

Micheli Evangelista de Souza

Avaliação da microbiota intestinal de indivíduos que  
sofreram acidente ocupacional com materiais  
biológicos que realizaram profilaxia anti-retroviral

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais e diagnóstico por imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Unesp, para obtenção do título de Mestre.

**Orientador: Prof. Adjunto Paulo Câmara Marques Pereira**

Botucatu –SP  
2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
*BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus*

Souza, Micheli Evangelista de.

Avaliação da microbiota intestinal de indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram profilaxia anti-retroviral / Micheli Evangelista de Souza. – Botucatu : [s.n.], 2007

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2007.

Orientadora: Paulo Câmara Marques Pereira

Assunto CAPES: 40602001

1. Intestino - Microbiologia 2. Saúde ocupacional 3. HIV(virus)

CDD 616.9803

Palavras-chave: Acidente ocupacional; Anti-retroviral; Estado nutricional; HIV-1; Microbiota intestinal

## Dedicatória

### A Deus

Todo Poderoso, pela sua fidelidade nos momentos de angústia, ou indecisão, que se fez presente em todas as etapas deste projeto, me fortalecendo tornando possível a realização deste sonho. Muito obrigado por tudo.

**À Ednilson Bochio**, meu esposo, pela paciência nas horas a fio em que fiquei na frente do computador. E além desta paciência, quero agradecê-lo principalmente pelo compartilhamento do entusiasmo, pela motivação e pelo constante apoio que sempre me dá. "Você é maravilhoso, meu querido, e é a fonte de inspiração de tudo o que faço. Com a sua alegria e todo o apoio que me dá eu sei que amanhã será sempre melhor do que hoje, não importa o que aconteça".

Aos meus pais, com muita dedicação e amor, me deram a educação sem a qual eu não teria chegado a lugar algum. *"Vocês dois são o meu grande orgulho e eu quero que tudo o que eu faça em toda a **minha** vida sejam provas de que o pouco que vocês acham que fizeram por mim, na verdade foi muito mais do que qualquer filho no mundo poderia querer. Vocês me deram simplesmente tudo e vão estar eternamente em tudo o que eu fizer"*.

**Ao Cristiano Evangelista de Souza**, meu irmão querido e companheiro em todos os momentos da minha vida, saiba que todo este carinho foi muito importante mesmo na distância, para realização deste sonho.

## **Agradecimentos**

**Ao Prof. Adjunto Paulo Câmara Marques Pereira**, do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp pela orientação valiosa e pelos ensinamentos importantes para o amadurecimento profissional durante a realização deste trabalho.

**Ao Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza**, do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu/ Unesp pela colaboração na análise estatística do trabalho.

**Aos responsáveis pelo Laboratório de Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu/ Unesp**, Carlos Roberto Gonçalves Lima e Sueli Aparecida Calvin, pelo espaço e apoio durante a realização do trabalho.

**Aos Médicos Residentes em Doenças Tropicais do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp** pela colaboração na triagem dos pacientes.

**À Amiga pós-graduanda Juliana Geraix** do Departamento de Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botuca/Unesp, pela valiosa colaboração para execução desse trabalho e pela amizade sincera.

**Às aprimorandas e pós-graduanda do laboratório de Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu/ Unesp**, pela contribuição na realização deste projeto.

**Ào Erasmo Benício Santos de Moraes Trindade**, pela colaboração na análise copromicrobiológica e sugestões valiosas.

**Aos funcionários da enfermaria de Moléstias Infecciosa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu** pela colaboração na realização desse trabalho e pela amizade.

**À Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo apoio financeiro para realização desse projeto.

**Aos indivíduos participantes-colaboradores**, por terem tornado possível a realização desse trabalho.

**Às amigas Ana Paula Alves Pereira e Elizabeth Fernandes Buzinaro** pela amizade sincera em todos os momentos e pela contribuição na realização desse sonho.

**Ao Amigo Neilson Cassimiro** pela valiosa colaboração e amizade sincera.

**As Nutricionistas do Hospital Estadual Bauru** pelo apoio moral e conselhos sinceros.

Souza. ME. Avaliação da microbiota intestinal de indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram profilaxia anti-retroviral. Botucatu, 2007.88p. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## **Resumo**

A microbiota intestinal normal embora bastante estável pode se alterar em condições patológicas, modificações na composição da dieta, presença de distúrbios gastrointestinais e/ou ingestão de drogas. A associação de infecção com a utilização de medicamentos dificulta a interpretação da participação desses fatores na microbiota intestinal. O objetivo do presente estudo foi avaliar a microbiota intestinal de indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos e receberam anti-retrovirais. Foram estudados 23 indivíduos adultos com idade entre 18-45 anos, sendo 13 doadores de sangue, grupo controle (GC) e 10 que sofreram acidente ocupacional com material biológico e realizaram profilaxia anti-retroviral. Foram avaliados a microbiota intestinal, medidas antropométricas, exames laboratoriais (hemograma, função renal, hepática, lipidograma, glicemia, proteínas totais e frações) pré, após a medicação e 30 dias após o término da medicação. A zidovudina mais a lamivudina foi utilizada em 70% dos indivíduos associado ao nelfinavir, 20% ao efavirenz e 10% ao ritonavir. Náuseas, vômitos e diarreia estiveram presentes em 80% no segundo momento do estudo. Sobrepeso em 70%, desnutrição e eutrofia em 10%, dos indivíduos sem alteração durante o estudo. As enzimas AST, ALT, Gama-GT e triglicérides, LDL-colesterol se elevaram no segundo

momento e se normalizaram 30 dias após término da medicação. Foi observada redução significativa dos três gêneros de bactérias anaeróbias avaliadas *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacteróides* em relação ao grupo controle nos três momentos. O uso de anti-retrovirais provocou impacto significativo na microbiota intestinal dos indivíduos normais em uso de anti-retrovirais, não sendo recuperada 30 dias após o término da medicação.

Palavras chaves: Microbiota intestinal, Anti-retroviral, Acidente ocupacional, Estado nutricional, HIV-1.

Souza, M.E. Evaluation of the intestinal microbiota from individuals injured by biological materials in occupational accident, submitted to antiretroviral prophylaxis. Dissertation (Master Science). Botucatu, 2007. 87p. School of Medicine of the Paulista State University. Botucatu, São Paulo, Brazil.

### **ABSTRACT**

Pathological conditions, changes in diet composition, presence of gastrointestinal disorders and/or ingestion of drugs may alter the normal intestinal microbiota, regardless of its sufficient steadiness. The association of infection with the use of medicine makes the interpretation of the participation of these factors in intestinal microbiota difficult. The objective of the present study was to evaluate the intestinal microbiota from individuals injured by biological materials in occupational accident, submitted to antiretroviral prophylaxis. 23 adult individuals with ages between 18-45 years old were studied, being 13 blood donors (control group – CG) and 10 individuals injured by biological materials in occupational accident, submitted to anti-retroviral prophylaxis. Intestinal microbiota, anthropometric measures and biochemical examinations (blood count, renal and hepatic functions, glucose and lipids blood levels, total proteins and fractions) were evaluated before, right after and 30 days after the end of medication. Zidovudine plus lamivudine were used in 70% of the individuals associated to nelfinavir, 20% to efavirenz and 10% to ritonavir. Nausea, vomiting and diarrhea were present in 80% of the individuals at the second part of the study. Overweight was noticed in 70% and malnutrition and eutrophia were noticed in 10% of the individuals without alterations during the study. AST, ALT, Gamma-GT and triglycerides and LDL-cholesterol enzymes

were increased at the second part and normalized 30 days after the end of medication. Significant reduction of the three genera of anaerobic bacteria – *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Bacteroides* – evaluated was observed in relation to the control group at the three moments. The use of antiretrovirals caused significant impact in the intestinal microbiota of the normal individuals, without recovery 30 days after the end of medication.

**Keywords:** Intestinal microbiota, antiretroviral agents, occupational accidents, nutritional status, HIV-1.

<b>SUMÁRIO</b>	<b>Páginas</b>
1. Introdução _____	12
1.1. Microbiota Intestinal _____	12
1.2. Fatores que alteram a microbiota intestinal _____	13
1.3. Exposição Ocupacional _____	19
1.4. Tipos de exposições _____	19
1.5. Risco do vírus da imunodeficiência humana _____	20
1.6. Indicação de anti-retrovirais _____	21
1.7. Acompanhamento Sorológico do Profissional de Saúde _____	26
2. Objetivos _____	27
2.1. Objetivo geral _____	27
2.2. Objetivos específicos _____	27
3. Casuística e Métodos _____	28
3.1. Casuística _____	28
3.2. Métodos _____	29
3.2.1. Critérios de inclusão e exclusão _____	29
3.2.2. Distribuição dos grupos _____	29
3.2.3. Delineamento do estudo _____	30
3.2.4. Avaliação Nutricional _____	31
3.2.5. Investigação laboratorial _____	33
3.2.6. Avaliação da microbiota intestinal _____	34
3.2.7. Análise estatística _____	38
3.2.8. Ética _____	38
4. Resultados _____	39
4.1. Caracterização da casuística quanto ao sexo _____	39
4.2. Caracterização da casuística quanto a idade _____	40
4.3. Caracterização da casuística quanto tabagismo e etilismo _____	41
4.4. Caracterização da casuística quanto a profissão _____	42
4.5. Caracterização da casuística quanto tipo de exposição ocupacional _____	43
4.6. Caracterização da casuística quanto ao material exposto _____	44
4.7. Caracterização da casuística quanto a profilaxia anti- retroviral _____	45
4.8. Caracterização da casuística quanto as manifestações clínicas do trato- gastrointestinal _____	46
4.9. Avaliação do estado nutricional _____	47
4.10. Avaliação Laboratorial _____	49
4.11. Caracterização dos indivíduos de acordo com a análise de ingestão de alimentos _____	50
4.12. Avaliação da Microbiota intestinal _____	55
5. Discussão _____	62
6. Considerações finais _____	69
7. Referências bibliográficas _____	70
8. ANEXOS _____	79
9. APENDICES _____	83

Lista de Tabelas	Páginas
Tabela 1 – Distribuição dos indivíduos que sofreram acidente ocupacional a materiais biológicos com indicação de profilaxia anti-retroviral (G1), segundo etilismo e tabagismo_____	42
Tabela 2 – Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) dos grupos (GC versus G1) nos três momentos do estudo (M1,M2,M3) quanto à avaliação antropométrica com os valores de IMC, CMB e porcentagem de gordura considerando nível de significância ( $p < 0,05$ )_____	48
Tabela 3 – Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo (G1) nos três momentos do estudo (M1,M2,M3) quanto aos valores séricos de proteínas totais, albumina, globulina e glicemia considerando nível de significância ( $p > 0,05$ )_____	50
Tabela 4 – Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo (G1) nos três momentos do estudo (M1,M2,M3) quanto aos valores séricos de colesterol total e frações, HDL e LDL colesterol e triglicérides considerando nível de significância ( $p > 0,05$ )_____	51
Tabela 5 – Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo (G1) nos três momentos do estudo (M1,M2,M3) quanto aos valores séricos de AST, ALT e Gama-GT considerando nível de significância ( $p > 0,05$ )_____	52
Tabela 6 – Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo (G1) nos três momentos do estudo (M1,M2,M3) quanto aos valores séricos de uréia e creatinina considerando nível de significância ( $p > 0,05$ )_____	53
Tabela 7 – Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo (G1) nos três momentos do estudo (M1,M2,M3) quanto aos valores séricos de hematócrito e hemoglobina considerando nível de significância ( $p > 0,05$ )_____	54
Tabela 8 – Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo G1 quanto a ingestão alimentar de macronutrientes (carboidratos, proteínas, lipídios e fibras)_____	55
Tabela 9 – Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do logarítmica da contagem de <i>Lactobacillus</i> dos grupos (GC versus G1) entre os três momentos do estudo (M1,M2,M3) considerando nível de significância ( $p < 0,05$ )_____	57

- Tabela 10 – Média e desvio padrão ( $\bar{x} \pm s$ ) do logarítmica da contagem de *Bifidobacterium* dos grupos (GC versus G1) nos três momentos do estudo (M1,M2,M3) considerando nível de significância ( $p < 0,05$ ) \_\_\_\_\_ 59
- Tabela 11 – Média e desvio padrão ( $\bar{x} \pm s$ ) logarítmica da contagem de *Bacteróides* dos grupos (GC versus G1) nos três momentos do estudo (M1,M2,M3) considerando nível de significância ( $p < 0,05$ ) \_\_\_\_\_ 61

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Microbiota Intestinal

O trato gastrointestinal possui enorme variedade de bactérias aeróbias e anaeróbias que interagem entre si em complexo ecossistema <sup>(1)</sup>.

As bactérias são encontradas em todo trato gastrointestinal, porém tem distribuição heterogênea. No estômago e no intestino delgado o ambiente é desfavorável para a colonização e proliferação bacteriana, que é reduzida por ação bactericida do suco gástrico, da bile e da secreção pancreática, como pelo intenso peristaltismo do delgado. O íleo é um sítio de transição bacteriológica, entre a escassa população bacteriana do jejuno e a densa flora do cólon. No cólon as bactérias encontram condições favoráveis para a sua proliferação devido à ausência de secreções intestinais, peristaltismo lento e abundante suprimento nutricional. A população microbiana do cólon alcança  $10^{10}$  a  $10^{12}$  microorganismo por grama de conteúdo lúmenal, e supera em número o total das células eucarióticas presentes no corpo humano<sup>(2)</sup>.

O cólon apresenta flora extremamente rica, com aproximadamente 400-500 espécies de microorganismos e de bactérias aeróbias e anaeróbias, destacando-se em ordem decrescente: bacteróides, bifidobactérias, clostrídeos, peptoestreptococos, fusobactérias, lactobacilos, enterobactérias, enterococos, eubactérias, bactérias metanogênicas e sulforedutoras. Essa diversidade é causada provavelmente, pela motilidade intestinal e pelo potencial mais baixo de oxi-redução<sup>(3)</sup>.

Segundo Macfarlane et al<sup>(4)</sup> a concentração de Bacteróides, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, são bem elevados no intestino grosso, conforme ilustrado no quadro abaixo:

**Quadro 1- Concentração de bactérias no intestino grosso humano**

Bactérias	Concentração (Log 10/g de fezes)	
	Média	Variação
Bacteróides	11,3	9,2- 13,5
Bifidobactérias	10,2	4,9 – 13,4
Lactobacilos	9,6	3,6 – 12,5

Logo após o nascimento, o intestino, previamente estéril do lactente, começa a ser colonizado pelas bactérias da mãe e do meio ambiente. Durante os primeiros dias de vida, *Escherichia coli*, *Clostridium* e *Streptococos* colonizam o trato gastrointestinal e com a amamentação surgem as bifidobactérias e os lactobacilos. Logo em seguida, aparecem os bacteróides, eubactérias e peptococos<sup>(5)</sup>. O recém nascido desenvolve uma coleção heterogênea de bactérias no trato gastrointestinal, sob a influência de fatores relacionados ao hospedeiro, as bactérias e outros fatores externos, como o uso de medicamentos, a alimentação e as condições de higiene/ contaminação ambiental. Há uma seleção da flora com persistência de algumas populações bacterianas e eliminação de outras, a flora infantil evolui para flora adulta normal a partir do segundo ano de vida, mas o tempo depende da dieta da criança<sup>(6)</sup>. O papel da microbiota intestinal na saúde e na doença é, cada vez mais reconhecido e há evidências que a microbiota intestinal podem ter resultados benéficos e patogênicos para o hospedeiro Gibson e Roberfroid<sup>(7)</sup>, geralmente, dividem as bactérias fecais humanas em 3 grupos, aquelas que

podem exercer efeito nocivo ou benéficos sobre o hospedeiro, ou ambos. Efeitos benéficos promotores da saúde poderiam ser provenientes de poupar energia advinda da fermentação de carboídratos da alimentação e proteínas que alcançam o cólon, síntese de vitaminas principalmente do grupo B e K, produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como produtos metabólicos finais, que podem exercer efeitos antipatogênicos, ao diminuir o pH do lúmen intestinal, facilitando assim a absorção de água pelo cólon <sup>(6,8)</sup> produção de compostos antimicrobianos<sup>(9)</sup>, aumento das funções da barreira intestinal ao competir com patógenos por receptores de adesão da mucosa intestinal, competir por nutrientes e estimular a imunidade do hospedeiro<sup>(10)</sup>.

Entre os efeitos patogênicos para a saúde do hospedeiro destaca-se o super crescimento microbiano, seguindo desequilíbrio da microecologia gastrointestinal devido ao uso de antibióticos orais, choque ou outras condições de infecções oportunistas, pela passagem da bactéria através da barreira mucosa para os nódulos linfáticos mesentéricos e outros lugares intestinais (conhecido como translocação bacteriana), principalmente em hospedeiros imunocomprometidos ou com traumas <sup>(10,11)</sup>.

**Quadro 2 - Principais funções atribuídas à microbiota intestinal** <sup>(12)</sup>

Função	Mecanismo
Antibacteriana	Competição por sítios de adesão Competição por nutrientes Produção de um ambiente fisiologicamente restritivo Produção de substâncias antimicrobianas Estímulo para o sistema imune
Imunomoduladora	Desenvolvimento de tolerância imunológica Salvamento energético Nutrição dos colonócitos Conversão do colesterol em coprostanol
Nutricional/metabólica	Conversão de bilirrubina em urobilina Inativação da tripsina Síntese da vitamina K

**1.2 Fatores que alteram a Microbiota Intestinal**

Embora a microflora gastrointestinal seja relativamente estável durante a vida do indivíduo<sup>(12)</sup>, alguns fatores como doenças e determinados medicamentos podem afetar este equilíbrio<sup>(13)</sup>.

Esse ecossistema pode ser influenciado pela dieta, localização geográfica, cirurgias do trato gastrointestinal e, principalmente durante o uso de antibiótico. Dentre os principais fatores que influenciam a colonização bacteriana do trato gastrointestinal destaca-se os fatores genéticos, alimentares, estado nutricional e agentes antimicrobianos, descritos a seguir.

Em relação aos fatores genéticos, o controle da colonização estaria relacionado à disponibilidade e qualidade dos sítios de adesão da mucosa intestinal, visto que a permanência das bactérias no intestino depende de ligação a um sítio de adesão e quando isto não ocorre é eliminada pelo peristaltismo. Existe uma especificidade na ligação da bactéria com um

receptor de mucosa, o que seleciona a colonização do hospedeiro. Possivelmente o padrão destes locais de adesão são geneticamente determinados, além disso o hospedeiro pode ainda regular a população bacteriana através do sistema imune<sup>(14)</sup>. Recentemente, foi demonstrada a capacidade de interação entre as bactérias e as células do hospedeiro, em que a microbiota modificou a expressão ou a atividade dos sítios de adesão das células da mucosa, através de mediadores moleculares<sup>(15,16)</sup>.

Outro fator importante na alteração da microbiota intestinal é o dietético, a relação entre a nutrição e a microbiota intestinal começa na amamentação ao seio com um predomínio de bifidobactérias, havendo pequena quantidade de espécies bacteriana potencialmente patogênica.

Em contraste, as crianças em uso de fórmulas artificiais desenvolvem microbiota mais diversa, composta não só de bifidobactérias, como também de *bacteróides*, *enterobactérias*, *enterococos* e *Clostridium sp*<sup>(17,18)</sup>.

A dieta pode afetar a sobrevivência e o metabolismo das bactérias, nesse sentido a dieta induz mudanças na microbiota e/ou no seu metabolismo por dois mecanismos importantes como: presença de componentes dietéticos não digeridos utilizados como fonte energética e o estado nutricional do hospedeiro, influenciando a quantidade e tipo de substâncias secretoras pelo intestino<sup>(19)</sup>.

O efeito mais espetacular da dieta sobre a microbiota intestinal se obtém através do uso de substratos específicos a certos gêneros de bactérias como os frutooligossacarídeos são adicionados a dieta para aumentar a concentração de bifidobactérias e uma diminuição correspondente de bacteróides<sup>(19)</sup>.

A fibra alimentar presente na dieta do indivíduo, definida como: carboidratos não digeríveis mais lignina, presentes nos vegetais que têm ação fisiológica ao ser humano<sup>(20)</sup>, pode alterar de forma direta a flora bacteriana e a regulação dos seus metabólitos e de forma indireta com mudanças físicas no sistema digestório<sup>(21)</sup>, contribuindo, portanto na população bacteriana intestinal quanto aos aspectos quantitativos e qualitativos<sup>(21)</sup>.

A participação de componentes dietéticos, com ação positiva na microbiota intestinal, estimulou a indústria alimentícia a desenvolver produtos que contenham na sua composição determinadas bactérias, esses alimentos foram denominados probióticos, que por definição são alimentos que contêm bactérias, comuns no trato gastrointestinal, resistentes à ação dos sucos digestivos e com ação benéfica ao hospedeiro, que contribuem por alterar a microbiota intestinal quanto a sua composição ou atividade metabólica, ou modulação da resposta imune<sup>(3)</sup>.

Outro fator importante é o estado nutricional que reflete o equilíbrio entre a ingestão balanceada de alimentos e o consumo de energia necessário para manter as funções diárias do organismo; sempre que um fator interfere em qualquer etapa desse equilíbrio, os riscos de desnutrição tornam-se iminentes provocando um desequilíbrio da microbiota intestinal normal<sup>(22,23)</sup>

Gorbach & Goldin<sup>(24)</sup>, descreveram que indivíduos com desnutrição protéico energética (DPE) de grau moderado a grave, pode apresentar alterações da fisiologia do sistema do trato gastrointestinal, com redução de secreção (gástrica, biliar, pancreática e intestinal) e da motilidade, contribuindo para o crescimento exagerado de microorganismo anaeróbios no trato gastrointestinal superior, prejudicando a absorção de carboidratos, lipídeos, vitamina B<sub>12</sub> e proteínas.

A desnutrição pode interferir diretamente na absorção gastrointestinal dos medicamentos, ocasionando alterações da absorção de nutrientes provocadas por certos medicamentos que podem ser de origem primária ou secundária. Primária: efeitos diretos do princípio ativo sobre a mucosa intestinal ou sobre os processos intraluminais que determinam a absorção dos nutrientes; secundários ocasionado pela desnutrição, embora existam poucos estudos sobre a participação da desnutrição sobre a absorção de medicamentos<sup>(26)</sup>.

Em relação ao uso de antimicrobianos, podem ocorrer alterações no padrão de colonização intestinal. O principal efeito observado inclui a supressão relevante das bactérias anaeróbias, com exceção do *Clostridium sp* que permanece em níveis detectáveis. A influência de uso de antimicrobianos no padrão da microbiota intestinal é transitório, mas pode persistir por algum período após o término do uso. <sup>(27,28)</sup> A redução da população bacteriana intestinal pode trazer entre outras, conseqüências imunológicas. A administração de antibiótico pode influenciar a microflora colônica e essa influência depende da concentração da droga no lúmen intestinal e de seu espectro de ação <sup>(29,30,31)</sup>.

Monreal et al<sup>(1)</sup> observaram em estudo recente que paciente com infecção de vias aéreas em uso de amoxicilina revelaram redução significativa da quantidade de *Lactobacillus e Bibidobacterium*. Também foi observado que após 30 dias do término do tratamento esses microorganismos retornaram ao normal <sup>(1)</sup>.

A prevalência de diarréia pós-antibióticos varia de 5-8% em crianças e de 5 a 25% em adultos, e é dependente da definição da diarréia, dos agentes antimicrobianos e de fatores do hospedeiro. Virtualmente qualquer agente antimicrobiano pode causar diarréia e colite pseudomembranosa, mas a

ampicilina, a amoxicilina-clavulanato, as cefaslospoinas e a clindamicina são freqüentemente, mais responsáveis pela diarreia. Acredita-se que seu mecanismo esteja relacionado às alterações na microbiota intestinal e a colonização por flora resistente a antibióticos, inclusive *Clostridium difficile*. Tendo por base esta suposição, os probióticos são amplamente usados para prevenir e tratar a diarreia associada ao uso de antibióticos <sup>(32)</sup>.

Um estudo com pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV+) em uso de anti-retrovirais revelou importante redução das bactérias benéficas *Lactobacillus e Bifidobacterium* com recuperação após o uso de pré e pró-bióticos. Não foi possível identificar qual fator alterou mais a estabilidade da microbiota intestinal, se o uso de drogas ou a presença de infecção <sup>(3)</sup>. Embora existam poucos trabalhos sobre a possível interação entre a infecção do HIV/aids e as drogas anti-retrovirais na microbiota intestinal, não há relatos da ação isolada do uso de drogas anti-retrovirais na ausência de infecção ou doença.

### **1.3 Exposição Ocupacional**

As exposições ocupacionais a materiais biológicos (MB) tem representado sério risco aos profissionais da área da saúde, no seu local de trabalho, sendo que os acidentes envolvendo sangue e outros fluídos orgânicos correspondem às exposições mais freqüentes. <sup>(33)</sup>.

Os ferimentos com agulhas e material perfuro-cortante, em geral, são considerados extremamente perigosos por serem potencialmente capazes de transmitir mais de 20 tipos de patógenos diferentes <sup>(34)</sup>, sendo o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), da hepatite B e da hepatite C os agentes infecciosos mais comumentes envolvidos <sup>(35)</sup>.

### **1.4 Tipos de Exposições**

As exposições que podem trazer riscos de transmissão ocupacional do HIV e dos vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV) são definidas como:

Exposições percutâneas – lesões provocadas por instrumentos perfurantes e cortantes (p ex. agulhas, bisturi, vidrarias);

Exposições em mucosas – p ex. quando há respingos na face envolvendo olho, nariz, boca ou genitália;

Exposição cutânea (pele não-íntegra) – p.ex. contato com pele com dermatite ou feridas abertas;

Mordeduras humanas – consideradas como exposição de risco quando envolverem a presença de sangue, devendo ser avaliadas tanto para o indivíduo que provocou a lesão quanto aquele que tenha sido exposto<sup>(31)</sup>.

### **1.5 Risco de Transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana**

O risco ocupacional após exposições a materiais biológicos já foi bem demonstrado em grandes estudos. Ele é variável e depende do tipo de acidente e de outros fatores envolvidos, tais como a gravidade, tamanho da lesão, presença e volume de sangue envolvido, além das condições clínicas do paciente-fonte e seguimento adequado pós exposição<sup>(36)</sup>.

O risco de aquisição do HIV pós-exposição ocupacional percutânea com sangue contaminado é de aproximadamente 0,3% (IC 95% = 0,2 – 0,5%) de 0,09% (IC 95% = 0,006 – 0,5%). O risco após exposição envolvendo pele não íntegra, não é precisamente quantificado, estimando-se que ele seja inferior ao risco das exposições em mucosas<sup>(37)</sup>.

## 1.6 Indicação de anti-retrovirais

A indicação do uso de anti-retrovirais deve ser baseada em uma avaliação criteriosa do risco de transmissão do HIV em função do tipo de acidente ocorrido e a toxicidade dessas medicações: exceto sobre a zidovudina (AZT). Existem poucos dados disponíveis sobre a toxicidade das medicações anti-retrovirais em indivíduos não infectados pelo HIV<sup>(37)</sup>.

O profissional de saúde deve ser informado que o conhecimento sobre a eficácia e a toxicidade das medicações anti-retrovirais é limitado. A zidovudina mostrou benefício em estudos humanos. A toxicidade em pessoas não infectadas pelo HIV é limitada ao AZT e pouco conhecida em relação às outras drogas que podem ser opção do profissional <sup>(37)</sup>.

Segundo Manual de recomendações do Ministério da Saúde<sup>(37)</sup>, os critérios de gravidade na avaliação do acidente são dependentes do volume de sangue e da quantidade de vírus presentes (Anexo1).

A iniciação da quimioprofilaxia deverá ser iniciada o mais rápido possível, idealmente dentro de 1 a 2 horas após o acidente. Estudos em animais sugerem que a quimioprofilaxia não é eficaz quando iniciada de 24-36 horas após o acidente. O início após largos intervalos de tempo (1ou 2 semanas) pode ser considerado somente para exposição com elevado risco de transmissão do HIV. A duração da quimioprofilaxia é de 4 semanas<sup>(37)</sup>.

Uso combinado de AZT com lamivudina (3TC) é recomendado na maioria das situações com indicação de uso de quimioprofilaxia. O uso do indinavir ou nelfinavir deve ser reservado para acidentes graves e situações em que haja possibilidade de resistência viral (paciente-fonte)

Os esquemas preferenciais estabelecidos pelo Ministério da Saúde<sup>(37)</sup> são:

**Quimioprofilaxia básica = AZT + 3TC**

Indicado em exposições com risco conhecido de transmissão pelo HIV.

**Quimioprofilaxia Expandida = AZT+ 3TC + IP (indinavir ou nelfinavir)**

Indicada em exposições com risco elevado de transmissão pelo HIV

A quimioprofilaxia apresenta potencial toxicidade, e seu uso não é justificado em exposições com risco desprezível de transmissão pelo HIV. Além disso, o fato da inexistência de evidências suficientes de benefício, o uso de esquemas expandidos, não são recomendados para todos os tipos de exposições.

Medicamentos anti-retrovirais diferentes do esquema padrão podem estar indicados quando há suspeita de exposição a cepas virais resistentes<sup>(38)</sup>. Para quimioprofilaxia ocupacional, a profilaxia com dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, com ou sem inibidor da protease, durante quatro semanas pode ser consideradas em situações específicas nas quais haja risco de infecção incluindo o uso do efavirenz para outros esquemas<sup>(37)</sup>

Atualmente existem medicamentos anti-retrovirais potencialmente úteis embora nem todos indicados para quimioprofilaxia, com atuações em diferentes fases do ciclo de replicação viral do HIV incluindo :

**Zidovudina** – A zidovudina(3'-azido-2,3-dideoximidina; AZT ou ADV) é análogo do nucleosídeo tiamina e está disponível nas formulações oral e parenteral. Sua formulação oral é bem absorvida com uma biodisponibilidade de 63%<sup>(42,43)</sup>. Embora sua meia-vida plasmática seja de apenas uma hora e dez minutos, a meia vida da forma trifosfato intracelular biologicamente ativa é de 3-4 horas, permitindo uma dosagem de duas vezes ao dia<sup>(40)</sup>.

A zidovudina é metabolizada primariamente no fígado por glucoronidação, formando um composto inativo, e 90% da dose absorvida é excretada na urina. A dose atual de zidovudina para adultos é de 300mg por via oral a cada 12 horas. Os efeitos adversos são vistos mais comumente em pacientes com a doença em estado avançado<sup>(40)</sup>.

Sua toxicidade mais grave é a supressão da medula óssea<sup>(41)</sup>. Entre as reações adversas menos graves, porém mais comuns, inclui-se dor de cabeça, insônia, mialgia, fadiga, pigmentação das unhas, náusea e dispepsia. As elevações discretas nos níveis séricos das enzimas hepáticas também podem ser vistas, embora normalmente ocorram com a administração concomitante com outras drogas potencialmente mielossupressivas<sup>(42,43)</sup>.

### **Lamivudina**

A lamivudina ( $\beta$ -enantiomero de 2',3' tiacitidina; 3TC) é um análogo do nucleosídeo citosínico é bem absorvido por via oral, com uma biodisponibilidade de 86%. A sua meia vida no soro é de 2,5 horas e a meia vida intracelular de sua forma trifosfatada biologicamente ativa é de 11 a 14 horas<sup>(44)</sup>. Aproximadamente 70% da dose é excretada inalteradamente na urina e a dosagem de lamivudina deve ser ajustada em pacientes com problemas renais. A dose para adultos é de 150mg por via oral a cada 12 horas ou de 300mg por via oral uma vez ao dia<sup>(40)</sup>.

A lamivudina é normalmente bem tolerada em adultos,<sup>(45)</sup> seus efeitos adversos mais freqüentes são dores de cabeça, tontura, fadiga e mal-estar<sup>(46,47)</sup>.

Possui grandes vantagens por ser potente contra o HIV, bem tolerado, sem efeitos de alimentos, pode ser tomado uma vez ao dia, co-formulado com AZT (Biovir), também apresenta atividade contra o vírus da hepatite B, melhora

a sensibilidade ao AZT entre outros, retarda o acúmulo de análogos de timidina (TAM) e pode reverter em partes seus efeitos.<sup>(48)</sup>

### **Efavirenz**

O efavirenz é bem absorvido por via oral e sua biodisponibilidade aumenta se for tomado com alimentos, deve ser ingerido de estômago vazio porque o aumento das concentrações quando ingerido com alimento pode elevar a frequência de vários efeitos adversos. Uma refeição rica em gorduras e/ou calorias aumenta a concentração máxima em 40% à 80%, de modo que alguns especialistas preconizam evitar a ingestão especialmente nas 2-3 primeiras semanas a fim de reduzir os efeitos tóxicos no sistema nervoso central (SNC). A dose para adultos é de 600mg, uma vez ao dia <sup>(40)</sup>, geralmente associado a dois nucleosídeos, tomados à noite para reduzir os efeitos tóxicos do SNC. Pode ser ingerido com alimentos após a resolução dos efeitos adversos centrais, sua meia vida é de 36 a 100 horas, 14% a 34% são excretados na urina como metabólitos glicoronídeos e 16-61% nas fezes <sup>(39)</sup>.

O próprio efavirenz é tão indutor quanto inibidor enzimático do citocromo P-450 e pode alterar significativamente o metabolismo hepático de várias drogas <sup>(40)</sup>. Os efeitos adversos mais frequentes são queixas relacionadas ao sistema nervoso incluindo delírios, tontura, distúrbios do sono e dor de cabeça, esses efeitos quase sempre diminuem com a continuidade da terapia. Elevações no colesterol total de 10% a 20% bem como aumentos ocasionais na transaminase hepática também foram observados no tratamento com efavirenz<sup>(40)</sup>.

### **Ritonavir**

O ritonavir é bem absorvido por via oral e possui biodisponibilidade de aproximadamente 70%, apresenta alta ligação protéica no plasma superior a

98% e sua meia vida é de 3 a 5 horas <sup>(51,52)</sup>. Outras drogas podem alterar o metabolismo do ritonavir aumentando seus níveis plasmáticos. A dose usual de ritonavir para adultos é de 600mg por via oral a cada 12 horas, embora doses mais baixas possam ser usadas em combinação com alguns outros inibidores da protease. O ritonavir deve ser armazenado em geladeira e ao abrigo da luz <sup>(41)</sup>.

As reações adversas ao ritonavir incluíram distúrbios gastrointestinais como náusea, vômito ou diarreia em até 52% dos pacientes e menos freqüentes são anorexia e dor abdominal, fraqueza, parestesias periférica e perioral, alterações de paladar e dor de cabeça <sup>(52,53)</sup>. A maioria dos pacientes sofre alguma elevação nos níveis de colesterol 30-40% e triglicérides 200 a 300% e muitos outros desenvolvem níveis elevados de creatina fosfoquinase e de transaminases <sup>(52,53)</sup>.

### **Nelfinavir**

O nelfinavir tem uma boa disponibilidade e absorção de 70–80% é ótima quando administrada com alimentos <sup>(54)</sup>. Sua ligação é altamente protéica no plasma superior a 98% e sua meia vida é de 3,5 a 5 horas, é excretada principalmente pela CYP3A4. Apenas 1% a 2% são recuperados na urina, até 90% são encontrados nas fezes, principalmente como metabólito hidroxilado, que é tão ativo como o nelfinavir contra o HIV <sup>(41)</sup>.

A dose de nelfinavir para adultos é de 1250mg por via oral a cada 12 horas <sup>(41)</sup>. O nelfinavir tem como vantagem ampla experiência e é bem tolerado na gestação, e como desvantagem, menor potência comparado a muitos outros esquemas, necessidade ingerir grande quantidade de comprimidos e com alimentos ricos em gordura, levando a um alto índice de diarreia <sup>(40)</sup>

Estudo com 1500 paciente em uso de nelfinavir mostraram como o principal efeito adverso a diarreia em cerca de 10% a 30%, ou fezes amolecidas. Os demais efeitos adversos de classe: lipodistrofia, aumento dos níveis de triglicérides e/ou colesterol, hiperglicemia com resistência a insulina e diabetes tipo 2, osteoporose e possível aumento do sangramento na hemofilia<sup>(40)</sup>.

### **1.7 Acompanhamento Sorológico do Profissional de Saúde**

O profissional de saúde deverá ser acompanhado pelo período de seis meses após o acidente com material infectado pelo HIV<sup>(37)</sup>.

Em acidentes em que a quimioprofilaxia anti-retroviral foi iniciada, o acompanhamento clínico deverá ser realizado semanalmente para avaliação de sinais de intolerância medicamentosa. Além disso, exames laboratoriais (hemograma completo, transaminases, prova de função renal) deveram ser realizados para avaliação dos efeitos adversos. Esses exames deveram ser colhidos no momento do acidente e para o seguimento, na segunda semana da profilaxia<sup>(37)</sup>.

Os efeitos colaterais da utilização das medicações anti-retrovirais são freqüentes, mas usualmente leves e transitórios. Mesmo os efeitos colaterais mais graves, geralmente se resolvem com a suspensão da medicação<sup>(37)</sup>.

Por fim, os acidentes ocupacionais são frequentes e muitas vezes necessitam de quimioprofilaxia, particularmente os anti-retrovirais. Há necessidade de se conhecer melhor as possíveis interações dessas drogas na microbiota intestinal e assim contribuir para o melhor seguimento desses indivíduos.

## **2 OBJETIVOS**

O presente trabalho tem com objetivos:

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a microbiota intestinal de indivíduos que sofreram acidente ocupacional a materiais biológicos que realizaram profilaxia anti-retroviral.

### **2.2 Objetivos específicos**

Caracterização dos grupos quanto aos seguintes aspectos:

- Avaliação do estado nutricional segundo a antropometria e ingestão alimentar;
- Exames laboratoriais;

Avaliar a microbiota intestinal dos indivíduos em diferentes momentos do estudo

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1. Casuística**

O presente trabalho foi desenvolvido no período de março de 2005 a agosto de 2006, com participação de 23 indivíduos, sendo 10 que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram profilaxia anti-retroviral por 28 dias, três do sexo masculino e sete feminino e 13 indivíduos doadores de sangue do Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu seis do sexo masculino, sete feminino.

Os indivíduos participantes desse estudo foram informados em detalhes quanto aos procedimentos a que seriam submetidos e assinaram documento de anuência de sua participação e concordância da realização do mesmo, conforme a resolução nº196/96, sobre “Pesquisa envolvendo seres humanos”, do Conselho de Saúde do Ministério de Saúde (Apêndice 2).

## **3.2 Métodos**

### **3.2.1 Critérios de inclusão e exclusão**

#### **A Critérios de inclusão**

Foram incluídos todos os pacientes que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram profilaxia anti-retroviral por 28 dias, atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.

#### **B Critérios de exclusão**

Foram excluídos:

- Menores de 18 anos
- Gestantes e lactantes
- Indivíduos em uso prévio de antimicrobianos nos últimos 30 dias
- Indivíduos que interromperam a profilaxia

### **3.2.2 Distribuição dos grupos**

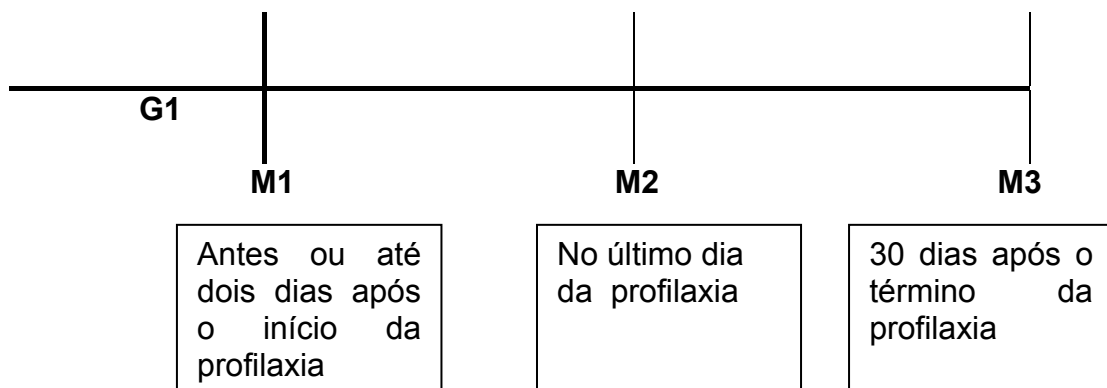
Foram constituídos dois grupos de estudo:

Grupo Controle (GC): Constituído por treze indivíduos doadores de sangue do Hemocentro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP de ambos os sexos.

Grupo 1 (G1): Constituído por dez indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram profilaxia anti-retroviral de ambos os sexos atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP.

### 3.2.3 Delineamento do estudo

O presente estudo foi dividido em três momentos;



**Momento 1 (M1):** Foram realizadas avaliações nutricionais, laboratoriais, e da microbiota intestinal, nos dois grupos;

**Momento 2 (M2):** Foram realizadas avaliações nutricionais, laboratoriais e da microbiota intestinal no grupo G1, no último dia da profilaxia anti-retroviral;

**Momento 3 (M3):** Foram realizadas avaliações nutricionais, laboratoriais e da microbiota intestinal, um mês após o término da profilaxia anti-retroviral;

No grupo controle foi realizada avaliação antropométrica e avaliação da microbiota intestinal no primeiro momento.

### 3.2.4 Avaliação Nutricional

Avaliação nutricional foi realizada pela própria pesquisadora nos indivíduos do grupo G1, através da aplicação de protocolo específico (Apêndice 1) contendo aspectos de identificação dos indivíduos, avaliação clínica, interrogatório alimentar incluindo as variáveis de atividade física, variáveis epidemiológicas sobre tabagismo e etilismo. Foi também realizada avaliação dietética através de inquérito alimentar de 24 horas e frequência alimentar, avaliação antropométrica, laboratorial e da microbiota intestinal. No grupo controle foi realizada apenas antropometria. (Apêndice 1).

#### A Avaliação Antropométrica

A avaliação antropométrica envolveu a mensuração do peso, estatura, circunferência do braço, dobras cutâneas do bíceps, tríceps, subescapular e supra-íliaca e cálculos do índice de massa corporal e circunferência muscular do braço. **Peso (P) – kg**: Foi obtido com a utilização de balança antropométrica, tipo plataforma com precisão de 0.1Kg, com indivíduo descalço e com mínimo de vestimenta<sup>(54,55)</sup>.

- **Estatura (E) – m** : Foi determinada por meio de uma escala fixada na balança antropométrica, com precisão de 0.5cm<sup>(54,55)</sup>.

- **Índice de massa corporal (IMC) - kg/m<sup>2</sup>**: calculado a partir da relação peso (kg) e estatura ao quadrado(m<sup>2</sup>) através da fórmula:  $IMC = P / E^2$ <sup>(54,55)</sup>.

- **Circunferência do braço (CB) – cm** : aferida no ponto médio do braço não dominante, em extensão, no ponto equidistante entre o acrômio e o olécrano, utilizando-se de fita milimetrada de celulose inextensível<sup>(54,55)</sup>.

▪ **Circunferência muscular do braço (CMB) -cm:** calculada a partir da fórmula:  $CMB = CB - (0,314 \times DCT)$  <sup>(56)</sup>.

Para a aferição das dobras cutâneas foi utilizado adipômetro apropriado (LANGE CALIPER – Cambridge Scientific, USA), com pressão constante de  $10g/mm^2$ , na superfície de contato. Cada dobra foi aferida em três medidas e utilizado o valor médio dos dois valores mais próximos. <sup>(57)</sup>.

▪ **Dobra cutânea tricipital (DCT) – mm:** foi aferida no ponto médio do braço, da mesma forma procedida para circunferência do braço (CB), sobre o tríceps fazendo o plegueamento da pele e do tecido subcutâneo paralelamente ao eixo longitudinal do braço <sup>(54,55,58)</sup>.

▪ **Dobra cutânea bicipital (DCB) – mm:** obtida com o procedimento para DCT, sendo sobre o músculo bíceps <sup>(54,55,58)</sup>.

▪ **Dobra cutânea subescapular(DCSE) – mm:** obtida no ponto localizado a um centímetro abaixo do ângulo da escápula, no mesmo lado da medida da DCB, observando-se as linhas de força naturais da pele <sup>(59)</sup>.

▪ **Dobra cutânea supra-ílica (DCSI) – mm:** aferida a um centímetro acima da crista ilíaca, no mesmo lado da medida da DCT, medindo-se a dobra da pele e tecido subcutâneo, paralelamente ao eixo do abdome <sup>(54,55,58)</sup>.

Aferidas as dobras cutâneas anteriores, obteve-se a somatória dessas ( $\Sigma P$ ), para cálculo da porcentagem de gordura corpórea (%G) mediante a aplicação da fórmula cujo o valor de referência é de 15-25% para mulheres e 15-18% para homens <sup>(59)</sup>.

A classificação do estado nutricional foi realizada através do índice de massa corporal (IMC), segundo a recomendação da Organização Mundial de Saúde <sup>(60)</sup> (anexo 3)

## **B Investigação Dietética**

Para obtenção da ingestão alimentar foi aplicado o método recordatório de 24 horas, associado a um questionário específico sobre a ingestão dos grandes grupos de alimentos <sup>(54)</sup>. (Apêndice 1)

A partir dos dados obtidos do registro, as medidas caseiras foram convertidas em pesos de porções ou de alimentos para cálculo de calorias totais, carboidratos, proteínas, lipídeos e fibras. Esses cálculos foram obtidos mediante uso de "software" Diet Pró da Faculdade Federal de Viçosa.

### **3.2.5 Investigação laboratorial**

Para a análise bioquímica dos indivíduos, foram coletadas amostras de sangue periférico, após jejum de oito a doze horas.

A avaliação bioquímica constou de indicadores de função renal: uréia e creatinina, enzimas hepáticas: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), Gama-GT (gama-glutamilttransferase) perfil lipídico: colesterol total e frações HDL (Lipoproteínas de alta densidade) e LDL (Lipoproteínas de baixa densidade), triglicérides, glicemia, proteínas totais e frações e hemograma considerando os valores de referência (Anexo 4) . Essas determinações foram realizadas em analisador automático DADE BEHRING, modelo RxL DIMENSION<sup>®</sup> , em serviço de rotina do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

### 3.2.6 Avaliação da Microbiota Bacteriana Intestinal

A avaliação microbiológica da microbiota intestinal foi realizada pela pesquisadora utilizando o método adaptado de Sutter et al<sup>(61)</sup>.

A avaliação foi realizada no Laboratório de Pesquisa na Área de Doenças Tropicais do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu–UNESP seguindo os seguintes passos e sendo esclarecido aos indivíduos quanto aos procedimentos da coleta do material a ser analisado.

No momento da anamnese os indivíduos do G1 foram orientados que deveriam trazer três amostras de fezes, sendo que a primeira deveria ser coletada na próxima evacuação após a consulta, a segunda coletada no último dia do tratamento com os anti-retrovirais e a terceira um mês após o término da profilaxia. Foram agendadas as datas de retornos aos indivíduos à medida que eram incluídos no estudo. Para evitar esquecimentos 24 horas antes das datas das coletas era realizado um contato pelo telefone para adesão ao estudo.

**1º Etapa. Transporte do Material para análise (fezes)** - para o transporte das fezes utilizou-se o meio líquido TIOGLICOLATO<sup>®</sup> (Figura 1), contendo nutrientes adequados para bactérias aeróbias e anaeróbias e anaeróbias facultativas. Foi entregue a cada indivíduo um frasco contendo oito ml dessa solução e um frasco de coleta estéril (Figura 2 )



Figura1- Meio de transporte e estéril



Figura 2 - Frasco contendo fezes e meio de transporte

**2º Etapa: Diluição da amostra de fezes** – Foi utilizado um grama de fezes pesado em balança analítica –SCIENTECH SA120, que foi colocado em tubo de ensaio, contendo nove ml de Stuart Transport Medium® (oxid). Este meio contém indicador de azul de Metileno, que indica a presença de oxigênio, indispensável para os procedimentos.

A amostra foi homogeneizada em vortex até a dissolução total do material (figura 3). Em seguida, foram realizadas dissoluções subseqüentes de  $10^2$  até  $10^8$  (figura 4), com meios seletivos conforme demonstrado no quadro 3 e na (figura 5).



Figura 3 – diluição da amostra em agitador vortex

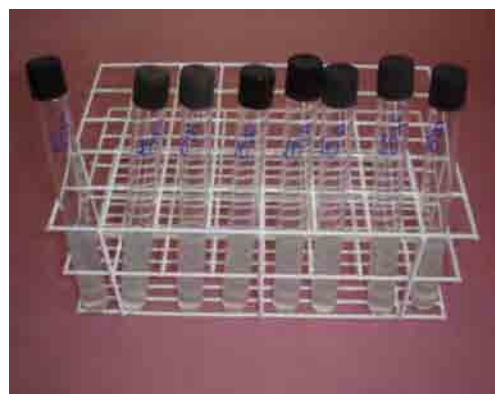


Figura 4 -Tubos contendo meio de Stuart para diluição de  $10^2$  à  $10^8$

**Quadro 3 – Diluição e meio de cultura seletivo de microorganismos**

Meio de Cultura	Fezes (Diluição)	Microorganismos
<i>Kanamycin-vancomycin blood agar</i>	$10^4$ $10^6$ $10^7$ $10^8$	Bacteróides
<i>Bifidobacterium medium</i>	$10^4$ $10^6$ $10^7$ $10^8$	Bifidobactérias
<i>Lactobacillus selective</i>	$10^2$ $10^4$ $10^5$ $10^6$	Lactobacilos



Figura 5 - Placas com dos meios específicos: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacteróides*

**3º Etapa : Plaqueamento nos meios de cultura** – Para realização do plaqueamento das amostras estudadas foram utilizados bastões de vidro em “L”, individual para cada diluição e meio de cultura, evitando contaminação (figura 6).



Figura 6 - Plaqueamento dos meios seletivos

**4º Etapa: Acondicionamento das placas em ambiente de anaerobiose** – Terminado o plaqueamento as placas foram acondicionadas em jarras de anaerobiose (Figura 7) e com gerador de anaerobiose ANAEROBAC que foram colocados em estufa a 37°C, pelo período de 48 horas.



Figura 7- Jarra de anaerobiose contendo gerador de anaerobiose em estufa à 37° C

**5º Etapa: Leitura das Unidades Formadoras de Colônias (UFC)** - Após o período de incubação, foi realizada a contagem nas placas das unidades formadoras de colônias em contador de colônia (Figura 8).



Figura 8 - Contagem das unidades formadoras de colônia em contador de colônia

### 3.2.7 Análise estatística

Foi realizada análise estatística pareada nos três momentos do estudo para o grupo 1. Para as contagens de *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* foram calculados média e desvio padrão com a transformação logarítmica dos dados e média na escala original

Para a comparação entre os grupos GC (M0) e G1 em cada momento foram utilizados o teste t para duas amostras independentes (usando logaritmo de contagem) com o cálculo das estatísticas t e p e/ou não pareados. Em todas as análises efetuadas, as estatísticas calculadas foram consideradas significativas quando  $p \leq 0,05$  (p é a probabilidade de erroneamente concluir pela significância).

Foi utilizado para análise o programa SPSS versão 14.0.

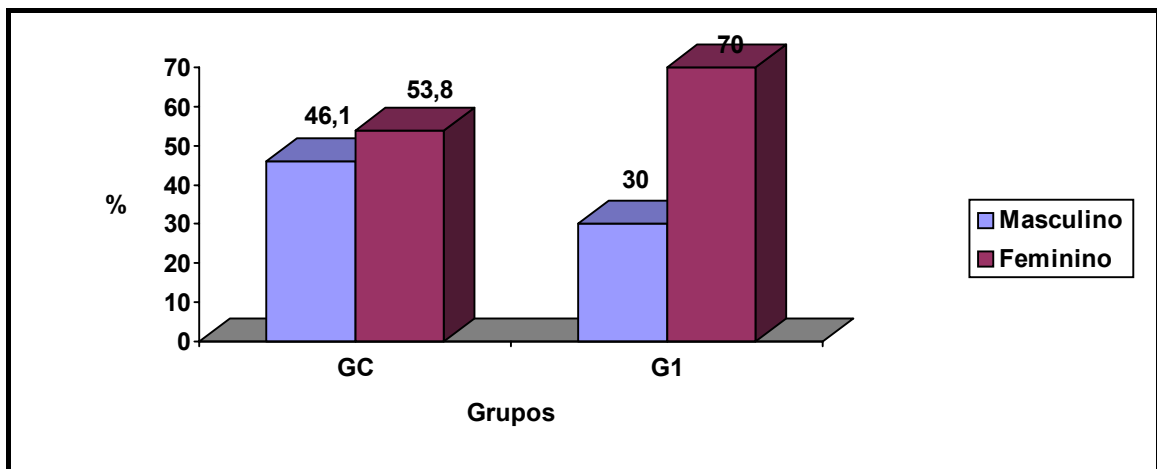
### 3.2.9 Ética

O presente estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, recebendo parecer favorável em setembro de 2004.

## 4 Resultados

### 4.1 Caracterização da casuística quanto ao Sexo.

A distribuição dos indivíduos quanto ao sexo nos grupos GC e G1 encontra-se na figura 9.



GC: Grupo Controle – Indivíduos doadores de sangue

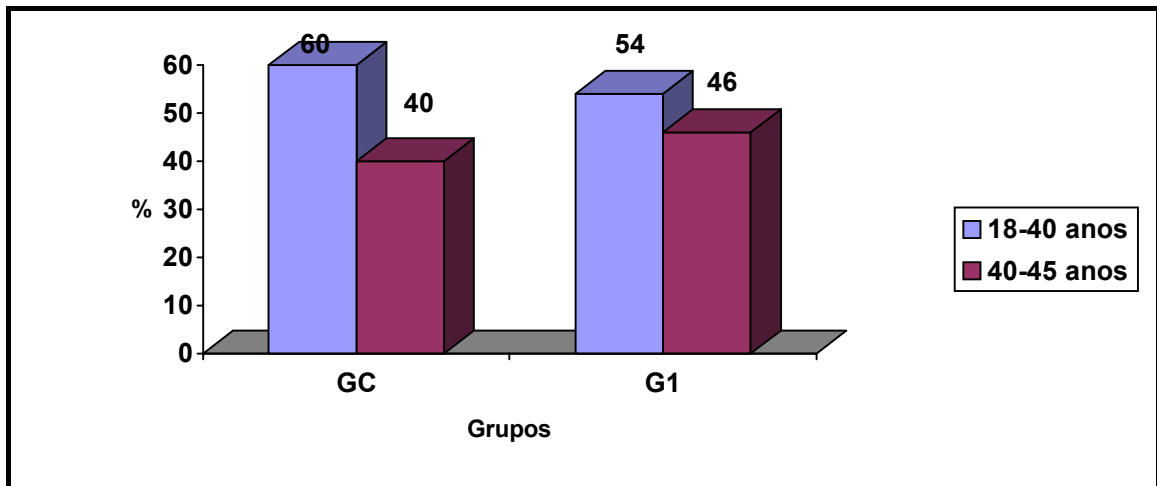
G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

**Figura 9** - Distribuição dos 23 indivíduos dos grupos GC e G1 quanto ao sexo

Foi observado maior porcentagem do sexo feminino em ambos os grupos, sendo 53,8% no GC e 70% no G1.

## 4.2 Caracterização da casuística quanto à faixa etária em anos.

A distribuição dos indivíduos de ambos os grupos GC e G1 em relação à idade em anos encontra-se na figura 10



GC: Grupo Controle – Indivíduos doadores de sangue.

G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

**Figura 10** – Distribuição dos 23 indivíduos dos grupos GC e G1 quanto à idade em anos.

Foi observado maior porcentagem de indivíduos com idade entre 18-40 anos em ambos os grupos.

### 4.3 Caracterização da casuística quanto ao hábito de fumar (tabagismo) e hábito de beber (etilismo).

A distribuição dos indivíduos do G1 em relação ao etilismo e tabagismo encontra-se na tabela-2

**Tabela 1** – Distribuição dos 10 indivíduos do G1, segundo hábito de fumar e beber. Botucatu-SP, 2006.

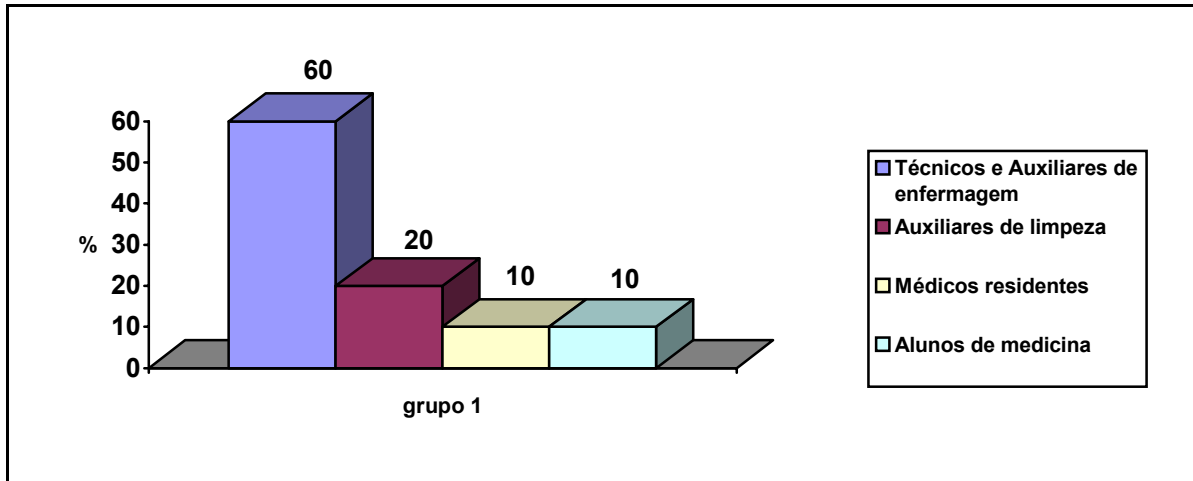
Presença	Variáveis	Etilismo social		Tabagismo	
		n <sup>o</sup>	(%)	n <sup>o</sup>	(%)
Sim		03	(30)	05	(50)
Não		07	(70)	05	(50)
Total		10	(100)	23	100

n<sup>o</sup>: número de indivíduos

Foi observado que 50% dos indivíduos do grupo G1 tinham o hábito de fumar e 30% o hábito de beber socialmente.

#### 4.4 Caracterização da casuística quanto à profissão.

A distribuição dos indivíduos do grupo G1 em relação à profissão encontra-se na figura 11.



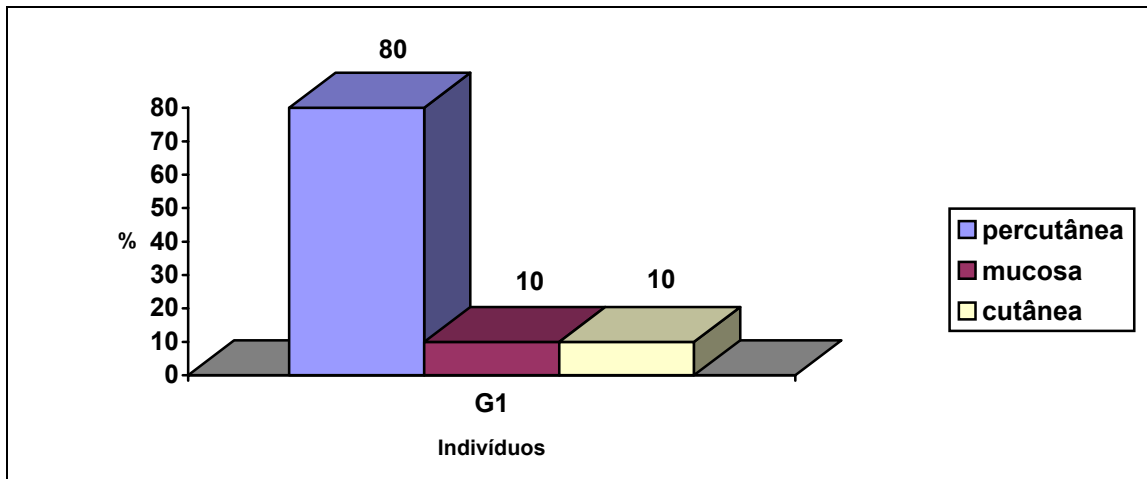
G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

**Figura 11** - Distribuição dos 10 indivíduos do G1 quanto à profissão.

Foi observado que 60% dos indivíduos eram auxiliares e técnicos de enfermagem, 20% auxiliares de limpeza e 10% alunos de medicina e médico residente.

#### 4.5 Caracterização da casuística quanto ao tipo de exposição ocupacional.

A distribuição dos indivíduos do grupo G1 em relação ao tipo de exposição ocupacional encontra-se na figura 12.



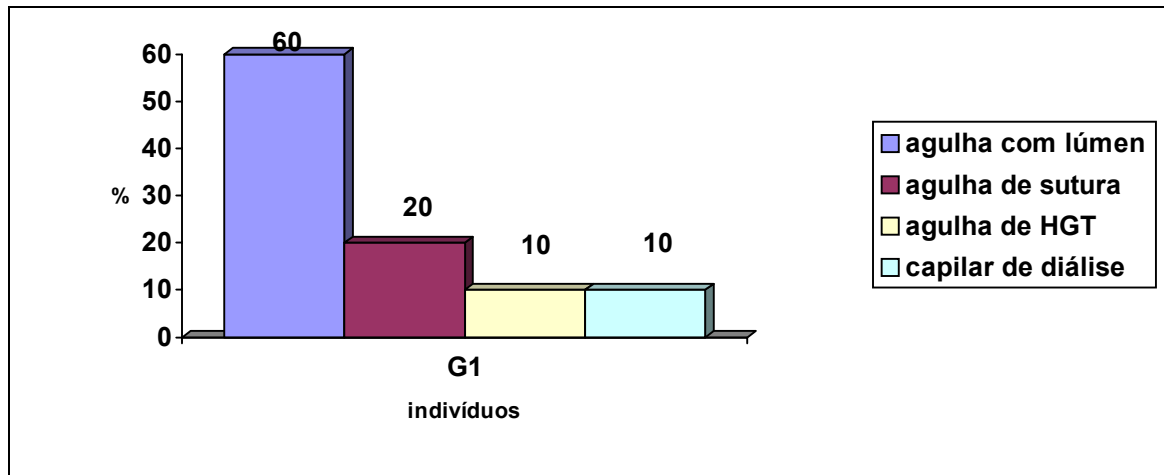
G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

**Figura 12** - Distribuição dos 10 indivíduos do G1 quanto ao tipo de exposição ocupacional.

Foi observado que 80% dos indivíduos tiveram exposição ocupacional percutânea e 20% exposição de mucosa e cutânea.

#### 4.6 Caracterização da casuística quanto ao tipo de material exposto

A distribuição dos indivíduos do grupo G1 em relação ao tipo de material exposto encontra-se na figura 13.



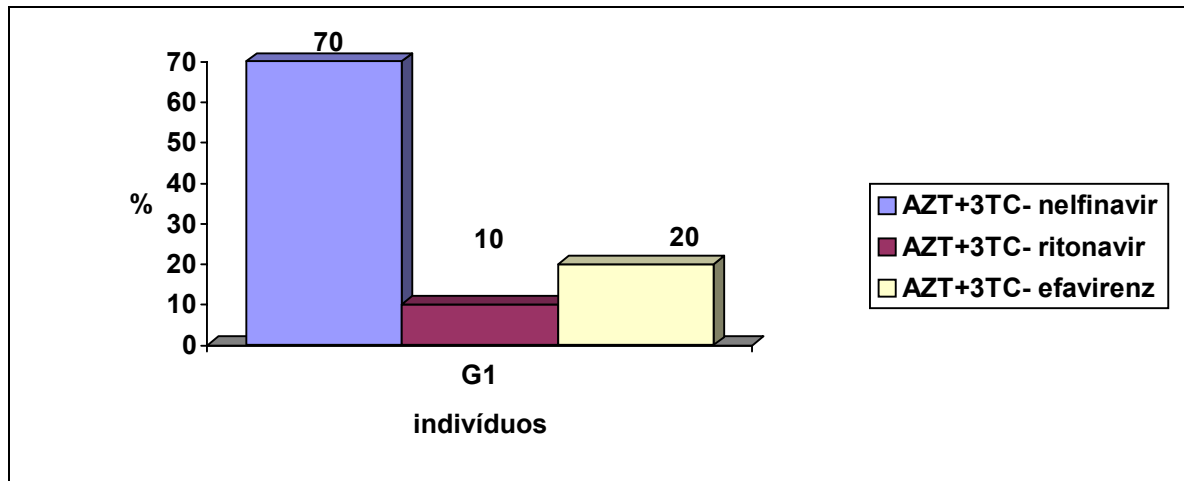
G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

**Figura 13** – Distribuição dos 10 indivíduos do G1 quanto ao tipo de acidente ocupacional.

Foi observado que 60% dos indivíduos tiveram acidente com agulha com lúmen, 20% agulha de sutura, 10% agulha hemoglico-teste (HGT) e capilar de diálise.

#### 4.7 Caracterização da casuística quanto à profilaxia anti-retroviral utilizada.

A distribuição dos indivíduos do G1 e o tipo de profilaxia anti-retroviral encontra-se na figura 14.



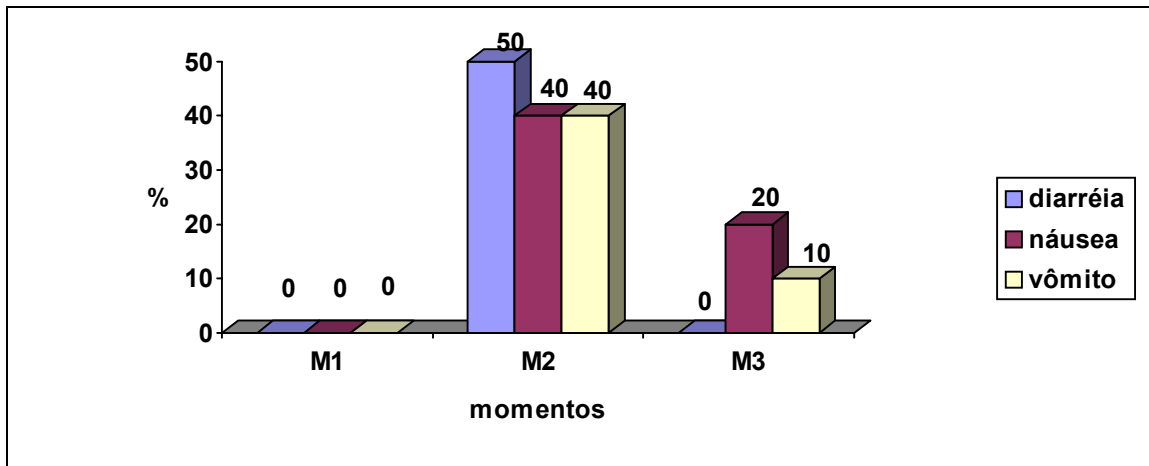
G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológico que realizaram profilaxia anti-retroviral  
3TC: Lamivudina  
AZT: zidovudina

**Figura 14** - Distribuição dos 10 indivíduos do G1 quanto a profilaxia anti-retroviral utilizada.

Foi observado que todos os indivíduos do G1 receberam AZT + 3TC sendo que 70% associado ao nelfinavir, 20% associado ao efavirenz e 10% associado ao ritonavir.

#### 4.8 Caracterização da casuística quanto às manifestações clínicas do trato gastrointestinal.

A distribuição dos indivíduos do grupo G1 quanto às manifestações clínicas do trato gastrointestinal encontra-se na figura 15.



G1: Grupo de paciente que sofreram acidente ocupacional com materiais biológico que realizaram profilaxia anti-retroviral  
M1: até dois dias após o início da profilaxia anti-retroviral  
M2: no último dia da profilaxia anti-retroviral  
M3: 30 dias após o término da profilaxia anti-retroviral

**Figura 15** – Distribuição dos 10 indivíduos do G1 quanto aos tipos de manifestações clínicas do trato gastrointestinal nos três momentos.

Foi observado que os indivíduos do G1 apresentaram 40% de náusea e vômitos e 50% de diarréia no momento M2. No M3 apenas 20% de náuseas e 10% de vômitos.

## 4.9 Avaliação Nutricional

### 4.9.1 Caracterização da casuística quanto á avaliação antropométrica

A distribuição dos indivíduos do GC e G1 nos três momentos quanto à avaliação antropométrica em relação ao índice de massa corporal (IMC), circunferência muscular do braço (CMB) e porcentagem de gordura.

**Tabela 2** - Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do GC versus G1 nos três momentos (M1, M2 e M3) da avaliação antropométrica quanto aos valores de IMC, CMB e porcentagem de gordura considerando nível de significância ( $p < 0,05$ ).

Momentos	M1	M1	M2	M3
	GC	G1	G1	G1
variáveis	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25,95 $\pm$ 3,71	25,95 $\pm$ 3,71	26,16 $\pm$ 4,10	25,8 $\pm$ 4,09
CMB (cm)	25,82 $\pm$ 3,50	25,82 $\pm$ 7,85	23,28 $\pm$ 3,57	23,18 $\pm$ 3,74
% gordura ( $\Sigma D$ )	32,06 $\pm$ 5,71	32,06 $\pm$ 5,71	32,64 $\pm$ 6,75	31,74 $\pm$ 6,58

( $x \pm s$ ) média e desvio padrão

G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

GC : indivíduos doadores de sangue

M1 : até dois dias após o início da profilaxia

M2: no último dia da profilaxia

M3: 30 dias após o término da profilaxia

IMC: Índice de Massa Corporal

CMB: Circunferência muscular do braço

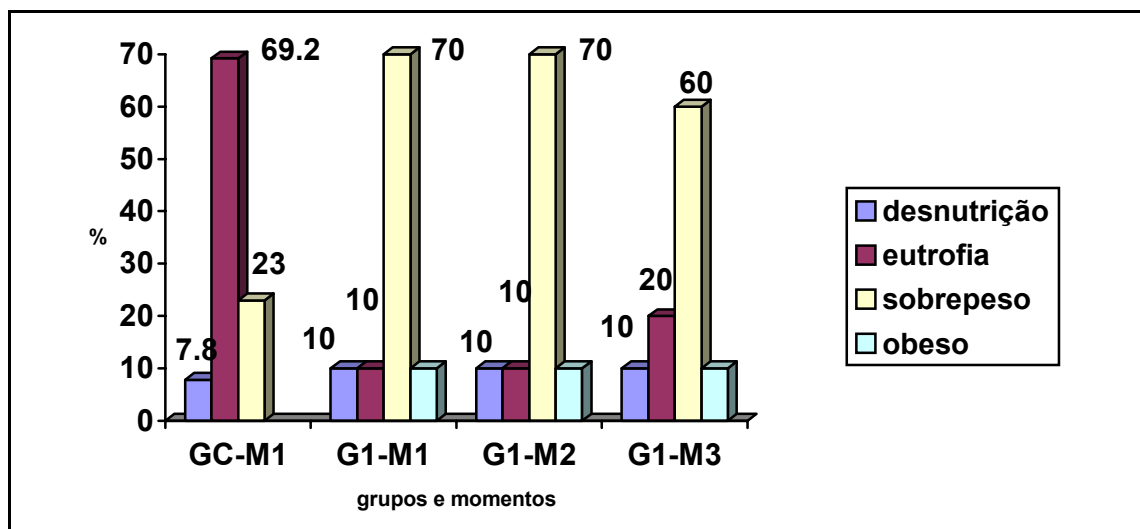
% gordura = soma tória das dobras cutâneas tríceps, bíceps, subscapular e supra-iliaca.

Hipótese	Estatística	Comentário
Interação entre os grupos (G1 e GC)	$p > 0,05$	Perfis similares
Diferença entre os momentos (M1,M2,M3)	$p > 0,05$	M1=M2=M3

Foi observado que não houve diferença estatística na avaliação antropométrica quanto às médias do índice de massa corporal (IMC), porcentagem de gordura e circunferência muscular do braço (CMB) nos grupos GC e G1 nos três momentos M1,M2 e M3.

#### 4.9.2 Caracterização da casuística quanto ao estado nutricional.

A distribuição dos indivíduos de ambos os grupos GC e G1 em relação ao estado nutricional conforme classificação do índice de massa corpórea (IMC) encontra-se na figura 16<sup>(52)</sup>.



GC: Grupo controle-indivíduos doadores de sangue

G1: Grupo de paciente que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram profilaxia anti-retroviral

M1: até dois dias após o início da profilaxia anti-retroviral

M2: no último dia da profilaxia anti-retroviral

M3: 30 dias após o término da profilaxia anti-retroviral

**Figura 16** – Distribuição dos 23 indivíduos do G1 quanto ao diagnóstico nutricional de ambos os grupos GC e G1 nos três momentos (M1, M2 e M3).

Foi observado no grupo GC maior porcentagem indivíduos eutróficos e no grupo G1 maior porcentagem de sobrepeso nos três momentos (M1, M2 e M3). Foi observado também no G1 100% de sedentarismo nos três momentos do estudo.

#### 4.10 Avaliação Laboratorial

4.10.1 A avaliação dos indivíduos quanto aos valores séricos de proteínas totais e frações e glicemia do grupo G1 nos três momentos (M1, M2 e M3) encontra-se descrita na tabela 2.

**Tabela 3** – Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo G1 nos momentos (M1, M2 e M3) quanto aos valores séricos de proteínas totais, albumina, globulina e glicemia de jejum considerando nível de significância ( $p > 0,05$ ).

Momentos	M1	M2	M3
Níveis séricos	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )
Proteínas totais (g/dL)	7,57 $\pm$ 0,447	7,47 $\pm$ 0,628	7,36 $\pm$ 0,522
Albumina (g/dL)	4,42 $\pm$ 0,492	4,36 $\pm$ 0,47	4,26 $\pm$ 0,35
Globulina (g/dL)	3,14 $\pm$ 0,312	3,17 $\pm$ 0,519	3,18 $\pm$ 0,488
Glicemia(mg/dL)	86 $\pm$ 16,68	88,25 $\pm$ 6,77	87,11 $\pm$ 18,44

( $x \pm s$ ) média e desvio padrão

G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

M1 : até dois dias após o início da profilaxia

M2: no último dia da profilaxia

M3: 30 dias após o término da medicação

Hipótese	Estatística	Comentário
Diferença entre os momentos	$p > 0,05$	M1=M2=M3

(M1, M2, M3) do G1.

Foi observado que os níveis séricos de proteínas totais, albumina, globulina e glicemia não mostrou diferença estatística nos três momentos (M1, M2 e M3) do estudo.

#### 4.10.2 Avaliação do perfil lipídico

Caracterização dos indivíduos quanto aos níveis séricos de colesterol total e frações (HDL colesterol e LDL colesterol) e triglicérides do G1 nos três momentos (M1, M2 e M3) encontra-se na tabela 3.

**Tabela 4** - Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo G1 entre os três momentos (M1, M2 e M3) quanto à avaliação sérica de colesterol total e frações, HDL e LDL colesterol e triglicérides, considerando nível de significância ( $p < 0,05$ ).

Momentos	M1	M2	M3
Níveis séricos	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )
Colesterol total (mg/dL)	179,22 $\pm$ 28,11	209,33 $\pm$ 63,76	187,33 $\pm$ 33,17
HDL colesterol (mg/dL)	51,37 $\pm$ 10,32	49,89 $\pm$ 22,30	47,78 $\pm$ 12,57
LDL colesterol (mg/dL)	98,55 $\pm$ 20,59	130,11 $\pm$ 47,65	112,82 $\pm$ 34,01
Triglicérides (mg/dL)	143,48 $\pm$ 64,48	146,22 $\pm$ 103,69	135,67 $\pm$ 58,83

( $x \pm s$ ) média e desvio padrão

G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

M1 : até dois dias após o início da profilaxia

M2: no último dia da profilaxia

M3: 30 dias após o término da medicação

Hipótese	Estatística	Comentário	
Colesterol total	M1=M2 M2=M3 M3=M1	$p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$	M1=M2=M3
HDL colesterol	M1=M2 M2=M3 M3=M1	$p > 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$	M1=M2=M3
LDL Colesterol	M1=M2 M2=M3 M3=M1	$P < 0,05$ $p > 0,05$ $p > 0,05$	M1 < M2
Triglicérides	M1=M2 M2=M3 M3=M1	$p > 0,05$ $p < 0,05$ $p > 0,05$	M2 > M3

Foi observado diferença estatística apenas nos valores de LDL-colesterol entre o M1 e M2. Os triglicérides também apresentaram diferença estatística entre o M2 e M3.

#### 4.10.3 Avaliação das enzimas hepática

A caracterização da avaliação das enzimas hepáticas quanto aos níveis séricos de AST, ALT e Gama-GT dos indivíduos do G1 entre os três momentos (M1, M2 e M3) encontra-se na Tabela 4.

**Tabela 5** - Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo G1 nos momentos (M1, M2 e M3) quanto à avaliação sérica de AST, ALT e Gama GT, considerando nível de significância ( $p < 0,05$ ).

Momentos	M1	M2	M3
Níveis séricos	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )
AST/TGP (u/L)	34,10 $\pm$ 7,73	43,89 $\pm$ 21,84	26,60 $\pm$ 9,02
ALT/TGO (u/L)	23,10 $\pm$ 4,43	25,56 $\pm$ 25,56	21,40 $\pm$ 5,17
Gama-GT (u/L)	37,00 $\pm$ 27,37	66,00 $\pm$ 48,75	29,70 $\pm$ 18,25

( $x \pm s$ ) média e desvio padrão

G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

M1 : até dois dias após o início da profilaxia

M2: no último dia da profilaxia

M3: 30 dias após o término da medicação

Hipótese	Estatística	Comentário
AST/TGP	M1=M2	$p > 0,05$
	M2=M3	$p < 0,05$ M2>M3
	M1=M3	$p < 0,05$ M3<M1
ALT/TGO	M1=M2	$p > 0,05$
	M2=M3	$p < 0,05$ M2>M3
	M1=M3	$p > 0,05$
Gama-GT	M1=M2	$p > 0,05$
	M2=M3	$p < 0,05$ M2>M3
	M1=M3	$p > 0,05$

Foi observado diferença estatística nas três enzimas entre os momentos M2 e M3 e somente a AST mostrou diferença estatística entre M3 e M1.

#### 4.10.4 Avaliação da Função Renal

A caracterização dos indivíduos quanto a avaliação da função renal dos níveis séricos de uréia e creatinina do grupo G1 nos três momentos (M1, M2 e M3) encontra-se na tabela 5.

**Tabela 6** - Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo G1 nos momentos (M1, M2 e M3) quanto à avaliação dos níveis séricos de uréia e creatinina considerando nível de significância ( $p < 0,05$ ).

Momentos	M1	M2	M3
Níveis séricos	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )
Uréia (mg/dL)	24,38 $\pm$ 8,70	22,13 $\pm$ 5,54	22,50 $\pm$ 5,99
Creatinina (mg/dL)	0,756 $\pm$ 0,181	0,791 $\pm$ 0,157	0,772 $\pm$ 0,174

( $x \pm s$ ) média e desvio padrão

G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

M1 : até dois dias após o início da profilaxia

M2: no último dia da profilaxia

M3: 30 dias após o término da medicação

Hipótese	Estatística	Comentário
Diferença entre os momentos(M1,M2 e M3) do G1	$p > 0,05$	M1=M2=M3

Foi observado que não houve diferença estatística quanto aos níveis séricos de uréia e creatinina do G1 nos três momentos (M1, M2 e M3).

#### 4.10.5 Avaliação Hematológica

A caracterização da avaliação hematológica dos indivíduos do grupo G1 nos três momentos (M1, M2 e M3) foi obtida através dos valores séricos de hemoglobina e hematócrito encontra-se na Tabela 6.

**Tabela 7** - Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo G1 nos momentos (M1, M2 e M3) quanto aos valores séricos de hematócrito e hemoglobina considerado nível de significância ( $p < 0,05$ ).

Momentos	M1	M2	M3
Níveis séricos	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )
Hematócrito (%)	42,21 $\pm$ 5,35	41,45 $\pm$ 4,12	41,35 $\pm$ 4,45
Hemoglobina (g/dL)	14,30 $\pm$ 1,63	13,94 $\pm$ 1,62	14,17 $\pm$ 0,172

( $x \pm s$ ) média e desvio padrão

G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

M1 : até dois dias após o início da profilaxia

M2: no último dia da profilaxia

M3: 30 dias após o término da medicação

Hipótese	Estatística	Comentário
Diferença entre os momentos (M1, M2 e M3) do G1	$p > 0,05$	M1=M2=M3

Foi observado que não houve diferença estatística quanto aos níveis séricos de hematócrito e hemoglobina do G1 nos três momentos (M1, M2 e M3).

#### 4.11 Caracterização dos indivíduos de acordo com a análise da ingestão de alimentos

**Tabela 8** – Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do grupo G1 quanto á ingestão dos macronutrientes carboidratos, lipídios e proteínas em porcentagem e fibras em gramas, considerando nível de significância ( $p < 0,05$ ).

Momentos	M1	M2	M3
Nutrientes	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	$x \pm s$ )
Carboidratos (%)	45	44,5	47
Lipídios (%)	36	35,5	34
Proteínas (%)	19	20	19
Fibras (g)	10	11	12

( $x \pm s$ ) média e desvio padrão

G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

M1 : até dois dias após o início da profilaxia

M2: no último dia da profilaxia

M3: 30 dias após o término da medicação

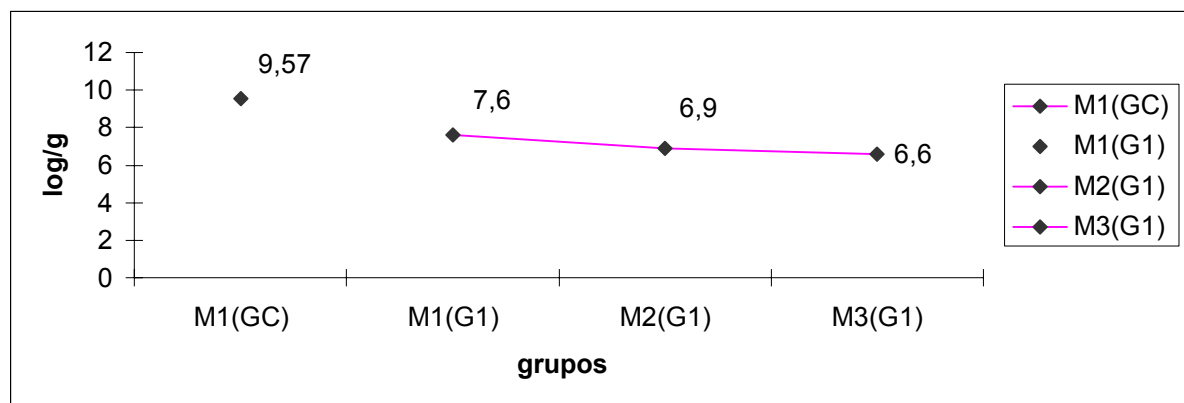
Hipótese	Estatística	Comentário
Diferença entre os momentos (M1, M2 e M3) do G1	$p > 0,05$	M1=M2=M3

A média da análise do recordatório alimentar do grupo G1 entre os três momentos (M1, M2 e M3) demonstrou ingestão reduzida de carboidratos e fibras e ingestão excessiva de lipídios e proteínas, sem alteração da alimentação durante o estudo.

## 4.12 Avaliação da Microbiota Intestinal

### 4.12.1 Avaliação da microbiota intestinal de *Lactobacillus*

A avaliação da microbiota intestinal dos indivíduos do grupo G1 nos três momentos (M1 M2 e M3) e grupo controle quanto a contagem de *Lactobacillus* em escala logarítmica encontra-se na figura 17 e a análise estatística na tabela 7.



GC: Grupo controle-indivíduos doadores de sangue

G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

M1: até dois dias após o início da profilaxia anti-retroviral

M2: no último dia da profilaxia anti-retroviral

M3: 30 dias após o término da profilaxia

Log/g/fezes: contagem logarítmica por grama de fezes

**Figura 17** - Média logarítmica da contagem de UFC/g de fezes de *Lactobacillus* nos grupos G1 e GC.

**Tabela 9** - Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do logarítmica da contagem de *Lactobacillus* no grupos GC versus G1 nos três momentos (M1, M2 e M3) considerando nível de significância ( $p < 0,05$ ).

Momentos	M1	M1	M2	M3
Grupos	GC	G1	G1	G1
	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )
<i>Lactobacillus</i> (log/g)	9,57 ± 0,85	7,6 ± 0,371	6,96 ± 0,89	6,60 ± 43

( $x \pm s$ ) média e desvio padrão

GC: Grupo controle-indivíduos doadores de sangue

G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

M1 : até dois dias após o início da profilaxia

M2: no último dia da profilaxia

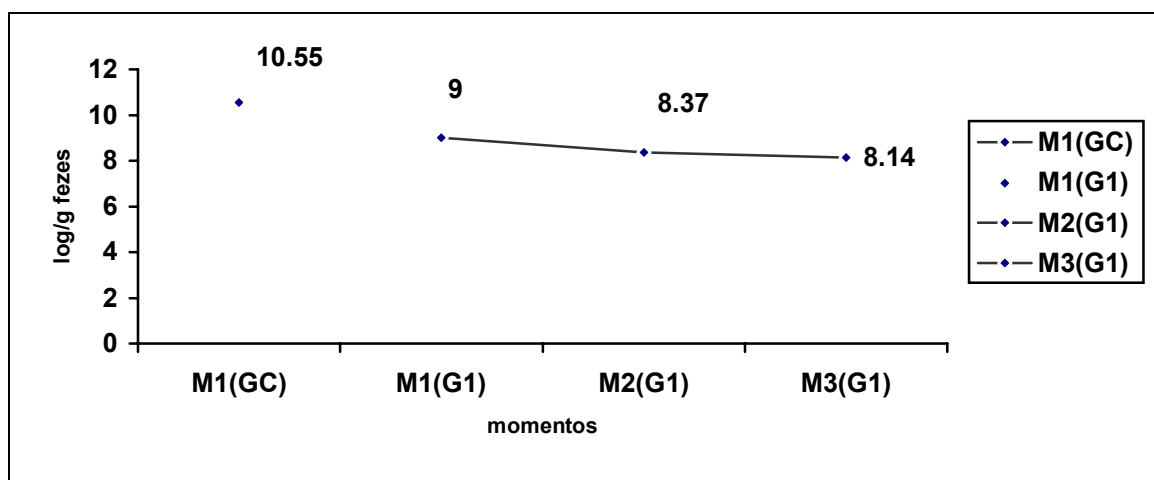
M3: 30 dias após o término da medicação

Hipótese	Estatística	Comentário
Interação entre os grupos (GC e G1)		
entre os momentos. GC > G1-M1	$p < 0,05$	GC > M1
GC > G1-M2	$p < 0,05$	GC > M2
GC > G1- M3	$p < 0,05$	GC > M3
Diferença do G1 entre os momentos (M1, M2 e M3)		
M1= M2	$p < 0,05$	M1 > M2
M2= M3	$p > 0,05$	M2 = M3
M3= M1	$p < 0,05$	M1 > M3

Foi observado diferença estatística na avaliação da microbiota bacteriana de *Lactobacillus* dos grupos GC versus G1 nos três momentos e na avaliação do G1 entre os três momentos (M1, M2 e M3) mostrou diferença estatística quando comparado M1 e M2 e M1 e M3.

#### 4.12.2 Avaliação da microbiota intestinal de *Bifidobacterium*

A avaliação da microbiota intestinal dos indivíduos dos grupo GC versus G1 nos três momentos (M1,M2 e M3) quanto a contagem de *Bifidobacterium* em escala logarítmica encontra-se na figura 18 e a análise estatística nas tabela 8.



GC: Grupo controle-indivíduos doadores de sangue  
G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral  
M1: até dois dias após o início da profilaxia anti-retroviral  
M2: no ultimo dia da profilaxia anti-retroviral  
M3: 30 dias após o término da profilaxia  
Log/g fezes: contagem logarítmica por grama de fezes

**Figura 18** - Média de Logarítmica da Contagem de unidade formadora de colônia por grama de fezes(UFC/g de fezes) de *Bifidobacterium* nos grupos GC e G1.

**Tabela 10** - Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do logarítmica da contagem de *Bifidobacterium* no grupos GC versus G1 nos três momentos (M1, M2 e M3) considerando nível de significância ( $p < 0,05$ ).

Momentos	M1	M1	M2	M3
Grupos	GC	G1	G1	G1
	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )
Bifidobacterium(log/g)	10,55 ± 0,93	9,0 ± 0,809	8,37 ± 1,39	8,14 ± 1,39

( $x \pm s$ ) média e desvio padrão

M1 : até dois dias após o início da profilaxia

M2: no último dia da profilaxia

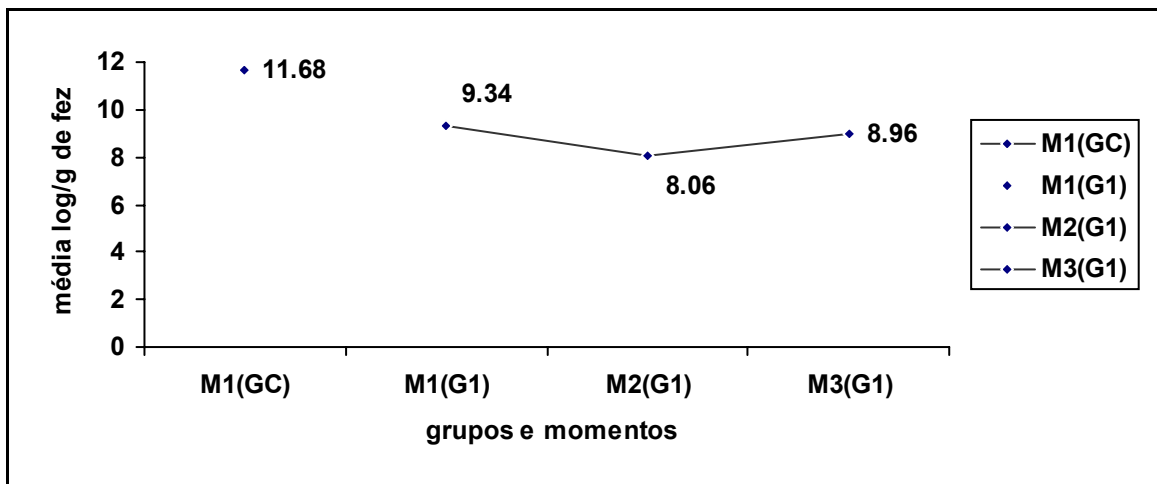
M3: 30 dias após o término da medicação

Hipótese	Estatística	Comentário
Interação entre os grupos (GC e G1) entre os momentos.		
GC >M1	$p < 0,05$	GC >M1
GC >M2	$p < 0,05$	GC > M2
GC >M3	$p < 0,05$	GC >M3
Diferença entre os momentos		
(M1, M2 M3) M1= M2	$p < 0,05$	M1=M2
M2= M3	$p < 0,05$	M2=M3
M3= M1	$p < 0,05$	M1>M3

Foi observado diferença estatística na avaliação da microbiota intestinal de *Bifidobacterium* no GC versus o G1 nos três momentos e na avaliação do G1 houve diferença estatística apenas quando comparado M1 e M3.

#### 4.12.3 Avaliação da microbiota intestinal de *Bacteróides*

A caracterização da microbiota intestinal quanto à avaliação da contagem em log/g de fezes de *Bacteróides* nos grupos GC e G1 nos três momentos (M1, M2 e M3) conforme descrito na figura 19 e análise estatística nas tabelas 10.



GC: grupo controle doadores de sangue

G1: indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos que realizaram de profilaxia anti-retroviral

M1 : até dois dias após o início da profilaxia

M2: no último dia da profilaxia

M3: 30 dias após o término da medicação

Log/g fezes: Contagem logarítmica por grama de fezes

**Figura 19** - Média logarítmica da contagem de UFC/g de fezes de *Bacteróides* nos grupos GC e G1.

**Tabela 11** - Média e desvio padrão ( $x \pm s$ ) do logaritmo da contagem de *Bacteróides* no grupos GC versus G1 nos três momentos (M1, M2 e M3) considerando nível de significância ( $p < 0,05$ ).

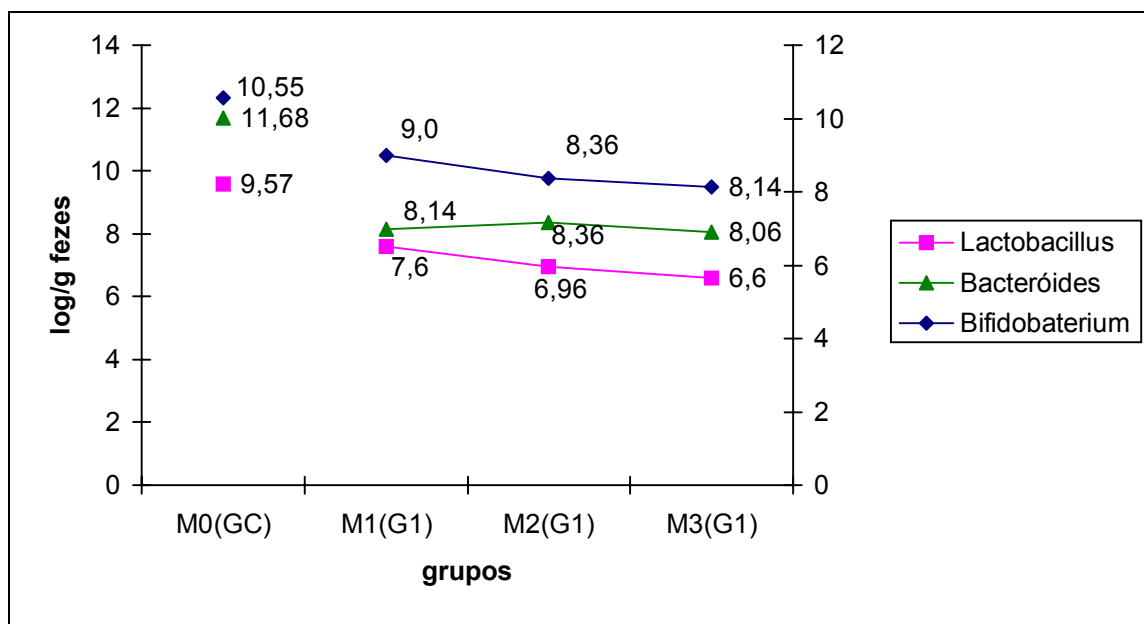
Momentos	M1	M1	M2	M3
Grupos	GC	G1	G1	G1
	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )	( $x \pm s$ )
<i>Bacteróides</i> (log/g)	11,68 $\pm$ 0,459	9,33 $\pm$ 0,68	8,06 $\pm$ 2,93	8,96 $\pm$ 0,66

( $x \pm s$ ) média e desvio padrão  
M1 : até dois dias após o início da profilaxia  
M2: no último dia da profilaxia  
M3: 30 dias após o término da medicação

Hipótese	Estatística	Comentário
Interação entre os grupos (GC e G1)		
entre os momentos. GC >M1	$p < 0,05$	GC >M1
GC >M2	$p < 0,05$	GC > M2
GC >M3	$p < 0,05$	GC > M3
Diferença entre os momentos		
(M1, M2 M3) M1= M2	$p > 0,05$	M1=M2
M2= M3	$p > 0,05$	M2=M3
M3= M1	$p > 0,05$	M3=M1

Foi observado diferença estatística na avaliação da microbiota intestinal de *Bacteróides* no GC versus o G1 nos três momentos já na avaliação do G1 não mostrou diferença estatística.

**4.12.4 Caracterização da microbiota intestinal em Log/g de fezes de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacteróides* do G1 nos três momentos (M1, M2 e M3) encontra-se na figura 20.**



( $\bar{x} \pm s$ ) média e desvio padrão  
M1 : até dois dias após o início da profilaxia  
M2: no último dia da profilaxia  
M3: 30 dias após o término da medicação  
Log/g fezes: contagem logarítmica por grama de fezes

**Figura 20** – Distribuição de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacteróides* quanto a média logarítmica da contagem de UFC/g de fezes do grupo G1.

Quando comparamos os três gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacteróides*, nos três momentos do G1 com GC observou-se diferença estatística em todos os momentos de todos os gêneros de bactérias, já quando comparados apenas o G1 entre os momentos houve diferença apenas nos gêneros de *Lactobacillus* e nos *Bifidobacterium*.

## 5. Discussão

O trato gastrointestinal é um sistema altamente complexo que têm despertado interesse de muitos pesquisadores principalmente associado à presença de infecções<sup>(1,3,8,12)</sup>.

Entretanto, apesar dos vários estudos neste campo pouco se sabe das possíveis alterações deste órgão na ausência de doença e a participação de drogas como os anti-retrovirais, utilizada nos indivíduos que sofreram acidentes ocupacionais a materiais biológicos contaminados de pacientes infectados pelo HIV/aids.

Neste sentido o presente estudo teve por objetivo, investigar as alterações na composição da microbiota intestinal de indivíduos normais com indicação de terapia anti-retroviral por 28 dias. Sendo assim foram determinados três gêneros de bactérias anaeróbias frequentemente encontradas e de grande importância para a manutenção da saúde tais como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacteróides*<sup>(61)</sup>.

Segundo Brandt et al, vários fatores podem influenciar a colonização da microbiota intestinal tais como genética, idade, sistema imune, alimentação, estado nutricional, e uso de antimicrobianos<sup>(62)</sup>.

As alterações da microbiota intestinal relacionadas à idade são observadas com maior intensidade ao nascimento, quando a mesma se estabelece e o sistema gastrointestinal se coloniza com os microorganismos que estão presentes nos alimentos, e no contato com o meio ambiente<sup>(63,64,65)</sup>. Já os indivíduos adultos normalmente apresentam a microbiota intestinal qualitativamente e quantitativamente estável<sup>(9,13,66,67)</sup>.

A faixa etária dos indivíduos do presente estudo ficou entre 18 e 45 anos, período que segundo a literatura<sup>(9)</sup>, não há alterações significativas da microbiota intestinal. Sendo assim as alterações observadas não devem ter interferido nos resultados encontrados<sup>(9)</sup>.

Em relação ao sexo, houve maior porcentagem do feminino em ambos os grupos. Nesse sentido, Bertazzoni-Minelli<sup>(67)</sup> et al, revelam que desordens hormonais esteróides também podem influenciar a microbiota intestinal, na qual amostras de fezes de mulheres após a menopausa demonstraram maior quantidade de fungos, *Clostridium e Lactobacillus*, do que as amostras colhidas de mulheres em idade fértil. No presente estudo apesar do predomínio do sexo feminino a participação de apenas mulheres em idade fértil e a homogeneidade entre os grupos não deve ter influenciado na microbiota intestinal.

A dieta também pode contribuir para modificações na microbiota intestinal segundo alguns autores<sup>(9,3,68)</sup> estando relacionada aos hábitos culturais, estilo de vida e principalmente ao nível sócio-econômico. Edwards<sup>(68)</sup> descreve que a dieta pode afetar a sobrevivência e o metabolismo das bactérias através de componentes dietéticos não digeridos e tipo de substância secretada pelo intestino. No presente estudo a dieta não demonstrou modificação durante o experimento com a utilização dos anti-retrovirais.

Em relação à avaliação da ingestão alimentar tanto qualitativa quanto quantitativa realizada no presente estudo através do recordatório alimentar de vinte quatro horas, observou-se ingestão excessiva de lipídios e proteínas e baixa ingestão de fibras, que não se modificaram nos diferentes momentos.

Sabe-se que a ingestão de carboidratos não digeríveis na dieta e a utilização de fibras pode alterar de forma direta e indireta a microbiota intestinal e a regulação de seus metabólitos. A baixa ingestão de fibras e carboidratos observada no presente estudo, não deve ter contribuído para as modificação da microbiota intestinal.

Em relação à avaliação do estado nutricional, a “American Dietetic Association”<sup>(69)</sup>, destaca a importância dessa avaliação para identificar desnutrição ou risco nutricional, os quais talvez possam interferir na composição da microbiota intestinal.

No presente estudo foi realizada avaliação do percentual de gordura corporal, como indicador do estado nutricional importante para a avaliação da composição da massa corporal, segundo os critérios propostos por Durnin et al.<sup>(59)</sup>.

Sendo Assim, o grupo de indivíduos que recebeu anti-retrovirais, apresentou percentual de gordura acima do intervalo de referência, consequência associada a alta ingestão alimentar de gorduras e sedentarismo. Os indivíduos, apresentaram predomínio de sobrepeso no grupo que recebeu profilaxia anti-retroviral (G1) e eutrofia no grupo de doadores de sangue (GC), portanto esses fatores não devem estar associados às modificações da microbiota intestinal.

Esses dados refletem as condições brasileiras da população atual, que segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), mostraram prevalência de excesso de peso na população adulta brasileira, sendo que este problema alcança grandes expressões em todas as regiões do país e em todas as classes de rendimentos<sup>(70)</sup>.

Outros fatores avaliados foram o etilismo e o tabagismo e sua possível influência na microbiota intestinal. Alguns estudos <sup>(71,72)</sup> relatam que o alcoolismo crônico pode provocar alterações detectáveis na população microbiana que coloniza a orofaringe. No presente estudo foi observado pequena porcentagem de etilista social o que não deve ter influenciado na microbiota intestinal. Por outro lado, não existem estudos acerca da interação entre o tabagismo e a microbiota intestinal, fato esse que esteve presente na metade dos indivíduos estudados.

Outro aspecto estudado foi o tipo de acidente ocupacional. Houve maior prevalência de acidentes percutâneos, pelo uso de agulha utilizada na coleta de sangue e administração de medicamentos, por auxiliares e técnicos de enfermagem os quais estão mais expostos à contaminação de materiais biológicos assim como em outros estudos com profissionais da saúde que sofreram acidentes ocupacionais <sup>(73,74)</sup>.

Em relação ao tipo de anti-retroviral utilizado, a combinação do AZT+ 3TC fez parte de todos os esquemas, segundo a recomendação do Ministério da Saúde por ter eficácia comprovada e boa tolerância digestiva <sup>(75)</sup>.

Os inibidores da protease foram utilizados na maioria dos indivíduos sendo que o nelfinavir, foi o mais indicado, por ser bem tolerado, embora esteja associado à presença de diarreia. <sup>(40)</sup>

No presente estudo, metade dos indivíduos apresentou diarreia no segundo momento, o que deve ter sido ocasionado pelo uso do Nelfinavir, o que concorda com os dados da literatura <sup>(39)</sup>, a normalização desses sintomas ocorreu após 30 dias do término da profilaxia.

A presença de efeitos adversos associada ao uso de anti-retrovirais tem sido relatada em mais de 50% dos profissionais acidentados, sendo que um terço aproximadamente interrompe o uso desses medicamentos pela presença desses sintomas. Essas manifestações em geral são inespecíficas, leves e autolimitadas. As alterações gastrointestinais e laboratoriais usualmente são discretas, transitórias e pouco freqüentes <sup>(37)</sup>.

No presente estudo, observou-se que os efeitos adversos provocados pela quimioprofilaxia no trato gastrointestinal foram náuseas, vômitos e diarreias, durante o uso de anti-retrovirais, os quais não diferiram dos relatos da literatura<sup>(37)</sup>.

Vários estudos sugerem que o acompanhamento laboratorial do profissional acidentado deverá avaliar possíveis alterações hepáticas e/ou do perfil lipídico<sup>(37)</sup>. No presente estudo foram encontradas elevações nos níveis séricos das transaminases, AST, ALT e Gama-GT bem como nos triglicérides e LDL- colesterol. Houve normalização desses valores trinta dias após o término da quimioprofilaxia, conforme descrito na literatura<sup>(37)</sup>. Os demais exames laboratoriais não sofreram alterações.

Fatores exógenos, tais como os agentes antimicrobianos, são capazes de induzir mudanças rápidas e profundas na microbiota intestinal, segundo Monreal et al<sup>(1)</sup>

Nesse sentido Sullivan et al<sup>(76)</sup> descreveram que a extensão dessas mudanças na microbiota intestinal depende não apenas do espectro de ação do agente antimicrobiano mas do seu grau de absorção, via de administração e possível inativação enzimática e/ou capacidade de ligação aos líquidos corporais e material intestinal<sup>(76)</sup>

Nos últimos anos vários pesquisadores <sup>(1,3,26)</sup> vem estudando o efeito dos antimicrobianos na microbiota intestinal e seu desequilíbrio, em indivíduos com infecções associadas, dificultando a identificação real da ação dessas drogas no organismo sem doença. O presente estudo foi realizado para se conhecer melhor a participação dos anti-retrovirais na ausência de doença, e o possível impacto na redução das bactérias anaeróbias. O uso dessas drogas mostrou efeito importante na modificação da microbiota durante todo o estudo. A alteração observada no início da profilaxia se deve ao fato de que a análise das fezes ocorreu até dois dias do início da profilaxia revelando a precoce mudança na composição da microbiota.

Portanto, as alterações provocadas na microbiota intestinal foram importantes e não se recuperaram após trinta dias do término da medicação.

Monreal et al<sup>(1)</sup> avaliaram indivíduos com infecção de vias aéreas que receberam tratamento com amoxicilina por sete dias e observaram redução significativa das bactérias anaeróbias *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e aumento de *bacteróides* no período do tratamento, com normalização da composição da microbiota após 30 dias do término do tratamento com esse antibiótico<sup>(1)</sup>.

Em outro estudo, Lode et al<sup>(77)</sup>, avaliaram doze indivíduos normais que receberam amoxicilina e ácido clavulânico por sete dias e observaram redução significativa na microbiota anaeróbica do número de bifidobactérias, lactobacilos e clostrídios enquanto o número de bacteróides não foi alterado. Observaram também que a microbiota intestinal se normalizou após 35 dias da administração de medicamentos<sup>(77)</sup>.

Em estudo com anti-retrovirais, Trindade et al<sup>(3)</sup> avaliaram indivíduos infectados pelo HIV/aids em uso de terapia anti-retroviral potente, e identificaram também redução das bactérias anaeróbias *Bacteroides*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Esse estudo não permitiu avaliar a participação das drogas de forma isolada e sua relação com a microbiota intestinal devido a presença da doença e a suplementação de pré e pro- bióticos durante o estudo<sup>(3)</sup>.

Embora existam estudos<sup>(1,77)</sup> sobre infecção e uso de antimicrobianos e alterações na microbiota intestinal, a participação da ação dos anti-retrovirais na ausência de infecção, ainda não tem sido relatada.

Os lactobacilos e as bifidobactérias são encontrados em grandes quantidades na microbiota intestinal anaeróbia. Esses microorganismos contribuem para a manutenção da resistência à colonização, pela produção de ácidos acéticos e lácticos, que diminuem o pH intestinal, impedindo o crescimento excessivo de outros microrganismos, potencialmente patogênicos, que têm seu crescimento limitado pela acidez intestinal. Além dessas substâncias, outras com ação antimicrobianas são produzidas<sup>(78)</sup>.

Os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são frequentemente utilizados em produtos alimentares conhecidos por probióticos, que possuem efeitos importantes sobre o sistema imune. Entre esses efeitos, podem ser citados o estímulo da função fagocitária e o controle do balanço entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias<sup>(79)</sup>

No presente estudo a redução das bactérias anaeróbias *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* nos indivíduos em uso de anti-retrovirais nos três momentos, foi importante durante todo o estudo. Os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, mantiveram-se reduzidos após 30 dias do término da

profilaxia, revelando a importância de se estudar melhor essas variáveis para possíveis intervenções. Cabe salientar que outros estudos com antibióticos e infecções que não HIV/aids tem mostrado que ocorre normalização da microbiota até 30 dias após o tratamento o que não foi observado no presente estudo.

A diminuição destes microorganismos pode representar diversos prejuízos para o hospedeiro, sendo o principal deles a diminuição à resistência e à colonização. Várias medidas terapêuticas e alimentares podem ser utilizadas pela equipe de saúde no sentido de minimizar a influência nociva dos medicamentos sobre o ecossistema gastrointestinal do paciente.

Por fim, novos estudos devem ser realizados e associados à intervenção nutricional, no sentido de aprofundar os conhecimentos da interação entre droga e microbiota intestinal, e assim propor medidas para reduzir esse desequilíbrio, o qual pode ser extremamente prejudicial aos indivíduos.

## 6. Considerações Finais

As variáveis idade, sexo, alimentação e o estado nutricional não interferiram significativamente sobre a microbiota intestinal dos indivíduos.

A avaliação do estado nutricional dos indivíduos, quanto à composição corporal (índice de massa corporal, porcentagem de gordura e circunferência muscular do braço), não mostraram diferenças entre os grupos e os momentos analisados, porém foi possível observar maior número de indivíduos com sobrepeso no grupo de indivíduos que sofreram acidente ocupacional com indicação de profilaxia anti-retroviral.

Os exames laboratoriais de proteínas totais e frações, glicemia, uréia, creatinina, colesterol total, HDL-colesterol, hematócrito e hemoglobina não apresentaram diferença entre os momentos avaliados. Entretanto as enzimas hepáticas AST, ALT, GGT e LDL-colesterol e triglicérides apresentaram diferença entre os momentos, principalmente no M2. No entanto acredita-se que esses resultados não influenciaram as alterações da microbiota intestinal.

Os anti-retrovirais apresentaram impacto importante na microbiota intestinal e já no primeiro momento pode-se identificar alterações na microbiota que se intensificaram durante a profilaxia e que não se normalizaram após o término do uso dos anti-retrovirais.

## 7. Referências Bibliográficas\*

1. Monreal MTFD, Pereira PCM, Lopes CAM. Intestinal microbiota of patients with bacterial infection of the respiratory tract with Amoxicillin. *Braz J Infect Dis* 2005;9(3):292-300.
2. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 361:512-9.
3. Trindade EBSM. Avaliação da flora bacteriana intestinal e do estado nutricional de indivíduos infectados pelo HIV-1, suplementados com fibra solúvel e probiótico [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2004.
4. Macfarlane GT, Gibson GR, Drasar BS, Cummings JH. Metabolic significance of the gut microflora. In: Whitehead, R. editor. *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995: p127-30.
5. Bourlioux P, Koletzke B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine", 2002. *Am J Clin Nutr* 2003; 73: 675-83.
6. Tamura Z. Nutriology of bifidobacteria. *Bifidobacteria Microflora* 1983;2:3-16.

---

\* Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revista biomédicas. *J Pediatr* 1997; 73 :213-24. National Library of Medicine. List of Journals indexed in Index.

7. Gibson GR, Roberfroid MBN. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401-12.
8. Yildirim Z, Johnson MG. Characterization and antimicrobial spectrum of bifidocin B, a bacteriosin produced by bifidobacterium bifidum NCFB 1454. *J Food Protec* 1998;61:47-51.
9. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996; 4: 430-5. Cummings JH, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol* 1991;70: 443-59.
10. Tannock GW. The normal microflora: an introduction. In Tannock GW, editor. *Medical importance of normal microflora*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1999. p.1-23.
11. Lidbeck A, Edlund C, Gustafsson JA, Kager R, Nord CE. Impact of *Lactobacillus acidophilus* on the normal intestinal microflora after administration of two antimicrobial agents. *Infection* 1998; 16:329-36.
12. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev* 1992;50:438-46.
13. Toivanen P, Vaahtovuori J, Eerola E. Influence of major histocompatibility complex on bacterial composition of fecal flora. *Infect Immun* 2001; 69:2372-7.
14. Smith S, Vaughan EE, De Vos WM. Quorum sensing within the gut. *Microbial Ecol Health Dis* 2000;2(supl):81-92.
15. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001;291:881-4.

16. Harmsen HJM, Wildeboer-Veloo ACM, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification or detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:61-7.
17. Hall MA, Cole CB, Smith SL, Fuller R, Rolles CJ. Factors influencing the presence of faecal *Lactobacilli* in infancy. *Arch Dis Child* 1990; 65:185-8.
18. Hart AL, Stagg AJ, Frame M, Graffner H, Glise H, Falk P, et al. The role of the gut flora in health and disease, and its modification as therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:(8)1383–93.
19. Roberfroid MB. Functional effects of food components and the gastrointestinal system: chicory fructooligosaccharides. *Nutr Rev* 1996; 54S :38-42.
20. Trumbo P, Schlicher S, Yales AA, Poos M, Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002; 102(11):1621-30.
21. Walker WA. Role of nutrients and bacterial colonization in development of intestinal defense. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30: 52-7.
22. Mora R Evaluación nutricional. In: *Soporte Nutricional Especial*. 2º ed. Comlumbia; 1997. 73-85.
23. Valdes P. Nuevos enfoques de la valoración nutricional. *Lecturas Nutri. A C N C* 1997;20:23-32.

24. Gorbach SL, Goldin BR. Nutrition and the gastrointestinal microflora. *Nutr Rev* 1992; 50:378-81.
25. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. Intestinal Microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 441:48-55.
26. Mackie RL, Sghir A, Gaskins GR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (Suppl): 1035S- 45S.
27. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982; 307: 83-93.
28. Gorbach SL, Sparknebel G, Weinstein L, Plaut AG, Nahas L, Levitan R. Studies of intestinal microflora. VIII. Effect of Lincomycin on the microbial population of the human intestine. *J infect Dis* 1969 ,120: 298-304.
29. Nondervall B, Hallberg D, Larsson L, Nord CE. The effect of clindamycin on the intestinal flora in patients with enteric hiperoxaluria. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:177-181.
30. Gooch WM, Blair E, Puopolo A. Effectiveness of five days of therapy with cefuroxime axetil suspension of treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 157-54.
31. Bartllet JG. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992;15: 157-64.
32. Monteiro ALC, Ruiz EAC, Paz RB. Recomendações e condutas após exposição ocupacional de profissionais de saúde. *Bol Epidemiol* 1999; 17(1):1-9.

33. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. APIC position paper: prevention of device-mediated bloodborne infections to health care workers. *Am J Infect Control* 1998; 26:578-80.
34. Beltrami EM, Williams LT, Shapiro N, Chamberland ME. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microb Rev* 2000; 23: 345-8.
35. Cardo DM, Culver DH, Ciesielki, CA. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *New Engl Med* 1997, 337:1485-90.
36. Centers for Disease Control and Prevention-CDC. Update US: public health service guidelines for management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2001; 50:1-52.
37. Ministério da Saúde-Brasil. Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposições ocupacionais a material biológico: HIV e Hepatites B e C. Brasília;2006.
38. CDC. Public Health Service Guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 1998; 47:1-34.
39. Bartlett G.J, Gallant E.J. Tratamento clínico da infecção pelo HIV. In: *Profilaxia pós-exposição ocupacional*. São Paulo:Editorial; 2004.p117.
40. Hanna GJ, Hirsch MS. Terapia anti-retroviral para infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana. Princípios e Práticas de Doenças Infecciosas. In *Princípios e práticas de doenças infecciosas*;2006.6:p5-36.

41. Yarchoan R, Mitsuya H, Myers CE, Broder S. Clinical pharmacology of 3-azido-2,3-dideoxythymidine (zidovudine) and related deoxynucleosides [published erratum appears in N Engl J Med 1990 25;322(4):280]. N Engl J Med 1989;321:726-38.
42. Connolly KJ, Hammer SM. Antiretroviral therapy: Reverse transcriptase inhibition. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:245-54.
43. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gotlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM. The toxicity of azidothymidine (AZT) in treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987;317: 192-97.
44. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gotlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med. 1987; 317:185-191
45. Van Leeuwen R, Lange JM, Hussey EK, DonnKH. The safety and pharmacokinetics of a reverse transcriptase inhibitor, 3TC, in patients with HIV infection: a phase I study. AIDS 1992; 6:1471-5.
46. Schuurman R, Nijhuis M, van Leewen R, et al. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). J Infect Dis. 1995;171:1411-19.
47. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive with 200 to 500 CD4+ cell per cubic millimeter. North American HIV Working Party. N Engl J Med 1995;333:1662-9.

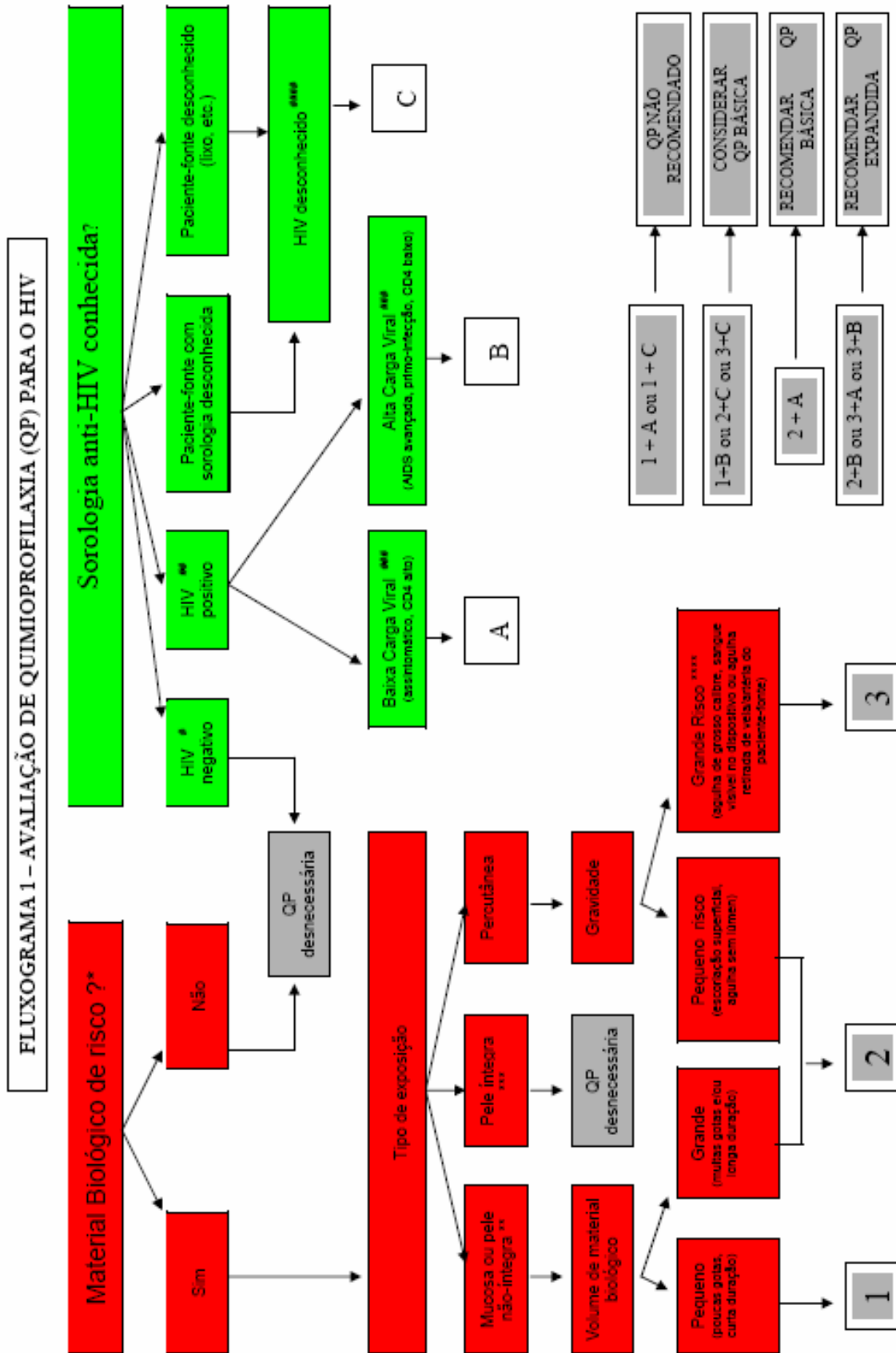
48. Randomised trial addition of lamivudine plus lovirid to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: The CAESAR trial. *Lancet* 1997;349:1413-21.
49. De Clercq E. Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:200-39.
50. Kempf DJ, Marsh KC, Denissen JF. ATB- 538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has high oral bioavailability in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:2484-88.
51. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Leah MDL, Francesc Gudiol PH D, Juan Gonzales MD, et al. A short-term study of the safety pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1528-34.
52. Cameron DW, Heath Chiozzi M, Danner S. Randomized placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease ritonavir study group. *Lancet*,1998;351:543-49.
53. Bardsley-Elliot A, Plosker GL. Nelfinavir: an update on its use in HIV infection. *Drugs* 2000;59:581-620.
54. Gibson RS. Nutritional assessment: a laboratory manual. Oxford: Oxford University Press; 1993.
55. Waitsberg DL, Ferrine MT. Exame físico e antropometria. In Waitsberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. Ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.255-78.

56. Frisancho R. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and elderly. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:808-19.
57. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patients. *Med Clin North Am* 1979;53:1103-15.
58. Cronk CE, Roche AF. Race and sex-specific reference data for triceps and subscapular skinfold and weight/stature. *Am J Clin Nutr* 1982;35:347-54.
59. Durnin VGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr* 1974; 32:77-97.
60. WHO. Report of a WHO Expert committee Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva;1995. WHO Technical Report Series, 854.
61. Sutter VL, Citron DM, Finegold SM, Bricnell KS. Wadsworth anaerobic bacteriology manual. Department of Continuing Education in Health Sciences, University Extension, and the School of Medicine, UCLA. California: C V Mosby; Company,1972.
62. Brandt KG, Sampaio Magda MSC, Miuki CJ. Importância da microflora intestinal. *Pediatria*,2006;28(2):117-27.
63. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Microbial taxonomy. In: Bailey WR, Scott EG. *Diagnostic microbiology*. St Louis: Mosby;1998.87-93.
64. Salmien S, Isolauri E, Onnela T. Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy* 1995;41(Suppl 1):5-15.

65. Rao AV, Shiwnarain N, Koo M, Jenkins DJA. Effect of fiber-rich food on the composition of intestinal microlora. *Nutr Res* 1994;14:523-35.
66. Cummings JH, Hill MJ, Jenkins DJA, Pearson JR, Wiggins HS. Changes in fecal composition and colonic function due to cereal fiber. *Am J Clin Nutr* 1976; 29:1468-73.
67. Bertazzoni-Minelli E, Benini A, Beghini A, Cerruti R, Nardo G. Bacterial flora in healt womem of different ages. *Microbial Ecol Health Dis* 1993;6:43-52  
Speck RS, Calloway DH, Hadley WK. Human fecal flora under controlled diet intake *Am J Clin Nutr* 1970;23:1488-94.
68. Edward C. Interations between nutrition and the intestinal microflora. *Proc Nutr Soc* 1993; 52:375-82.
69. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association and the Canadian Dietetic Association: nutrition intervention in care of person with human immuneficiency virus infection. *J Am Diet Assoc* 1994; 94 (9):1042-5.
70. IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002 e 2003: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional do Brasil. Rio de Janeiro: 2004;76p.
71. Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR, Smith JW. Pharyngeal colonization by gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. *Arch Intern Med* 1978;138:1224-7.
72. Mackowiak PA, Martin RM, Smith JW. The role of bacterial interference in the increased prevalence of oropharyngeal gram-negative bacilli among alcoholics and diabetics. *Annu Rev Respir Dis* 1979;120:589-93.

73. Caixeta RB, Barbosa-Branco A, Acidente de trabalho, com material biológico, em profissionais de saúde de hospitais públicos do Distrito Federal. *Cad Saúde Pública* 2005; 21 :1-16.
74. Sassi SJG, Feijó RDF, Acidente com material biológico o que há de prevenção BEPA 2004 ; 6:1-9.
75. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia ARV em adultos e adolescentes. Brasília; 2004.
76. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101-14.
77. Lode H, von der Hoh N, Ziege S, Borner K. Ecological effects of linezolid versus amoxicilin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:899-903.
78. Lidbeck A, Nord CE. Lactolacilli and the normal human anaerobic microflora. *Clin Infec Diseases* 1993; 16(4): 181-7.
79. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salmine S. Probiotics : effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2):444-50.

Anexo 1



**Anexo-2****Classificação do estado nutricional segundo o índice de massa corporal (IMC –kg/m<sup>2</sup>)<sup>(61)</sup>**

Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	Classificação
≤ 16	Desnutrição grau I (leve)
16 – 16,9	Desnutrição grau II (moderada)
17,0 – 18,49	Desnutrição grau I (leve)
18,5 – 24,9	Eutrofia
25,0 –29,9	Pré – obeso
30,0 –34,9	Obesidade grau I
35,0 –39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

### Anexo 3

#### Caracterização dos métodos laboratoriais utilizados e seus valores de referência.

Exame	Método	Valor de referência
Uréia	Colorimétrico enzimático	Homens 19-42mg/dl mulheres 15-37mg/dl
Creatinina	Colorimétrico	Homens 0.8 - 1.5 mg/dl mulheres 0.7 –1.2mg/dl
AST	Cinético- UV	Homens 21 – 75 u/l Mulheres 14 – 36 u/l
GAMA GT	Cinético – UV	Homens 15 – 73 Mulheres 13 - 43
ALT	Cinético- UV	Homens 21 –75u/l Mulheres 9 – 52u/l
Colesterol total	Colorimétrico enzimático	desejável < 200mg/dl
LDL	Colorimétrico enzimático	Desejável <130mg/dl
HDL	Colorimétrico enzimático	40-60mg/dl
Triglicérides	Colorimétrico enzimático	Desejável < 150mg/dl
Glicose	Colorimétrico enzimático	Desejável < 100 mg/dl
Proteínas totais	Colorimétrico	6,3 – 8,2g/dl
Albumina	Colorimétrico	3,5 – 5,0 g/dl
Hematócrito		
Hemoglobina		

## Apêndice 1

**Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Medicina de Botucatu  
Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem**

### Protocolo de Avaliação

#### 1. Identificação

Nome \_\_\_\_\_  
 Estado Civil \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Cor \_\_\_\_\_  
 Data de Nascimento \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ idade \_\_\_\_\_  
 Escolaridade \_\_\_\_\_ Profissão \_\_\_\_\_  
 Endereço \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_  
 Compelmento \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_  
 Procedência \_\_\_\_\_ Naturalidade \_\_\_\_\_  
 Telefone \_\_\_\_\_

#### 2. Dados Sócio-econômicos

Moradia ( ) madeira ( ) alvenaria ( ) própria ( ) alugada ( ) financiada  
 Localidade ( ) urbana ( ) rural  
 Saneamento básico sim ( ) não ( )  
 Número de pessoas que residem na casa \_\_\_ quantas trabalham \_\_\_\_\_  
 Renda Mensal \_\_\_\_\_

#### 3. Avaliação Clínica

Tipo de acidente: \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_  
 Material acidentado \_\_\_\_\_  
 Medicação indicada \_\_\_\_\_  
 Fez uso de antibióticos nos últimos 30 dias \_\_\_\_\_

#### 4. Interrogatório Nutricional Complementar

Consulta	M1	M2	M3
Alergia alimentar			
Hábito intestinal			
Ingestão hídrica			
Náuseas			
Vômitos			
Tabagismo			
Etilismo			
Atividade física			

### 5. Inquérito Alimentar

Alimento	Quantidade	Frequência Alimentar		
		<i>Diário</i>	<i>semanal</i>	<i>mensal</i>
Carne bovina				
Carne de frango				
Carne de porco				
Ovo				
Leite e derivados				
Pão				
Leguminosa				
Cereais				
Verdura e legumes				
Doces em geral				
Refrigerantes				
Café				
Embutidos/ industrializados				

### 7. Recordatório Alimentar

Refeição	Momento	alimento	Medida
Desjejum	Local Hora		
Colação	Local Hora		
Almoço	Local Hora		
Lanche	Local Hora		
Jantar	Local Hora		
Ceia	Local Hora		

**8. Avaliação Antropométrica**

Consulta	M1	M2	M3
Peso usual			
Peso atual			
Estatura			
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )			
CB(cm)			
CMB(cm)			
PCT(mm)			
PCB(mm)			
PCSE(mm)			
PCSI(mm)			
∑ dobras			
% gordura			
Diagnóstico Nutricional			

**9. Exames Laboratoriais**

Consulta	M1	M2	M3
Hemoglobina			
Hematócrito			
Linfócitos			
Colesterol total			
LDL-colesterol			
HDL- colesterol			
Triglicérides			
Glicemia de jejum			
AST			
ALT			
Gama GT			
Uréia			
Creatinina			
Proteínas totais e frações			
Albumina			
Globulina			

## 10. Avaliação da Microbiota Intestinal

### 3 M1

Bactéria	$10^2$	$10^4$	$10^5$	$10^6$
<b>Lactobacillus</b>				

Bactéria	$10^4$	$10^6$	$10^7$	$10^8$
<b>Bifidobacterium</b>				

Bactéria	$10^4$	$10^6$	$10^7$	$10^8$
<b>Bacteróides</b>				

### 4 M2

Bactéria	$10^2$	$10^4$	$10^5$	$10^6$
<b>Lactobacillus</b>				

Bactéria	$10^4$	$10^6$	$10^7$	$10^8$
<b>Bifidobacterium</b>				

Bactéria	$10^4$	$10^6$	$10^7$	$10^8$
<b>Bacteróides</b>				

### 5 M3

Bactéria	$10^2$	$10^4$	$10^5$	$10^6$
<b>Lactobacillus</b>				

Bactéria	$10^4$	$10^6$	$10^7$	$10^8$
<b>Bifidobacterium</b>				

Bactéria	$10^4$	$10^6$	$10^7$	$10^8$
<b>Bacteróides</b>				

## Apêndice 2

### Termo de Consentimento livre e esclarecimento

Eu \_\_\_\_\_  
Recebi pessoalmente as informações do protocolo de pesquisa: “Avaliação da microbiota intestinal de indivíduos que sofreram acidente ocupacional a materiais biológicos com indicação de profilaxia anti-retroviral”. Fui devidamente informado sobre os objetivos e procedimentos envolvidos no estudo (entrevista, exames laboratoriais contendo 5ml de sangue, antropometria e avaliação da microbiota intestinal através da solicitação das amostras de fezes em três momentos: 1º: momento até o segundo dia da medicação, 2º momento: no último dia da profilaxia anti-retroviral e 3º momento: um mês após o término da profilaxia anti-retroviral. Com os resultados obtidos será possível oferecer orientações relativas à alimentação, como forma de melhorar a quantidade de germes que trazem benefícios à saúde.

Garantia de acesso às informações dos procedimentos e benefícios relacionados à pesquisa: liberdade para retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízos, sigilo e privacidade.

Este termo de consentimento foi elaborado de acordo com a resolução 196/196 do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde, sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

\_\_\_\_\_  
Pesquisadora: Micheli Evangelista de Souza