

ISSN 2317-3076 (Online)

ISSN 2317-3084 (Print)

Journal of Health & Biological Sciences

JHBS

J Health Biol Sci	Fortaleza	v. 1	n. 4	p. 145-176	Out.-Dez. 2013
-------------------	-----------	------	------	------------	----------------

Copyright

© 2013 by Centro Universitário Christus – Unichristus
Journal of Health & Biological Sciences – JHBS
ISSN (Impresso): 2317-3084 / ISSN (On-line): 2317-3076

Tiragem / Printing: 3.000 exemplares

Journal of Health & Biological Sciences ISSN (Impresso): 2317-3084 / ISSN (On-line): 2317-3076, Brasil.

O Centro Universitário Christus é responsável pela edição trimestral do JHBS, cujo objetivo é publicar trabalhos relacionados às Ciências da Saúde e Biológicas. É uma revista interdisciplinar e de acesso aberto, com periodicidade trimestral, disponível também na internet (<http://www.portalderevistas.fchristus.edu.br>).

O JHBS é distribuído gratuitamente para faculdades, hospitais, bibliotecas e para profissionais da área de saúde.

Seu título abreviado é J Health Biol Sci.

EDITORA

Centro Universitário Christus – Unichristus
Rua Vereador Paulo Mamede, 130. Cocó. Fortaleza – Ceará. Brasil.
Tel.: +55 (85) 3265.8100.

CORRESPONDÊNCIA

Journal of Health & Biological Sciences
Rua: Vereador Paulo Mamede, 130. Cocó. Fortaleza - Ceará. Brasil.
CEP: 60.192-350.
Tel.: +55 (85) 3265 8109

COPYRIGHT E FOTOCÓPIA

Qualquer parte desta publicação pode ser reproduzida, desde que citada a fonte.

ACESSO ONLINE

<http://portalderevistas.fchristus.edu.br>

Journal of Health & Biological Sciences ISSN (Print): 2317-3084 / ISSN (Online): 2317-3076, Brazil.

The University Center Christus is responsible for editing the quarterly JHBS, whose goal is to publish papers related to Biological and Health Sciences. It's an interdisciplinary journal and open access, quarterly, also available on the Internet (<http://www.portalderevistas.fchristus.edu.br>).

The JHBS is distributed free to schools, hospitals, libraries and health professionals.

His title is abbreviated according to Index Medicus: J Health Biol Sci.

PUBLISHER

University Center Christus – Unichristus
Vereador Paulo Mamede St., #130. Cocó. Fortaleza – Ceará. Brazil.
Tel.: +55 (85) 3265.8100.

CORRESPONDENCE

Journal of Health & Biological Sciences
Vereador Paulo Mamede St., #130. Cocó. Fortaleza - Ceará. Brasil.
Zip Code: 60.192-350.
Tel.: +55 (85) 3265 8109

COPYRIGHT AND PHOTOCOPYING

Any part of this publication may be reproduced as long as the source is mentioned.

ONLINE ACCESS

<http://portalderevistas.fchristus.edu.br>

INDEXAÇÃO / INDEXING SERVICES



SUMÁRIO / TABLE OF CONTENTS

Artigo Original Original Article	Amino Acid Sequence Analysis of the Two Major Outer Capsid Proteins (VP7 and VP4) from Human-Derived Canine G3P[3] Rotavirus Strain Detected in Brazil 145 Análise da Sequência de Aminoácidos das Duas Principais Proteínas do Capsídeo Externo (VP7 e VP4) de Cepa de Rotavírus Humano Derivado de Cão G3P[3] Detectada no Brasil Adriana Luchs, Maria do Carmo Sampaio Tavares Timenetsky
	Efeitos de Três Métodos Complementares à Aspiração nas Repercussões Hemodinâmicas e Mecânica Respiratória em Pacientes Sob Ventilação Mecânica Invasiva 154 The effects of three complementary aspiration methods in hemodynamic repercussions and respiratory mechanics of patients in mechanical invasive ventilation Camila Chaves Bezerra, Débora Ximenes de Águila, Framartinho Carlos Silva Araújo, Guilherme Pinheiro Ferreira da Silva
	Parceria do Estado com ONGs/AIDS: crítica ao padrão emergente de intervenção social 160 State partnership with NGOs/AIDS: review to the emerging pattern of social intervention Valéria Bastos Gomes, José Jackson Coelho Sampaio, Erasmo Miessa Ruiz, Taís Bleicher, Heraldo Simões Ferreira, Frederico Emmanuel Leitão Araújo, Mariana Ramalho de Farias
Artigo de Revisão Review Article	Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira Hematoencefálica e a sua relação com as doenças neurodegenerativas.....166 Physiological aspects of the Blood Brain Barrier Gabriel de Deus Vieira, Camila Maciel de Sousa

Amino Acid Sequence Analysis of the Two Major Outer Capsid Proteins (VP7 and VP4) from Human-Derived Canine G3P[3] Rotavirus Strain Detected in Brazil

Análise da Sequência de Aminoácidos das Duas Principais Proteínas do Capsídeo Externo (VP7 e VP4) de Cepa de Rotavírus Humano Derivado de Cão G3P[3] Detectada no Brasil

Adriana Luchs¹, Maria do Carmo Sampaio Tavares Timenetsky¹

1. Instituto Adolfo Lutz, Centro de Virologia, Núcleo de Doenças Entéricas, São Paulo, SP, Brasil

Abstract

Introduction: A close look at the rotavirus group A (RVA) genotypes in Brazil revealed the detection of a rare G3P[3] strain close related to canine strains. The aim of this study was to add to the already known genetic analysis by the description of the G3P[3] (IAL-R2638 strain) amino acid characteristics. **Methods:** Amino acid sequence analysis and protein based trees were conducted using BioEdit and MEGA 4.0. **Results:** The VP7 and VP4 protein of the IAL-R2638 strain displayed the highest amino acid identity to the canine-derived human strain HCR3A (99.2%), and to the canine strain RV52/96 (96.4%), respectively. IAL-R2638 strain did not possess an extra VP7 N-linked glycosylation site at amino acid 238 recently described for some G3 strains, as well as RotaTeq™ G3 vaccine strain. The topology exhibited by phylogenetic trees in previous analysis were maintained in the present amino acid-based trees, reinforcing a stable relationship between G3P[3] strains. **Conclusions:** Amino acid analysis data were consistent with the previous sequence of data obtained for the IAL-R2638 strain, supporting its possible canine origin. Theoretically, RotaTeq™ vaccine could efficiently protect against G3P[3] infections based on the lack of the extra VP7 N-linked glycosylation site at amino acid 238. Phylogenetic analysis hypothesizes that all features undergo evolution independently of each other; however, unfavorable effects of nucleotide substitutions may be compensated by substitutions in other positions. The present study raises the question as to whether the amino acid-based trees could be applied as an approach to the study of RVA evolution, avoiding incorrect phylogenetic reconstructions.

Keywords: Disease Vectors. Epidemiological Surveillance. Gastroenteritis. Diarrhea. Rotavirus. Reoviridae Infections.

Resumo

Introdução: A vigilância epidemiológica dos rotavírus do grupo A (RVA) no Brasil possibilitou a detecção de cepa rara G3P[3] geneticamente semelhante às cepas caninas. O objetivo do presente estudo foi realizar a análise de aminoácidos da cepa G3P[3] (IAL-R2638) e complementar as informações adquiridas por meio da análise nucleotídica. **Métodos:** A análise da sequência de aminoácidos e a construção das árvores proteicas foi realizada utilizando os programas BioEdit e MEGA 4.0. **Resultados:** As proteínas VP7 e VP4 da cepa IAL-R2638 exibiram maior identidade de aminoácidos com a cepa humana derivada de cão HCR3A (99,2%) e com a cepa canina RV52/96 (96,4%), respectivamente. A cepa IAL-R2638 não apresenta o sítio adicional de glicosilação N na posição 238 na proteína VP7, recentemente descrito em algumas cepas G3, assim como a cepa G3 vacinal da vacina RotaTeq™. As topologias exibidas nas árvores filogenéticas previamente analisadas foram mantidas nas árvores baseadas em aminoácidos, reforçando o parentesco estável entre cepas G3P[3]. **Conclusões:** A análise proteica da cepa IAL-R2638 foi consistente com os dados genéticos obtidos previamente, corroborando sua possível origem canina. Teoricamente, a vacina RotaTeq™ pode ser eficaz contra infecções por G3P[3], uma vez que essas cepas não possuem o sítio extra de glicosilação N 238. Análise filogenética pressupõe que todas as substituições nucleotídicas acarretam evolução de forma independente. Entretanto, substituições desfavoráveis podem ser compensadas por novas substituições em outras posições. O presente trabalho sugere o uso de árvores baseadas em aminoácidos como uma ferramenta auxiliar no estudo da evolução dos RVA, evitando construções filogenéticas incorretas.

Palavras-chave: Vetores de doenças. Vigilância epidemiológica. Gastroenterite. Diarreia. Rotavirus. Infecções por Reoviridae.

Correspondence: Adriana Luchs, Maria do Carmo Sampaio Tavares Timenetsky. Instituto Adolfo Lutz, Centro de Virologia, Núcleo de Doenças Entéricas. Address: Av. Dr. Arnaldo, nº 355, São Paulo, SP, Brasil, 01246-902. Fax: 55-11-3088 3753; phone: 55-11-3068 2909. E-mail: driluchs@gmail.com; timenetsky.m@gmail.com

Conflicts of interest: None declared.

Funding: None.

Ethical Approval: Previous Ethics Committee approval was granted by Adolfo Lutz Institute – São Paulo – Brazil (Ref. 14/05; Ref. 53/05). This was an anonymous unlinked study and informed consent was not required according to the resolution 196/96 concerning research involving humans beings – Conselho Nacional de Saúde (CNS)/Ministério da Saúde (MS), Brasília, 1996.

Received 13 Oct 2013; Revised 14 Nov 2013; Accepted 27 Nov 2013.

INTRODUCTION

Group A rotavirus (RVA) are an important cause of severe gastroenteritis among infants and young children worldwide, as well as in animals of a wide variety of species.¹ RVA is classified into different P and G genotypes based upon the main neutralization antigens, namely, the spike protein (VP4) and the major outer capsid glycoprotein (VP7). The most prevalent genotypes, G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], and G9P[8], are responsible for approximately 90% of worldwide human RVA infections.² However, RVA epidemiology is constantly changing, mainly due to reassortment events, and interspecies transmission of animal RVA to humans.³

With regard to the high incidence of RVA infections worldwide, two oral live-attenuated vaccines have been licensed. Rotarix™ is a monovalent vaccine derived from a human G1P[8] strain, and has been introduced in Brazilian Immunization Program since 2006.^{4,6} Rotateq™ is a human-bovine reassortant RVA vaccine that contains the human genotypes G1, G2, G3, G4, and P[8],⁶ and is available at private clinics. The post-marketing surveillance of circulating RVA genotypes is crucial for vaccine efficacy studies. In addition, selective vaccine pressure could also increase the circulation of uncommon animal-like strains.⁷ In fact, a close look at RVA genotypes in Brazil has already revealed the detection of uncommon G3P[3] strain with similarity to canine strains in 2012.⁸

Sequence similarities have been used as evidence for evolutionary relationships between strains. However, phylogenetic trees based on the analyses of DNA sequence may be misleading, especially when G+C content differs widely among lineages; therefore protein-based trees from amino acid sequences may be more reliable.^{9,10,11} Moreover; simulations on model proteins have shown that a smaller number of correlated substitutions is enough to change topology of the resulting phylogenetic trees.¹² The aim of this study was to add to the already known genetic analysis by the description of the G3P[3] (IAL-R2638 strain) amino acid characteristics.

MATERIAL AND METHODS

Strain

RVA IAL-R2638 strain (G3P[3]) was isolated from a 1 year old child with gastroenteritis symptoms in São Paulo, Brazil in 2011.⁸ Partial VP7 and VP4 sequences suggested a common origin between this human strain and canine strains.⁸ The amino acid characteristic of IAL-R2638 strain was determined in this study.

RNA extraction and reverse transcription-PCR (RT-PCR)

Viral RNA was extracted using QIAamp® Viral RNA Mini kit (Qiagen, Inc., Valencia, CA) according to the manufacturer's

instructions. RT-PCR for VP7 and VP4 genes was performed according to the protocol previously described.^{13,14}

Nucleotide sequencing

The G3P[3] (IAL-R2638 strain) PCR amplicons were sequenced using the BigDye™ kit v3.1 (Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA) with primers Beg9 and End9 for the VP7 gene; Con2 and Con3 for the VP4 gene. Dye-labeled products were sequenced using an ABI 3130 sequencer (Applied Biosystems, Inc., Foster city, CA, USA).

Protein sequence analysis

The sequences obtained for the VP7 and VP4 (accession number JN848803 and JN848804, respectively) genes, and a set of cognate sequences of human and animal RVA available in the GenBank database were assembled with the BioEdit Sequence Alignment Editor (version 7.0.5.2) program. Protein sequence analysis was conducted using BioEdit and MEGA software version 4.0.¹⁵ Amino acid trees were constructed using the neighbor-joining method based on Poisson correction model.

Results

The deduced amino acid sequence of the VP7 gene from human strain IAL-R2638 was determined and compared to those of reference RVA strains belonging to the G3 genotype (Figure 1). The VP7 amino acid sequence of strain IAL-R2638 was 90.5 to 99.2% identical to those of RVA strains exhibiting G3 genotype specificity, and the highest amino acid identity (99.2% and 98.8%) was found to human RVA strain HCR3A (USA) and Ro1845 (Israel), respectively. Strain IAL-R2638 also exhibited high amino acid identity to canine strains A79-10 (98.8%), CU-1 (98.8%), RV198-95 (98.8%), K9 (98.4%), and to feline strain Cat97 (98.8%) (Figure 2). The lowest amino acid identity was observed between strain IAL-R2638 and murine strain MelMuRV (90.5%) (Figure 2).

The VP7 protein of strain IAL-R2638 had a potential N-linked glycosylation site located at amino acid 69 (Asn) (Figure 1). The antigenic regions A-F of strain IAL-R2638 clearly support its classification as genotype G3. Within the VP7 hyper variable regions A-F, the VP7 of human strain IAL-R2638 was completely identical to the canine strains A79-10, CU-1, and RV198-95; to the human strains HCR3A and Ro1845; and to the feline strain Cat97 (Figure 1). VP7 hyper-variable region B (amino acids 87 to 101) seems to be the most conserved region considering all strains analyzed, while region A (amino acid 39 to 50) seems to be the most variable (Figure 1).

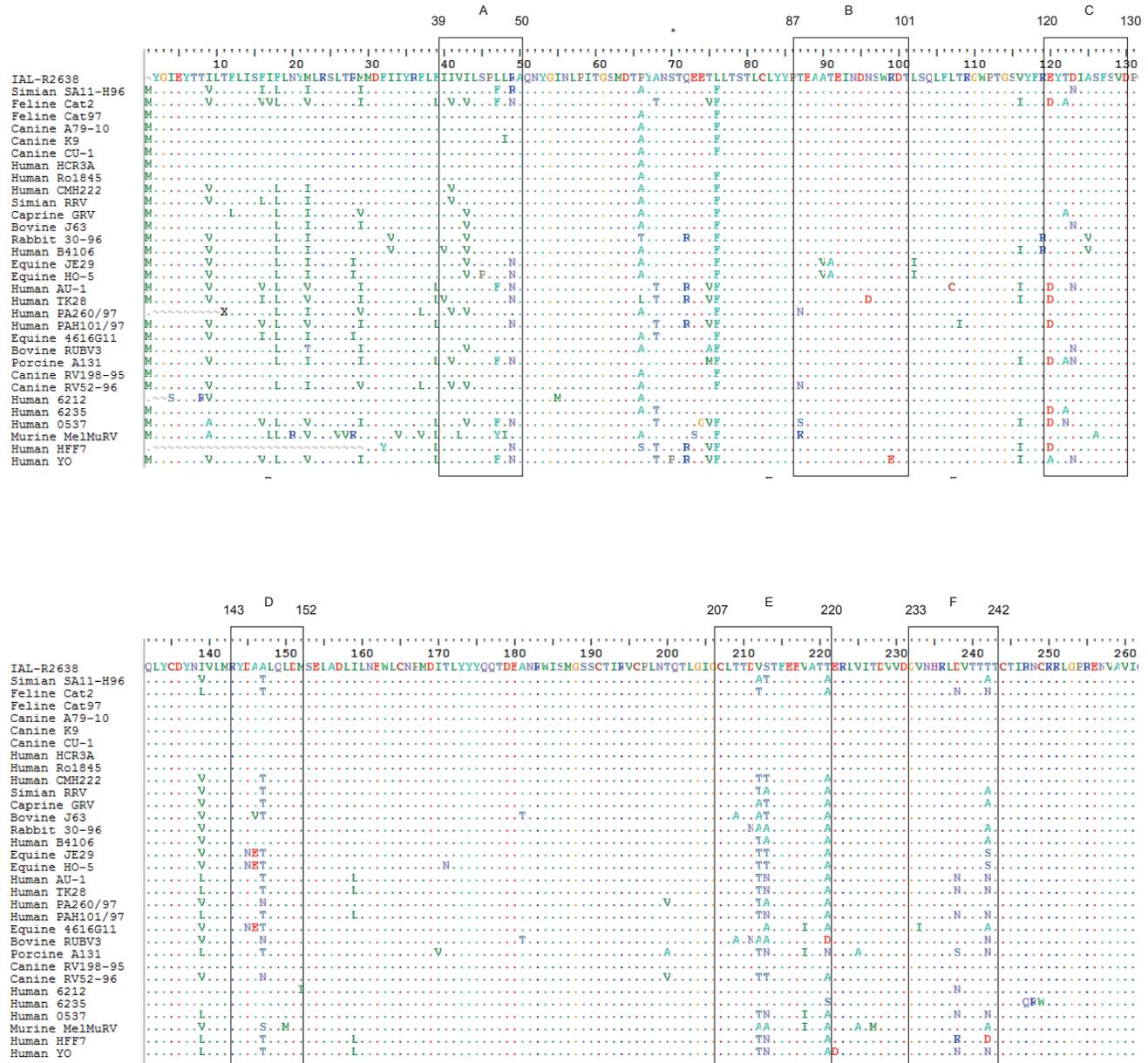


Figure 1 Deduced amino acid sequence of the VP7 protein of human strain IAL-R2638, and of a selection of G3 rotaviruses. The VP7 antigenic regions A-F are indicated. The glycosylation site NST (amino acids 69 to 71) is indicated by asterisks. Species and isolate of each strain are indicated.

The alignment of the deduced amino acid sequences from VP7 gene revealed amino acid substitutions inside the variable region D (amino acids 143 to 152) at position 147^{A>T}; region E (amino acids 207 to 220) at positions 212^{A>V} and 213^{A/T/N>V}; and region F (amino acids 233 to 242) at position 242^{A/N/S>V}. Amino acid substitutions were also observed outside VP7 hyper-variable regions in IAL-R2638 strain: 66^{A>P}, 76^{F>L}, 221^{A>T} and 278^{A>V} (Figure 1).

Among RVA strains with G3 genotype specificity, two distinct VP7 branches or groups were observed in amino acid-based tree, and designated A and B (Figure 2). The Brazilian RVA strain IAL-R2638 clustered into group A, along with human and animal RVA G3 genotypes from different countries, including the reference simian strains RRV (EU636932) and SA11-H96 (DQ838620) both from USA (Figure 2). Group B comprised most of the human G3 strains, excluding the porcine strain A131 (L35055) and the feline strain Cat2 (EU708961) (Figure 2).

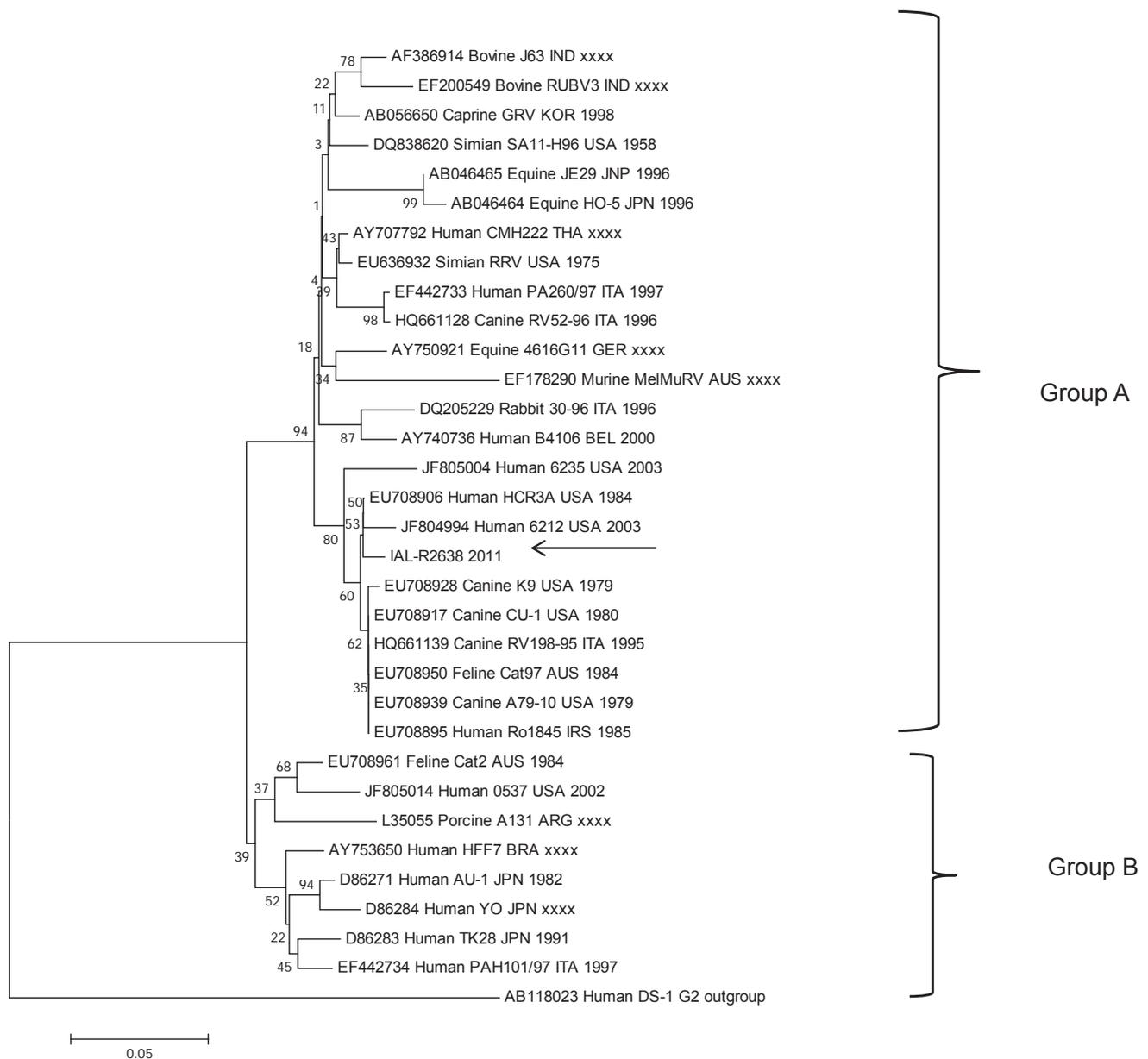


Figure 2 Neighbor-joining tree of the partial VP7 deduced amino acid sequence generate with MEGA 4.0 software of the IAL-R2638 strain (arrow). Reference G3 strains were obtained from GenBank database. Accession number, species, isolates, countries and year of each strain are indicated. Group A and B represent two clusters genetically distinct. The scale indicates the number of divergent amino acid residues. Percentages of bootstrap values are shown at the branch node.

Figure 3 shows the deduced amino acid sequence of the VP4 (subunit VP8*) of the human strain IAL-R2638 and representative VP4 amino acid sequences of RVA P[3] genotype. The potential cleavage sites, arginine (R) at positions 231 and 241, were maintained in strain IAL-R2638. The third arginine at position 247 in strain IAL-R2638 was substituted by a lysine (K). The same substitution was also observed in feline strains Cat97 and FRV64; in canine strains A79-10, K9, CU-1, and RV52/96; and in human strains HCR3A, Ro1845, 6212, and 6235. The highly conserved cysteines (C) at residues 203 and 216, and proline (P) at residues 68, 71, 225 and 226 were maintained in strain IAL-R2638 (Figure 3).

Comparative analysis of the deduced amino acid sequences of the strain IAL-R2638 VP4 fragment (VP8* subunit) showed that the variable region between amino acid 71 and 204 was fairly conserved among all strains analyzed, confirming the classification of strain IAL-R2638 as P[3] genotype. Within the VP8* subunit variable region, a unique and remarkable substitution occurred in strain IAL-R2638 at positions 148^{Q→L} and 149^{N→S} (Figure 3).

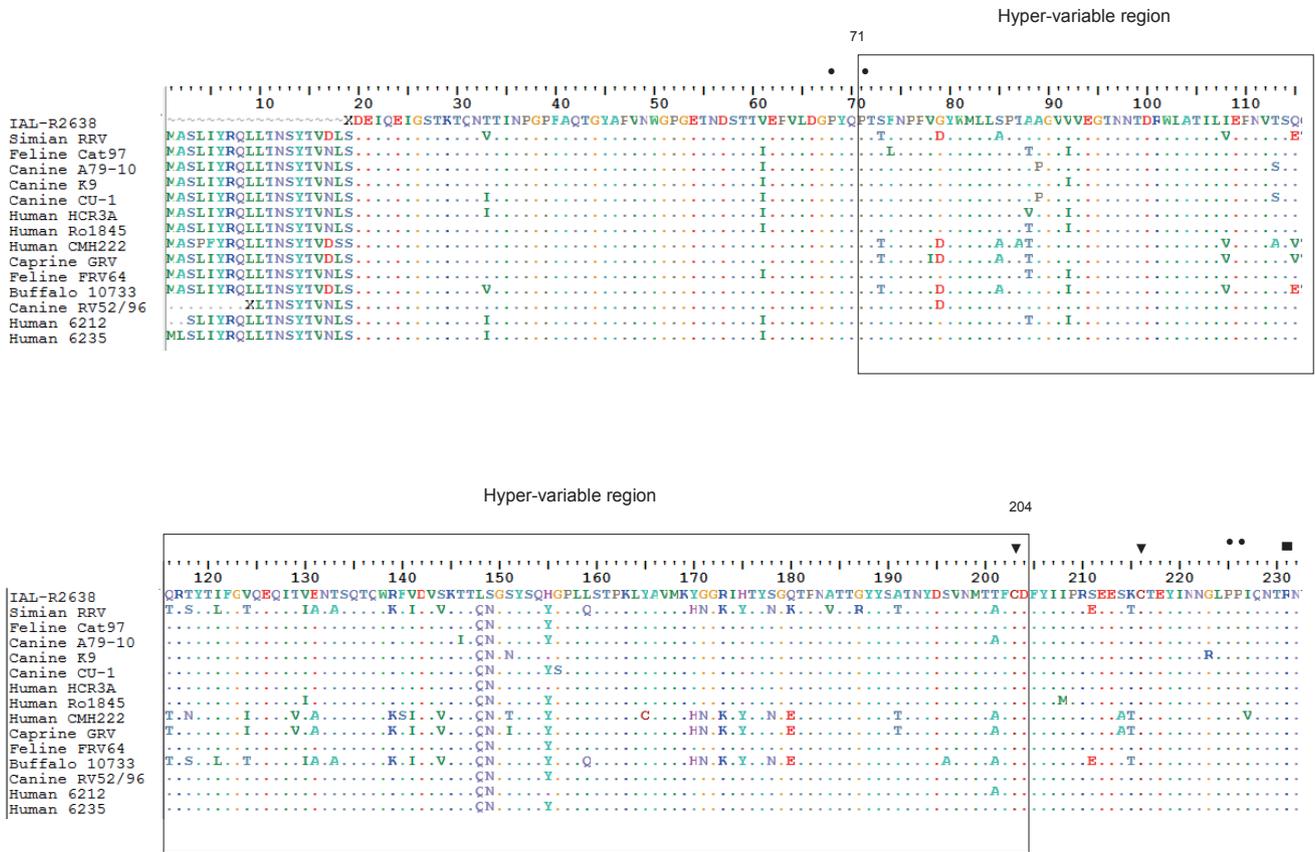


Figure 3 Deduced amino acid sequence of the VP8* trypsin cleavage product of the VP4 protein of human strain IAL-R2638, and of a selection of P[3] rotaviruses. Hyper-variable region (amino acids 71 to 204), the highly conserved cysteine (▼), prolines (●), and arginines (■) are indicated. Species and isolate of each strain are indicated.

Still inside the VP8* variable region, a substitution at residue 155^{V→H} was observed in strain IAL-R2638, which was also shared by strains K9 (canine), HCR3A (human) and 6212 (human). Another two amino acid substitutions inside variable region were observed in strain IAL-R2638: 92^{I→V} and 201^{A→T} (Figure 3). Other amino acid substitutions were observed outside VP8* hyper-variable region in strain IAL-R2638: (i) an inversion in amino acid residues at positions 233^{V→I} and 234^{I→V}, and (ii) amino acid substitution at position 245^{S→P}. This last substitution was shared exclusively with human strain Ro1845 (Figure 3).

The overall amino acid sequence identity between the VP4 gene of strain IAL-R2638 and those

cognate P[3] sequences ranged from 84.2 to 96.8%. The VP4 deduced amino acid sequence of IAL-R2638 showed the highest identity to P[3] canine RVA strain RV52/96 (96.8%). Strain IAL-R2638 also exhibited high amino acid identity to feline strain FRV64 (96.4%), to human strain HCR3A (96.4%), and to canine strain K9 (96.4%). The lowest amino acid identity was observed between strain IAL-R2638 and simian strain RRV (84.2%) (Figure 4). In addition, the VP4 deduced amino acid sequence of P[3] strains could be discriminated into two distinct clusters, designated C and D. The Brazilian RVA strain IAL-R2638 clustered into group C, a part of the reference simian strains RRV (EU636927) (Figure 4).

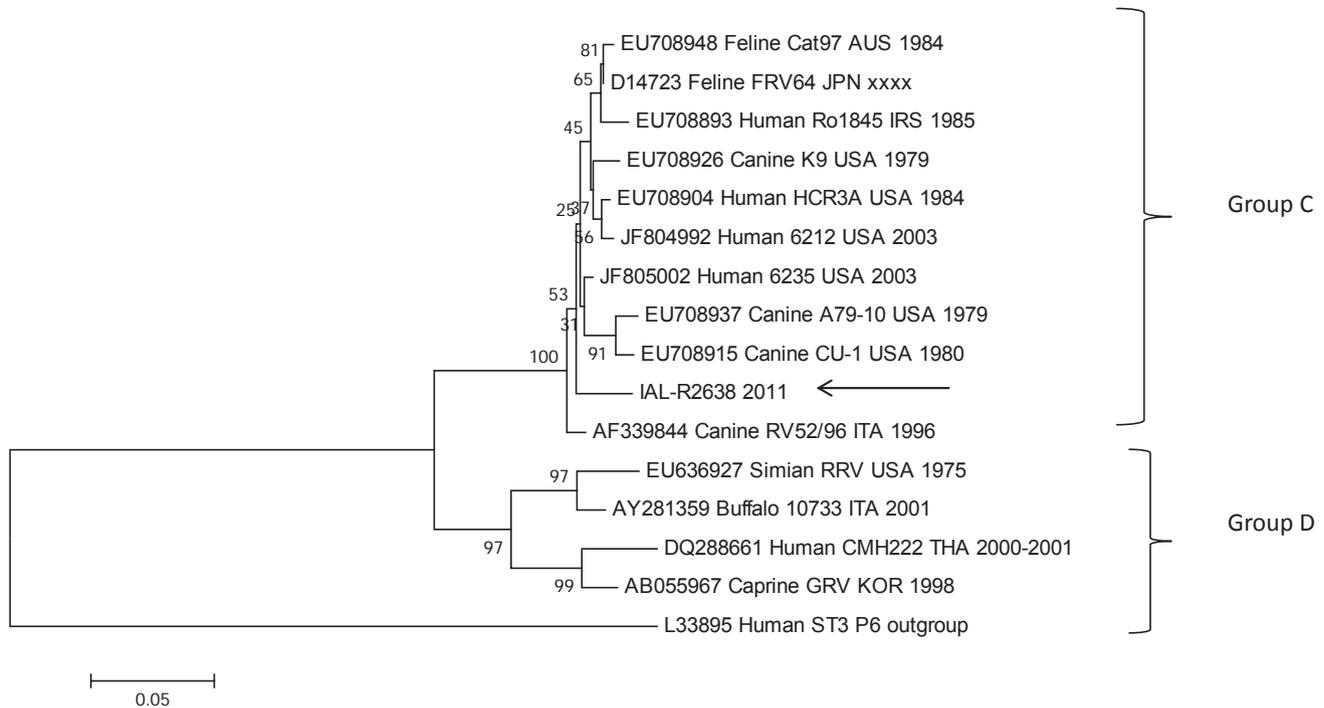


Figure 4 Neighbor-joining tree of the partial VP4 deduced amino acid sequence generate with MEGA 4.0 software of the IAL-R2638 strain (arrow). Reference P[3] strains were obtained from GenBank database. Accession number, species, isolates, countries and year of each strain are indicated. Group C and D represent two clusters genetically distinct. The scale indicates the number of divergent amino acid residues. Percentages of bootstrap values are shown at the branch node.

DISCUSSION

RVA bearing G3P[3] specificities are common in both cats and dogs.¹⁶ However, there also have been few reports describing the detection of G3P[3] strains in humans,^{7,17,18} including in Brazil.^{8,19,20} The detection of G3P[3] in humans was presumably due to the interspecies transmission from animals to humans,¹⁹ and the analysis of these genomes give general insights into the diversity and evolution of the RVA strains.^{3,7,8,17,22,23}

Previous G3P[3] nucleotide analysis studies have demonstrated the existence of a particular canine-feline genogroup comprising animal (i.e. Cat97, CU-1, K9, A79-10) and animal-derived human (i.e. HCR3A, Ro1845) strains^{16,22,23} that were distinct from genomes of human, simian, bovine or porcine origin.²³ The human G3P[3] strain IAL-R2638 was also shown to belong to this genogroup,⁸ a finding which is confirmed in the present amino acid analysis.

The main hypothesis on the basis of many methods of phylogenetic analysis is that all features undergo evolution independently of each other.¹² However, this supposition could not be completely applied for polypeptides because potentially unfavorable effect of some nucleotide substitutions may be compensated by one or several

substitutions in other positions of the sequence (i.e. coordinated or correlated substitutions).^{24,25} Relatively high proportion of coordinated substitutions may result in significant errors in phylogenetic analysis, and an incorrect topology of a phylogenetic tree.¹² It should be noted that the same topology exhibited by phylogenetic trees in Luchs et al⁸ study was maintained in the present amino acid-based trees, reinforcing the rather stable relationship between G3P[3] strains.

The VP7 hyper variable regions A-F was completely identical between IAL-R2638 and the strains A79-10 (canine), CU-1 (canine), RV198-95 (human), HCR3A (human), Ro1845 (human), and Cat97 (feline); with amino acid sequence identity ranging from 98.8 to 99.2%. Therefore, the amino acid divergence was located outside the variable regions. However, the evolutionary value of this data remains unclear. Interestingly, the amino acid identity of VP7 protein was higher (99.2%) between canine-derived human HCR3A (USA) and IAL-R2638 (Brazil) strains. Taking the risks, it could be suggested that canine RVA might acquire mutations during replication in a heterologous host (i.e. humans). Geographic location may also play a role in this high amino acid identity observed, since both strains were detected in American Continent.

In addition, IAL-R2638 strain shared the amino acid substitutions at positions 147^{A→T}, 212^{A/T→V}, 213^{A/T/N→V}, and 242^{A/N/S→V} with the canine-feline genogroup strains, including the canine-feline-derived human RVA strains (i.e. HCR3A and Ro1845). The amino acid substitution at position 147^{A→T} occurred inside of the major antigenic site, region D (amino acids 143 to 152). The amino acid substitution at positions 212^{A/T→V} and 213^{A/T/N→V} occurred inside the antigenic site E (amino acid 207 to 220), which is spatially very close to site D. Some authors have been described region E ranging from amino acid 208 to 223/224^{26,27}; therefore, the amino acid substitution at position 221^{A→T}, could also be considered inside antigenic site E. Bearing in mind all data together, those substitutions could modify the antigenicity of the corresponding region, and maybe change the virus interaction with the immune system. The precise impact of amino acid changes cannot be predicted from sequence information alone,²⁸ and studies attempting to correlate intragenotypic nucleotide differences with antigenic differences are extremely important.²⁹

The potential VP7 N-linked glycosylation site located at amino acid 69 in IAL-R2638 strain tends to be conserved among RVA strains.³⁰ Recently, the circulating Belgian G3 RVA strains were found to possibly possess an extra N-linked glycosylation site at amino acid 238.²⁸ Glycosylation of residue 238 could have far-ranging effects on the immunogenicity, and has previously been shown to reduce neutralization of animal RVA strains by hyper immune sera and monoclonal antibodies.²⁶ The G3 RVA vaccine strain of RotaTeqTM does not display this additional glycosylation site at amino acid 238,²⁸ as well as the G3P[3] canine-feline genogroup strains. Therefore, theoretically, this vaccine could efficiently protect against G3P[3] genotype infections, considering its highly conserved genome origin.

Trypsin cleavage of VP4 spike protein which yields two polypeptides, VP8* and VP5* is required for the activation of infectivity.³¹ The potential VP4 arginine/lysine cleavage sites (231, 241 and 247) were maintained in strain IAL-R2638, ensuring infectivity. The four proline residues (68, 71, 225 and 226) are conserved in IAL-R2638 strain. These conserved prolines may have a major influence on the conformation of VP4, because proline is known to distort three-dimensional structure.³¹ It is known that there is a diversity of VP4 sequences in RVA. Animal RVA strains, including canine and feline P[3] strains, were found to have different amino acids in the positions corresponding to those in common human RVA.³² The previously identified

cysteine residue at position 215, proline residues at position 224 and 225, and arginine residues at positions 230, 240, and 246 in human VP4 RVA are found at position 216 (C), 225 (P), 226 (P), 231 (R), 241 (R), and 247 (R), respectively, in animal strains.^{31,32} These differences at amino acid positions were observed in the IAL-R2638 analysis. In fact, a comparison of the VP8* fragment amino acid sequences of seven representative P genotype strains (Wa and WI61 for genotype P[8], DS-1 for genotype P[4], Gottfried and M37 for genotype P[6], K9 and HCR3A for genotype P[3]) indicated a insertion of three nucleotides in P[3] strains: two times at positions 399 and 400, and one citocine at position 409 (data not shown). Probably, the insertion of these three nucleotides resulted in the addition of an amino acid after position 132.

The present data indicate that the VP4 protein of four P[3] strains (simian RRV, human CMH222, caprine GVR, and buffalo 10733) displayed only 84.2-85% amino acid identities (77.5-77.7% nucleotide identities) with the canine-feline genogroup. Previous phylogenetic analysis of relationship among G3P[3] RVA of VP4 gene have already revealed two major lineages within P[3] genotype, keeping these 4 strains together in a separate group.^{8,18,19,33}

In summary, data from amino acid analysis were consistent with the sequence data of VP7 and VP4 gene segments of the IAL-R2638 strain, supporting its possible canine origin. However, the choice of the variable regions of VP7 and VP4 to serve as evidence for evolutionary relationships between G3P[3] strains was arbitrary; and other combinations would probably give similar results. It is worth mentioning that this study analyzed only two RVA proteins from IAL-R2638 strain, and it is also possible that one or more of its other segments were derived from human RVA strains making it a human-animal reassortant. In addition, the present study raises the question as to whether the amino acid-based trees could be applied as an approach to the study of RVA evolution, avoiding incorrect phylogenetic reconstructions.^{9,10,11,12}

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Enteric Diseases Laboratory of Adolfo Lutz Institute staff: Rita de Cássia C. Carmona for laboratorial supervision; Audrey Cilli and Simone G. Morillo for laboratorial analysis assistance; Antonio Erculiani Junior and Sirlene Henrique Rodrigues Silva for technical assistance.

REFERENCES

- Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley RM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE, editors. *Fields Virology*, 4th ed., Vol 2. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 1787-1833.
- Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 2005 Jan-Feb;15(1):29-56. Review. PubMed PMID: 15484186.
- Wu FT, Bányai K, Lin JS, Wu HS, Hsiung CA, Huang YC, Hwang KP, Jiang B, Gentsch JR. Putative canine origin of rotavirus strain detected in a child with diarrhea, Taiwan. *Vector Borne Zoonotic Dis* [Internet]. 2012 Feb [cited 2013 Jul 15];12(2):170-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267547/pdf/vbz.2011.0708.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2011.0708>. Epub 2011 Oct 24. PubMed PMID: 22022813; PubMed Central PMCID: PMC3267547
- Morillo SG, Luchs A, Cilli A, Costa FF, Carmona Rde C, Timenetsky Mdo C. Characterization of rotavirus strains from day care centers: pre- and post-rotavirus vaccine era. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2010 Mar-Apr [cited 2013 Jul 15];86(2):155-8. Available from: http://www.scielo.br/pdf/jped/v86n2/en_v86n2a13.pdf. doi: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1981>. PubMed PMID: 20361122.
- Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Cheuvart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, López P, Macías-Parra M, Ortega-Barría E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Pavía-Ruz N, Salmerón J, Rüttimann R, Tinoco JC, Rubio P, Nuñez E, Guerrero ML, Yarzabal JP, Damaso S, Tornieporth N, Sáez-Llorens X, Vergara RF, Vesikari T, Bouckenoghe A, Clemens R, De Vos B, O’Ryan M; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jan 5 [cited 2013 Jul 15];354(1):11-22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa052434>. PubMed PMID: 16394298.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heysse JF, Goveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gothefors L, Campens D, Karvonen A, Watt JP, O’Brien KL, DiNubile MJ, Clark HF, Boslego JW, Offit PA, Heaton PM; Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jan 5 [cited 2013 Jul 15];354(1):23-33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa052664>. PubMed PMID: 16394299.
- Grant L, Esona M, Gentsch J, Watt J, Reid R, Weatherholtz R, Santosham M, Parashar U, O’Brien K. Detection of G3P[3] and G3P[9] rotavirus strains in American Indian children with evidence of gene reassortment between human and animal rotaviruses. *J Med Virol*. 2011 Jul;83(7):1288-99. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.22076>. PubMed PMID: 21567432.
- Luchs A, Cilli A, Morillo SG, Carmona Rde C, Timenetsky Mdo C. Rare G3P[3] rotavirus strain detected in Brazil: possible human-canine interspecies transmission. *J Clin Virol*. 2012 May;54(1):89-92. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2012.01.025>. Epub 2012 Mar 6. PubMed PMID: 22398035.
- Matsuda H. Construction of Phylogenetic Trees from Amino Acid Sequences using a Genetic Algorithm. In: Hagiya M, Suyama A, Takagi T, Nakai K, Miyano S, Yokomori T, editors. *Proceedings of Genome Informatics Workshop* [Internet]; 1995 [cited 2013 Jul 15]; Tokyo (Japan): Universal Academy Press; 1995. p. 19-28. Available from: <http://www.jsbi.org/pdfs/journal1/GIW95/Oral/GIW95O03.pdf>.
- Ahmad S, Selvapandiyar A, Bhatnagar RK. A protein-based phylogenetic tree for gram-positive bacteria derived from hrcA, a unique heat-shock regulatory gene. *Int J Syst Bacteriol* [Internet]. 1999 Oct [cited 2013 Jul 15];49 Pt 4:1387-94. Available from: <http://ijs.sgmjournals.org/content/49/4/1387.long>. PubMed PMID: 10555317.
- Foster PG, Hickey DA. Compositional bias may affect both DNA-based and protein-based phylogenetic reconstructions. *J Mol Evol*. 1999 Mar;48(3):284-90. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/PL00006471>. PubMed PMID: 10093217.
- Sherbakov DY, Triboy TI. Effect of co-evolving amino acid residues on topology of phylogenetic trees. *Biochemistry (Mosc)* [Internet]. 2007 Dec [cited 2013 Jul 15];72(12):1363-7. Available from: http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v72/pdf/bcm_1363.pdf. PubMed PMID: 18205620.
- Gentsch JR, Glass RI, Woods P, Gouvea V, Gorziglia M, Flores J, Das BK, Bhan MK. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1992 Jun [cited 2013 Jul 15];30(6):1365-73. Available from: <http://jcm.asm.org/content/30/6/1365.long>. PubMed PMID: 1320625; PubMed Central PMCID: PMC265294.
- Gouvea V, Glass RI, Woods P, Taniguchi K, Clark HF, Forrester B, Fang ZY. Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1990 Feb [cited 2013 Jul 15];28(2):276-82. Available from: <http://jcm.asm.org/content/28/2/276.long>. PubMed PMID: 2155916; PubMed Central PMCID: PMC269590.
- Tamura K, Dudley J, Nei M, Kumar S. MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) software version 4.0. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2007 Aug [cited 2013 Jul 15];24(8):1596-9. Available from: <http://mbe.oxfordjournals.org/content/24/8/1596.full.pdf+html>. Epub 2007 May 7. PubMed PMID: 17488738.
- Martella V, Pratelli A, Elia G, Decaro N, Tempesta M, Buonavoglia C. Isolation and genetic characterization of two G3P5A[3] canine rotavirus strains in Italy. *J Virol Methods*. 2001 Jul;96(1):43-9. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0166-0934\(01\)00312-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0166-0934(01)00312-3). PubMed PMID: 11516488.
- De Grazia S, Martella V, Giammanco GM, Gòmara MI, Ramirez S, Cascio A, Colomba C, Arista S. Canine-origin G3P[3] rotavirus strain in child with acute gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2007 Jul [cited 2013 Jul 15];13(7):1091-3. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878246/pdf/07-0239_finalD.pdf. PubMed PMID: 18214189; PubMed Central PMCID: PMC2878246.
- Khamrin P, Maneekarn N, Peerakome S, Yagyu F, Okitsu S, Ushijima H. Molecular characterization of a rare G3P[3] human rotavirus reassortant strain reveals evidence for multiple human-animal interspecies transmissions. *J Med Virol*. 2006 Jul;78(7):986-94. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.20651>. PubMed PMID: 16721863.
- Santos N, Clark HF, Hoshino Y, Gouvea V. Relationship among serotype G3P5A rotavirus strains isolated from different host species. *Mol Cell Probes*. 1998 Dec;12(6):379-86. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/mcpr.1998.0198>. PubMed PMID: 9843655.
- Timenetsky Mdo C, Santos N, Gouvea V. Survey of rotavirus G and P types associated with human gastroenteritis in São Paulo, Brazil, from 1986 to 1992. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1994 Oct;32(10):2622-4. Available from: <http://jcm.asm.org/content/32/10/2622.long>. PubMed PMID: 7814514; PubMed Central PMCID: PMC264121.

21. Nakagomi T, Nakagomi O. Human rotavirus HCR3 possesses a genomic RNA constellation indistinguishable from that of feline and canine rotaviruses. *Arch Virol*. 2000;145(11):2403-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s007050070029>. PubMed PMID: 11205126. [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 Jul 15];50(3):966-76. Available from: <http://jcm.asm.org/content/50/3/966.full.pdf+html>. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.05590-11>. Epub 2011 Dec 21. PubMed PMID: 22189107; PubMed Central PMCID: PMC3295124.
22. Matthijssens J, De Grazia S, Piessens J, Heylen E, Zeller M, Giammanco GM, Bányai K, Buonavoglia C, Ciarlet M, Martella V, Van Ranst M. Multiple reassortment and interspecies transmission events contribute to the diversity of feline, canine and feline/canine-like human group A rotavirus strains. *Infect Genet Evol*. 2011 Aug;11(6):1396-406. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2011.05.007>. Epub 2011 May 13. PubMed PMID: 21609783.
23. Tsugawa T, Hoshino Y. Whole genome sequence and phylogenetic analyses reveal human rotavirus G3P[3] strains Ro1845 and HCR3A are examples of direct virion transmission of canine/feline rotaviruses to humans. *Virology*. 2008 Oct 25;380(2):344-53. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2008.07.041>. Epub 2008 Sep 11. PubMed PMID: 18789808; PubMed Central PMCID: PMC2575048.
24. Hughes AL, Yeager M. Coordinated amino acid changes in the evolution of mammalian defensins. *J Mol Evol*. 1997 Jun;44(6):675-82. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/PL00006191>. PubMed PMID: 9169560.
25. Pazos F, Helmer-Citterich M, Ausiello G, Valencia A. Correlated mutations contain information about protein-protein interaction. *J Mol Biol*. 1997;271(4):511-23. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/jmbi.1997.1198>. PubMed PMID: 9281423.
26. Ciarlet M, Hoshino Y, Liprandi F. Single point mutations may affect the serotype reactivity of serotype G11 porcine rotavirus strains: a widening spectrum? *J Virol* [Internet]. 1997 Nov [cited 2013 Jul 15];71(11):8213-20. Available from: <http://jvi.asm.org/content/71/11/8213.long>. PubMed PMID: 9343172; PubMed Central PMCID: PMC192278.
27. Dyal-Smith ML, Lazdins I, Tregear GW, Holmes IH. Location of the major antigenic sites involved in rotavirus serotype-specific neutralization. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1986 May [cited 2013 Jul 15];83(10):3465-8. Available from: <http://www.pnas.org/content/83/10/3465.long>. PubMed PMID: 2422651; PubMed Central PMCID: PMC323536.
28. Zeller M, Patton JT, Heylen E, De Coster S, Ciarlet M, Van Ranst M, Matthijssens J. Genetic analyses reveal differences in the VP7 and VP4 antigenic epitopes between human rotaviruses circulating in Belgium and rotaviruses in Rotarix and RotaTeq. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 Jul 15];50(3):966-76. Available from: <http://jcm.asm.org/content/50/3/966.full.pdf+html>. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.05590-11>. Epub 2011 Dec 21. PubMed PMID: 22189107; PubMed Central PMCID: PMC3295124.
29. Hoshino Y, Jones RW, Ross J, Honma S, Santos N, Gentsch JR, Kapikian AZ. Rotavirus serotype G9 strains belonging to VP7 gene phylogenetic sequence lineage 1 may be more suitable for serotype G9 vaccine candidates than those belonging to lineage 2 or 3. *J Virol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2013 Jul 15];78(14):7795-802. Available from: <http://jvi.asm.org/content/78/14/7795.full.pdf+html>. PubMed PMID: 15220453; PubMed Central PMCID: PMC434108.
30. Martella V, Ciarlet M, Pratelli A, Arista S, Terio V, Elia G, Cavalli A, Gentile M, Decaro N, Greco G, Cafiero MA, Tempesta M, Buonavoglia C. Molecular analysis of the VP7, VP4, VP6, NSP4, and NSP5/6 genes of a buffalo rotavirus strain: identification of the rare P[3] rhesus rotavirus-like VP4 gene allele. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2013 Jul 15];41(12):5665-75. Available from: <http://jcm.asm.org/content/41/12/5665.full.pdf+html>. PubMed PMID: 14662959; PubMed Central PMCID: PMC309001.
31. Gorziglia M, Green K, Nishikawa K, Taniguchi K, Jones R, Kapikian AZ, Chanock RM. Sequence of the fourth gene of human rotaviruses recovered from asymptomatic or symptomatic infections. *J Virol* [Internet]. 1988 Aug;62(8):2978-84. Available from: <http://jvi.asm.org/content/62/8/2978.long>. PubMed PMID: 2839714; PubMed Central PMCID: PMC253736.
32. Taniguchi K, Urasawa T, Urasawa S. Species specificity and interspecies relatedness in VP4 genotypes demonstrated by VP4 sequence analysis of equine, feline, and canine rotavirus strains. *Virology*. 1994 May 1;200(2):390-400. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/viro.1994.1203>. PubMed PMID: 8178429.
33. Matthijssens J, Taraporewala ZF, Yang H, Rao S, Yuan L, Cao D, Hoshino Y, Mertens PP, Carner GR, McNeal M, Sestak K, Van Ranst M, Patton JT. Simian rotaviruses possess divergent gene constellations that originated from interspecies transmission and reassortment. *J Virol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2013 Jul 15];84(4):2013-26. Available from: <http://jvi.asm.org/content/84/4/2013.full.pdf+html>. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02081-09>. Epub 2009 Nov 25. PubMed PMID: 19939934; PubMed Central PMCID: PMC2812371.

Como citar este artigo / How to cite this article:

Luchs A, Timenetsky MCT. Amino Acid sequence analysis of the two major outer capsid proteins (VP7 and VP4) from human-derived canine G3P[3] Rotavirus strain detected in Brazil. *J Health Biol Sci*. 2013 Oct-Dec; 1(4):145-153.

Efeitos de Três Métodos Complementares à Aspiração nas Repercussões Hemodinâmicas e Mecânica Respiratória em Pacientes Sob Ventilação Mecânica Invasiva

The effects of three complementary aspiration methods in hemodynamic repercussions and respiratory mechanics of patients in mechanical invasive ventilation

Camila Chaves Bezerra¹, Débora Ximenes de Águila¹, Framartinho Carlos Silva Araújo², Guilherme Pinheiro Ferreira da Silva³

1 Acadêmica do curso de graduação em Fisioterapia da Universidade de Fortaleza (UNIFOR). 2 Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Estadual do Ceará (UECE), professor do curso de Fisioterapia da Universidade de Fortaleza (UNIFOR). 3 Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará (UFC).

Resumo

Introdução: A remoção de secreção das vias aéreas por meio da aspiração auxilia na higiene brônquica, troca gasosa e melhora da mecânica ventilatória. Este estudo tem como objetivo analisar os efeitos de três métodos complementares à aspiração nas repercussões hemodinâmicas e mecânica respiratória em pacientes sob ventilação mecânica invasiva. **Métodos:** Participaram do estudo 45 pacientes com diagnóstico clínico de insuficiência respiratória internados na Unidade de Terapia Intensiva, divididos aleatoriamente em três grupos compostos por 15 indivíduos cada: Grupo Ressuscitador Manual (RM), Grupo Fração inspirada de Oxigênio (FiO₂) e grupo Ventilação Mecânica (VM). As variáveis analisadas consistiram nos parâmetros da mecânica respiratória e cardiorrespiratórios: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, saturação periférica de oxigênio, pressão de pico, pressão de platô, complacência estática, complacência dinâmica. A coleta de dados ocorreu em quatro momentos distintos: antes da realização do procedimento, imediatamente após, 5 minutos e 30 minutos após o procedimento. **Resultados:** Os resultados apontaram que houve repercussões hemodinâmicas e na mecânica respiratória nos três grupos analisados. Quando comparado os grupos, encontrou-se diferença significativa na variável frequência respiratória no período 30 minutos pós-intervenção do grupo RM versus o grupo VM ($p=0,007$), variável P. Pico no período 30 minutos pós-intervenção nos grupos RM versus FiO₂ ($p=0,005$) e na variável C. Dinâmica no período 30 minutos pós-intervenção nos grupos FiO₂ e VM ($p=0,005$). **Conclusão:** Conclui-se que houve repercussões hemodinâmicas e de mecânica respiratória nos três métodos complementares à aspiração, porém todos são considerados aplicáveis.

Palavras-chave: Sucção. Mecânica Respiratória. Hemodinâmica.

Abstract

Introduction: The airway clearance by endotracheal suctioning helps at bronchial hygiene, gas exchange and respiratory mechanics. The aim of this study was to analyze the repercussion of three suction complementary methods at respiratory mechanics and hemodynamics in invasive mechanically ventilated patients. **Methods:** Participated 45 patients with diagnosis of respiratory failure that was in Intensive Care Unit, they were randomly divided in three groups, with 15 patients each one: Manual Resuscitator Group (RM), Fraction of Inspired Oxygen Group (FiO₂) and Mechanically Ventilated Group (VM). The variables analyzed were respiratory mechanics and hemodynamics parameters: heart frequency, breath frequency, systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, peripheral oxygen saturation, peak inspiratory pressure, plateau lung pressure, dynamic lung compliance and static lung compliance. Data were collected happened at four moments: before procedure, immediately after procedure, 5 minutes and 30 minutes before procedure. **Results:** The results showed respiratory mechanic and hemodynamics repercussions in the three groups analyzed. When comparing the three groups, was observed significant alteration in variables breath frequency at the period 30 minutes after procedure between RM and VM groups ($p=0,007$), peak inspiratory pressure at the period 30 minutes after procedure between RM and FiO₂ groups ($p=0,005$) and dynamic lung compliance at the period 30 minutes after procedure between FiO₂ and VM groups ($p=0,005$). **Conclusion:** In conclusion, the three suction complementary methods presented some respiratory mechanic and hemodynamics repercussions, but all of them can be considerate applicable.

Keywords: Suction. Respiratory Mechanics. Hemodynamics.

Correspondência: Guilherme Pinheiro Ferreira da Silva, Av. Rogaciano Leite, 200, apt 403C. Salinas – Fortaleza/Ceará, Fone: (85) 3241-4273. E-mail: guilhermepinheiro87@hotmail.com

Conflito de interesses: não há conflito de interesses.

Recebido em 11 Out 2013; Revisado em 14 Nov 2013; Aceito em 29 Nov 2013.

INTRODUÇÃO

A aspiração traqueobrônquica (ATB) é um procedimento invasivo, desconfortável e de alto risco; portanto deve ser realizado somente quando necessário. A técnica está indicada nas seguintes situações: secreção visível na luz do tubo; alterações na ausculta pulmonar e radiológicas consistentes com acúmulo de secreção; aumento aparente do trabalho respiratório; hipoxemia, hipercapnia ou queda na saturação de oxigênio; alterações gráficas de fluxo ou pressão; suspeita de aspiração gástrica; aumento da pressão de pico inspiratório durante a ventilação artificial com volume controlado ou redução do volume corrente durante a ventilação artificial com pressão controlada¹⁻³.

A remoção de secreção das vias aéreas por meio da ATB auxilia na higiene brônquica, na troca gasosa, na redução do trabalho respiratório e na melhora da mecânica ventilatória. O estudo de Moreira e cols⁴ evidenciou que após a realização de um protocolo de higiene brônquica, houve uma diminuição do *shunt* intrapulmonar, aumento da complacência total e melhora dos gases arteriais em até duas horas após o fim do protocolo. Quanto às repercussões hemodinâmicas, Rodrigues e cols⁵ demonstraram que houve aumento da frequência cardíaca imediatamente, 3 e 10 minutos após a realização de protocolos de remoção de secreção e da pressão arterial média 8 minutos após a aspiração em pacientes secretivos.

O benefício da ATB em manter as vias aéreas pérvias é bem definido, porém podem ocorrer intercorrências como: a hipoxemia gerada pela interrupção da ventilação mecânica, pela perda de PEEP e da fração inspirada de oxigênio (FiO_2) desejada^(1,4,5).

A hipoxemia é comumente definida como uma baixa significativa na pressão arterial de oxigênio (PaO_2), ficando abaixo dos níveis basais (que variam de 80 a 100mmHg)^{6,7}.

A insuficiência respiratória é outra responsável por quadros hipoxêmicos. Trata-se de um distúrbio provocado por qualquer condição que afete a capacidade dos pulmões em realizar as trocas gasosas ou eliminar dióxido de carbono, por exemplo, acúmulo de secreção que irá interferir diretamente na relação ventilação-perfusão (V/Q)⁸.

Em consequência à hipoxemia, o paciente pode apresentar arritmias, parada cardíaca e morte, além de lesões no sistema nervoso central. Como estratégias para a redução desses efeitos, podem ser utilizadas a hiperventilação através do ressuscitador manual (RM) ou do ventilador mecânico (VM) ou a hiperoxigenação, por meio do aumento da FiO_2 ^{1,6,7}.

A hiperventilação manual (HM) gera uma pressão positiva inspiratória para o paciente por meio de um RM ou através do VM, além de ofertar um volume corrente (VC) superior ao que normalmente o ventilador oferece ao paciente e é capaz de aumentar a capacidade residual funcional (CRF)^{1, 9-12}.

A HM utilizando RM consiste na ventilação pulmonar utilizando uma bolsa de hiperventilação manual, com o objetivo de prevenir e/ou reexpandir áreas colapsadas, por meio dos canais colaterais, distribuir uniformemente o gás, melhorando a oxigenação sanguínea e a complacência do pulmão, além de deslocar secreções de regiões periféricas para regiões mais centrais a fim de serem aspiradas^{7, 9,12-16}.

Outra forma de prevenir a hipoxemia induzida pela ATB é através da hiperoxigenação prévia ao procedimento, obtida com a elevação da FiO_2 a 100% por um tempo maior que um minuto, assegurando uma saturação de oxigênio (SpO_2) adequada, prevenindo repercussões como: taquicardia, arritmia, aumento da frequência respiratória, hipertensão ou hipotensão^{1,8,11,17}.

Dentro desse contexto, o presente estudo justifica-se na identificação do método complementar à ATB mais adequado para prevenir a hipoxemia, menores repercussões hemodinâmicas e da mecânica respiratória associada aos procedimentos fisioterapêuticos; portanto, poderá proporcionar menores danos aos pacientes submetidos aos procedimentos de remoção de secreção, culminando em uma maior segurança ao profissional durante a realização destas técnicas. Dessa forma, este estudo tem como objetivo analisar os efeitos de três métodos complementares à ATB nas repercussões hemodinâmicas e mecânica respiratória em pacientes sob ventilação mecânica invasiva.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de caráter intervencionista, simples cego e com abordagem quantitativa no período de janeiro a maio de 2013. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Fortaleza (parecer número 272.982) e seguiu os preceitos éticos segundo a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde que estabeleceu os princípios para pesquisa em seres humanos¹⁸.

Participaram do estudo 45 pacientes com diagnóstico clínico de insuficiência respiratória, independente da patologia de base, internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital privado do município de Fortaleza/CE e que estavam em uso de ventilação mecânica invasiva, independente do gênero, com estabilidade hemodinâmica, cuja família e/ou responsável concordou com a participação do mesmo mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes estavam em decúbito dorsal e com cabeceira elevada à 45º.

Foram excluídos do estudo os pacientes com história de fratura de costela, presença de dreno torácico, broncoespasmo grave, pneumotórax, uso de suporte ventilatório com altos níveis de pressão positiva expiratória final (acima de 12 cmH₂O) e sistema de aspiração fechado.

Os pacientes foram divididos de forma aleatória, por meio de sorteio, em três grupos compostos por 15 indivíduos cada: Grupo Ressuscitador Manual (RM) da marca AMBU®, Grupo Fração inspirada de Oxigênio (FiO₂) e grupo Ventilação Mecânica (VM).

Os pacientes foram submetidos a três métodos complementares à ATB o grupo RM, foram realizadas 6 ventilações com auxílio do ressuscitador manual. No grupo FiO₂, a FiO₂ do paciente foi mantida a 100% durante dois minutos antes e após a realização da técnica de aspiração. No grupo VM, os pacientes foram ventilados manualmente 6 vezes a partir do uso da tecla *manual cycle* do ventilador mecânico antes do procedimento de ATB. Estes procedimentos foram baseados em alguns critérios da American Association for Respiratory Care que rege os procedimentos de aspiração traqueal⁽¹⁹⁾.

A ATB foi realizada de forma asséptica e rápida, com instilação de 2-10ml de solução salina 0,9% para fluidificar a secreção. A técnica consistiu em três a cinco introduções e cada introdução teve o tempo de 12 segundos^{1,4}.

As variáveis analisadas consistiram nos parâmetros da mecânica respiratória e cardiorrespiratórios: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), saturação periférica de oxigênio (SpO₂), pressão de pico (P. Pico), pressão de platô (P. Platô), complacência estática (C. Estática), complacência dinâmica (C. Dinâmica).

A coleta de dados ocorreu em quatro momentos distintos: antes da realização do procedimento, imediatamente após, 5 minutos e 30 minutos após o procedimento.

Os protocolos e a coleta dos dados foram realizados apenas pelas pesquisadoras.

O tamanho amostral foi calculado para obter um padrão de 90% com p<0,05 na variável saturação periférica de oxigênio.

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente por um pesquisador que não participou diretamente da coleta de dados, por meio do programa SPSS, versão 13.0. Para verificar a homogeneidade da amostra foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov e o teste ANOVA para medidas repetidas, sendo considerado como estatisticamente significantes os valores de p<0,05.

RESULTADOS

Em relação às características clínicas basais dos grupos estudados, não houve diferença estatística significativa na comparação das variáveis: idade, gênero, FC, FR, PAS, PAD, SpO₂, P. Pico, P. Platô e C. Dinâmica, demonstrando homogeneidade da amostra (p>0,05). No entanto, a variável C. Estática apresentou diferença significativa entre os grupos estudados (p<0,05) (Tabela 1).

Tabela 1 Características clínicas basais dos 45 pacientes do estudo, divididos em 3 grupos: Grupo RM (n=15), Grupo FiO₂ (n=15) e Grupo VM (n=15).

Variável	Grupo RM (n=15)	Grupo FiO2 (n=15)	Grupo VM (n=15)	p
Idade (anos)	64,4 ± 18,5	63,9 ± 19,6	72,2 ± 20,9	ns
Gênero (M/F)	8/7	8/7	4/11	-
FC (bpm)	86,7 ± 20,2	85 ± 15,7	83,8 ± 23,2	ns
FR (rpm)	16,2 ± 7,8	17 ± 4,9	20,3 ± 8,6	ns
PAS (mm/Hg)	139,2 ± 33,8	128,7 ± 27	128,4 ± 29,9	ns
PAD (mm/Hg)	81 ± 22,9	71 ± 17,5	69,2 ± 13,5	ns
SpO2 (%)	95 ± 4,5	96,5 ± 3,6	96 ± 4	ns
P. Pico	27,4 ± 8,2	29,6 ± 7,6	28,5 ± 7,4	ns
P. Platô	21,3 ± 6,5	23,2 ± 5,7	26 ± 11	ns
C. Estática	35,5 ± 16,3	31,8 ± 8,7	52,8 ± 33,6*	
C. Dinâmica	25,3 ± 10,3	23,3 ± 7,8	28 ± 24	ns

FiO₂= Fração inspirada de oxigênio; VM= Ventilação mecânica; M= Masculino; F= Feminino; FC= Frequência cardíaca; FR= Frequência respiratória; PAS= Pressão arterial sistólica; PAD= Pressão arterial diastólica; SpO₂= Saturação de Oxigênio; P.Pico= Pressão de pico; P.Platô= Pressão de platô; C. Estática= Complacência estática; C. Dinâmica= Complacência dinâmica; bpm= batimentos por minuto; rpm= respirações por minuto; mm/Hg= milímetros de Mercúrio; %= percentual. ns= Não significante.

* Grupo FiO2 versus Grupo VM.

Quanto aos parâmetros cardiorrespiratórios, no grupo RM houve diferença significativa somente na variável FC no período imediatamente após a intervenção quando comparado com o período 30 minutos pós-intervenção (p= 0,001). O grupo FiO₂, apresentou diferença significativa nas variáveis FC e SpO₂ no período pré-intervenção versus imediatamente após (p=0,04, p= 0,01, respectivamente). No grupo VM, houve diferença significativa na variável FC nos períodos pré-intervenção versus imediatamente após, pós versus 5 minutos pós-intervenção e pós versus 30 minutos pós-intervenção (p< 0,05) (Tabela 2).

Em relação aos parâmetros da mecânica respiratória, houve diferença significativa apenas nas variáveis P. Pico e C. Dinâmica no período pré versus 30 minutos pós-intervenção no grupo RM (p= 0,04) (Tabela 3).

Quando comparado às variáveis hemodinâmicas entre os grupos, encontrou-se diferença significativa apenas na variável FR no período 30 minutos pós-intervenção do grupo RM versus o grupo VM (p= 0,007) (Tabela 2). Enquanto que, nas variáveis da mecânica respiratória, encontrou-se diferença significativa entre os grupos RM e FiO₂ na variável P. Pico no período 30 minutos pós-intervenção (p= 0,005) e entre os grupos FiO2 e VM na variável C. Dinâmica no período 30 minutos pós-intervenção (p=0,005) (Tabela 3).

Tabela 2 Parâmetros cardiorrespiratórios nos quatro períodos de coleta do Grupo RM, do Grupo FiO₂ e do Grupo VM.

Variável	Grupo RM (n=15)	Grupo FiO ₂ (n=15)	Grupo VM (n=15)	p
FC (bpm)				
Pré	86,7 ± 20,2	85 ± 15,7 □	83,8 ± 23,2 □	ns
Pós	98,6 ± 28,9	92,2 ± 16,6	90,2 ± 22,2 €	ns
5' – Pós	92,6 ± 26,9	87,4 ± 17,4	85,5 ± 23,6	ns
30' – Pós	86,4 ± 22,4†	90,3 ± 18,8	82,3 ± 19,7 †	ns
P	0,001	0,04	< 0,05	
FR (rpm)				
Pré	16,2 ± 7,8	17 ± 4,9	20,3 ± 8,6	ns
Pós	16,1 ± 5,4	17,5 ± 5,5	20,6 ± 8,5	ns
5' – Pós	15,3 ± 5,5	15,9 ± 4,2	19,2 ± 7,1	ns
30' – Pós	13,8 ± 3,3	15,8 ± 4,5	19,2 ± 6,4#	0,007
P	Ns	ns	ns	
PAS (mm/Hg)				
Pré	139,2 ± 33,8	128,7 ± 27	128,4 ± 29,9	ns
Pós	136,8 ± 36,2	132,2 ± 28,6	128,4 ± 27,1	ns
5' – Pós	131,8 ± 29,6	122,2 ± 27,7	126,4 ± 24,4	ns
30' – Pós	124 ± 26,2	131 ± 23,5	132,7 ± 28,4	ns
P	Ns	ns	ns	
PAD (mm/Hg)				
Pré	81 ± 22,9	71 ± 17,5	69,2 ± 13,5	ns
Pós	84 ± 27,8	72,6 ± 18,7	70,9 ± 12,4	ns
5' – Pós	80,7 ± 20,6	73,8 ± 22,3	68,6 ± 12,3	ns
30' – Pós	73,4 ± 20,2	72,5 ± 17,9	70,2 ± 12,9	ns
P	Ns	ns	ns	
SpO₂ (%)				
Pré	95 ± 4,5	96,5 ± 3,2 □	96 ± 4	ns
Pós	96,8 ± 2,7	98 ± 3,1	95,9 ± 4	ns
5' – Pós	96,3 ± 3,6	97,6 ± 2,2	95,8 ± 4	ns
30' – Pós	95 ± 4,5	97 ± 2,4	95,5 ± 3,4	ns
P	Ns	0,01	ns	

FiO₂= Fração inspirada de oxigênio; VM= Ventilação mecânica; M= Masculino; F= Feminino; FC= Frequência cardíaca; FR= Frequência respiratória; PAS= Pressão arterial sistólica; PAD= Pressão arterial diastólica; SpO₂= Saturação de Oxigênio; bpm= batimentos por minuto; rpm= respirações por minuto; mm/Hg= milímetros de Mercúrio; %= percentual. ns= Não significante.

Grupo RM versus Grupo VM; € Pós versus 5' pós-intervenção

† Pós versus 30' pós-intervenção; □ Pré versus pós-intervenção;

Tabela 3 Parâmetros da mecânica respiratória nos quatro períodos de coleta do Grupo RM, do Grupo FiO₂ e do Grupo VM.

Variável	Grupo RM (n=15)	Grupo FiO ₂ (n=15)	Grupo VM (n=15)	p
P. Pico				
Pré	27,4 ± 8,2 †	29,6 ± 7,6	28,5 ± 7,4	
Pós	25,2 ± 6,2	31,5 ± 11	27,1 ± 7,2	
5' – Pós	23,9 ± 6,5	30,3 ± 11,1	27,8 ± 8	
30' – Pós	21,2 ± 6,8 #	30,8 ± 10,9	28,4 ± 7,7	0,005
p	0,04	ns	ns	
P. Platô				
Pré	21,3 ± 6,5	23,2 ± 5,7	26 ± 11	
Pós	22,5 ± 7,1	23 ± 6,5	24,6 ± 8,3	
5' – Pós	20,6 ± 3,8	23,6 ± 8	23,8 ± 9,2	
30' – Pós	21,3 ± 5,2	23,2 ± 6,3	23,4 ± 9	
p	ns	ns	ns	
C. Estática				
Pré	35,5 ± 16,3	31,8 ± 8,7	52,8 ± 33,6	0,04
Pós	31,9 ± 13,4	34 ± 13,7	37,6 ± 33,1	
5' – Pós	35,3 ± 14,2	34,1 ± 12,7	51,4 ± 44,6	
30' – Pós	45,5 ± 43,6	31,7 ± 8	42,2 ± 35,1	
p	ns	ns	ns	
C. Dinâmica				
Pré	25,3 ± 10,3 †	23,3 ± 7,8	28 ± 24	
Pós	27,6 ± 9,9	22,2 ± 9,1	27,9 ± 13,8	
5' – Pós	28,1 ± 9,1	24 ± 9,3	26,1 ± 10,6	
30' – Pós	35,1 ± 12	23,2 ± 9*	27 ± 16,1	0,005
p	0,04	ns	ns	

P.Pico= Pressão de pico; P.Platô= Pressão de platô; C. Estática= Complacência estática; C. Dinâmica= Complacência dinâmica.

* Grupo FiO₂ versus Grupo VM

Grupo RM versus Grupo FiO₂

† Pré versus 30' pós-intervenção

DISCUSSÃO

O presente estudo verificou que houve repercussões na hemodinâmica e na mecânica respiratória nos três grupos analisados.

Diniz e colaboradores²⁰ elaboraram um protocolo de aspiração em que foram analisadas as repercussões hemodinâmicas relacionadas a duas formas de hiperoxigenação: FiO₂ a 100% e a 50% dos níveis basais, sendo observado aumento da FC no 1º minuto após a realização da técnica no grupo com FiO₂ 50% acima do valor inicial, fato que não ocorreu na hiperoxigenação com FiO₂ a 100%. Evidenciou-se, também, o aumento da SpO₂ e FR mais significativa no grupo com FiO₂ à 100% no primeiro minuto após a aspiração quando comparado aos níveis basais. Tal fato corrobora o presente estudo, em que se verificou que o grupo FiO₂ aumentou a FC e a SpO₂ imediatamente após a ATB.

Na análise intragrupo, a variável FR apresentou redução nos três grupos estudados, porém sem significância estatística. Este achado não corrobora o estudo anterior⁽²¹⁾ em que foi encontrado aumento da FR no momento imediatamente após a aspiração com retorno aos níveis basais após 30 minutos de realização da técnica.

Este estudo evidenciou diminuição da P. Pico e aumento C. Dinâmica quando comparados os períodos pré e 30 minutos pós-intervenção no grupo RM. Em contrapartida, um estudo em que se comparou um protocolo se fisioterapia composto por: compressão torácica manual por 10 minutos, hiperinsuflação manual com O₂ a 10 L/min, instilação de 5 a 10 mL de solução

fisiológica a 0,9%, aspiração traqueal e hiperinsuflação manual com O₂ a 10 L/min (12 rpm) por um minuto versus somente aspiração, evidenciou-se que não houve alteração significativa da C. Dinâmica nos momentos: imediatamente após, 30 minutos e 120 minutos após a realização do protocolo, tanto na análise intragrupo quanto na análise intergrupo²¹.

As variáveis P. Platô e C. Estática não apresentaram alteração estatisticamente relevante, corroborando com dois estudos anteriores em que ambos comparavam aspiração isolada, técnica de Bag-Squeezing e PEEP-ZEEP e encontraram resultados semelhantes ao presente trabalho^{4,5}. Adicionalmente, outra pesquisa em que se comparava ATB isolada à ATB associada à HM através do RM e da compressão torácica, não evidenciou alteração significativa na P. Platô e C. Estática¹³.

CONCLUSÃO

Conclui-se que houve repercussões hemodinâmicas e de mecânica respiratória em todos os três métodos complementares a aspiração, porém todos são considerados seguros e aplicáveis. O presente estudo apresenta algumas limitações como a não verificação da quantidade de secreção aspirada, modo de ventilação mecânica utilizada e comparação entre os diferentes tipos de patologia. Dessa forma, é preciso a ampliação dos experimentos para apontar de forma definitiva a repercussão dos métodos complementares apresentados.

REFERÊNCIAS

1. Araújo SG, Machado MGR. Aspiração endotraqueal. In: Machado MGR. Bases da fisioterapia respiratória: terapia intensiva e reabilitação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 66-77.
2. Pagotto IM, Oliveira LRC, Araújo FCLC, Carvalho NA, Chiavone P. Comparação entre os sistemas aberto e fechado de aspiração: revisão sistemática. Rev Bras Ter Intensiva [Internet]. 2008 Dez [acesso 2013 Jul 11]; 20(4):331-338. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2008000400003&lng=en. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2008000400003>.
3. Martins JJ, Maestri E, Dogenski D, Nascimento RP, Silva RM, Gama FO. Necessidade de aspiração de secreção endotraqueal: critérios utilizados por uma equipe de enfermagem de uma unidade de terapia intensiva. Cienc Cuid Saúde [Internet]. 2008 [acesso 2013 Jul 11]; 7(4):517-522. Disponível em: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/6660/3918>. doi: <http://dx.doi.org/10.4025/cienccuidsaude.v7i4.6660>.
4. Moreira FC. Comportamento da mecânica ventilatória durante a realização de um atendimento de fisioterapia respiratória [dissertação de mestrado] [Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009 [acesso 2013 Jul 11]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/26902>.
5. Rodrigues MVH. Estudo do comportamento hemodinâmico, da troca gasosa, da mecânica respiratória e da análise do muco brônquico na aplicação de técnicas de remoção de secreção brônquica em pacientes sob ventilação mecânica [tese de doutorado] [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007 [acesso 2013 Jul 11]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-10032008-132615/pt-br.php>.
6. Abreu LC, Pereira VX, Valenti VE, Panzarin SA, Moura Filho OF. Uma visão da prática de fisioterapia respiratória: ausência de evidência não é evidência de ausência. Arq Med Abc [Internet]. 2007 [acesso 2013 Jul 11]; 32(2):76-8. Disponível em: http://www.fisioterapia.com/public/files/artigo/artigo06_1.pdf.
7. Cerqueira Neto ML. Avaliação da segurança das manobras de fisioterapia respiratória de vibrocompressão, aumento de fluxo expiratório e aspiração em pacientes críticos com traumatismo cranioencefálico [tese de doutorado] [Internet]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2012 [acesso 2013 Jul 11]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1884/29371>.
8. Presto B, Damázio L. Fisioterapia Respiratória. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

9. Lemes DA, Guimarães FS. O Uso da Hiperinsuflação como Recurso Fisioterapêutico em Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Bras de Ter Intensiva* [Internet]. 2007 [acesso 2013 Jul 11]; 19(2):222-25. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2007000200014&lng=en. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2007000200014>.
10. Ortiz TA. Influência do operador e do reanimador manual na manobra de hiperinsuflação manual: estudo em simulador do sistema respiratório [dissertação de mestrado] [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-25032009-091656/publico/tatianaortiz.pdf>.
11. Sarmento GJV, Vega JM, Lopes NS. *Fisioterapia em UTI*. São Paulo: Atheneu; 2010.
12. Lobo DML, Cavalcante LA, Mont'Alverne DGB. Aplicabilidade das técnicas de bag squeezing e manobra zeep em pacientes submetidos à ventilação mecânica. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2010 [acesso 2013 Jul 11]; 22(2):186-91. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2010000200013&lng=en. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200013>.
13. Dias CM, Sirqueira TM, Faccio TR, et al. Efetividade e segurança da técnica de higiene brônquica: hiperinsuflação manual com compressão torácica. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2011 [acesso 2013 Jul 11]; 23(2):190-198. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2011000200012&lng=en. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2011000200012>.
14. Godoy ACF, Yokota CO, Araújo IIM, Freitas MIP. Manobras de Hiperinsuflação Manual Podem Causar Aspiração de Secreções Orofaríngeas em Paciente sob Ventilação Mecânica? *Rev Bras Anestesiol* [Internet]. 2011 [acesso 2013 Jul 11]; 61(5):556-560. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942011000500005&lng=en. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942011000500005>.
15. Jelic S, Cunningham JA, Factor P. Clinical review: airway hygiene in the intensive care unit. *Crit Care* [Internet]. 2008 [cited 2013 Jul 11]; 12(2):209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2447567/pdf/cc6830.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/cc6830>. Epub 2008 Mar 31. Review. PubMed PMID: 18423061; PubMed Central PMCID: PMC2447567.
16. Godoy ACF, Vieira RJ. Comparação da FiO2 fornecida por sete modelos de sistema balão-máscara auto-inflável. *Rev Bras Anestesiol*. 2009; 59(1): 21-27.
17. Jerre G, Silva TJ, Beraldo MA, Gastaldi A, Kondo C, Leme F, et al. Fisioterapia no paciente sob ventilação mecânica. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2007 [acesso 2013 Jul 11]; 33 (Supl 2):S142-50. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000800010&lng=en. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000800010>.
18. Ministério da Saúde (BR). Resolução CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova diretrizes e normas regulamento-mentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, 1996;201:21082*.
19. American Association for Respiratory Care. AACR Clinical Practice Guidelines. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways 2010. *Respir Care* [Internet]. 2010 Jun [cited 2013 Jul 11]; 55(6):758-64. Available from: <http://rc.rcjournal.com/content/55/6/758.full.pdf+html>. PubMed PMID: 20507660.
20. Diniz, GCLM, Souza AO, Oliveira HMD, Arrais RCS, Pessoa BP, Figueiredo PHS. A utilização de FiO2 inferior a 100% para hiperoxigenação de pacientes estáveis submetidos à aspiração endotraqueal. *ASSOBRAFIR Cienc* [Internet]. 2012 [acesso 2013 Jul 11]; 3(1):45-56. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/rebrafis/article/view/10886/10598>.
21. Rosa FK, Roese CA, Savi A, Dias AS, Monteiro MB. Comportamento da mecânica pulmonar após a aplicação de protocolo de fisioterapia respiratória e aspiração traqueal em pacientes com ventilação mecânica invasiva. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2007 [acesso 2013 Jul 11]; 19(2):170-5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2007000200005&lng=en. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2007000200005>.

Como citar este artigo / How to cite this article:

Bezerra C, Águila DX, Araújo FCS, da Silva GPF. Efeitos de três métodos complementares à aspiração nas repercussões hemodinâmicas e mecânica respiratória em pacientes sob ventilação mecânica invasiva. *J Health Biol Sci*. 2013 Out-Dez; 1(4):154-159.

Parceria do Estado com ONGs/AIDS: crítica ao padrão emergente de intervenção social

State partnership with NGOs/SIDA: review to the emerging pattern of social intervention

Valéria Bastos Gomes¹, José Jackson Coelho Sampaio², Erasmo Miessa Ruiz³, Taís Bleicher⁴, Heraldo Simões Ferreira⁵, Frederico Emmanuel Leitão Araújo⁶, Mariana Ramalho de Farias⁴

1. Doutoranda em Saúde Coletiva pela associação ampla UFC/UECE/UNIFOR. 2. Doutor em medicina preventiva pela Universidade de São Paulo/Ribeirão Preto – USP. Psiquiatra. Professor Titular da Universidade Estadual do Ceará. 3. Doutor em Educação pela Universidade Federal do Ceará-UFC. Psicólogo. Professor Adjunto da Universidade Estadual do Ceará. 4. Doutoranda em Saúde Coletiva pela associação ampla UFC/UECE/UNIFOR. Psicóloga clínica da UFC. 5. Doutor em Saúde Coletiva pela associação ampla UFC/UECE/UNIFOR. Professor Adjunto da Universidade Estadual do Ceará. 6. Mestre em Saúde Pública pela UECE. Professor Substituto do Curso de Medicina da UECE.

Resumo

Introdução: A reforma do Estado, iniciada na década de 1990, repassa responsabilidades sociais para o setor público-não estatal, onde são alocadas diversas entidades do terceiro setor, como as Organizações Não Governamentais. Nesse contexto, analisam-se as concepções dos formuladores de políticas de saúde acerca das parcerias ONGs/Aids no Ceará, por meio de metodologia qualitativa. **Métodos:** A pesquisa ocorreu na Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, SESA/Ce, em Fortaleza-Ceará, no período de janeiro a março de 2006. Foram realizadas entrevistas com três gestores estaduais: Coordenadora das políticas de saúde, Coordenadora das políticas de DST/Aids e representante do Secretário de Saúde do Estado. As entrevistas foram analisadas pela técnica da análise de discurso. **Resultados:** Os resultados indicam que os gestores consideram as parcerias com as ONGs/Aids imprescindíveis, pois o Estado tem deficiência de comunicação com os segmentos da sociedade considerados mais vulneráveis. Eles apontam a falta de preparação dos profissionais da Secretaria da Saúde para realizarem trabalho de prevenção e promoção junto a tais populações. Nesse caso, a participação das ONGs/Aids nas políticas de prevenção às DST/Aids tem caráter complementar e não substitutivo do papel do Estado. Na prática, porém, ficou evidente a transferência, não a complementaridade, e problemas na regulação pública das ações e recursos financeiros transferidos, pois a mesma é frágil e o monitoramento das atividades das ONGs, pelo Estado, seria insuficiente. **Conclusão:** Conclui-se que os formuladores percebem as deficiências estatais e preconizam a parceria com as ONGs como virtual solução para as problemáticas apontadas, se mantidas a lógica da complementaridade e a competência reguladora.

Palavras-chave: Estado. Políticas Públicas de Saúde. Organizações não Governamentais.

Abstract

Background: With the State Reform which took place in the 1990's, its social responsibilities were handed over to the non-State public sector. In it, many entities of the third sector are allocated, like the Non-Governmental Organizations. Therefore, we tried to understand the conceptions of the formulators of health policies about NGOs/Aids partnerships in Ceará. **Methods:** The qualitative methodology was employed. The research was conducted at the Ceará Department of Health, SESA/Ce, from January to March 2006. Three interviews were conducted with State managers: health policies coordinator, STD/Aids policies coordinator and the State Health Secretary representative. The speeches were analyzed through the discourse analysis technique. **Results:** showed that managers consider the partnerships with NGOs/Aids indispensable, because the State has deficiencies in the communication within the society segments considered most vulnerable. They point out the lack of qualification of the professionals from the Health department conducting prevention and promotion work with such populations. To these formulators, the participation of the NGOs/Aids in STD/Aids prevention policies has only a complementary nature and it's not a State substitute. In practice, however, the transference was clear, but not the complementariness, and the problems in the public regulation of actions and transferred financial resources, for it is fragile and the monitoring, by the State, of the actions of these organizations would be inoperative. **Conclusion:** It's concluded that the formulators notice the State deficiencies as apparently insoluble in its own ambit, foreseeing the partnership with the NGOs as a virtual solution to the problems mentioned, if kept the logics of complementariness and the regulatory competence.

Keywords: State. Health Public Policy. Non-Governmental Organizations.

Correspondência: Rua Carlos Vasconcelos, 2459, apto. 401, Aldeota, Fortaleza-Ceará. E-mail: vcbstar@gmail.com

Conflito de interesses: Não houve conflitos de interesse na realização do presente estudo.

Recebido em 24 Set 2013; Revisado em 20 Nov 2013; Aceito em 29 Nov 2013.

INTRODUÇÃO

A expressão *terceiro setor* engloba as Organizações Não Governamentais (ONG), as Fundações, as Associações, as Organização da Sociedade Civil de Interesse Público (OSCIP), Organizações Sociais (OS), entidades registradas como “sem fins lucrativos” e Organizações da Sociedade Civil-OSC¹.

Sob a regência do Fundo Monetário Internacional (FMI) e do Banco Mundial, a América Latina é orientada a seguir um receituário político-econômico conforme as orientações denominadas de Consenso de Washington, que propõe a retomada do desenvolvimento econômico por meio das seguintes linhas de ação: globalização econômica, redução das ações estatais e privatização de serviços. A Reforma do Estado constitui, portanto, eixo fundamental do processo, donde ser preconizado um ordenamento que estabeleça novas formas de articulação entre o Estado e a Sociedade Civil, corresponsabilizando a Sociedade Civil, por meio do *terceiro setor*, destaque para as ONGs, na execução das políticas públicas.

Faz-se necessário, para compreender o processo, remeter-se à gênese das ONGs no Brasil e sua inserção nas políticas de saúde. Essas entidades surgiram nas décadas 1950/60, com existência quase clandestina, ligadas às igrejas e aos movimentos sociais, sindicais e populares, executando tarefas de assessoria e consultoria. Nesse período, a presença dessas organizações inscrevia-se no esforço de luta contra o regime militar e pela redemocratização do país². Mas, a tarefa, dos anos 1980 aos dias de hoje, tem consistido na descentralização das políticas públicas de saúde, educação, previdência e assistência, para um setor privado constituído como de interesse público.

O conflito entre a proposta discursiva da corresponsabilização Estado/Sociedade nas políticas públicas, sobretudo nas políticas de saúde, e a prática efetiva de desresponsabilidade do Estado no tocante à proteção social constitui o problema em questão.

Em 1980, em virtude do aparecimento da epidemia da Aids e da especulação midiática sobre a chegada de uma doença denominada de “câncer gay” ou “peste gay”, observou-se avançar no país vários movimentos sociais decorrentes. Os mesmos contribuíram para criar em São Paulo, em 1985, a primeira ONG/Aids brasileira, o Grupo de Apoio e Prevenção à Aids de São Paulo-GAPA/SP.

A Coordenação Estadual de DST/Aids do Ceará, instalada pela Secretaria Estadual de Saúde (SESA), começou a articular-se com as ONGs/Aids, desde 1989, antes mesmo que o Ministério da Saúde acenasse para tais parcerias, via financiamento do Banco Mundial, iniciado em 1994. Em consonância com a orientação do Programa Nacional de DST/Aids, a SESA/Ce já elaborara dois Planos Operativos Anuais, o POA I e o POA II, visando à articulação cooperativa e a captação de projetos a serem desenvolvidos pelas ONGs/Aids, sem predefinição dos percentuais a serem alocados para cada entidade. Após a aprovação da lei do *Terceiro*

Setor e em acordo com a norma sobre a transferência de recursos fundo a fundo, na forma de incentivo³, a Portaria 2.313, de 19 de dezembro de 2002, estabelece a obrigatoriedade de repassar 10% do total de recursos dos planos estaduais para as ONGs/Aids.

No Ceará, cerca de trinta ONGs/Aids receberam recursos dos planos DST/Aids para desenvolver trinta e sete projetos, no período de doze meses, com valor na ordem de R\$ 1.695.704,22⁴. A situação foi extraordinária, pois o Orçamento Geral da União não previa percentual específico para o Setor Saúde. Apenas hoje, depois de muitas lutas, conseguiu-se aprovar 12% da receita tributária para os governos estaduais destinarem ao setor saúde⁵.

A reflexão sobre a temática permitiu formular uma hipótese primária, genérica, adequada aos estudos analíticos, de lógica qualitativa: com a lei do Terceiro Setor o Estado transfere para o setor “público não-estatal” a execução de serviços sociais de educação, saúde, cultura e pesquisa científica, tendo as ONGs como as maiores executoras, cabendo ao Estado o papel de macrorregulador, mas o que é identificado, na prática, é a ocorrência da desresponsabilização do Estado.

A pesquisa que subsidiou o presente artigo teve por objetivo analisar as concepções dos formuladores da política da SESA/CE acerca das parcerias com as ONGs/Aids frente à política estadual de DSTs/Aids do Ceará.

MÉTODOS

A pesquisa ocorreu na Secretaria da Saúde do Estado do Ceará–SESA/CE, em Fortaleza, Ceará. As entrevistas foram realizadas no período de janeiro a março de 2006. Para nosso estudo, foi enfocada a Coordenação de Políticas de Saúde-COPOS, onde está situado o Núcleo de Normatização da Atenção à Saúde- NUNAS, por sua vez subdividido em Células, entre as quais a Célula de Atenção à Saúde Reprodutiva e Sexual, em que atuam alguns grupos técnicos, como o Viva Mulher e o DSTs/AIDS.

Foram tomados como informantes os titulares do Programa Estadual DST/Aids e da COPOS e um representante do Secretário Estadual de Saúde, codificados por pseudônimos. A coordenadora do Programa Estadual DST/Aids foi codificada como sendo entrevistada nº 01, nomeada de “Antônia” (E01Antônia); a coordenadora de Políticas de Saúde, como sendo entrevistada nº 02, nomeada “Maria” (E02Maria); e o representante do Secretário Estadual de Saúde, entrevistado nº 03, nomeado “Gerson” (E03Gerson). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual do Ceará- UECE, sob o protocolo de número 04545457-4. As entrevistas foram gravadas em aparelho cassete de áudio, depois transcritas pelo próprio pesquisador e submetidas ao processo de análise. A duração média das entrevistas foi de aproximadamente 60 minutos.

Por ocasião da entrevista, foi aplicada uma questão disparadora: “o que você pensa sobre a parceria entre a SESA/Ce e as ONGs/Aids em relação à Política Estadual de DST/Aids?” Os textos resultantes das transcrições das gravações foram analisados segundo as técnicas de Análise do Discurso proposta por Brandão⁶.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ao Estado compete regular, não executar

O governo, por meio do contrato de parcerias, vislumbrou a oportunidade de estabelecer ligação entre o Estado e as entidades do Terceiro Setor, em que o primeiro contrata as segundas sem as medidas rígidas previstas na Lei de n. 8.666/93, que trata de licitação, concorrência pública e transferências de dinheiro público ao setor privado.

Em 1992, a ideia de um empréstimo do Banco Mundial ao Brasil para as atividades em HIV/Aids começa a ser disseminada; no mesmo ano uma equipe do Banco vem em missão ao Brasil com o objetivo de identificar com o Ministério da Saúde as prioridades e o andamento do projeto de controle das DSTs/Aids, que já estava sendo elaborado pelos técnicos do referido Ministério. A missão esteve em Brasília, Rio de Janeiro, São Paulo, visitando Secretarias de Saúde, ONGs e serviços de saúde⁷.

Em 1994, o acordo do empréstimo do Banco Mundial ao governo brasileiro para implementar o projeto de controle das DSTs/Aids, mais conhecido como Aids I, é firmado. Itamar Franco era o Presidente da República, Adib Jatene era o Ministro da Saúde e Lair Guerra exercia a coordenação do Programa Nacional de Aids. Apesar de o projeto ter sido firmado em 1994, data de 1993 a primeira concorrência aberta pelo Programa Nacional de Aids para receber projetos das ONGs⁸.

No Ceará, para a Política de DSTs/Aids, a SESA/CE fez parcerias com as ONGs/AIDS para cumprir uma ordenação do Banco Mundial. Ao Estado caberia a função reguladora, não mais executora, e isto é percebido, claramente, pelos entrevistados:

“O Estado não executa mais as políticas, ele propõe, financia e regula as políticas” (E03Gerson).

“O Estado não é mais um executor de políticas, ele é um coordenador, regulador de políticas” (E01Antônia).

“Ao Estado compete financiar e regular as políticas de saúde no campo societário” (E02Maria).

Atualmente, quem faz grande parte do trabalho de prevenção às DSTs/Aids na capital e nos municípios são as ONGs/Aids. As 35 ONGs/Aids do Estado do Ceará assumiram a tarefa de realizar a cobertura da prevenção

em Fortaleza, e 12 delas assumiram também alguns municípios no interior do Estado. Não haveria obstáculo político, legal ou ideológico, se a parceria tivesse caráter complementar. Contudo, a SESA/CE tem utilizado as ONGs/Aids para executar o trabalho de prevenção e de assistência às DSTs/Aids, como uma entrevistada percebe:

“O Estado não é mais o prestador de serviço, ele agora é apenas o regulador dos serviços feitos pelas ONGs...” (E02Maria).

A SESA/CE abre licitação, contrata as ONGs, e as mesmas executam trabalhos de prevenção, assistência e apoio aos públicos-alvos. Lentamente, a partir de demandas iniciais respaldadas na competência específica em lidar com “segmentos vulneráveis”, elas passaram a responder pelas ações. E os “vulneráveis” foram ampliados, conforme se verificou na pesquisa: dos iniciais de crianças, menores infratores, travestis, prostitutas, incorporaram-se idosos, motoristas de táxi, operários de construção civil, entre outros, acompanhando o comportamento da epidemia e as ressignificações do conceito de vulnerabilidade.

Contraditoriamente, apesar do discurso da parceria parecer unificado, encontramos na fala de alguns formuladores, contradições com relação ao papel do Estado, no tocante à prevenção às DSTs/Aids.

“O Estado tem que cumprir mais o seu papel, o papel de executor mesmo, de fato (...) As ONGs teriam um papel regulador, papel fiscalizador desse processo, seria um papel menos operativo” (E01Antônia).

“O Estado é um prestador de serviço de saúde, ele também deve trabalhar com prevenção [Agora] não está escrito em nenhum lugar que fazer prevenção é um papel exclusivo do Estado” (E03Gerson).

Essa nova modalidade de gestão é ancorada no modelo neoliberal, segundo os quais organismos privados, embora sem fins lucrativos, assumem responsabilidades do Estado e constituem nova forma de enfrentamento das questões sociais⁹. Mas, a percepção desses fatos não é homogênea. Os próprios atores concordam, discordam e se contradizem. Há uma luta entre percepções, opiniões, concepções e interesses, ainda de modo muito agudo.

A regulação pelo Estado, na prática, é frágil

A reforma empreendida apresentou ao Estado um problema socioeconômico e político: transferir papéis do Estado para instituições da sociedade civil. Em seguida, um problema de planejamento, o desafio da macrorregulação. Por fim, um problema de gestão, pelo desafio técnico-operacional. Para os gestores, a parceria é necessária e bem sucedida, nos seus fins, restando como problema à fragilidade do Estado no que diz respeito à regulação das instituições privadas, com ou sem fins lucrativos:

“As parcerias são importantíssimas, o problema é que nessa área de macro regulação, o Estado é frágil, temos muita deficiência nessa área. Não temos instrumentos e não temos pessoal qualificado para exercer essas atividades” (E02Maria).

“Eu estou dizendo que o Estado, para aumentar a parceria com o terceiro setor, tem que crescer o aparelho de acompanhamento e fiscalização. O estado que não tem essa capacidade, não consegue fazer avaliação do que está se passando no setor privado, se há ou não melhor resultado que quando executado por ele. Nós estamos passando um recurso financeiro para ONGs, acreditando que elas são capazes de fazer mais e melhor, porém não sabemos se o objetivo foi alcançado” (E01Antônia).

“O Estado, ainda carece de uma função macro-regulatória eficiente e bem desenvolvida para fiscalizar melhor as ações das entidades privadas com ou sem fins lucrativos” (E01Antônia).

Foi nessa perspectiva que, em 2001, foi criada, na SESA, o Núcleo de Normatização da Atenção à Saúde Sexual e Reprodutiva-NUNAS, para realizar o monitoramento e a avaliação das ONGs/Aids que recebiam recursos diretamente do Ministério da Saúde.

Como reflexo desse processo, observou-se pela leitura de leis, normas, projetos, relatórios e jornais publicados regularmente que a Política Nacional de Prevenção às DSTs/Aids delegou para as ONGs/Aids realizarem os trabalhos de prevenção e de assistência, cabendo às Secretarias Estaduais de Saúde o monitoramento físico-financeiro, o acompanhamento e a avaliação, por meio de estudos e de visitas *in loci*, institucionalizando-se, gradativamente, dispositivos de acompanhamento

“A macro função de regulação pelo Estado é muito pequena, porque ele (Estado) não tem mecanismo regulatório hábil. Aí nós ficamos na mão dessas instituições, mas já aparecem saídas” (E01Antônia).

Assim, estamos diante de alguns problemas: Um deles se refere ao Estado não estar capacitado, instrumentalizado, para fazer o devido controle e monitoramento das ações e dos recursos destinados às ONGs/Aids.

Outra situação foi sendo gestada: se o Estado não está habilitado para exercer sua função de macrorregulação sobre tais entidades, se a sociedade civil não faz parte do processo de controle e não há espaço para ela nessa nova modalidade de gestão, quem assumirá o controle social das políticas de saúde?

Pela lógica não intervencionista-estatal da perspectiva neoliberal, o Estado realiza sua ‘proteção social’ por meio das ONGs, então o Estado se fragiliza, e a sociedade civil não assume o controle, portanto não são criados

dispositivos de nova natureza. A nova modalidade de gestão faz desaparecer a visibilidade das Conferências nacionais, estaduais e municipais de saúde e dos Conselhos nacionais, estaduais, municipais e locais de saúde. Como compatibilizar o preceito constitucional e os dispositivos de democracia participativa do SUS com a multiplicação de organismos privados, embora não formalmente lucrativos?

Ao promover a redução do Estado mediante mecanismos de descentralização, transferência funcional e privatização, as políticas públicas, mormente nas economias periféricas, perdem organicidade e potência¹⁰. Uma das consequências dessas perdas teria clara consequência econômica e política, qual seja, a crescente transferência de recursos públicos para a gestão privada de seus fins. O que pode estar ocorrendo é uma transferência de recursos e atribuições para as organizações não governamentais, com insipiente controle do poder público.

Não podemos afirmar que os objetivos propostos nos projetos de intervenção dessas entidades estão sendo executados com eficiência e diligência, pois, há uma supressão de instrumentos regulatórios adequados que avaliem e monitorem a eficácia das ações financiadas. De acordo com Santos¹¹ (2002), a pretensão de driblar o burocratismo estatal e a rigidez no exercício de políticas públicas estão resultando em facilitação para a transferência de recursos financeiros públicos para entidades privadas, lucrativas ou não, componentes do terceiro setor.

Esses achados apresentam verossimilhança com a literatura crítica sobre o terceiro setor, conforme Nogueira¹²: os principais resultados do reformismo vitorioso nos anos 90 foram, portanto, a desvalorização do Estado aos olhos da sociedade e a própria desorganização de seu aparato técnico, regulatório e administrativo.

O trabalhador da saúde, em função pública, não consegue dialogar com grupos “vulneráveis”

Pode-se dizer que, em virtude do discurso da inoperância da regulação do Estado sobre tais organismos privados sem fins lucrativos, igualmente, constituiu-se uma “cultura de consenso” em relação à atuação do Estado em face de alguns segmentos da sociedade. Exemplifica-se na cultura disseminada que o Estado, nas suas três instâncias de governo, não teria condições de intervenção em alguns grupos, como os de profissionais do sexo, de homossexuais e de usuários de drogas.

O centro da argumentação é a falta de habilidade, derivada da modalidade de formação do trabalhador da saúde, sobretudo daqueles que passam a atuar na atenção básica. Porém, os gestores não parecem crer que treinamento resolveria o problema. Ora, a reestruturação de todo o organograma da SESA/Ce, com a revisão de todas as funções, no âmbito de cujo movimento se cria o NUNAS, resultou na aplicação pensada e competente dos princípios da

redução do Estado. A formação inadequada do trabalhador da saúde parece discurso justificativo *a posteriori*, pois, esse caso exemplar, da reforma da SESA/Ce, é percebido pelos entrevistados como algo de ordem macropolítica e com discursos cristalizados a favor da suposta eficiência de comunicação entre as ONGs e os segmentos “vulneráveis”:

“Uma área em que o Estado ainda é frágil é na informação e comunicação com a sociedade. As ONGs se comunicam melhor com a sociedade, elas têm muito mais facilidade de comunicação que o Estado. (...) Essa área é de atenção básica, notadamente, e mesmo os profissionais que trabalham nessa área não estão qualificados para o desenvolvimento de promoção e prevenção à saúde numa abordagem de educação em saúde” (E02Maria).

“O nosso enfermeiro, o nosso médico, o nosso dentista, que estão aqui dentro dessa estrutura, eles têm pouca qualificação para fazer esse tipo de abordagem” (E03Gerson).

“Eu acho que o trabalho das ONGs é importante, porque elas conseguem chegar mais perto desses grupos do que os próprios profissionais de saúde, que não vivem e não conhecem o contexto cultural dessas populações. No caso do trabalho com travesti, quem melhor para trabalhar com travesti que eles próprios, essa, por exemplo, é uma população que não tem um acesso muito fácil ao Estado” (E01Antônia).

Desse modo, consolida-se a cultura do consenso sobre a deficiência do Estado em relação à violência de gênero, abuso de drogas e demandas sanitárias envolvendo comportamentos sexuais:

“Os profissionais nunca vão ter a capacidade, e vão ter, talvez eu esteja subestimando os profissionais. Nunca vão falar com tanta propriedade com alguns grupos, como as ONGs, porque aí estão envolvidos muitas questões pessoais, de sexualidade e de subjetividade” (E01Antônia).

“Essas dificuldades vão sempre acontecer por mais que se capacitem os profissionais de saúde, elas vão acontecer em algum momento” (E02Maria).

Os discursos parecem cristalizados na denúncia das deficiências da interferência do Estado, sobretudo no que diz respeito às políticas sensíveis, inclusivas da subjetividade, que necessitam de adesão individual e mudanças de comportamento. O que se pode constatar é, também, outra transferência: a deficiência estatal nas áreas de prevenção e assistência deriva da formação dos profissionais de saúde, mas a solução não estaria na reformulação da formação, e, sim, na repassagem dos

serviços ao Terceiro Setor, que vai atuar com profissionais de saúde formados nos mesmos projetos pedagógicos nos quais são formados os trabalhadores públicos.

Não se pode fazer uma reflexão sobre as políticas de saúde, usando como base de sustentação os profissionais de saúde, como se todo o problema residisse no âmbito apenas da atuação desses servidores. O problema aloca-se numa dimensão macropolítica, teria que se pensar numa reversão do modelo econômico e do modelo político, exatamente na raiz dos modos como se produz e se distribui riqueza, se produz e se distribui poder.

Nogueira¹³ sinaliza que “As políticas sociais do governo permanecem subordinadas às diretrizes seguidas na gestão econômica e financeira”. A questão social permanece intocada, mal abordada, isolada, entregue a si própria, seja exercida pelo Estado, pelo Mercado ou pelas Organizações das Sociedades Civis via ONGs.

No que diz respeito à atuação dessas entidades na esfera da subjetividade e do diálogo com os segmentos “vulneráveis”, pode-se inferir que não são avaliados os desempenhos a médio e longo prazo da competência alternativa das ONGs em matéria de política sensível, o que justificaria sua vantagem frente ao desempenho do Estado. Por meio de contratos de seis ou doze meses, seguidos de relatórios e novas decisões de contratos de curto prazo, avalia-se apenas o desempenho imediato, a realização formal dos objetivos e metas contratados, sem perspectiva de acompanhamento dos impactos no comportamento social a médio e longo prazo.

Tem-se a proliferação de projetos com o objetivo de atingir diferentes “públicos-alvo”, contudo, são projetos desvinculados societários dentro de uma dimensão macropolítica. A literatura crítica examina: “Caímos no reino do minimalismo, onde pequenas soluções são mostradas por meio de grandes exemplos pelo governo e pela mídia”¹⁴.

Do ponto de vista das limitações do estudo, destacam-se alguns aspectos pertinentes. Não foi possível abranger um maior número de gestores e formuladores para conhecer em amplitude suas concepções acerca da parceria do Estado e as ONGs/Aids, pois o estudo se propôs, tão somente, a destacar dentro de uma perspectiva crítica, as parcerias das ONGs/Aids com o Estado e as políticas de saúde sob a égide do modelo econômico em vigor. Não foi possível, portanto, apontar outros aspectos, tais como as missões das entidades, as bandeiras de luta e as concepções dos próprios gestores e coordenadores dessas entidades acerca das parcerias do Estado com o terceiro setor e mais especificamente com a ONGs.

Por fim, pelos limites do próprio objetivo do estudo, não foi possível mencionar o Fórum de ONGs/Aids, a interface política e de articulação dessas ONGs com outras ONGs atuantes visando à realização de outras políticas sociais, e à própria relação dessas ONGs com o Mercado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para os formuladores de políticas de saúde da SESA/CE, no período estudado, a parceria com as ONGs/Aids era importante, pois consideravam o Estado insipiente na área da informação e da comunicação com alguns segmentos societários, bem como para o exercício de políticas que envolvem conduta, comportamento e subjetividade.

Os gestores divergiam nos motivos e nas soluções, mas convergiam na afirmação da inoperância do Estado, em determinadas áreas, justificando a necessidade de complementação das responsabilidades públicas por meio da parceria com o Terceiro Setor.

Foi possível o mapeamento de alguns problemas resultantes do processo experimentado: a transferência de responsabilidades do Estado, em vez de complementação; a invisibilidade das competências de Conferências e Conselhos, dispositivos do SUS; a falha no processo de monitoramento e controle, não assumido pela sociedade civil; e a falta de instrumentos adequados à avaliação do impacto dos projetos na sociedade, dado o curto período de realização dos projetos e dos contratos. As avaliações quantitativas, quase sempre, são questionáveis para analisar transformações sociais mais profundas e de longo prazo.

Apontou-se a necessidade de serem criados mecanismo de abertura à participação popular junto às ONGs/Aids, ou seja, estimular o debate e as decisões nos segmentos sociais que trabalham. Instigou-se a ideia de estimular o controle social no âmbito das ONGs/Aids.

Estas conclusões corroboram Montaño¹⁵: o objetivo de retirar do Estado a responsabilidade de intervenção na questão social e de transferi-las para o Terceiro Setor não ocorre por motivos de eficiência, pois as ONGs não são, necessariamente, mais eficientes que o Estado ou usam os mesmos trabalhadores; nem por motivos econômico-financeiros, pois os custos são acrescidos de taxas contratuais; as razões são fundamentalmente político-ideológicas.

A expectativa é que o presente artigo possa oferecer uma contribuição política e social para os diferentes segmentos da sociedade acerca do papel do Estado e sua relação com as ONG's, desvendando os motivos mais concretos para a transferência do papel do Estado e do Terceiro Setor nas políticas sociais sensíveis. No plano empírico, a contribuição do estudo visa equacionar o problema de competência, no trato das políticas sociais sensíveis apontados pelos gestores, e o conflito entre financiamento público e a invisibilidade das práticas perante o controle público.

REFERÊNCIAS

1. Montaño C. Terceiro setor e a questão social: crítica ao padrão emergente de intervenção social. São Paulo: Cortez; 2002.
2. Gohn G. O novo associativismo e o terceiro setor: o novo cenário da participação e da organização popular nos anos 90. *Serv Soc Soc.* 1999; 58:120-135.
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Política de Saúde (BR). Coordenação Nacional de DST/Aids - política de financiamento das ações em HIV/Aids para estados e municípios - Transferência fundo a fundo na forma de incentivo. Brasília - DF. Março; 2002.
4. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (BR). Núcleo de Saúde Sexual e Reprodutiva NUNAS/SSR. Plano de Ações e Metas DST/Aids- 2º PAM. Fortaleza; 2004/2005.
5. Silva MG. Saúde Pública: auto-avaliação e revisão. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1997.
6. Brandão HHN. Introdução à Análise do Discurso. Campinas: UNICAMP; 1995.
7. Galvão J. Aids no Brasil: agenda de construção de uma epidemia. 1. ed. Rio de Janeiro: ABIA; São Paulo: Ed. 34; 2000. 256 p.
8. Solano N. As Organizações Não-Governamentais e a Coordenação Nacional de DST/Aids. *Direitos Humanos, Cidadania e Aids. Cad ABONG.* 2000; 28:75-127.
9. Montaño C. Terceiro setor e a questão social: crítica ao padrão emergente de intervenção social. São Paulo: Cortez; 2002.
10. Semeraro G. Gramsci e a Sociedade Civil: Cultura e Educação para a Democracia. 2. ed. Petrópolis: Editora Vozes; 2001.
11. Santos BS, organizador. Democratizar a democracia. Os caminhos da democracia participativa. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira; 2002.
12. Nogueira MA. Um Estado para a sociedade civil: temas éticos e políticos da gestão democrática. São Paulo: Cortez; 2004.
13. Nogueira MA. Um Estado para a sociedade civil: temas éticos e políticos da gestão democrática. São Paulo: Cortez; 2004. p. 29.
14. Montaño C. Terceiro setor e a questão social: crítica ao padrão emergente de intervenção social. São Paulo: Cortez; 2002. p. 101.
15. Montaño C. Terceiro setor e a questão social: crítica ao padrão emergente de intervenção social. São Paulo: Cortez; 2002.

Como citar este artigo / How to cite this article:

Gomes VB, Sampaio JC, Ruiz EM, Bleicher T, Ferreira HS, Araújo FEL, de Farias MR. Parceria do Estado com ONGs/AIDS: crítica ao padrão emergente de intervenção social. *J Health Biol Sci.* 2013 Out-Dez; 1(4):160-165.

Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira Hematoencefálica e a sua relação com as doenças neurodegenerativas

Physiological aspects of the Blood Brain Barrier

Gabriel de Deus Vieira¹, Camila Maciel de Sousa¹

1. Departamento de Medicina, Faculdade São Lucas, Porto Velho - Rondônia, Brasil.

Resumo

Introdução: A barreira hematoencefálica (BHE) é uma estrutura que impede e/ou dificulta a passagem de substâncias do sangue para o sistema nervoso central, tais como anticorpos, complemento e fatores de coagulação. A BHE é formada por células endoteliais que ficam alinhadas com os capilares, impedindo ou dificultando a passagem de substâncias do sangue para o tecido nervoso. Com isso, o presente estudo pretende realizar uma revisão na literatura sobre os aspectos fisiológicos da barreira hematoencefálica e sua relação com algumas doenças do sistema nervoso central (SNC), como a infecção neurológica pelo vírus da imunodeficiência humana e a doença de Alzheimer. **Métodos:** Foi realizada uma revisão na literatura utilizando os seguintes bancos de dados: Medline, PubMed, Scielo, Lilacs e Capes. Como critério de seleção, analisaram-se as informações presentes nos resumos, discussões e referências dos artigos dos bancos de dados citados anteriormente, alcançando-se o número total de 40 artigos científicos. O período de abrangência pesquisado foi entre 2000 e 2012. **Conclusão:** Concluímos que a BHE é de extrema importância, pois atua como uma barreira seletiva, controlando a entrada de medicamentos e substâncias tóxicas no SNC. Existem poucas pesquisas e artigos sobre a BHE, mostrando uma falta de conhecimento sobre seus mecanismos e suas funções.

Palavras-chave: Barreira Hematoencefálica. Sistema Nervoso Central. Peptídeos beta-Amiloides. Junções Íntimas.

Abstract

Background: The blood brain barrier is a structure that prevents and/or hinders the passage of substances from the blood to the central nervous system, such as antibodies, complement, and clotting factors. It is formed by endothelial cells that are aligned with the capillary, preventing or hindering the passage of substances from the blood into the nervous tissue. Thus, this study aims at reviewing in the literature about the physiological aspects of blood brain barrier and its relationship with certain central nervous system diseases, such as neurological infection with human immunodeficiency virus and Alzheimer's disease. **Methods:** We reviewed the literature using the following databases: Medline, PubMed, Scielo, Lilacs and Capes. As selection criteria the information contained in summaries was analyzed, discussions and references of articles in the databases mentioned above, reaching a total number of 40 scientific articles. The period covered was surveyed between 2000 and 2012. **Conclusion:** We conclude that the blood brain barrier is extremely important because it acts as a selective barrier, controlling the entry of drugs and toxic substances in the central nervous system. There are few studies and articles about the blood brain barrier, showing lack of knowledge about their mechanisms and functions.

Keywords: Blood-Brain Barrier. Central Nervous System. Amyloid beta-Peptides. Tight Junctions.

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central (SNC) é um local que se isola imunologicamente do resto do organismo, participando muito pouco das reações imunes. Isso acontece devido à existência de uma barreira que impede a passagem de macromoléculas, a barreira hematoencefálica (BHE)¹. A BHE é uma estrutura que dificulta o acesso de substâncias do sangue para o sistema nervoso central, tais como anticorpos, sistema complemento e fatores de coagulação. Ela foi descoberta pelo bacteriologista Paul Ehrlich no século XIX, que injetou o corante azul-tripán, constatando que ele apareceu em todos os espaços extravasculares dos tecidos, exceto no tecido nervoso, indicando que esses corantes não atravessam a parede dos capilares cerebrais. Porém, quando esse material era injetado no líquido, notava-se a coloração do tecido nervoso cerebral;

assim, ele concluiu que, no encéfalo, existia algo que impedia a troca de substâncias entre o sangue e o tecido nervoso, a BHE².

A BHE é constituída por células endoteliais que ficam alinhadas com os capilares³. Quanto à sua localização, pode-se encontrá-la no capilar cerebral, que é formado pelo endotélio e por uma fina lâmina basal⁴. Ela possui junções oclusivas que conferem uma barreira com baixa permeabilidade⁵, tendo importância fisiológica e clínica, pois regula a passagem para o tecido nervoso não só de substâncias a serem utilizadas pelos neurônios, mas também de medicamentos e partículas tóxicas³.

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática na literatura sobre os aspectos fisiológicos da barreira hematoencefálica e sua relação com algumas

Conflito de interesses: Não há conflito de interesse.

Correspondência: gabrielvieira.mg@hotmail.com

Recebido em 29 Set 2013; Revisado em 15 Nov 2013; 29 Nov 2013.

doenças neurológicas, como a infecção neurológica pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a doença de Alzheimer (DA).

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática na literatura utilizando os seguintes bancos de dados: Medline (EUA National Library of Medicine), PubMed (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde) e Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Os termos utilizados foram selecionados segundo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os seguintes termos em português e inglês: Barreira Hematoencefálica/Blood Brain Barrier, Sistema Nervoso Centra/Central Nervous System, Peptídeos Beta-Amilóides/Amyloid Beta-Peptides e Junções Íntimas/Tight Junctions.

Como critério de seleção, analisaram-se as informações relacionadas com a BHE presentes nos resumos, discussões e referências dos artigos dos bancos de dados citados anteriormente, alcançando um número total de 73 artigos científicos. Desses, 40 artigos estavam relacionados com aspectos fisiológicos da BHE e/ou com alguma descrição de doença neurológica, sendo utilizados nesse estudo. O período de abrangência pesquisado foi entre 2000 e 2012.

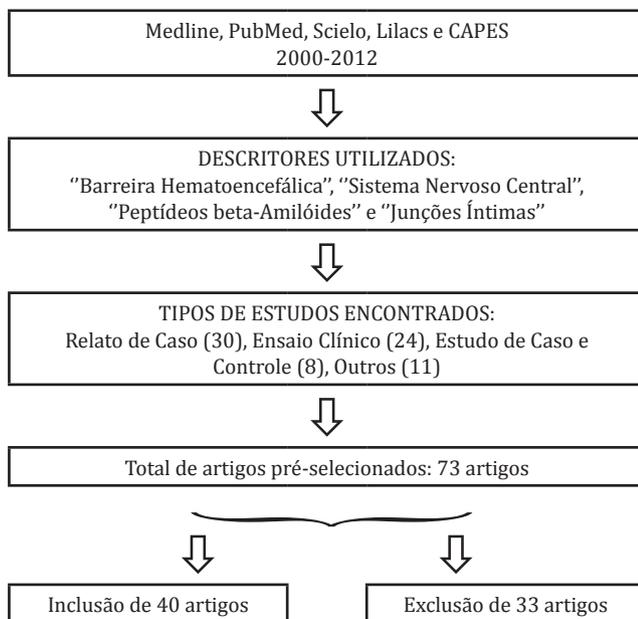


Figura 1 Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

CÉLULAS PRESENTES NA BHE

Entre as células que compõem essa barreira, as células endoteliais presentes nos capilares possuem junções íntimas (JI), que controlam a abertura e o fechamento da

BHE. As JI são formadas por complexos multiprotéicos, que regulam a permeabilidade celular⁶. As células endoteliais estão apoiadas em uma membrana basal que possui uma matriz extracelular que cobre quase toda a superfície das células, atuando na permeabilidade da BHE⁷. As ocludinas são proteínas que estão presentes nas JI. Elas possuem função reguladora, assegurando uma ligação com o citoesqueleto das células, fornecendo resistência elétrica às células endoteliais e a diminuição da permeabilidade paracelular da BHE⁸.

Outro tipo de célula são os astrócitos, que são células da glia em formato de estrela, cujos prolongamentos formam uma rede de lamelas próximas ao endotélio da BHE, possuindo função de controle do tônus vascular⁹. A manutenção e a formação dessa barreira dependem principalmente da associação entre os pericitos e o endotélio vascular. Os pericitos são células de origem mesenquimal que se ligam às células endoteliais, permitindo a comunicação e estabilidade vascular¹⁰. Além disso, são células contráteis que regulam o fluxo de sangue participando da homeostase cerebral, sendo que sua ruptura pode levar à disfunção da BHE e à inflamação no SNC¹¹.

Infecção do snc pelo HIV

O HIV consegue infectar o sistema nervoso central atravessando a BHE através de monócitos e macrófagos infectados pelo vírus, causando encefalite, demência e outras patologias neurodegenerativas¹⁸. Quando esses macrófagos e monócitos infectados migram para o encéfalo, a secreção de seus produtos cerebrais acaba comprometendo a barreira e auxiliando no desenvolvimento do vírus¹⁶.

A glicoproteína do HIV-1, a gp120, induz a toxicidade e a expressão de proteínas da JI nas células microvasculares endoteliais, alterando a permeabilidade da BHE. Essas células expressam correceptores do vírus, o CCR5 e o CXCR4^{19,20}. A exposição de células endoteliais microvasculares à gp120 derivadas de macrófagos (receptor CCR5), e os linfócitos (receptor CXCR4), diminuem a resistência das JI da BHE, aumentando a permeabilidade e a migração de monócitos através da barreira, fazendo que ocorra a invasão e multiplicação do vírus no SNC²¹. A integridade da barreira pode ser restaurada após a remoção dessa proteína²². Anticorpos inibidores de CCR5 e proteínas quinase C (PKC), bloquearam o aumento da gp120 e da migração de monócitos para a BHE¹⁶.

Farmacocinética dos antirretrovirais no SNC

Apesar de alguns agentes patógenos conseguirem passar pela BHE, a farmacoterapia contra diversas doenças como o câncer de cérebro, a epilepsia, as doenças neurodegenerativas do SNC e as manifestações neurológicas da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids) são limitadas pela BHE, pois não conseguem penetrar

no tecido encefálico devido às JI. Na membrana da BHE, encontra-se a glicoproteína-P, que é um transportador de ATP e participa do efluxo de drogas¹². Devido a essa proteína possuir alto nível de expressão, sua localização na membrana luminal, sua multiespecificidade e seu alto potencial de transporte fazem que ela seja um elemento seletivo na BHE e, portanto, um obstáculo na entrega de drogas ao SNC¹³⁻¹⁵.

O desenvolvimento de medicamentos antirretrovirais, nas últimas duas décadas, tem evoluído devido à identificação de diversos alvos dentro do ciclo da replicação do HIV³. Embora haja uma eficaz redução dos níveis virais plasmáticos com o uso desses medicamentos, ainda não se pode erradicar completamente o vírus do tecido neural. A entrega insuficiente desses medicamentos para o SNC é atribuída à baixa permeabilidade da BHE¹⁶. Assim, mesmo conseguindo diminuir a replicação do vírus, ele ainda continua no organismo após o uso prolongado dessas drogas³. Baseado nisso, novas abordagens de desenvolvimento são direcionadas a melhorar a entrega de medicamentos antirretrovirais ao SNC. Devido a esse e outros motivos, não há atualmente nenhuma grande empresa farmacológica com um programa direcionado para a BHE¹⁷.

Relação com doença de Alzheimer

A DA é caracterizada por disfunções cerebrovasculares levando a um declínio progressivo das funções cognitivas do indivíduo²³⁻²⁵. Estudos atuais indicam que fatores de risco cardiovascular, como o colesterol e a idade avançada, aumentam a probabilidade de desenvolver a doença de Alzheimer e a demência vascular²⁶⁻¹⁸. Vários aspectos contribuem para o agravamento e progressão da doença, entre eles o déficit de glicoproteína-P e a dificuldade de penetração das drogas no SNC devido à baixa permeabilidade da BHE, impossibilitando a passagem de 98% de pequenas moléculas^{17,29,30}.

Algumas características patológicas da DA incluem emaranhados neurofibrilares de hiperfosforilação de placas amiloides extracelulares, sendo seu principal componente o peptídeo beta-Amiloide^{31,32}. Apesar da baixa penetração da BHE, há certas áreas no tecido neural que possuem uma maior permeabilidade, contendo uma alta concentração de fibrina, contribuindo assim, para o agravamento da doença, pois essa substância atua como um mediador da inflamação e pode impedir o processo de reparação do SNC por danos neurovasculares^{33,34}.

Ruptura da BHE

A abertura da barreira hematoencefálica e consequentemente a sua disfunção, é um dos principais elementos que levam à evolução de doenças no SNC³⁵. Isso ocorre geralmente devido a exposição dessa barreira à substâncias nocivas, resultando na abertura das JI e perda de sua homeostase, fazendo com que ocorra morte celular no SNC. Outro fator importante é relacionado às melanoproteínas, que degradam a matriz neurovascular e participam da formação de processos patológicos³⁶.

Durante episódios isquêmicos, ocorrem reações no SNC que evoluem para a abertura das JI, aumentando a permeabilidade da BHE através de vasos necróticos³⁷, com isso, as substâncias que extravasam para o capilar cerebral contribuem para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas irreversíveis no cérebro³⁸. Dependendo da quantidade de substâncias que atravessam a BHE durante a sua ruptura, isso pode levar a efeitos tóxicos em áreas específicas de populações neuronais, aumentando a produção de peptídeo beta-amiloide, ocorrendo seu depósito no parênquima cerebral, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de amiloidose cerebral durante os episódios de isquemia da BHE^{17,39,40}. Essa isquemia pode ocasionar a formação de placas senis, provocando posteriormente morte neuronal no hipocampo e insuficiência na depuração de peptídeo beta amiloide. Isso ocorre principalmente em indivíduos com doença de Alzheimer³⁵.

CONCLUSÃO

A barreira hematoencefálica é de extrema importância para o sistema nervoso central, pois atua como uma barreira seletiva, controlando a entrada de medicamentos e substâncias tóxicas no SNC. É formada principalmente por células endoteliais presentes nos capilares sanguíneos, tendo peculiaridades em relação aos capilares sistêmicos devido a sua baixa permeabilidade, sendo que sua ruptura pode ocasionar danos irreversíveis ao sistema nervoso central, sendo esse fenômeno presente em várias doenças neurológicas. Existem poucas pesquisas e artigos sobre a BHE, particularmente em língua portuguesa, o que resulta em falta de conhecimento sobre seus mecanismos e suas funções.

REFERÊNCIAS

- Banks WA. Developing drugs that can cross the blood-brain barrier: applications to Alzheimer's disease. *BMC Neurosci* [Internet]. 2008 Dec 10 [cited 2013 Aug 10];9 (Suppl 3):S2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2604887>. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-9-S3-S2>. PubMed PMID: 19090999; PubMed Central PMCID: PMC2604887.
- Ivey NS, Maclean AG, Lackner AA. AIDS and the blood-brain barrier. *J Neurovirol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2013 Aug 10];15(2):111–122. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744422/pdf/nihms-111168.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/13550280902769764>. Review. Published in final edited form as: Acquired immunodeficiency syndrome and the blood-brain barrier. PubMed PMID: 19306229; PubMed Central PMCID: PMC2744422.
- Rao KS, Ghorpade A, Labhasetwar V. Targeting anti-HIV drugs to the CNS. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2009 Aug [cited 2013 Aug 10];6(8):771–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2754315>. doi: <http://dx.doi.org/10.1517/17425240903081705>. Review. PubMed PMID: 19566446; PubMed Central PMCID: PMC2754315.
- Verin AD, Liu F, Bogatcheva N, Borbiev T, Hershenson MB, Wang P, Garcia JGN. Role of Ras-dependent ERK activation in phorbol ester-induced endothelial cell barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2000 Aug [cited 2013 Aug 10];279(5):L360–L370. Available from: <http://ajplung.physiology.org/content/279/2/L360.full-text.pdf+html>. PubMed PMID: 10926560.
- Mahajana SD, Alinkeela R, Sykesa DE, Reynolds JL, Bindukumara B, Adala A et al. Methamphetamine alters blood brain barrier permeability via the modulation of tight junction expression: Implication for HIV-1 neuropathogenesis in the context of drug abuse. *Brain Res* [Internet]. 2008 Apr 8 [cited 2013 Aug 10];1203(8):133–148. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826119>. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.01.093>. Epub 2008 Feb 13. PubMed PMID: 18329007; PubMed Central PMCID: PMC2826119.
- Bazzoni G, Dejana E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. *Physiol Rev* [Internet]. 2004 Jul [cited 2013 Aug 10];84(3):869–901. Available from: <http://physrev.physiology.org/content/84/3/869.full.pdf+html>. Review. PubMed PMID: 15269339.
- Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* [Internet]. 2008 Jan 24 [cited 2013 Aug 25];57(2):178–201. Available from: http://ac.els-cdn.com/S0896627308000342/1-s2.0-S0896627308000342-main.pdf?_tid=e0538ada-55fe-11e3-87ac-00000aacb360&acdnat=1385404072_ce4412b91cce7180bf30f45fe3687881. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.003>. Review. PubMed PMID: 18215617.
- Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Bloodbrain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmunol Pharmacol*. 2006 Sep;1(3):223–236. Epub 2006 Jul 6. Review. PubMed PMID: 18040800.
- Giaume C, Koulakoff A, Roux L, Holcman D, Rouach N. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Feb;11(2): 87–99. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2757>. Review. PubMed PMID: 20087359.
- von Tell D, Armulik A, Betsholtz C. Pericytes and vascular stability. *Exp Cell Res*. 2006 Mar 10;312(2):623–629. Epub 2005 Nov 21. Review. PubMed PMID: 16303125.
- Daneman R, Zhou L, Kebede AA, Barres BA. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature* [Internet]. 2010 Nov 25 [cited 2013 Aug 10];468(7323):562–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3241506>. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature09513>. Epub 2010 Oct 13. PubMed PMID: 20944625; PubMed Central PMCID: PMC3241506.
- Begley DJ. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacol Therap*. 2004;104(1):29–45. Review. PubMed PMID: 15500907.
- Miller DS, Bauer B, Hartz AMS. Modulation of P-glycoprotein at the Blood-Brain Barrier: Opportunities to Improve CNS Pharmacotherapy. *Pharmacological Ver* [Internet]. 2008 Jun [cited 2013 Aug 25];60(2): 196–209. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/60/2/196.full.pdf+html>. doi: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.107.07109>. Epub 2008 Jun 17. Review. PubMed PMID: 18560012; PubMed Central PMCID: PMC2634288.
- Azeredo FJ, Uchôa FT, Costa TD. Papel da Glicoproteína-P na Farmacocinética e nas Interações Medicamentosas. *Rev Bras Farm*. 2009;90(4):321–326.
- Adessi C, Frossard MJ, Boissard C, Fraga S, Bieler S, Ruckle T et al. Pharmacological profiles of peptide drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* [Internet]. 2003 Apr 18 [cited 2013 Aug 10];278(16):13905–13911. Available from: <http://www.jbc.org/content/278/16/13905.full.pdf+html>. PubMed PMID: 12578830.
- Nowacek A, Gendelman HE. NanoART, neuroAIDS and CNS drug delivery. *Nanomedicine (Lond)* [Internet]. 2009 Jul [cited 2013 Aug 10];4(5):557–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2746674>. doi: <http://dx.doi.org/10.2217/nnm.09.38>. Review. PubMed PMID: 19572821; PubMed Central PMCID: PMC2746674.
- Banks WA. Immunotherapy and neuroimmunology in Alzheimer's disease: a perspective from the blood–brain barrier. *Immunotherapy* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013 Aug 10];2(1):1–3. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/imt.09.72>. doi: <http://dx.doi.org/10.2217/imt.09.72>. PubMed PMID: 20635884.
- Wang H, Sun J, Goldstein G. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection Increases the In Vivo Capacity of Peripheral Monocytes To Cross the Blood-Brain Barrier into the Brain and the In Vivo Sensitivity of the Blood-Brain Barrier to Disruption by Lipopolysaccharide. *J Virology* [Internet]. 2008 Aug [cited 2013 Aug 10];82(15):7591–7600. Available from: <http://jvi.asm.org/content/82/15/7591.full.pdf+html>. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00768-08>. Epub 2008 May 28. PubMed PMID: 18508884; PubMed Central PMCID: PMC2493310.
- Peruzzi F, Bergonzini V, Aprea S, Reiss K, Sawaya BE, Rappaport J et al. Cross talk between growth factors and viral and cellular factors alters neuronal signaling pathways: implications for HIV- associated dementia. *Brain Res Rev*. 2005 Dec 1;50(1):114–25. Epub 2005 Jun 3. Review. PubMed PMID: 15936090.
- Toborek M, Lee YW, Flora G, Pu A, Andras IE, Wylegala E et al. Mechanisms of the blood–brain barrier disruption in HIV-1 infection. *Cel Mol Neurobiology*. 2005 Feb;25(1):181–99. Review. PubMed PMID: 15962513.
- Giri R, Shen Y, Stins M, Du YS, Schmidt AM, Stern D et al. Beta-amyloid-induced migration of monocytes across human brain endothelial cells involves RAGE and PECAM-1. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2000 Dec [cited 2013 Aug 15];279(6):C1772–C1781. Available from: <http://ajpcell.physiology.org/content/279/6/C1772.full-text.pdf+html>. PubMed PMID: 11078691.

22. Vago L, Bonetto S, Nebuloni M, Duca P, Carsana L, Zerbi P et al. Pathological findings in the central nervous system of AIDS patients on assumed antiretroviral therapeutic regimens: retrospective study of 1597 autopsies. *AIDS*. 2002 Sep 27;16(14):1925–1928. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00002030-200209270-00009>. PubMed PMID: 12351952.
23. Gate D, Rezaei-zadeh K, Jodry D, Rentsendorj A, Town T. Macrophages in Alzheimer's disease: the blood-borne identity. *J Neural Transm* [Internet]. 2010 Aug [cited 2013 Aug 10];117(8): 961–970. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2917548>. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-010-0422-7>. Epub 2010 Jun 2. Review. PubMed PMID: 20517700; PubMed Central PMCID: PMC2917548.
24. Yang J, Ji Y, Mehta P, Bates KA, Sun Y, Wisniewski, T. Blocking the Apolipoprotein E/Amyloid- β Interaction Reduces Fibrillar Vascular Amyloid Deposition and Cerebral Microhemorrhages in TgSwDI Mice. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2011 [cited 2013 Aug 10]; 24(2):269–285. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3132897>. doi: <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2011-101401>. PubMed PMID: 21239853; PubMed Central PMCID: PMC3132897.
25. Yu X, Zheng J. Polymorphic Structures of Alzheimer's β -Amyloid Globulomers. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 [cited 2013 Aug 10];6(6):e20575. Available from: <http://www.plosone.org/article/abstract.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0020575&representation=PDF>. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020575>. Epub 2011 Jun 7. PubMed PMID: 21687730; PubMed Central PMCID: PMC3110195.
26. Altman R, Rutledge J. The vascular contribution to Alzheimer's disease. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2010 Aug 5 [cited 2013 Aug 10];119(10): 407–421. Available from: <http://www.clinsci.org/cs/119/0407/1190407.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1042/CS20100094>. Review. PubMed PMID: 20684749; PubMed Central PMCID: PMC2950620.
27. Shibata M, Yamada S, Kumar SR. Clearance of Alzheimer's amyloid-beta, (1–40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest* [Internet]. 2000 Dec [cited 2013 Aug 10];106(12):1489–1499. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/10498/pdf>. PubMed PMID: 11120756; PubMed Central PMCID: PMC387254.
28. Holtzman DM, Fagan AM, Mackey BS, Tenkova T, Sartorius L, Steven MP et al. Apolipoprotein E facilitates neuritic and cerebrovascular plaque formation in an Alzheimer's disease model. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):739–747. doi: [http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<739::AID-ANA6>3.3.CO;2-#](http://dx.doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<739::AID-ANA6>3.3.CO;2-#). PubMed PMID: 10852539.
29. Cirrito JR, Deane R, Fagan AM, Spinner ML, Parsadanian M, Finn MBM et al. P-glycoprotein deficiency at the blood-brain barrier increases amyloid- β deposition in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest* [Internet]. 2005 Nov [cited 2013 Aug 10]; 115(11):3285–3290. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/25247/pdf>. Epub 2005 Oct 20. PubMed PMID: 16239972; PubMed Central PMCID: PMC1257538.
30. Costantino HR, Leonard AK, Brandt G, Johnson PH, Quay SJ. Intranasal administration of acetylcholinesterase inhibitors. *BMC Neurosci* [Internet]. 2008 Dec 10 [cited 2013 Aug 10]; 9(Suppl 3):S6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2604884/pdf/1471-2202-9-S3-S6.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-9-S3-S6>. Review. PubMed PMID: 19091003; PubMed Central PMCID: PMC2604884.
31. Pardridge WM. Alzheimer's disease drug development and the problem of the blood-brain barrier. *Alzheimer Dementia* [Internet]. 2009 Sep [cited 2013 Aug 10];5(5):427–432. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756824/pdf/nihms131278.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2009.06.003>. PubMed PMID: 19751922; PubMed Central PMCID: PMC2756824.
32. Paris D, Townsend K, Quadros A, Humphrey J, Sun J, Brem S, Wotoczek-Obadia M, et al. Inhibition of angiogenesis by A β peptides. *Angiogenesis*. 2004;7(1):75–85. doi: <http://dx.doi.org/10.1023/B:AGEN.0000037335.17717.bf>. PubMed PMID: 15302999.
33. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2009 Jul [cited 2013 Aug 10];118(1):103–113. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2853006/pdf/nihms179163.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-009-0522-3>. Epub 2009 Mar 25. Review. PubMed PMID: 19319544; PubMed Central PMCID: PMC2853006.
34. Poduslo, J.F.; curran, G.L.; wengenack, T.M.; malester, B.; duff, K. Permeability of proteins at the blood-brain barrier in the normal adult mouse and double transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2001 Aug;8(4):555–567. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/nbdi.2001.0402>. PubMed PMID: 11493021.
35. Kanmogne GD, Schall S, Leibhart L, Knipe B, Gendelman HE, Persidsky Y. HIV-1 gp120 compromises blood-brain barrier integrity and enhance monocyte migration across blood-brain barrier: implication for viral neuropathogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 Aug 10];27(1):123–134. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2232899/pdf/nihms38042.pdf>. Epub 2006 May 10. PubMed PMID: 16685256; PubMed Central PMCID: PMC2232899.
36. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Apr;1788(4):842–857. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbame.2008.10.022>. Epub 2008 Nov 11. Review. PubMed PMID: 19061857.
37. Ujiie M, Dickstein DL, Carlow DA, Jefferies WA. Blood-Brain Barrier Permeability Precedes Senile Plaque Formation in an Alzheimer Disease Model. *Microcirculation*. 2003 Dec;10(6):463–470. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/mic.10.6.463.470>. PubMed PMID: 14745459.
38. Mehta PD, Prittila T. Biological markers of Alzheimer's disease. *Drug Develop Res*. 2002;56(3):74–84. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.10063>.
39. Pascale CL, Miller MC, Chiu C, Boylan M, Caralopoulos IN. Amyloid-beta transporter expression at the blood-CSF barrier is age-dependent. *Fluids Barriers CNS*. 2011 Jul 8 [cited 2013 Aug 10];8(3):21–26. Available from: <http://www.fluidsbarrierscns.com/content/pdf/2045-8118-8-21.pdf>. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/2045-8118-8-21>. PubMed PMID: 21740544; PubMed Central PMCID: PMC3162580.
40. Paul J, Strickland S, Melchor JR. Fibrin deposition accelerates neurovascular damage and neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's disease. *J Exp Med* [Internet]. 2007 Aug 6 [cited 2013 Aug 10];204(8):1999–2008. Available from: <http://jem.rupress.org/content/204/8/1999.full.pdf+html>. Epub 2007 Jul 30. PubMed PMID: 17664291; PubMed Central PMCID: PMC2118680.

Como citar este artigo / How to cite this article:

Vieira GD, de Sousa CM. Aspectos celulares e fisiológicos da barreira hematoencefálica e a sua relação com as doenças neurodegenerativas. *J Health Biol Sci*. 2013 Out-Dez; 1(4):166-170.

Journal of Health and Biological Sciences

JHBS

Revista de Saúde e Ciências Biológicas

Journal of Health and Biological Sciences

Revista de Saúde e Ciências Biológicas

AGRADECIMENTOS

O volume 1 do número 4 do *Journal of Health & Biological Sciences – JHBS* marca o fechamento de nosso primeiro ano de existência. Provavelmente devido à nossa curta existência, o trabalho para que conseguíssemos fechar com a qualidade desejada nossos quatro números e, principalmente, respeitando os prazos estabelecidos pelas agências indexadoras e fielmente seguidos pelo *JHBS* foi intenso, mas, profundamente gratificante.

Destaco que esse trabalho não teria sido possível sem a colaboração de um grande número de profissionais dedicados que defenderam a proposta de colocar o *JHBS* entre as boas revistas científicas brasileiras.

Agradecemos nominalmente:

A **Rodrigo Meireles** (Consultor) e a **Ricardo Ávila** (Suporte de TI), pela condução em nossos passos iniciais de criação do site e plataforma do *JHBS*;

À **Reitoria do Centro Universitário Christus – Unichristus**, pela idealização, viabilização e manutenção de um periódico científico com submissão eletrônica, trilingue, com Digital Object Identifier (DOI), totalmente independente e com financiamento próprio.

À **Juliana Lima** (Bibliotecária - Secretária Executiva) e a **Francisco Rogério Dantas Júnior (Júnior Dantas)** (Suporte de TI), sem os quais não teríamos chegado até aqui; na verdade, não teríamos nem iniciado o processo.

A **John Barros** e a **Juscelino Guilherme**, da Editora LCR, pela qualidade da formatação, pontualidade e diagramação dos artigos publicados;

Ao **Corpo editorial**, pela coragem em acreditar que o *JHBS* atuaria como mais um instrumento de difusão da BOA CIÊNCIA e por aceitar o convite para compor nosso grupo de *Experts*. Uma revista científica

sem um forte e colaborativo Corpo Editorial não teria sustentabilidade;

Ao **Comitê executivo**, pela valiosa colaboração e pelo dinamismo empregado em todo o processo de idealização desse periódico científico - a contribuição desses ilustres cientistas e professores tem sido de fundamental importância para o aperfeiçoamento da política editorial do *JHBS*;

Aos **Revisores Ad hoc**, por sua dedicação à avaliação criteriosa dos manuscritos. O trabalho desses pesquisadores/professores é de suma importância e realizado com qualidade ímpar, embora muitas vezes não seja dada a importância que eles merecem. Emitem pareceres abominando críticas desrespeitosas e ofensivas e, frequentemente, utilizam, em suas ponderações, adjetivos encorajadores e que motivam os autores a dedicar mais tempo aperfeiçoando seus artigos. Elaborar bons pareceres ajuda a construir uma reputação positiva e uma rede social de editores e colegas gratos. Consequentemente, seu excelente trabalho possibilita que o *JHBS* seja bem sucedido em sua missão de difundir o conhecimento científico;

A **Edson Alencar** (Revisor e Tradutor), pela delicadeza e qualidade de suas revisões de texto, independente do idioma adotado;

E, naturalmente, a todos os pesquisadores que submeteram seus trabalhos e nos confiaram seus produtos.

Em um ano, a revista foi lida em mais de 180 cidades brasileiras, de diferentes Estados e mais de 52 países dos cinco continentes.

Nosso sincero reconhecimento e agradecimento a todos os revisores *Ad hoc* que colaboraram com o *Journal of Health & Biological Sciences – JHBS* durante o ano 2013.

Lista de Pareceristas Ad hoc (2013)	Instituição
Adriana Luchs	Instituto Adolfo Lutz
Anamaria Cavalcante e Silva	Centro Universitário Christus
Augediva Maria Jucá Pordeus	Universidade de Fortaleza
Carlos Henrique Morais de Alencar	Universidade Federal do Ceará
Cláudia Maria Costa de Oliveira	Universidade Federal do Ceará
Cymara Pessoa Kuehner	Centro Universitário Christus
Debora Castelo Branco	Centro Universitário Christus
Eugênio Santana Franco	Centro Universitário Christus
Gilson Holanda Almeida	Centro Universitário Christus
Hélio Vitoriano Nobre Júnior	Universidade Federal do Ceará
Jocileide Sales Campos	Centro Universitário Christus
Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti	Universidade Federal do Ceará
Maria Denise Fernandes Carvalho	Universidade Estadual do Ceará
Maria Elisabete Amaral de Moraes	Universidade Federal do Ceará
Mércia Sindeaux Frutuoso	Centro Universitário Christus
Mônica Cordeiro Ximenes de Oliveira	Centro Universitário Christus
Raimunda Hermelinda Maia Macena	Universidade Federal do Ceará
Regina Lúcia Portela Diniz	Centro Universitário Christus
Rosa Lúvia Freitas de Almeida	Universidade Federal do Ceará
Sandra Rebouças Macêdo	Centro Universitário Christus
Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira	Centro Universitário Christus
Victor Emanuel Pessoa Martins	Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Journal of Health and Biological Sciences

JHBS

Revista de Saúde e Ciências Biológicas

Journal of Health and Biological Sciences

Revista de Saúde e Ciências Biológicas

ACKNOWLEDGEMENTS

Volume 1 of the Number 4 compound of the *Journal of Health & Biological Sciences - JHBS* marks the closing of our first year of existence. The time of existence is short but still it required a lot of work for us to close with the desired quality, our four numbers and especially respecting the deadlines set by the indexing agencies and faithfully followed by *JHBS*.

We wish to emphasize that this work would not have been possible without the collaboration of a large number of dedicated professionals who supported the proposal put forward by *JHBS* among good Brazilian scientific journals.

We wish to thank nominally:

To **Rodrigo Meireles** (Consultant) and to **Ricardo Avila** (Support), for conducting our initial steps of setting up the site and *JHBS* platform;

To **Rectorate of Christus University Center (Unichristus)**, for the idealization, development and maintenance of a scientific journal with electronic submission, trilingual, with Digital Object Identifier (DOI), totally independent and self-funding.

To **Juliana Lima** (Librarian and Executive Secretary) and to **Rogério Francisco Dantas Junior (Junior Dantas)** (IT Support), without whom we would not have gotten this far, in fact, we would not have even started the process.

To **John Barros** and to **Juscelino Guilherme** from Publisher LCR, for the quality of formatting, layout and promptness of the articles published.

To the **Editorial Board**, for the courage in believing that *JHBS* would act as another instrument for spreading GOOD SCIENCE and for accepting the invitation to compose our group of *Experts*. A journal

without a strong and collaborative Editorial Board would not have sustainability;

To the **Executive Committee** for their valuable collaboration and for the dynamism employed throughout the process of idealization of this scientific journal - the contribution of the distinguished scientists and teachers has been of fundamental importance for the improvement of the editorial policy of *JHBS*;

To the **Ad Hoc Reviewers**, for their dedication and careful evaluation of the manuscripts. The work of these researchers / teachers is of paramount importance and was performed with unmatched quality, although it is often not given the importance they deserve. They issue opinions loathing disrespectful and offensive remarks, and often use in their evaluation encouraging adjectives that motivate the authors to devote more time perfecting their articles. Offering good advice helps build a positive reputation and a sound social network of editors and grateful colleagues. Consequently, their excellent work enables *JHBS* to be successful in its mission to disseminate scientific knowledge;

To **Edson Alencar** (Reviewer and Translator), for his politeness and quality of his revisions of the texts, regardless of the language adopted;

And, of course, to all the researchers who submitted their work and trusted us their products.

In just one year, the *JHBS* has been read by over 180 Brazilian cities of different states and over 52 countries on five continents.

Our sincere gratitude and appreciation to all reviewers *Ad hoc* who have cooperated with the *Journal of Health & Biological Sciences - JHBS* during the year 2013.

List of Reviewers Ad hoc (2013)	Institution
Adriana Luchs	Instituto Adolfo Lutz
Anamaria Cavalcante e Silva	Centro Universitário Christus
Augediva Maria Jucá Pordeus	Universidade de Fortaleza
Carlos Henrique Morais de Alencar	Universidade Federal do Ceará
Cláudia Maria Costa de Oliveira	Universidade Federal do Ceará
Cymara Pessoa Kuehner	Centro Universitário Christus
Debora Castelo Branco	Centro Universitário Christus
Eugênio Santana Franco	Centro Universitário Christus
Gilson Holanda Almeida	Centro Universitário Christus
Hélio Vitoriano Nobre Júnior	Universidade Federal do Ceará
Jocileide Sales Campos	Centro Universitário Christus
Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti	Universidade Federal do Ceará
Maria Denise Fernandes Carvalho	Universidade Estadual do Ceará
Maria Elisabete Amaral de Moraes	Universidade Federal do Ceará
Mércia Sindeaux Frutuoso	Centro Universitário Christus
Mônica Cordeiro Ximenes de Oliveira	Centro Universitário Christus
Raimunda Hermelinda Maia Macena	Universidade Federal do Ceará
Regina Lúcia Portela Diniz	Centro Universitário Christus
Rosa Livia Freitas de Almeida	Universidade Federal do Ceará
Sandra Rebouças Macêdo	Centro Universitário Christus
Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira	Centro Universitário Christus
Victor Emanuel Pessoa Martins	Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Journal of Health and Biological Sciences

JHBS

Revista de Saúde e Ciências Biológicas

*Journal of Health and Biological Sciences**Revista de Saúde e Ciências Biológicas***AGRADECIMIENTOS**

Volumen 1 Número 4 *de la revista Journal of Health & Biological Sciences - JHBS* marca el cierre de nuestro primer año de existencia. A pesar del corto tiempo, se requiere mucho trabajo para que pudiéramos cerrar, con la calidad deseada, nuestros cuatro números y sobre todo respetando los plazos establecidos por las agencias de indexación y fielmente seguida por *JHBS*.

Hago hincapié en que este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de un gran número de profesionales dedicados que apoyaron la propuesta *JHBS* entre las buenas revistas científicas brasileñas.

Gracias nominalmente:

A **Rodrigo Meireles** (Consultor) y a **Ricardo Ávila** (Apoyo Técnico), para la realización de nuestros pasos iniciales para la preparación del sitio y la plataforma *JHBS*;

A el **Rectorado de la Universidad Centro Christus - Unichristus**, la idealización, el desarrollo y el mantenimiento de una revista científica con su presentación electrónica, trilingüe, con DOI, totalmente independiente y autofinanciado.

A **Juliana Lima** (Bibliotecaria - Secretaria Ejecutiva) y a **Rogério Francisco Dantas Júnior (Júnior Dantas)** (Apoyo Técnico), sin el cual no habríamos llegado hasta aquí; em verdad, no habríamos siquiera iniciado el proceso.

A **John Barros** y a **Juscelino Guilherme**, de la Editorial LCR, por la calidad del formato, el diseño y la puntualidad de los artículos publicados;

A el **Consejo Editorial**, por el valor de creer que *JHBS* podría actuar como un instrumento

para la difusión de la buena ciencia y por haber aceptado la invitación para componer nuestro grupo de *Experts*. Una revista sin un Consejo Editorial fuerte y de colaboración no tendría sostenibilidad;

Para el **Comité Consultivo** por su valiosa colaboración y dinamismo empleado durante todo el proceso de idealización de la revista científica - la contribución de los científicos y profesores distinguidos ha sido de importancia fundamental para la mejora de la Política Editorial del *JHBS*;

A los **revisores Ad Hoc**, por su dedicación a la evaluación cuidadosa de los manuscritos - El trabajo de estos investigadores / docentes es de suma importancia y realizar con calidad inigualable, aunque a menudo no se le a dado la importancia que se merecen. El fomento de los adjetivos motivan a los autores para dedicar más tiempo a perfeccionar su artículo. Desarrollar un buen consejo ayuda a construir una reputación positiva y una red social de los editores y gratos colegas el excelente trabajo permite a el *JHBS* tener éxito en su misión de difundir el conocimiento científico;

A **Edson Alencar** (Revisor y Traductor), la delicadeza y la calidad de sus revisiones del texto, sin importar el lenguaje adoptado;

A todos los investigadores que presentaron su trabajo y nos confiaron sus productos.

En un año, la revista se ha leído en más de 180 ciudades brasileñas, em diferentes estados y más de 52 países de los cinco continentes.

Nuestro más sinceros agradecimientos y reconocimiento a todos los revisores *Ad hoc* que cooperaran con el *Journal of Health & Biological Sciences - JHBS* durante el año 2013.

Lista de los Revisores Ad hoc (2013)	Institución
Adriana Luchs	Instituto Adolfo Lutz
Anamaria Cavalcante e Silva	Centro Universitário Christus
Augediva Maria Jucá Pordeus	Universidade de Fortaleza
Carlos Henrique Moraes de Alencar	Universidade Federal do Ceará
Cláudia Maria Costa de Oliveira	Universidade Federal do Ceará
Cymara Pessoa Kuehner	Centro Universitário Christus
Debora Castelo Branco	Centro Universitário Christus
Eugênio Santana Franco	Centro Universitário Christus
Gilson Holanda Almeida	Centro Universitário Christus
Hélio Vitoriano Nobre Júnior	Universidade Federal do Ceará
Jocileide Sales Campos	Centro Universitário Christus
Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti	Universidade Federal do Ceará
Maria Denise Fernandes Carvalho	Universidade Estadual do Ceará
Maria Elisabete Amaral de Moraes	Universidade Federal do Ceará
Mércia Sindeaux Frutuoso	Centro Universitário Christus
Mônica Cordeiro Ximenes de Oliveira	Centro Universitário Christus
Raimunda Hermelinda Maia Macena	Universidade Federal do Ceará
Regina Lúcia Portela Diniz	Centro Universitário Christus
Rosa Livia Freitas de Almeida	Universidade Federal do Ceará
Sandra Rebouças Macêdo	Centro Universitário Christus
Tereza de Jesus Pinheiro Gomes Bandeira	Centro Universitário Christus
Victor Emanuel Pessoa Martins	Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

DIRETRIZES PARA AUTORES

Orientações gerais

Todos os manuscritos a serem considerados para publicação no Journal of Health & Biological Sciences - JHBS devem ser submetidos por via eletrônica.

Para submeter artigos é necessário prévio cadastro através do link: <http://201.20.109.36:2627/index.php/medicina/user/register>

Para os que já possuem cadastro, somente serão aceitas submissões eletrônicas dos artigos, no seguinte endereço: <http://201.20.109.36:2627/index.php/medicina/author/submit/1>

Por meio desse serviço os autores podem submeter o artigo e acompanhar o status do mesmo durante todo o processo editorial. Essa forma de submissão garante maior rapidez e segurança na submissão do seu manuscrito, agilizando o processo de avaliação.

O autor deve escolher uma categoria para o manuscrito (Artigos Originais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Imagens ou Obituários). A responsabilidade pelo conteúdo do manuscrito é inteiramente do autor e seus co-autores.

Durante o processo de submissão do artigo os autores devem anexar os seguintes documentos:

- a) Declaração de responsabilidade pelo manuscrito a ser enviado, assegurando que o material não foi publicado ou está sob consideração por outro periódico científico.
- b) A declaração de transferência de Direitos Autorais deve ser enviada para a Secretaria Editorial somente após a aceitação do manuscrito para publicação na revista.

Com relação a reenvio e revisões, a revista diferencia entre:

- a) Manuscritos que foram rejeitados;
- b) Manuscritos que serão reavaliados após a realização das correções que forem solicitadas aos autores.

No caso de reenvio, o autor é informado que seu trabalho foi rejeitado e se desejar que os editores reconsiderem tal decisão, o autor poderá fazer as alterações que julgar necessárias e reenviá-las. Contudo, será uma nova submissão, portanto, será gerado um novo número para o manuscrito no sistema.

Em caso de revisão, o autor deve refazer e/ou alterar seu manuscrito com base nas recomendações e sugestões dos revisores. Em seguida, o autor deve devolver o arquivo para uma segunda análise, não se esquecendo de informar o mesmo número atribuído para o manuscrito, para que assim possamos informar o parecer final (aceitação ou rejeição).

Serão enviadas provas ao autor correspondente para que o texto seja cuidadosamente conferido. Mudanças ou

edições ao manuscrito editado não serão permitidas nesta etapa do processo de edição. Os autores deverão devolver as provas corrigidas dentro do prazo máximo de 5 (cinco) dias úteis após serem recebidas.

Os artigos aceitos comporão os números da revista obedecendo ao cronograma em que foram submetidos, revisados e aceitos ou ainda a critério do corpo editorial.

Custos de Publicação

Não haverá custos de publicação.

Idiomas

Os artigos podem ser redigidos em Português, Inglês ou Espanhol. A revista, a depender do campo do artigo, pode oferecer o serviço de tradução para língua inglesa, sem custos para os autores. Quando traduzidos para a língua inglesa sugerimos que o texto seja revisado por alguém que tenha o inglês como primeira língua e que, preferencialmente, seja um cientista da área.

Tipos de manuscrito e formatação

Artigos Originais: devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou submetidas para publicação em quaisquer outros periódicos científicos. Devem ser resultados de pesquisas de natureza empírica, experimental ou conceitual. No caso de Ensaio Clínico, o manuscrito deve ser acompanhado pelo número e órgão de registro do ensaio clínico. Estes requisitos estão de acordo com BIREME/OPAS/OMS e o Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org) e do Workshop ICTPR. O limite de palavras é de 3.500 (excluindo resumo e referências); resumo com até 250 palavras, estruturado com os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões. Serão permitidos até cinco ilustrações (tabelas e figuras). No mínimo três palavras-chaves devem ser fornecidas e no máximo cinco. Deverá ter no máximo 30 referências.

Artigos de Revisão: devem ser uma análise crítica de avanços recentes e não apenas revisão da literatura. Serão considerados apenas os artigos de revisão que forem convidados pelo editor. Devem ter resumo estruturado com até 250 palavras, máximo de 3.500 palavras, cinco ilustrações (tabelas e figuras), com a mesma formatação do artigo original. No mínimo três palavras-chaves devem ser fornecidas e no máximo cinco. Deverá ter no máximo 40 referências.

Comunicações Breves: devem ser relatos sobre novos resultados interessantes dentro da área de abrangência da revista. Devem ter no máximo 2.000 palavras, mesma formatação do artigo original, incluindo o resumo e abstract estruturados com os subitens introdução, métodos, resultados e conclusões, e com até

15 referências. Um máximo de duas ilustrações (tabelas e figuras) é permitido. Devem ter resumo com no máximo 100 palavras. No mínimo três palavras-chaves devem ser fornecidas e no máximo cinco. Não colocar no corpo do manuscrito os tópicos introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

Relato de Casos: devem ser relatos breves com extensão máxima de 1.500 palavras, com máximo de três ilustrações (tabelas e figuras), até 15 referências, resumo e abstract não estruturados e com no máximo 100 palavras. No mínimo três palavras-chaves devem ser fornecidas e no máximo cinco. Colocar no corpo do manuscrito os tópicos Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências.

Imagens: até cinco figuras com a melhor qualidade possível. Apenas quatro autores e até cinco referências (não citadas no texto) são permitidas. O tamanho máximo é de 300 palavras com ênfase na descrição da figura. Os temas devem envolver alguma lição clínica, contendo título e a descrição das figuras. Podem ser preferencialmente em doenças infecciosas, biologia molecular e genética. Deverá ter até 15 referências.

Obituário: devem ser escritos preferencialmente por um colega de profissão e destacar o perfil científico e a contribuição do profissional falecido.

Preparo dos manuscritos

Devem ser digitados em extensão .doc, .txt ou .rtf, fonte Times New Roman, tamanho 12, com espaçamento duplo em todo o documento (incluindo resumo, agradecimentos, referências e tabelas), com margens de 2,5 cm. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. Evitar ao máximo as abreviações e siglas. Em determinados casos, sugere-se que na primeira aparição no texto, deve-se colocar por extenso e a abreviatura e/ou sigla entre parênteses. Exemplo: Febre Hemorrágica do Dengue (FHD).

Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado. Se essenciais, podem ser incorporados em local apropriado no texto, entre parênteses da seguinte forma: (DB Rolim: Comunicação Pessoal, 2011) ou (Oliveira-Lima JW: dados não publicados).

Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Para tanto, os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões exigidos pela Declaração de Helsinque e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde a pesquisa foi realizada, com seu respectivo número de aprovação.

Ao final do artigo, declarar se há ou não conflito de interesses.

O manuscrito deve conter:

Título: deve ser conciso, claro e o mais informativo possível. Não deve conter abreviações e não deve exceder

a 200 caracteres, incluindo espaços. Deve ser apresentada a versão do título em inglês.

Título Resumido: no máximo 70 caracteres, para fins de legenda nas páginas impressas.

Autores: deve incluir o nome dos autores na ordem direta e sem abreviações, graduações mais elevadas possuídas, afiliações acompanhadas do respectivo endereço com informação de contato (telefone, endereço e e-mail para o autor correspondente) e todos os co-autores. Os autores devem garantir que o manuscrito não foi previamente publicado ou não está sendo considerado para publicação em outro periódico. Os autores são convidados a fornecer os nomes e contatos de três potenciais revisores imparciais.

Resumo Estruturado: deve condensar os resultados obtidos e as principais conclusões de tal forma que um leitor, não familiarizado com o assunto tratado no texto, consiga entender as principais implicações do artigo. O resumo não deve exceder 250 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves) e abreviações devem ser evitadas. Deve ser subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões. Para os textos em Língua portuguesa, deve ser apresentada também a versão em inglês (Abstract) ou em espanhol (Resumen).

Palavras-chave: imediatamente abaixo do resumo estruturado, de acordo com o tipo de artigo submetido, devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para os Keywords (descriptors). Devem ser separados por ponto. Os descritores devem ser extraídos dos “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS): <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês, e do “Medical Subject Headings” (MeSH): www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês.

Introdução: deve ser sucinta e destacar os propósitos da investigação, além da relação com outros trabalhos na área. Uma extensa revisão de literatura não é recomendada, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

Métodos: devem ser suficientemente detalhados para que os leitores e revisores possam compreender precisamente o que foi feito e permitir que seja repetido por outros. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

Aspectos Éticos: em caso de experimentos envolvendo seres humanos, indicar se os procedimentos realizados estão em acordo com os padrões éticos do comitê de experimentação humana responsável (institucional, regional ou nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1964, revisada em 2000. Quando do relato de experimentos em animais, indicar se seguiu um guia do conselho nacional de pesquisa, ou qualquer lei sobre o cuidado e uso de animais em laboratório foram seguidas. Deve também citar aprovação de Comitê de Ética.

Resultados: devem ser um relato conciso da nova informação. Evitar repetir no texto os dados apresentados em tabelas e ilustrações.

Discussão: deve relacionar-se diretamente com o estudo que está sendo relatado. Não incluir uma revisão geral sobre o assunto, evitando que se torne excessivamente longa.

Agradecimentos: devem ser curtos, concisos e restritos a aqueles realmente necessários, e, no caso de órgãos de fomento não usar siglas. Deve haver permissão expressa dos nomeados. Aqui devem ser informados todos os tipos de fomento recebidos de agências de fomento ou demais órgãos ou instituições financiadoras da pesquisa. Informar também a existência de bolsas de Iniciação Científica, Mestrado ou Doutorado.

Conflitos de Interesse: todos os autores devem revelar qualquer tipo de conflito de interesse existente durante o desenvolvimento do estudo.

Nomenclatura: O uso da nomenclatura padronizada em todos os campos da ciência e da medicina é um passo essencial para a integração e ligação de informação científica na literatura publicada. Recomendamos o uso de nomenclatura correta e estabelecida sempre que possível:

Nós incentivamos o uso do Sistema Internacional de Unidades (SI). Quando não for utilizado exclusivamente este, por favor fornecer o valor SI entre parênteses após cada valor.

Os nomes das espécies deve estar em itálico (por exemplo, *Homo sapiens*) e devem ser escritos na íntegra o nome completo do gênero e das espécies, tanto no título do manuscrito como também na primeira menção de um organismo no texto. Depois disso, a primeira letra do nome do gênero, seguindo-se do nome completo das espécies podem ser utilizados.

Genes, mutações, genótipos e alelos devem ser indicados em itálico. Use o nome recomendado pela consulta ao banco de dados de nomenclatura genética apropriada. Para genes humanos sugerimos a base de dados HUGO. Por vezes é conveniente indicar os sinônimos para o gene da primeira vez que aparece no texto. Prefixos de genes, tais como aqueles usados para oncogenes ou localização celular deve ser mostrada em romano: v-fes, c-MYC, etc.

Para facilitar a identificação de substâncias ou ingredientes farmacêuticos ativos recomenda-se a o uso da International Nonproprietary Names - INN (também conhecida como rINN). Cada INN é um nome único que é reconhecido mundialmente, além disso, é de propriedade pública. Para saber mais, acesse: <http://www.who.int/medicines/services/inn/en/>.

Referências: As referências citadas devem ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos (<http://www.icmje.org>). Consulte também: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus (<http://www.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng> ou <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>).

Exemplos:

Artigo (Revista impressa)

Zamboni CB, Suzuki MF, Metairon S, Carvalho MDF, Sant'Anna OA. Investigation of whole blood of SJL/J mice using neutron activation analysis. *J Radio analytical Nucl Chem.* 2009; 281(6):97-99.

Artigo na internet

Alves WF, Aguiar EE, Guimarães SB, da Silva Filho AR, Pinheiro PM, Soares GSD, et al. I-Alanyl – Glutamine preoperative infusion in patients with critical limb ischemia subjected to distal revascularization reduces tissue damage and protects from oxidative stress. *Ann Vasc Surg* [internet]. 2010 Abr 5 [acesso em 3 Feb 2011]; 24(4):461-7. Disponível em: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0890-5096/PIIS089050961000018X.pdf>.

Artigo na internet com DOI:

Correia LL, Silveira DMI, Silva AC, Campos JS, Machado MMT, Rocha HAL, et al. Prevalência e determinantes de obesidade e sobrepeso em mulheres em idade reprodutiva residentes na região semiárida do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2011 Jan [acesso em 3 Feb 2012]; 16(1):133-145. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000100017&lng=en. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000100017>.

Artigo com indicação na PubMed:

Cavalcanti LP, de Paula FJ, Pontes RJ, Heukelbach J, Lima JW. Survival of larvivorous fish used for biological control of *Aedes aegypti* larvae in domestic containers with different chlorine concentrations. *J Med Entomol.* 2009 Jul; 46(4):841-4. PubMed PMID: 19645286.

Livros

Autor pessoal

Minayo MCS. Pesquisa social: teoria, método e criatividade. 22. ed. Petrópolis: Vozes; 2003.

Autor(es) editor(es), coordenador(es), entre outros

Silva AC, Carvalho HMB, Campos JS, Sampaio TC, coordenadores. Livro do médico de família. Fortaleza: Faculdade Christus; 2008. 558 p.

Livro com informação de edição

Silva Filho AR, Leitão AMF, Bruno JA, Sena JIN. Atlas-texto de anatomia humana. 2. ed. Fortaleza: Faculdade Christus; 2011. 251 p.

Capítulo de livro

Silva Filho AR, Leitão AMR, Barreto JA, Freire TL. Anatomia aplicada ao exame ginecológico. In: Magalhães MLC, Medeiros FC, Pinheiro LS, Valente PV, coordenadores. Ginecologia baseada em problemas. Fortaleza: Faculdade Christus; 2011. p. 23-34.

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Anais de Congressos

Carvalho MDF, Moura TB, Oliveira RGS, Ribeiro E, Arruda AP, Carvalho KM. Estudo molecular das mutações DF508, G542X, G551D, R553X, N1303K, R1162X e 2183AAG em pacientes com fibrose cística do Estado do Ceará. In: Anais do 50º Congresso Brasileiro de Genética; 2004; Florianópolis. Santa Catarina: Sociedade Brasileira de Genética; 2004. p. 627-629.

Teodora R, Franco FB, Aguiar YP. Não sei o que e como fazer... A vítima de bullying nas representações de alunos da escola básica. In: Anais do 9º Congresso Nacional de Educação – EDUCRERE, 3. Encontro Sul Brasileiro de Psicopedagogia; 2009; Curitiba: Pontifícia Universidade Católica do Paraná; 2009. p. 9582-9598.

Trabalhos acadêmicos

Rocha JLC. Efeitos da Mitomicina-C tópica em queimadura de camundongos [dissertação de mestrado]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2010.

Tannouri AJR, Silveira PG. Campanha de prevenção do AVC: doença carotídea extracerebral na população da grande Florianópolis [trabalho de conclusão de curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Medicina. Departamento de Clínica Médica; 2005.

Citações no texto: Devem ser acompanhadas do número correspondente, em expoente ou sobrescrito, seguindo a sequência numérica da citação no texto que aparece pela primeira vez. Não devem ser utilizados parênteses, colchetes e similares. O número da citação pode ser acompanhado ou não do(s) nome(s) do(s) autor(es) e ano de publicação. Se forem citados dois autores, ambos são ligados pela conjunção “e”.

Citar todos os autores da obra se forem até seis. Se houver mais de 6 (seis) autores, citar os seis primeiros seguidos da expressão et al. As abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline (Consulte: <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng> ou <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Só serão aceitas citações de revistas indexadas, ou, em caso de livros, que possuam registro ISBN (International Standard Book Number).

Os editores estimulam a citação de artigos publicados no Journal of Health & Biological Sciences.

São de responsabilidade do(s) autor(es) do manuscrito a exatidão das referências constantes da listagem e a correta citação no texto.

Exemplos de citação:

According to Pamplona et al (2010), Dengue hemorrhagic fever has been bringing great public health challenges for Brazil. The impact of a health problem can be measured by its severity and by the social value that it represents for society, i.e., by its actual or potential impact and its repercussion on socioeconomic development⁹.

The hospital lethality rate due to DHF in Recife was 6.8%, with progression to death in around 11 days after the first symptoms³. This was close to the data found in the present study. In the studies conducted in Recife and Cuba^{3,11}...

Para mais exemplos de modelos de citação, consulte também: <http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouver.pdf>

Figuras: as ilustrações (fotografias, desenhos, gráficos, etc.), devem ser citadas como figuras. Devem preferencialmente ser submetidas em alta resolução em formato TIFF, ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos (Ex: Figura 1), na ordem em que foram citadas no texto; devem ser identificadas fora do texto, por número e título abreviado do trabalho. As legendas devem ser apresentadas ao final da figura; as ilustrações devem ser suficientemente claras, com resolução mínima de 300 dpi. Se houver figura extraída de outro trabalho, previamente publicado, os autores devem solicitar autorização, por escrito, para sua reprodução. Estas autorizações devem acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. Dá-se preferência a figuras originais, produzidas pelos próprios autores.

Os gráficos devem ser salvos com a extensão .xls ou .doc. Não devem ser copiados ou colados de um programa para o outro. Não se aceitam gráficos apresentados com as linhas de grade, e os elementos (barras, círculos) não podem apresentar volume (3-D). Nas legendas das figuras, os símbolos, flechas, números, letras e outros sinais devem ser identificados e seu significado esclarecido.

Os mapas devem ser vetorizados (desenhados) profissionalmente utilizando o Corel Draw ou Illustrator, em alta resolução e suas dimensões não devem ultrapassar 21,5 x 28,0 cm.

As fotografias e algumas imagens mais complexas devem ser enviadas com boa resolução (mínimo de 300dpi) no formato TIFF, preferencialmente, preparadas utilizando o Adobe Photoshop. Devem ser enviadas sob forma de documento suplementar e não podem exceder 2 MB.

As legendas das figuras enviadas como anexo devem ser colocadas, com a respectiva numeração, no final do texto principal do artigo, após as referências, e

também nos metadados do documento suplementar, conforme as instruções que serão fornecidas no momento da submissão. As legendas devem ser sucintas, porém auto-explicativas, com informações claras, de forma a dispensar consulta ao texto.

Tabelas: as tabelas com suas legendas devem ser digitadas com espaçamento duplo, com um título curto e descritivo e submetido online em um arquivo separado como um documento suplementar. Todas as tabelas devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. A legenda deve aparecer em sua parte superior, precedida pela palavra “Tabela”, seguida do número de ordem de ocorrência no texto, em algarismos arábicos (ex: Tabela 1, Tabela 2 etc). Devem constar, de preferência, informações do tratamento estatístico. Os títulos das tabelas devem ser auto-explicativos, de forma que as tabelas sejam compreendidas dispensando consulta ao texto. Explicações mais detalhadas ou específicas devem ser apresentadas em notas de rodapé, identificadas por símbolos na seguinte sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas e não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo±.

CONDIÇÕES PARA SUBMISSÃO

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista. Caso contrário, deve-se justificar em “Comentários ao editor”.

O arquivo da submissão está em extensão .doc, .txt ou .rtf. O texto está em espaço duplo em todo o documento (incluindo resumo, agradecimentos, referências e tabelas), com margens de 2,5 cm; fonte Times New Roman, tamanho 12. As figuras e tabelas estão inseridas no final do documento na forma de anexos, preferencialmente submetidas em alta resolução em formato TIFF, devem estar numeradas consecutivamente com algarismos arábicos (Ex: Figura 1), na ordem em que foram citadas no texto; por número e título abreviado do trabalho. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito.

Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em Assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.

Em Métodos, está explicitada a aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa (para estudos originais com seres humanos ou animais, incluindo relatos de casos).

Todos os autores do artigo estão informados sobre as políticas editoriais da Revista, leram o manuscrito que está sendo submetido e estão de acordo com o mesmo.

POLÍTICA DE PRIVACIDADE

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

DECLARAÇÃO DE DIREITO AUTORAL

Declaração Transferência de Direitos Autorais

O(s) autor(es) vem por meio desta declarar que o artigo intitulado “TÍTULO DO ARTIGO” aprovado para publicação no **Journal of Health & Biological Sciences** é um trabalho original, que não foi publicado ou está sendo considerado para publicação em outra revista, que seja no formato impresso ou no eletrônico.

O(s) autor(es) do manuscrito, acima citado, também declaram que:

Participaram suficientemente do trabalho para tornar pública sua responsabilidade pelo conteúdo.

O uso de qualquer marca registrada ou direito autoral dentro do manuscrito foi creditado a seu proprietário ou a permissão para usar o nome foi concedida, caso seja necessário.

A submissão do original enviada para o **Journal of Health & Biological Sciences - JHBS** implica na transferência dos direitos de publicação impressa e digital.

Assinatura do(s) autor(es)

Primeiro Autor: _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

E-mail: _____

Data: ____/____/____

Co-Autor: _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

E-mail: _____

Data: ____/____/____

Co-Autor: _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

E-mail: _____

Data: ____/____/____

Nota: Todas as pessoas relacionadas como autores devem assinar esta declaração e não serão aceitas declarações assinadas por terceiros.

A declaração original deve ser assinada, datada e encaminhada por e-mail: (secretaria.jhbs@unichristus.edu.br).

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

Creative Commons

Os conteúdos deste periódico de acesso aberto em versão eletrônica estão licenciados sob os termos de uma Licença Creative Commons Atribuição 3.0 não adaptada.



AUTHOR GUIDELINES**GUIDELINES FOR AUTHORS**

Only electronic submissions will be accepted articles at the following address: <http://201.20.109.36:2627/index.php/medicina/author/submit/1>. Through this service the authors can submit articles and track their status of that throughout the editorial process. This submission form ensures a quick and safe submission of your manuscript, streamlining the evaluation of the process.

Submission guidelines

All manuscripts to be considered for publication in the Journal of Health & Biological Sciences (JHBS) must be submitted electronically via the online submission system in the address: <http://201.20.109.36:2627/index.php/medicina/author/submit/1>.

The author must choose a category for the manuscript (Original Articles, Review Articles, Brief Communications, Case Reports, Images or Obituaries). The responsibility for the content of the manuscript is entirely pertinent to the author and his co-authors.

During the article submission process authors must attach the following documents:

a) Declaration of responsibility for the manuscript being sent, ensuring that the material has not been previously published or whether it is under consideration by another scientific periodical.

b) The copyright transfer statement must be sent to the Editorial Office (secretaria.jhbs@fchristus.edu.br) only after the acceptance of the manuscript for publication in the journal.

At the end of the article, stating whether there is or not a conflict of interest.

With respect to resubmission, and reviews, the journal distinguishes between:

a) manuscripts that have been rejected;

b) manuscripts that will be re-evaluated after carrying out the corrections which may have been required by the authors.

In the event of a new submission, the author will be informed whether his work has been rejected or not. In case the author may wish to require the editors to reconsider their decision of rejecting his manuscript, the author can make the necessary changes and resubmit it. Then, a new submission number for the manuscript will be generated in the system.

In the event of revision, the author must remodel his manuscript and change it according to the reviewers' recommendations and suggestions. Then the author is

expected to return the manuscript for a second analysis, not forgetting to inform the new number assigned to it, so that we can reach the final opinion (acceptance or rejection).

Proofs will be sent to the corresponding author for the text to be carefully checked. Changes or edits to the manuscript will not be allowed at this step of the editing process. The authors should return the proofs duly corrected within the maximum period of 5 (five) days after they have received them.

The accepted papers will make up the future issues of the journal according to the timeline which they were submitted, reviewed and accepted or at the discretion of the editorial staff.

Publication costs

There will be no publication costs.

Idioms

Articles can be written in Portuguese, English or Spanish. The journal, depending on the field of the article can provide the translation service for the English language, free of charge to authors. When translated into English it is suggested that the text be revised by someone who has English as his native language and, preferably, by an expert on the subject matter.

Types of formatting and manuscript

1. Original Articles: should report original research works which have not yet been published or submitted for publication in any other scientific journal. They must be the result of empirical research, conceptual or experimental. In the case of clinical trials, the manuscript must be accompanied by the registration number in the Institution at which the clinical trial was registered. These requirements are in accordance with the BIREME/OPAS/OMS and the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) and the ICTPR Workshop. The word limit is 3,500 (excluding abstract and references); a summary with up to 250 words, structured with the topics: Introduction, methods, results and conclusions is naturally required. Up to five illustrations (tables and figures) will be allowed. A minimum of three key-words must be provided, but they should not exceed a maximum of five. It must have maximum 30 references.

2. Review articles: review articles must include critical analysis of recent advances and not be mere literature review. Only review articles that are requested by the editor will be considered and these must include a structured summary with a minimum of 250 words (and 3,500 words at the maximum), five illustrations (tables and figures) with the same formatting as the original article.

A minimum of three key-words should be provided and a maximum of five. It must have maximum 40 references.

3. **Brief Communication notes:** brief communication notes must consist of brief reports about new interesting results within the service area of the journal. These must have no more than 2,000 words, with the same formatting of the original article, and must include summary and abstract structured with sub-items such as introduction, methods, results and conclusions, and 15 references at the most. Two illustrations (tables and figures) are allowed. Brief communication notes must include a summary with 100 words at maximum. At least three key-words should be provided and a maximum of five. The topics introduction: methods, results, discussion and conclusions must not appear in the structure of the manuscript.

4. **Case reports:** case reports should be submitted in the format of short narrative with maximum length of 1,500 words, with up to three illustrations (tables and figures), up to 12 references, summary and unstructured abstract and with no more than 100 words. A minimum of three key-words should be provided and a maximum of five. The manuscript should be structured with the following topics: Introduction, Case Report, Discussion and References. It must have maximum 15 references.

5. **Images:** up to five pictures with the best quality possible. Only four authors and up to five references (not cited in the text) are allowed. The maximum length is 300 words with emphasis on the description of the picture. The topics should involve some clinical lessons, containing title and description of the figures and should preferably focus on infectious diseases, molecular biology and genetics. It must have maximum 15 references.

6. **Obituary:** should be written preferably by a fellow performer and highlight the scientific profile and contribution of the deceased professional.

Preparation of manuscripts

The manuscripts must be typed in doc, .txt. or rtf, source Times New Roman, size 12, with double spacing throughout the whole document (including abstract, acknowledgments, references, and tables), with margins of 2,5 cm. All pages should be numbered in the top right-hand corner. Avoid as much as possible the abbreviations and acronyms. In certain cases, it is suggested that the first appearance in the text be put in the long form of the words and the acronym in parentheses with the short form of the acronym in parenthesis. Example: Dengue hemorrhagic fever (DHF).

Personal communications and unpublished data should not be included in the list of references, but merely mentioned in the text and in a foot-note on the page in which it is mentioned. If essential, they can be incorporated into the appropriate place in the text between brackets as follows: (DB Rolim: personal communication, 2011) or

(Oliveira Lima JW: unpublished data).

Search ethical criteria must be respected. For that matter, the authors must explain that the search was conducted within the standards required by the Declaration of Helsinki and adopted by the Committee of ethics in research (CEP in Portuguese) of the institution where the research was carried out, with its respective approval number.

The manuscript must include:

Title: The title must be concise, clear and as informative as possible. It should not contain abbreviations and should not exceed 200 characters, including spaces. It must include the English version of the title.

Short title: Short titles must not exceed the maximum of 70 characters, for purposes of caption on the printed pages.

Authors: The manuscript must include the names of the authors in the direct order and without abbreviations, highest degree possessed, affiliations with the pertinent addresses together with contact information (phone, address and e-mail to the corresponding author) and all co-authors. Authors must ensure that the manuscript has not been previously published or is not being considered for publication in another journal. Authors are required to provide the names and contacts of three unbiased potential reviewers.

Structured summary: This must condense the results achieved and the main conclusions in such a way that a reader unfamiliar with the subject matter which is presented in the text will be able to understand the main implications of the article. The summary should not exceed 250 words (100 words in the case of brief communication releases) and abbreviations should be avoided. Summaries should be subdivided into: introduction, methods, results and conclusions.

Keywords: These should be placed immediately below the summary, structured according to the type of article submitted, three to five descriptors (keywords) must be included as well as their translation into the Key-words (descriptors). The descriptors must be extracted from the "Health Sciences descriptors" (DeCS, in Portuguese): <http://decs.bvs.br>, which contains terms in Portuguese, Spanish and English, and "Medical Subject Headings (MeSH): www.nlm.nih.gov/mesh, for terms in English only.

Introduction: The Introduction should be brief and highlight the purposes of the research, in addition to its relationship with other jobs in the area. An extensive review of the literature is not recommended; The opening section should contain strictly pertinent references that will lead to showing the importance of the issue and to justify the work. At the end of the introduction, the goals of the study must have been made quite clear.

Methods: These should be rather detailed so that readers and reviewers can understand precisely what was

done and allow it to be repeated by others. -Technical standards need only be cited.

Ethical aspects: In the case of experiments involving human subjects, indicate whether the procedures being followed are in accordance with the ethical standards of the responsible Committee for human experimentation (institutional, regional or national) and with the Helsinki Declaration of 1964, revised in 2000. When reporting experiments on animals, indicate whether they have been carried out in accordance with the proper guide from the National Research Council, or with any law relating to the care and use of laboratory animals. Approval from the Ethics Committee must also be submitted.

Poll results: These must be registered with a concise account of the new information and avoid repeating in the text data presented in tables and illustrations.

Discussion: Discussion must be strictly related to the study being reported. Do not include a general review on the topic, thus avoiding it to become excessively long.

Acknowledgements: These should be short, concise and restricted to those actually needed, and, in the case of organs of fomentation, should not bear acronyms. There must be express permission of nominees (see document Responsibility for Acknowledgements). There should be clear information about all kinds of encouragement received from funding agencies or other funding bodies or institutions of the research. The existence of scientific initiation scholarships, masters or doctorate should also be referred.

Conflicts of interest: All authors must disclose any kind of conflict of interest while developing the study.

Nomenclature: The use of standardized nomenclature in all fields of science and medicine is an essential step for the integration and connection of scientific information in the published literature. We recommend the use of correct and established nomenclature wherever possible:

We encourage the use of the International System of Units (SI). When not used exclusively this one, please provide the SI value in parentheses after each value. The names of species should be in italics (e.g., *Homo sapiens*) and must be written in full the full name of the genus and species, both in the title of the manuscript as well as the first mention in the text of an organism. Thereafter, the first letter of the genus followed by the full name of the species may be used. Genes, mutations, genotypes and alleles should be indicated in italics. Use the recommended name by consulting the database of appropriate genetic nomenclature. For human genes suggest database HUGO. It is sometimes advisable to indicate the synonyms for the gene the first time it appears in the text. Prefixes genes, such as those used for oncogenes or cellular localization should be shown in roman: v-fes, c-MYC, etc. To facilitate the identification of substances

or active pharmaceutical ingredients is recommended to use the International Nonproprietary Names - INN (also known as rINN). Each INN is a unique name that is globally recognized, moreover, is publicly owned.

References: The references cited should be listed at the end of the article, in numerical order, following the General Rules of the Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (<http://www.icmje.org>). See also: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

The names of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng> ou <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>).

Examples:

Article (Printed journals)

Zamboni CB, Suzuki MF, Metairon S, Oak MDF, Sant'Anna OA. Investigation of whole blood of mice using neutron activation analysis SJL. *J Radio analytical Nucl Chem* 2009;281(6):97-99.

Articles on the internet

Alves WF, Aguiar EE, Guimarães SB, da Silva Filho AR, Pinheiro PM, Soares GSD, et al. I-Alanyl – Glutamine preoperative infusion in patients with critical limb ischemia subjected to distal revascularization reduces tissue damage and protects from oxidative stress. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2010 Apr 5 [cited 2011 Feb 3];24(4):461-7. Available from: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0890-5096/PIIS089050961000018X.pdf>.

Article on the internet with DOI:

Correia LL, Silveira DMI, Silva AC, Campos JS, Machado MMT, Rocha HAL, et al. Prevalência e determinantes de obesidade e sobrepeso em mulheres em idade reprodutiva residentes na região semiárida do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2011 Jan 2 [cited 2012 Feb 3];16(1):133-145. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000100017&lng=en. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000100017>.

Articles with indication for PubMed:

Cavalcanti LP, de Paula FJ, Pontes RJ, Heukelbach J, Lima JW. Survival of larvivorous fish used for biological control of *Aedes aegypti* larvae in domestic containers with different chlorine concentrations. *J Med Entomol*. 2009 Jul;46(4):841-4. PubMed PMID: 19645286.

Books

Personal author

MCS Minayo. Social research: theory, method and creativity. 22th ed. Petrópolis: Vozes; 2003.

Author (s) editor (s), Coordinator (s), among others

Silva AC, Carvalho HMB, Campos JS, Sampaio TC, coordinators. Family doctor's book. Fortaleza: Christus College; 2008. 558 p.

Book with editing information

Silva Filho AR, Leitão AMF, Bruno JA, Sena JIN. Text-Atlas of human anatomy. 2nd ed. Fortaleza: Christus College; 2011. 251 p.

Book chapter

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Silva Filho AR, Leitão AMR, Barreto JA, Freire TL. Anatomy applied to gynecological examination. In: Magalhães MLC, Medeiros FC, Pinheiro LS, Valente PV, coordinators. Gynecology problems based. Fortaleza: Christus College; 2011. p. 23-34.

Congress proceedings

Ilias I, Pacak K. Anatomical and functional imaging of metastatic pheochromocytoma. In: Pacak K, Aguilera G, Sabban E, Kvetnansky R, editors. Stress: current neuroendocrine and genetic approaches. 8th Symposium on Catecholamines and Other Neurotransmitters in Stress; 2003 Jun 28 - Jul 3; Smolenice Castle, Slovakia. New York: New York Academy of Sciences; 2004. P. 495-504.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canaboids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. P. 437-68.

Academic works

Rocha JLC. Effects of Mitomicine-C topical burn mice [dissertation]. [Fortaleza]: Ceará Federal University; 2010. 53 p.

Citations in the text: Must be accompanied by the corresponding number in superscript or exponent, following the numerical sequence of the quote in the text that appears for the first time. They should not be used parentheses, brackets and similar. The citation number may be accompanied or not by name of author and year of publication. When there are two authors, both are linked by the conjunction "and".

Cite all authors of the work until they are six. If more than six (6) authors, cite the first six followed by et al. Abbreviations of journals should be in accordance with the Index Medicus / MEDLINE (See: <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng> or <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Only Citations of journals indexed, or, in the case of

books, holding registration ISBN (International Standard Book Number).

The editors encourage citation of articles published in the Journal of Health & Biological Sciences.

The accuracy of the references and citations included in the manuscript are the authors' full responsibility, and theirs only.

Examples:

According to Pamplona et al (2010), Dengue hemorrhagic fever has been bringing great public health challenges for Brazil. The impact of a health problem can be measured by its severity and by the social value that it represents for society, i.e., by its actual or potential impact and its repercussion on socioeconomic development⁹.

The hospital lethality rate due to DHF in Recife was 6.8%, with progression to death in around 11 days after the first symptoms³. This was close to the data found in the present study. In the studies conducted in Recife and Cuba^{3,11}...

For more examples, see also:<http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.pdf>

Pictures: The illustrations (photos, drawings, graphics, etc.), must be cited as figures. They should preferably be submitted in TIFF format at high resolution, be numbered consecutively with Arabic numerals (e.g., Figure 1), in the order in which they are cited in the text; should be identified outside the text, by number and short title of work. Captions must be presented at the end of the figure; the illustrations must be sufficiently clear, with a minimum resolution of 300 dpi. If there should be any figure drawn from another work, previously published, authors must apply for permission in writing for its reproduction. These commitments must accompany the manuscript submitted for publication. It is preferable that the figures used be produced by the authors themselves.

Graphics must be saved with the extension .xls or doc. They ought not be copied or pasted from one program to another. No graphics displayed with gridlines will be accepted and the elements (bars, circles) should not display volume (3-D). In captions, symbols, arrows, numbers, letters and other signs must be identified and their meaning clarified.

The maps should be vectorized (drawn) professionally using Corel Draw or Illustrator, in high resolution and its dimensions should not exceed 21.5 x 28.0 cm.

The photos and some more complex images must be sent with good resolution (at least 300 dpi) TIFF format, preferably prepared using Adobe Photoshop. They must be sent in the form of additional document and should not exceed 2 MB.

The captions sent as an attachment should be placed, with the respective number at the end of the main text of the article, after the references, and also in the product supplement document according to the instructions which will be provided at the time of submission. Captions should be succinct, but self-explanatory, with clear information, in order to dispense consultation to the text.

Tables: tables with their legends should be typed double-spaced, with a short title and descriptive and submitted in a separate file as a supplement. All tables should be numbered in order of appearance in the text. The caption should appear in its upper part, preceded by the word table, followed by the serial number in the text, in Arabic numerals (e.g. Table 1, table 2, and so on). They must preferably show information on statistical processing. The titles of the tables should be self-explanatory, so that tables are understood without consulting the text. More detailed or specific explanations should be provided in foot-notes, identified by symbols in the following sequence: *†, ‡, §, ¶, ** †, ‡, †. No underlining or drawing of lines within the tables should be done, and no space to separate columns should be use. No space should be left on either side of the ± symbol.

SUBMISSION PREPARATION CHECKLIST

As part of the submission process, authors are required to check off their submission's compliance with all of the following items, and submissions may be returned to authors that do not adhere to these guidelines.

The contribution must be original and unpublished, and not be in the process of evaluation for publication by any other magazine; otherwise, it must be justified in comments to the editor.

The submission file must be in extension .doc, .txt or .rtf, source Times New Roman, size 12, with double spacing throughout the whole document (including abstract, acknowledgments, references, and tables), with margins of 2.5 cm. All pages should be numbered in the top right-hand corner.

In the event of submission to a peer review section (e.g. articles), the instructions that are available in the Ensuring the blind peer review must be followed.

Under Methods, the requirements for approval by a Committee of ethics in research should be made quite explicit (in case original studies on humans or animals, including case reports).

The authors of the studies must be informed about the editorial policy of the Journal, and must have read the whole manuscript (including the articles of their co-writers) and must state that they all agree with the contents of the work being submitted.

COPYRIGHT NOTICE

Declaration

Transfer of Copyright

The author hereby declare that the article entitled "TITLE OF THE ARTICLE" approved for publication in the Journal of Health & Biological Sciences is an original work that has not been published or is being considered for publication elsewhere, that is in print or electronic.

The author's manuscript quoted above also states (m):

I certify that I have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content.

I declare that the use of any trademark or copyright in the manuscript has been credited to its owner or permission to use the name was given, if necessary.

I declare that I agree that the copyright for the article referenced above will become the exclusive property of the Journal of Health & Biological Sciences - JHBS, any form of reproduction, in whole or in part, in any form or means of disclosure, printed or electronic, without the prior authorization is required, and, if obtained, I include my thanks to the Journal of Health & Biological Sciences - JHBS.

The original submission to the Journal of Health and Biological Sciences (JHBS) imply transfer by authors, printed and digital publishing rights.

Signature of author

First Author: _____

Signature: _____

Address: _____

E-mail: _____

Date: ____/____/____

Co-Author: _____

Signature: _____

Address: _____

E-mail: _____

Date: ____/____/____

Co-Author: _____

Signature: _____

Address: _____

E-mail: _____

Date: ____/____/____

Note: All persons listed as authors must sign this statement and signed statements will not be accepted by others.

The original statement shall be signed, dated and sent to the address below or by email:

JOURNAL OF BIOLOGICAL SCIENCES & HEALTH

Vereador Paulo Mamede Street,
#130 - 5th floor - Neighborhood: Cocó
Fortaleza – Ceará
ZIP CODE: 60.192-350
Phone: +55 (85) 3265-8109; Ext: 8109
e-mail: secretaria.jhbs@unichristus.edu.br

Privacy Statement

The names and addresses provided in this journal will be used exclusively for the services rendered by this publication and will not be made available for other purposes or to third parties.

Creative Commons (Eletronic version)

The contents of this open access journal are licensed under the terms of Creative Commons Attribution License 3.0.

