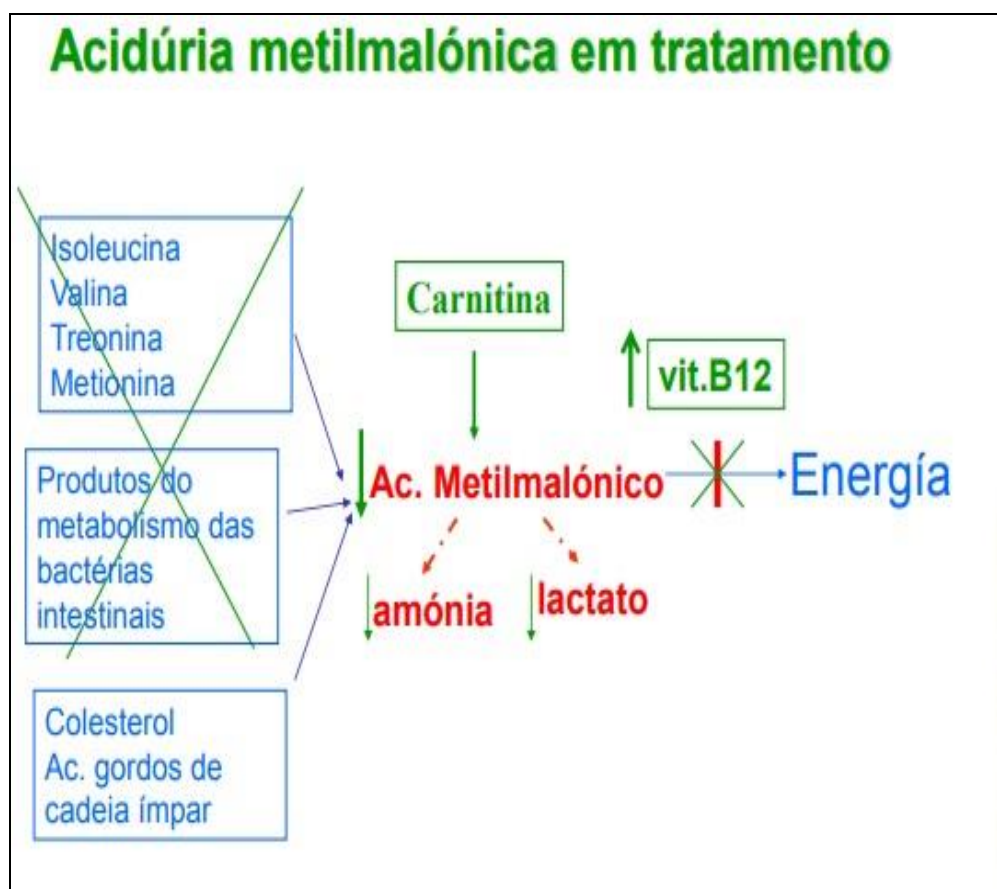


Figura 2. Esquematização de tratamento com a dieta para redução do Ácido Metilmalônico (AMM); Administração de Carnitina que converte o AMM em produto não tóxico e favorece a excreção deste, a

fim de reduzir a toxicidade, administração de vitamina B12 para suprir a falta no organismo. Fonte: (Acidúria Metilmalônica, Guia Metabólico, 2015).

Diagnóstico

Ainda hoje em nosso país o diagnóstico de doenças raras é lento e difícil. Levando meses ou até anos, com inúmeras visitas do paciente ao sistema de saúde, sendo submetidos a vários tratamentos inadequados até se encontrar o diagnóstico correto. Com relação à saúde do paciente os prejuízos causados por este fato são irreversíveis, causando sofrimento para sua família e para ele próprio, além de gerar gastos altos e desnecessários ao sistema de saúde (DGITS/SCTIE, 2014).

São inúmeros os exames que podem ser utilizados para a avaliação de suspeita de EIM, devido a este fato, deve-se considerar como critério para a escolha, uma análise detalhada do histórico do paciente bem como dos respectivos sintomas clínicos apresentados. Entretanto existem alguns exames com uma amplitude maior sendo então escolhidos quando a análise clínica e o histórico não forem indicadores para auxílio no diagnóstico.

Geralmente inicia-se o diagnóstico com exames mais gerais como a dosagem de: ácido úrico, colesterol, glicemia e análise do hemograma. Para posteriormente serem solicitados outros exames mais específicos para o diagnóstico inicial na suspeita de EIM's como: a) Triagem para EIM no sangue e na urina; b) Dosagem de ácidos orgânicos na urina; c) Dosagem de lactato e piruvato plasmático; d) Dosagem de amônia plasmática; e) Dosagem de beta hidroxibutirato plasmático; e f) Dosagem de carnitina plasmática total e livre.

Espectrometria de Massa e sua Importância no Diagnóstico

A espectrometria de massa é uma ferramenta analítica laboratorial para separar componentes de uma amostra coletada com base em sua carga elétrica e massa, determinando a composição e peso das moléculas.

Em medicina laboratorial, já é amplamente empregado na quantificação de metabólitos por ESI-MS/MS em plasma, urina, líquido amniótico ou *dried blood spot*; na análise de produtos de amplificação de DNA através da reação em cadeia de polimerase (PCR), por *mass array* para identificação de mutações gênicas... Fonseca (2006).

A Espectrometria de Massa em Tandem (MS/MS ou MS²) é uma técnica em que dois espectrômetros de massa são utilizados em sequência, onde são separados por uma câmara de colisão. Sendo a amostra injetada, eluída e ionizada. No processo os íons são inicialmente separados por uma carga no primeiro espectrômetro, separados por um software computacional, posteriormente seguem para uma câmara de colisão, para serem fragmentados. Formados tais fragmentos passam ao segundo espectrômetro, onde passarão por análise e identificação com base em sua massa molecular, podemos ver

esse processo de forma mais simplificado no esquema apresentado na Figura 3. Este sistema é específico e sensível, e possui uma taxa baixa de falsos negativos e positivos, possibilitando uma avaliação quantitativa de acilcarnitinas individuais e suas relações além da pesquisa de vasta quantidade de patologias metabólicas (EIM) (DGITS/SCTIE, 2014).

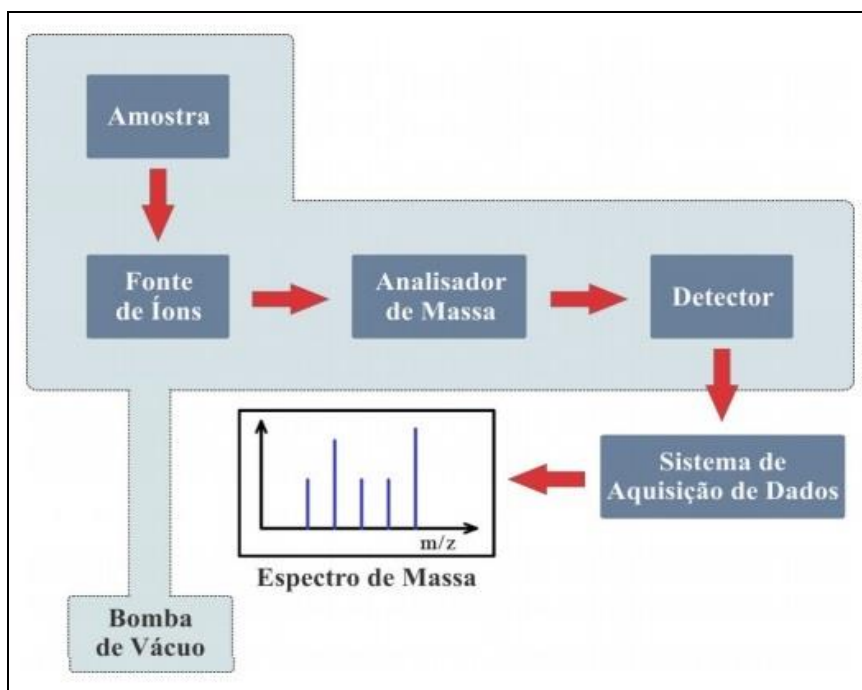


Figura 3. Esquematização do processo de MS. Fonte: (Cunha, 2014)

As acidúrias orgânicas diagnosticadas com maior frequência são a acidemia propiônica, a acidemia metilmalônica e a acidemia glutárica. O diagnóstico se dá por meio da cromatografia gasosa na urina (Exemplificado na Tabela 2 que correlaciona o aumento de ácidos orgânicos e as respectivas acidemias) ou por perfil de acilcarnitinas (AC) específicas no sangue que podem ser identificadas pela espectrometria de massas e perfil Tandem (Nolasco *apud* Karam, 2001, Saudubray et al., 2016).

Tabela 2. Correlação entre o aumento de ácidos orgânicos e respectivas acidemias. Fonte: Barshak (2003).

Exemplo de acidemias orgânicas diagnosticadas pelo aumento dos níveis de ácidos orgânicos.

DOENÇA	ÁCIDOS ORGÂNICOS AUMENTADOS NA URINA
Acidemia Propiônica	Ácido 3-hidroxi propiônico, ácido metilcitrílico, ácido 3-hidroxi valérico, propionilglicina
Acidemia Metilmalônica	Ácido metilmalônico e metabólitos da acidemia propiônica
Acidemia Láctica	Ácido láctico, ácido pirúvico, ácido 2-hidroxi butírico, ácido 4-hidroxi fenil láctico
Acidemia Isovalérica	Isovalerilglicina, ácido 3-hidroxi isovalérico, ácido 4-hidroxi isovalérico

Segundo Siebel (2009) a medição das acilcarnitinas (AC) e dos aminoácidos (AA) pela Espectrometria de Massas em Tandem (MS/MS) nos permite com maior precisão a descoberta precoce no que se refere aos erros inatos do metabolismo (EIM), sendo hoje considerada uma ferramenta para o diagnóstico fundamental na medicina.

A utilização da espectrometria de massa em Tandem no diagnóstico neonatal proporciona a possibilidade de um prognóstico excelente com a descoberta precoce de patologias graves do grupo das EIM, em sua fase assintomática e inicial minimizando os riscos e sequelas no tratamento.

As técnicas de cromatografia gasosa ou líquida, associadas ou não, à espectrometria de massa permitem a separação, identificação e quantificação de constituintes em misturas complexas. No caso dos erros inatos do metabolismo, visam à quantificação de metabólitos potencialmente tóxicos para o organismo gerados por um defeito genético (deficiência de uma enzima) DGITS/SCTIE (2014).

A dosimetria do ácido metilmalônico no soro é realizada pela cromatografia líquida vinculada à espectrometria de massa em tandem (LC/MS-MS), sistema de grande sensibilidade e precisão. Este exame possui a sensibilidade necessária para realização de um diagnóstico mais preciso. O material biológico necessário para realização deste exame são amostras de soro, plasma ou urina. A amostra então é submetida à Cromatografia / Espectrometria de Tandem (LC/MS-MS), após análise por esse sistema e determinado o perfil metabólico com a quantificação dos metabólitos, sendo de interesse para determinação da acidemia metilmalônica, as concentrações do ácido metilmalônico que serão comparadas com os valores de referências normais chegando-se assim ao diagnóstico.

Espectrometrias de Massa

Definição de Espectrometria de Massa.

É uma técnica utilizada para analisar e identificar a composição química de um determinado composto isolado, ou de compostos diferentes em complexas misturas diferentes com base na constituição atômica de cada amostra de moléculas e também com relação ao seu estado iônico (ou seja, com carga líquida, positiva ou negativa), em relação a sua movimentação através de campo magnético ou elétrico. Esse procedimento permite a análise, sem nenhum conhecimento prévio, da composição de uma amostra desconhecida (Souza, 2008 *apud* Van Bramer, 1998).

Devido à alta capacidade analítica esta técnica se tornou um equipamento essencial no que diz respeito ao estudo quantitativo e qualitativo. Esse avanço na tecnologia foi decisivo para a aplicação na análise de proteínas, peptídeos, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, drogas dentre outras moléculas biológicas.

Princípios de Espectrometria em Massa.

Basicamente o princípio da espectrometria em massa é a ionização dos diversos compostos químicos com a finalidade de produzir moléculas fragmentadas e de estabelecer a relação entre as massas e cargas (ou propriedade relacionada a ela).

A análise de dados oferecidos pela espectrometria em massa está fortemente relacionada ao método utilizado em para sua produção. Existem várias subdivisões de dados fundamentais para uma compreensão adequada, além disso, é muito importante saber se os íons observados estão com carga positiva ou negativa

A espectrometria de massa pode ser utilizada tanto para avaliar a pureza da amostra, a estrutura da molécula ou a massa do molar. Pois qualquer uma destas indagações precisa de uma aproximação experimental própria, ou seja, a definição pertinente do objetivo experimental é uma regra prévia para se obter os dados assim como para analisá-los.

Espectrômetro em Massa

Inicialmente o espectrômetro em massa analisava unicamente moléculas inorgânicas pequenas, desenvolvido em 1918, Arthur J. Dempster desenvolveu o primeiro espectrômetro moderno. Contudo atualmente os espectrômetros em massa são utilizados perfeitamente na análise de macromoléculas biológicas sem limitação de massa pertinente. A informação adquirida de um espectrômetro em massa é baseada no resultado da análise de íons durante a fase gasosa (Souza, 2008).

O espectrômetro de massas é formado por 3 partes fundamentais, são elas: a Fonte da ionização - promove a ionização convertendo as moléculas neutras em íons;

Analisador de massas - tem por função a separação e classificação dos íons de acordo com suas massas processado por meio da utilização de campos magnéticos e elétricos;

Detector - última parte de um espectrômetro de massa, detecta a amplificação dos íons medindo o valor de um indicador, calculando a plenitude dos íons e fornecendo dados.

A capacidade de um espectrômetro de massas se dá pelo analisador em massa parte do processo onde ocorre a separação dos íons. Dessa forma associando dois ou mais espectrômetros em massa, conseguimos aumentar consideravelmente o poder de definição e desempenho.



Figura 4. Exemplo de Espectrômetro. Fonte: (Departamento de Química USP, Laboratório de Espectrometria de Massas, 2018).

Principais Tipos de Espectrometria em Massa

Espectrometria em massa em tandem (MS/MS) – espectrometria de modo seqüencial de pelo menos três estágios seleção dos íons, ruptura dos íons particulares para gerar fragmentos e por último detecção e análise destes fragmentos

Encontrou aplicação na análise do peptídeo, bem como na identificação estrutural de oligonucleotídeos, de lipídeos pequenos e de hidratos de carbono.

Espectrometria líquida da cromatografia–massa (LC/MS) – inicialmente é realizada a separação dos compostos cromatográficos para depois serem expostos a fonte de íons e posteriormente ao espectrômetro em massa. Nesta técnica são empregadas geralmente a fase móvel do líquido e uma fonte electrospray.

“Cromatografia é um método de separação física na qual os componentes que serão separados são distribuídos entre duas fases, uma das quais é estacionária (fase estacionária), enquanto a outra (fase móvel) se move em uma direção definida” (Souza, 2008 *apud* IUPAC, 2006).

Avanços na Utilização da Espectrometria de Massa no diagnóstico de Patologias

Atualmente a medicina vem avançando rapidamente no uso da tecnologia relacionada à Espectrometria de massa, a qual vem sendo utilizada em diversos tipos de análises como, por exemplo, no exame de nódulos de tireóide, servindo como triagem para possíveis cirurgias, já que é capaz de ampliar e detectar com extrema rapidez e precisão a diferença entre um tecido saudável e doente. Outros pacientes que também estão se beneficiando desta tecnologia (Espectrometria de Massa), são os pacientes acometidos por doenças onco-hematológicas, sendo utilizada com eficácia nos diagnósticos de tumores cerebrais malignos a níveis moleculares, sendo inclusive utilizado também durante a cirurgia oncológica com o objetivo principal de constatar a remoção de todo o tecido tumoral.

“Agora, com está técnica, será possível fazer um diagnóstico diferencial mais exato e completo, no nível molecular somando ao diagnóstico convencional já existente” (Dr^a. Izilda Cardinali - Doutora pela Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp e patologista do Centro Infantil Boldrini).

DISCUSSÃO

Através da revisão literária, compreendido no espaço de tempo de aproximadamente oito meses, encontramos artigos e trabalhos publicados desde 1982 até o mais recente em 2017, retirados do banco de dados Google acadêmico no idioma em português, foram encontrados os seguintes trabalhos enumerados a seguir:

TRABALHOS ENCONTRADOS					
	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	AUTORES	INSTITUIÇÃO	ANO
1	Efeito In Vitro dos Ácidos Etimalônicos e Metilsucínico sobre as atividades enzimáticas dos Complexos da cadeia respiratória mitocondrial e da creatina quinase em córtex cerebral, músculo esquelético e músculo cardíaco de ratos jovens.	Trabalho de conclusão de curso (dissertação de mestrado para título de Mestre em Ciências Biológicas – Bioquímica na Universidade Federal do Rio Grande do Sul)	Barschak AG	URFS	2003
2	Espectrometria de massa por tempo de voo com fonte MALDI acoplada a um acelerador de partículas. 2014. 80f.	(Dissertação de mestrado para obtenção do título de mestre em Ciências –	Cunha JA	Universidade de São Paulo. Instituto de Física).	2014

3	Acidemia Metilmalônica: Um estudo de caso. 2017. 20f.	Trabalho de conclusão de curso para obtenção de título de bacharel em Nutrição, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.	Dalbelo; Nogueira.	Unicesumar – Centro Universitário de Maringá.	2017
4	Procedimentos Laboratoriais para Diagnóstico de Doenças Raras associadas a Anomalias Congênitas na Tabela SUS -	Relatório nº 109;	DGITS/SCTI E. Ministério da Saúde; Carlos, 2014.	Ministério da Saúde - Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos no SUS (CONITEC)	2014
5	Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 22, de 31 de janeiro de 2014, pág. 70.		Augusto Grabois Gadelha;		2014
6	Espectrômetro de massa: um novo instrumento analítico para o laboratório clínico	Editorial	Fonseca AA	Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial; Volume 42, número 6.	2006
7	Neurotoxicidade Neonatal do Metilmalonato é suficiente para iniciar déficit de memória em camundongos: envolvimento de marcadores inflamatórios e apoptóticos. 2017. 92f..	Tese de Doutorado	Gabbi P	Universidade Federal de Santa Maria. Rio Grande do Sul.	2014
8	O papel da amônia sobre as alterações comportamentais, neuroinflamação e apoptose em um modelo experimental de acidemia metilmalônica. 2017. 133f.	Tese de Doutorado	Gabbi P	Universidade Federal de Santa Maria. Rio Grande do Sul.	2017
9	Efeito genotóxico in vivo do ácido metilmalônico em cérebro e rim de ratos. 2011. 69f.	Trabalho de conclusão de curso (dissertação de mestrado para título de Mestre em Ciências da Saúde) –	Pont HSD	Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.	2011

10	Análise quantitativa de aminoácidos por HPLC em sangue e urina coletados em papel-filtro no período neonatal: validação de método, estabelecimento de valores de referência e aplicação prática em erros inatos do metabolismo. 2017. 109f.	Trabalho de conclusão de curso (dissertação de mestrado para título de Mestre)	Nolasco DM	UFMG, Belo Horizonte.	2017
11	Revista Medica da UFPR. Acidemia Metilmalônica- Relato de Caso– Julho/Setembro - 2017. Rev. Med. UFPR 4(3): 142-145.	Relato de Caso - Acidemia Metilmalônica	Nora et al.	UFPR	2017
12	Detecção de Erros Inatos do Metabolismo em Pacientes de Risco por Espectrometria em Tandem no HCPA. LUME – Repositório Digital UFGRS;	Palestra em Salão de Extensão	Siebel RS	UFGRS	2009
13	Aplicações da Espectrometria de Massas e da Cromatografia Líquida na Caracterização Estrutural de Biomoléculas de Baixa Massa Molecular. 185f	. Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Bioquímica	Souza LM	Universidade Federal do Paraná – UFP.	2008
14	Dificuldades no Diagnostico e Manejo da Acidemia Metilmalônica – Relato de caso sugestivo.	Manejo da Acidemia Metilmalônica	Trindade et al.	Revista de Pediatria SOPERJ, v.1, n°, p. 28-34, jun. 2009.	2009
15	Acidúrias orgânicas: diagnóstico em pacientes de alto risco no Brasil;	Diagnóstico Acidúrias orgânicas:	Wajner et al.	Jornal de Pediatria - volume 77 n°05, 2001.	2001
16	Departamento de Quimica USP, Laboratório de Espectrometria de Massas – LabMass, 2018. Disponível em: 02/11/2020 < http://quimica.ffclrp.usp.br/central_analitica/espectro_massas/ >	-	-	Departamento de Quimica USP, Laboratório de Espectrometria de Massas - USP	2020
17	Aciduria Metilmalonica, Guia Metabolico, 2015. Disponível em: 15/03/2020 < https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/aciduria-metilmalonica >	-	Hospital São João de Deus Barcelona	Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras (APCDG-DMR) - 2015	2015
18	Introdução a espectrometria de massa. Disponível em: 01/09/2020 < www.ufjf.br/quimicaead/files/2013/05/8-Espectrometria-de-massa.pdf >.	Espectrometria de massa.	-	UFJF	2013

19	O que é espectrometria de massa. Disponível em: 05/10/2020 < www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Mass-Spctrmtry-(Portuguese).aspx >.	Espectrometria de massa.	-	Novidades Médicas e Comunidade Científica.	-
20	Erros Inatos do Metabolismo. Exames laboratoriais para o diagnóstico de EIM. Disponível em: 27/10/2020 < https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos/erros-inatos-do-metabolismo/exames-laboratoriais >	Exames laboratoriais para o diagnóstico de EIM	-	Fleury.	-

No início do estudo abordamos de uma forma geral os Erros Inatos do Metabolismo, que de acordo com Nolasco (2017) podem ser classificados, sobre a perspectiva fisiopatológica, sendo estas alterações do metabolismo divididas em três grupos, com base nos seus fenótipos clínicos: Distúrbios que dão origem à intoxicação; Distúrbios no metabolismo energético; e Distúrbios envolvendo moléculas complexas. Sendo que os impactos causados no organismo por estas anomalias podem variar de forma ampla entre os afetados.

A pesquisa demonstrou que as acidemias orgânicas que é uma EIM, exemplificada no estudo pela metilmalônica (AMM), podem causar doenças graves se não tiver um diagnóstico e um tratamento precoce.

Trindade (2009) nos diz que a Acidemia Metilmalônica é uma desordem metabólica com um defeito bioquímico que se apresenta no metabolismo do proprianato durante a conversão do ácido metilmalônico para o ácido succínico. Há 2 tipos de anomalias principais: o defeito das coenzimas (metil B-12 e 5-desoxiadenosil –B12) e na apoenzima (metilmalonil-mutase).

Barschak (2003) complementa alertando que se o diagnóstico e o tratamento não forem conduzidos de forma adequada, os distúrbios relacionados aos ácidos orgânicos costumam ser fatais e os pacientes que conseguem sobreviver ficam com seqüelas graves. E essas ocorrências podem ser facilmente confundidas com septicemia, já que ambos os casos se caracterizam por acidose e encefalopatia aguda.

Segundo Pont (2011) é geralmente na primeira semana de vida que aparecem os primeiros sinais clínicos, principalmente os relacionados ao sistema neurológico. O paciente pode apresentar letargia, hipotonia, retardo mental e psicomotor, alterações comportamentais e neuropsiquiátricas (déficit de atenção, quadros de agressividade e comportamento autista), atrofia cerebral, apatia, coma, anormalidades no eletroencefalograma e convulsões, dentre outros sintomas.

Nas observações referentes ao presente trabalho temos como destaque a concordância dos autores correlacionados à importância do diagnóstico precoce ao início imediato do tratamento nas acidemia.

Utilizando como ferramenta para este diagnóstico a espectrometria de massa, que conforme Siebel (2009) realiza a medição das acilcarnitinas (AC) e dos aminoácidos (AA) pela Espectrometria de Massas em Tandem (MS/MS) permitindo com maior precisão a descoberta precoce no que se refere aos erros inatos do metabolismo (EIM), sendo então considerada na medicina como uma ferramenta fundamental para o diagnóstico.

Sendo assim, a revisão da literatura demonstrou que os autores estão de acordo com o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento da acidemia, e utilização da tecnologia de Espectrometria de massa nos diagnósticos. Concluimos também que a cromatografia é uma técnica que trabalha junto com a espectrometria de massa tandem, mas não nos aprofundamos nessa técnica, restando como indicação para estudos futuros.

Não foram encontrados trabalhos contrários a utilização de espectrometria de massa Tandem no diagnóstico das EIM- Acidemias orgânicas ou de qualquer outra doença. Portanto julgamos que o trabalho alcançou o objetivo específico de correlacionar a utilização da espectrometria em tandem para obtenção de um diagnóstico mais rápido com precisão, a fim de tornar célere o processo e conseqüentemente o início do tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização da espectrometria de massa se mostra como uma ferramenta fundamental para o diagnóstico laboratorial das patologias pertencentes ao grupo EIM, dentre outras, devido a sua alta sensibilidade que permite a análise de compostos individuais inserido em estruturas complexas e pela utilização de amostras simples. Sua utilização no diagnóstico neonatal e pré-natal proporciona a possibilidade de um melhor prognóstico, minimizando os riscos e sequelas devido ao início mais rápido do tratamento. Sendo fundamental no diagnóstico das acidemias orgânicas, entre estas a Acidemia Metilmalônica, pois o tempo é fundamental na descoberta e tratamento destas patologias que podem ser fatais.

REFERÊNCIAS

- Aciduria Metilmalônica (2015). Guia Metabólico. Disponível em: 15/03/2020 <<https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/ecm/aciduria-metilmalonica>>
- Augusto GG (2014). Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 22, de 31 de janeiro de 2014, 70p.
- Barschak AG (2003). Efeito *In Vitro* dos Ácidos Etilmalônicos e Metilsucínico sobre as atividades enzimáticas dos Complexos da cadeia respiratória mitocondrial e da creatina quinase em córtex cerebral, músculo esquelético e músculo cardíaco de ratos jovens. 127f. Trabalho de conclusão de

curso (dissertação de mestrado para título de Mestre em Ciências Biológicas – Bioquímica na Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

- Cunha JA (2014). Espectrometria de massa por tempo de voo com fonte MALDI acoplada a um acelerador de partículas. 80f (Dissertação de mestrado para obtenção do título de mestre em Ciências – Universidade de São Paulo. Instituto de Física). São Paulo, SP.
- Dalbello N (2017). Acidemia Metilmalônica: Um estudo de caso.. 20f (Trabalho de conclusão de curso para obtenção de título de bacharel em Nutrição, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Unicesumar – Centro Universitário de Maringá). Maringá, PR.
- DGITS/SCTIE (2014). Ministério da Saúde; Procedimentos Laboratoriais para Diagnóstico de Doenças Raras associadas a Anomalias Congênitas na Tabela SUS - Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 109; CARLOS.
- Fleury (2020). Erros Inatos do Metabolismo. Exames laboratoriais para o diagnóstico de EIM. Disponível em: 27/10/2020 <<https://www.fleury.com.br/medico/manuais-diagnosticos/erros-inatos-do-metabolismo/exames-laboratoriais>>
- Fonseca AA (2006). Espectrômetro de massa: um novo instrumento analítico para o laboratório clínico – Editorial; *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 42(6).
- Gabbi P (2017a). Neurotoxicidade Neonatal do Metilmalonato é suficiente para iniciar déficit de memória em camundongos: envolvimento de marcadores inflamatórios e apoptóticos. 92f. – Tese de Doutorado Universidade Federal de Santa Maria. Rio Grande do Sul.
- Gabbi P (2017b). O papel da amônia sobre as alterações comportamentais, neuroinflamação e apoptose em um modelo experimental de acidemia metilmalônica. 133f. – Tese de Doutorado Universidade Federal de Santa Maria. Rio Grande do Sul.
- Ministério da Saúde (2020). Doenças Raras. Disponível em: 27/10/2020 <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/DoencasRaras-EixosI-II-III-FINAL.pdf>>
- Nolasco DM (2017). Análise quantitativa de aminoácidos por HPLC em sangue e urina coletados em papel-filtro no período neonatal: validação de método, estabelecimento de valores de referência e aplicação prática em erros inatos do metabolismo. 109f. Trabalho de conclusão de curso (dissertação de mestrado para título de Mestre) – UFMG, Belo Horizonte.
- Nora et al (2017). Acidemia Metilmalônica- Relato de Caso– Julho/Setembro - 2017. *Rev. Med. UFPR* 4(3): 142-145.
- Novidades Medicas e Comunidade Cientifica (2020). O que é espectrometria de massa. Disponível em: 05/10/2020 <[www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Mass-Spctrmetry-\(Portuguese\).aspx](http://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Mass-Spctrmetry-(Portuguese).aspx)>.

- Pont HSD (2011). Efeito genotóxico in vivo do ácido metilmalônico em cérebro e rim de ratos. 69f. Trabalho de conclusão de curso (dissertação de mestrado para título de Mestre em Ciências da Saúde) – Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.
- Siebel RS (2009). Detecção de Erros Inatos do Metabolismo em Pacientes de Risco pó Espectrometria em Tandem no HCPA. LUME – Repositório Digital UFRGS; (Palestra em Salão de Extensão 2009) – Porto Alegre - RS.
- Souza LM (2008). Aplicações da Espectrometria de Massas e da Cromatografia Líquida na Caracterização Estrutural de Biomoléculas de Baixa Massa Molecular. 185f. Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Bioquímica – Universidade Federal do Paraná – UFP.
- Trindade ROC et al (2009). Dificuldades no Diagnostico e Manejo da Acidemia Metilmalônica – Relato de caso sugestivo. Revista de Pediatria SOPERJ, 1: 28-34.
- UFJF (2013). Introdução a espectrometria de massa. Disponível em: 01/09/2020 <www.ufjf.br/quimicaead/files/2013/05/8-Espectrometria-de-massa.pdf>.
- USP (2018). Laboratório de Espectrometria de Massas – LabMass. Departamento de Química. Disponível em: 02/11/2020 <http://quimica.ffclrp.usp.br/central_analitica/espectro_massas/>
- Wajner M et al (2001). Acidúrias orgânicas: diagnóstico em pacientes de alto risco no Brasil; Jornal de Pediatria, 77(5).

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acanthamoeba, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 34, 37, 38, 39
Acanthamoeba polyphaga, 26
acantopódios, 23
acidemias orgânicas, 40, 41, 42, 54, 55
Acinetobacter, 60, 61, 67, 79
análise histopatológica, 30
anomalia congênita, 44

B

bactérias, 5, 23, 24, 28, 31, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 68, 69, 70, 74, 75, 76, 80, 85, 88, 89, 91, 93
biossegurança, 9, 13, 17, 18
biotério, 9, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18

C

carbapenêmicos, 60, 63, 64, 71, 76, 77, 79, 80
cefalosporinas, 63, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 83
ceratite amebiana, 22
ciclo de vida, 25, 26
córnea, 24, 27, 29, 30, 34, 35
cromatografia, 47, 48, 50, 55

D

diagnóstico, 22, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 46, 48, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 61, 62, 83, 86

E

ectocisto, 23
endocisto, 23
Enterococcus, 60, 62, 71, 72, 91, 92, 93, 97
enzimas, 62, 63, 67, 76, 77, 78
eosina, 31, 38
erros inatos do metabolismo, 40, 41, 48, 53, 55, 56
Escherichia coli, 63, 74
espectrometria
de massas, 47
em Tandem, 48, 55
estroma, 27, 28

H

hematoxilina, 31, 38

I

imunofluorescência direta, 38
infecções hospitalares, 57, 58, 64, 76, 84, 85, 88, 89, 90, 94

K

Klebsiella pneumoniae, 60, 64, 79, 92, 93, 94, 95, 96

M

microscopia confocal *in vivo*, 30
multirresistência, 65, 67

P

patogenicidade, 18, 27, 71
patologias, 5, 21, 22, 23, 26, 29, 35, 40, 42, 47, 48, 55, 66, 88
penicilinas, 63, 64, 69, 73, 75, 76
proteínas, 27, 45, 49, 67, 72
protozoário, 23, 24, 27, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37
Pseudomonas aeruginosa, 66, 75, 79

R

reação em cadeia da polimerase em tempo real, 33

S

Salmonella, 61, 63, 64, 65, 93
Shigella, 61, 65, 66
Staphylococcus, 60, 62, 68, 69, 73, 74, 75, 76, 90, 92, 93

T

taxonomia, 24
tratamento, 15, 17, 18, 22, 30, 34, 35, 37, 40, 41, 42, 45, 46, 48, 54, 55, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 74, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 85, 86, 87, 88, 94
trofozoíto, 23

SOBRE OS AUTORES



 Camila Correa Fernandes

Licenciada em Ciências biológicas, com interesse na área de: biossegurança, microbiologia e ambiental.

Contato: correafernandescamila@gmail.com



 Mariana Alves da Silva do Couto

Graduada em ciências Biológica. Pós Graduada: Em Ciências do laboratório e diagnóstico in vitro. Pós Graduada em Gestão Ambiental. Área de interesse laboratório de análises clínica. Microbiologia, Parasitologia ou analista.

Contato: marianaalvescouto@gmail.com



 Larissa Maria Batista de Jesus

Licenciada e Bacharel em Ciências Biológicas pela Universidade Unigranrio. Pós Graduada em Ciências do laboratório e diagnóstico in vitro, pela Universidade Unigranrio. Atualmente professora de Ciências e Biologia na escola particular Educandário Luz do Saber, em Duque de Caxias. Área de interesse: Análises Clínicas, Bioquímica, Imunologia, Parasitologia e Hematologia.

Contato: larissa.fj2@gmail.com



ID Vagner Braz dos Santos

Farmacêutico Bioquímico. Pós Graduado em Ciências do laboratório e diagnóstico um vitro.

Contato: vagnerbrazz@hotmail.com.br



ID Danielle Alves Ferraz dos Santos Albernaz

Farmacêutica Generalista. Pós-graduada em Análises Clínicas, Microbiologia e Farmácia Hospitalar.

Contato: dadaferraz26@gmail.com



ID Thiely Rodrigues Ott

É mestre em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro–UERJ. Atualmente doutoranda do curso da pós graduação em Biotecnologia pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia – INMETRO. Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Metodista IPA. Contato: thiely.ott@gmail.com



ISBN 978-658831946-8



Pantanal Editora
Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br