

# ABORDAGENS EM MEDICINA

AVANÇOS CIENTÍFICOS, TECNOLÓGICOS E  
SOCIAIS

VOLUME III



ORGANIZADORES

João Vitor Andrade

Juliana Cristina Martins de Souza

Fábio de Souza Terra

# ABORDAGENS EM MEDICINA

AVANÇOS CIENTÍFICOS, TECNOLÓGICOS E  
SOCIAIS

VOLUME III



ORGANIZADORES

João Vitor Andrade

Juliana Cristina Martins de Souza

Fábio de Souza Terra



**2024 - Ampla Editora**

**Copyright** © Ampla Editora

**Editor Chefe:** Leonardo Pereira Tavares

**Design da Capa:** Ampla Editora

**Diagramação:** Juliana Ferreira

**Abordagens em medicina: avanços científicos, tecnológicos e sociais – Volume III** está licenciado sob CC BY 4.0.



Essa licença permite que outros remixem, adaptem e desenvolvam seu trabalho para fins não comerciais e, embora os novos trabalhos devam ser creditados e não possam ser usados para fins comerciais, os usuários não precisam licenciar esses trabalhos derivados sob os mesmos termos. O conteúdo da obra e sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores e não representam a posição oficial da Ampla Editora. O download e o compartilhamento da obra são permitidos, desde que os autores sejam reconhecidos. Todos os direitos desta edição foram cedidos à Ampla Editora.

**ISBN:** 978-65-5381-236-9

**DOI:** 10.51859/ampla.ama4369-0

**Ampla Editora**

Campina Grande – PB – Brasil

[contato@ampllaeditora.com.br](mailto:contato@ampllaeditora.com.br)

[www.ampllaeditora.com.br](http://www.ampllaeditora.com.br)

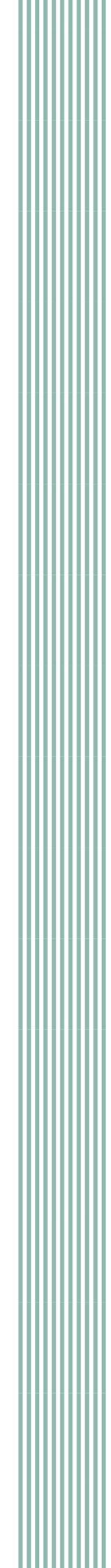


2024

# CONSELHO EDITORIAL

Adilson Tadeu Basquerote – Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí  
Alexander Josef Sá Tobias da Costa – Universidade do Estado do Rio de Janeiro  
Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará  
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará  
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais  
Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia  
Caio Augusto Martins Aires – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe  
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista  
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande  
Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires  
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas  
Caroline Barbosa Vieira – Universidade Estadual do Rio Grande do Sul  
Christiano Henrique Rezende – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará  
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí  
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande  
Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba  
Denilson Paulo Souza dos Santos – Universidade Estadual Paulista  
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais  
Dinara das Graças Carvalho Costa – Universidade Estadual da Paraíba  
Diogo Lopes de Oliveira – Universidade Federal de Campina Grande  
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano  
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí  
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará  
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador  
Fábio Ronaldo da Silva – Universidade do Estado da Bahia  
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Fredson Pereira da Silva – Universidade Estadual do Ceará  
Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas  
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará  
Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura  
Glécia Morgana da Silva Marinho – Pontifícia Universidad Católica Argentina Santa Maria de Buenos Aires (UCA)  
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande  
Hugo José Coelho Corrêa de Azevedo – Fundação Oswaldo Cruz  
Igor Lima Soares – Universidade Federal do Ceará  
Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande  
Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso  
Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas  
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará  
Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas  
João Henriques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina  
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas  
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo  
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba  
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife  
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará  
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis  
Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia  
Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos  
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador  
Lara Luiza Oliveira Amaral – Universidade Estadual de Campinas  
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Lisiane Silva das Neves – Universidade Federal do Rio Grande  
Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará  
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário  
Luciana de Jesus Botelho Sodré dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão  
Luís Miguel Silva Vieira – Universidade da Madeira  
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central  
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande  
Marcelo Alves Pereira Eufrazio – Centro Universitário Unifacisa  
Marcelo Henrique Torres de Medeiros – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará  
Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz  
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia  
Maria Carolina da Silva Costa – Universidade Federal do Piauí  
Maria José de Holanda Leite – Universidade Federal de Alagoas  
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas  
Mário César de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia  
Michele Antunes – Universidade Feevale  
Michele Aparecida Cerqueira Rodrigues – Logos University International  
Miguel Ysrrael Ramírez-Sánchez – Universidade Autônoma do Estado do México  
Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais  
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense  
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso  
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia  
Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão  
Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos  
Ramôn da Silva Santos – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará  
Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras  
Regina Márcia Soares Cavalcante – Universidade Federal do Piauí  
Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns  
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília  
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará  
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande  
Rubia Katia Azevedo Montenegro – Universidade Estadual Vale do Acaraú  
Sabryna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais  
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará  
Selma Maria da Silva Andrade – Universidade Norte do Paraná  
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia  
Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria  
Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca  
Tatiana Paschoalette R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus  
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte



Thiago Sebastião Reis Contarato – Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Tiago Silveira Machado – Universidade de Pernambuco  
Valvenarg Pereira da Silva – Universidade do Estado de Mato Grosso  
Vinícius Queiroz Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia  
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba  
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras  
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology  
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande  
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima  
William Roslindo Paranhos – Universidade Federal de Santa Catarina  
Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande  
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz  
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande

2024 - Ampla Editora

Copyright © Ampla Editora

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Ampla Editora

Diagramação: Juliana Ferreira

**Catálogo na publicação**  
**Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166**

A154

Abordagens em medicina: avanços científicos, tecnológicos e sociais / Organização de João Vitor Andrade, Juliana Cristina Martins de Souza, Fábio de Souza Terra. – Campina Grande/PB: Ampla, 2024.

(Abordagens em medicina, V. 3)

Livro em PDF

ISBN 978-65-5381-236-9

DOI 10.51859/ampla.ama4369-0

1. Medicina. 2. Saúde. I. Andrade, João Vitor (Organizador). II. Souza, Juliana Cristina Martins de (Organizadora). III. Terra, Fábio de Souza (Organizador). IV. Título.

CDD 610

Índice para catálogo sistemático

I. Medicina

**Ampla Editora**  
Campina Grande – PB – Brasil  
contato@amplaeditora.com.br  
www.amplaeditora.com.br

# PREFÁCIO

Nos últimos anos, a medicina tem passado por transformações significativas, impulsionadas por avanços científicos, tecnológicos e sociais. A integração entre essas três áreas trouxe novas perspectivas para a realização de tratamentos, definição de diagnósticos e, principalmente, a aplicação de medidas de prevenção para os mais diversos agravos, mas também levantou questões complexas. Este livro, ***Abordagens em Medicina: Avanços Científicos, Tecnológicos e Sociais***, reúne uma série de reflexões, de revisões e de investigações relevantes sobre temas da saúde contemporânea, oferecendo ao leitor uma visão abrangente dos desafios e das inovações que permeiam o campo médico e, conseqüentemente, da saúde.

A obra está organizada em quatro blocos temáticos, refletindo a diversidade de abordagens que o campo da medicina tem incorporado. O primeiro bloco traz discussões sobre questões gerais de saúde, abrangendo tópicos/conteúdos que vão desde a cobertura vacinal no Brasil até a abordagem sobre doenças como anemia ferropriva e sarcopenia na pessoa idosa. Estes capítulos reforçam a necessidade de uma assistência integral e humanizada, que considere tanto os aspectos preventivos quanto os de tratamento.

No segundo bloco, são discutidas inovações potencialmente prejudiciais ou ações que, embora amplamente utilizadas, podem ter efeitos adversos à pessoa. O uso de esteroides anabólicos, o impacto do cigarro na função renal e as complicações associadas a procedimentos estéticos com ácido hialurônico são alguns dos temas abordados e discutidos, destacando a importância de uma análise crítica sobre práticas que podem afetar diretamente a saúde humana.

Já no terceiro bloco, são apresentadas reflexões e problematizações que permeiam a medicina e a bioética, como os dilemas do testamento vital e os fantasmas da eugenia. Esses capítulos instigam o leitor a refletir sobre as implicações éticas e filosóficas de decisões médicas durante a prática profissional, especialmente no que tange ao final da vida e à autonomia do paciente.

O último bloco é dedicado a um tema de grande relevância: os animais peçonhentos e seus impactos na saúde pública. Desde o perfil dos acidentes ofídicos em

Minas Gerais até o papel das peçonhas no desenvolvimento de novos fármacos, estes conteúdos apresentam o fascinante e, muitas vezes, negligenciado mundo das toxinas animais, que têm sido fundamentais para o avanço de diversas terapias e tratamento de agravos na população.

Este livro não pretende oferecer respostas definitivas ao leitor ou à ciência, mas sim suscitar debates e estimular a realização de novas investigações. Espera-se que os temas abordados aqui sirvam como base para futuras pesquisas, utilizando metodologias adequadas, e que inspirem profissionais e estudantes da saúde a explorar novas fronteiras do conhecimento médico.

**João Vitor Andrade**

*Enfermeiro. Doutorando em Enfermagem na Universidade Federal de Alfenas. Docente nos cursos de Residência e Especialização em Saúde Mental da Universidade de São Paulo*

**Juliana Cristina Martins de Souza**

*Enfermeira. Doutoranda em Enfermagem na Universidade Federal de Alfenas*

**Fábio de Souza Terra**

*Enfermeiro. Doutor em Ciências. Professor Associado da Universidade Federal de Alfenas*

# SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I</b> COBERTURA VACINAL NO BRASIL: UM RETRATO DA SAÚDE PÚBLICA.....	11
<b>CAPÍTULO II</b> CAMINHOS DO ACOLHIMENTO: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA DE UMA EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE NO MUNICÍPIO DE GUARAPUAVA, PARANÁ.....	19
<b>CAPÍTULO III</b> ANEMIA FERROPRIVA EM GESTANTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA....	27
<b>CAPÍTULO IV</b> SARCOPENIA, OBESIDADE, OBESIDADE SARCOPÊNICA E SÍNDROME DE FRAGILIDADE: PRINCIPAIS IMPLICAÇÕES NO IDOSO.....	40
<b>CAPÍTULO V</b> DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DE INÍCIO MUITO PRECOCE: ASPECTOS GENÉTICOS, DIAGNÓSTICO E DESAFIOS TERAPÊUTICOS.....	57
<b>CAPÍTULO VI</b> DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: MAPEANDO A INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NO BRASIL ATRAVÉS DAS PATENTES DEPOSITADAS NO INPI .....	75
<b>CAPÍTULO VII</b> CREMES ANTI-INFLAMATÓRIOS TÓPICOS: UMA ALTERNATIVA EFICAZ E ACESSÍVEL PARA O ALÍVIO DE DORES E INFLAMAÇÕES .....	96
<b>CAPÍTULO VIII</b> O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO ESTÉTICO E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO .....	104
<b>CAPÍTULO IX</b> CONSEQUÊNCIAS DO USO DE ESTEROIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS PARA A SAÚDE HUMANA .....	116
<b>CAPÍTULO X</b> INTERCORRÊNCIAS X PREENCHIMENTOS FACIAIS COM ÁCIDO HIALURÔNICO .....	127
<b>CAPÍTULO XI</b> COMPROMETIMENTOS NA FUNÇÃO RENAL OCASIONADOS PELO USO DE CIGARROS .....	144
<b>CAPÍTULO XII</b> LOMBALGIA E MEDICINA: PERSPECTIVAS DE TRATAMENTOS MÉDICOS .....	153
<b>CAPÍTULO XIII</b> TESTAMENTO VITAL: QUAIS OS DILEMAS BIOÉTICOS DO PROFISSIONAL MÉDICO NO CONTEXTO DE FIM DE VIDA? .....	169
<b>CAPÍTULO XIV</b> PANORAMA DAS PATENTES RELACIONADAS AO AUTISMO NO BRASIL: IMPLICAÇÕES PARA A INOVAÇÃO .....	181
<b>CAPÍTULO XV</b> O FARMACÊUTICO NA PRESCRIÇÃO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES PARA O ALÍVIO DA ANSIEDADE .....	197
<b>CAPÍTULO XVI</b> SAÚDE E AUTOESTIMA: ENSAIO TEÓRICO E REFLEXIVO .....	210
<b>CAPÍTULO XVII</b> FANTASMAS DA EUGENIA .....	219
<b>CAPÍTULO XVIII</b> PERFIL DOS ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS EM MINAS GERAIS DE 2014 A 2023.....	236

<b>CAPÍTULO XIX</b> A IMPORTÂNCIA DAS PEÇONHAS OFÍDICAS NO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS CONTRA AS DOENÇA CARDIOVASCULARES .....	245
<b>CAPÍTULO XX</b> PEÇONHAS OFÍDICAS: AÇÃO DAS FOSFOLIPASES A2 NA HOMEOSTASIA .....	255
<b>CAPÍTULO XXI</b> CARACTERIZAÇÃO DA INJÚRIA RENAL AGUDA POR ACIDENTES COM SERPENTES DO GÊNERO <i>CROTALUS</i> .....	269
<b>CAPÍTULO XXII</b> COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES IMEDIATAS EM ACIDENTES OFÍDICOS.....	280
<b>CAPÍTULO XXIII</b> AÇÃO DAS NEUROTOXINAS DA PEÇONHA DE <i>MICRURUS</i> NA INTERFERÊNCIA DA TRANSMISSÃO SINÁPTICA .....	288

## COBERTURA VACINAL NO BRASIL: UM RETRATO DA SAÚDE PÚBLICA

### VACCINE COVERAGE IN BRAZIL: A PORTRAIT OF PUBLIC HEALTH

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-1

Gustavo da Penha de Paula<sup>1</sup>  
Ryan Francisco Castro de Lima<sup>1</sup>  
José Aurelio de Almeida Martins<sup>1</sup>  
Francisco Iuri da Silva Martins<sup>1</sup>  
Marcelo Vitor de Paiva Amorim<sup>2</sup>  
Luanne Eugênia Nunes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Farmácia. Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB). Redenção, Ceará.

<sup>2</sup> Professor Adjunto do Instituto de Ciências da Saúde. Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB). Redenção, Ceará.

#### RESUMO

O processo de imunização através das vacinas exerce um papel primordial na sociedade no combate e na profilaxia de diversos problemas de saúde. No entanto, atualmente, a vacinação enfrenta obstáculos na adesão da população por conta de informações invalidadas e na ausência do conhecimento sobre sua importância por parte da sociedade. Assim, o objetivo deste trabalho buscou analisar a cobertura vacinal entre os anos de 2017 e 2022, pormenorizando os índices em cada região do Brasil. Tratou-se de um estudo ecológico de cunho descritivo com abordagem quantitativa. Para desenvolvimento do estudo, foi utilizado dados secundários disponíveis no do banco de informações do Tabnet/DATASUS. Após a análise, foi possível identificar a aplicação de 617.171.574 doses de vacinas no país, notificando uma queda brusca no número de vacinações na faixa temporal de 2020 a 2022 em comparação aos demais anos. Além do mais, os dados forneceram a análise da cobertura vacinal de cada região, possibilitando a compreensão das particularidades regionais. Deste modo, ressalta-se a importância das estratégias que promovem a adesão e propagação da vacinação, com finalidade de reduzir os agravos de saúde.

**Palavras-chave:** Imunizações. Vacinação. Regiões. Imunidade Coletiva. Vigilância em Saúde Pública.

#### ABSTRACT

The process of immunization through vaccines plays a key role in society in combating and prophylaxis of various health problems. However, currently, vaccination faces obstacles in the population's adherence due to invalidated information and the lack of knowledge about its importance on the part of society. Therefore, the objective of this work focused to analyze vaccination coverage between the years 2017 and 2022, detailing the rates in each region of Brazil. Therefore, this work was an ecological study of a descriptive nature with a quantitative approach. To develop the study, secondary data available in the Tabnet/DATASUS information bank was used. After the analysis, it was possible to identify the application of 617,171,574 doses of vaccines in the country, notifying a sharp drop in the number of vaccinations in the period from 2020 to 2022 compared to other years. Furthermore, the data provided an analysis of vaccination coverage in each region, making it possible to understand regional particularities. In this way, the importance of strategies that promote adherence and spread of vaccination is highlighted, with the aim of reducing health problems.

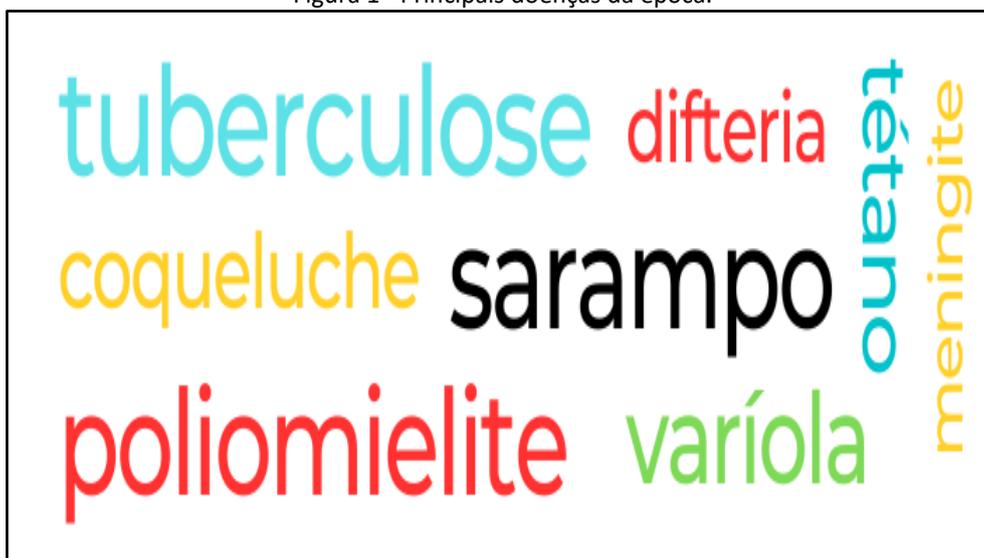
**Keywords:** Immunizations. Vaccination. Regions. Collective Immunity. Public Health Surveillance.

## 1. INTRODUÇÃO

A imunização é um ponto fundamental relacionado à saúde pública, visto que desempenha principalmente a função de reduzir a disseminação de doenças. No entanto, atualmente, os programas de vacinação ainda encontram grandes desafios na adesão da população no processo vacinal, tendo alguns fatores que desencorajam a população a se imunizar, os quais baseiam-se em falsos argumentos sobre o desenrolar terapêutico e devido a população não conviver mais com quadros endêmicos de determinadas doenças não compreendendo a magnitude de seus perigos (Corrêa et al., 2021). A consequência dessa redução da cobertura vacinal da população é o ressurgimento de doenças já erradicadas (Araújo et al. 2022), inclusive no Brasil, que possui um *rol* extenso, completo e gratuito de imunobiológicos.

Como medida de controle de saúde pública, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1975, exerce um papel primordial no combate de diversas doenças. Seu objetivo era o controle das principais doenças da época (Figura 1). Com o passar dos dias, a vacinação se tornou um importante meio de combate e profilaxia de diversos patógenos causadores de agravos à saúde que afligem a população mundial (Souza; Gandra; Chaves, 2020).

Figura 1 - Principais doenças da época.



Fonte: Adaptado Araújo, 2022.

Nesse viés, vale ressaltar que apesar dos consideráveis benefícios e o avançado estágio da implementação da vacinação no Brasil, este passa por alguns desafios relacionados a fatores culturais, socioeconômicos e logísticos, sendo notório na sua operacionalização,

integralidade e qualidade dos dados coletados. Dessa forma, entender essas dinâmicas regionais torna-se fundamental para garantir que todas as regiões do Brasil possam alcançar e manter altos índices de cobertura vacinal, colaborando assim para a melhoria da saúde pública e a erradicação de doenças evitáveis (Silva *et al.*, 2020).

Dessa maneira, o objetivo deste trabalho visa investigar a cobertura vacinal no Brasil, na faixa temporal de 2017 a 2022, com intuito de descrever a distribuição espacial das vacinações considerando as cinco regiões do território nacional. Essa estratégia, permite a análise dos dados de maneira nacional possibilitando estratégias de saúde especializadas para cada região e seu público de acordo com realidades locais.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo ecológico de cunho descritivo com abordagem quantitativa referente às imunizações no Brasil no período entre os anos de 2017 a 2022. Para a realização da pesquisa, foram selecionados dados públicos presentes no Sistema de Informação Tabnet/DATASUS, que visa disponibilizar informações que servem como base na análise objetiva da situação sanitária e de saúde do país. No site, para a seleção dos dados, inicialmente a aba “Assistência à Saúde” foi selecionada e em seguida a opção de “Imunização”.

Para a construção da análise, foi utilizado como variável o espaço temporal de 2017 a 2022 nas colunas, e nas linhas as cinco regiões brasileiras: Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste. Após a obtenção das informações, os dados foram organizados em tabela (Tabela 1) e realizado sua frequência. Para a construção do valor médio de vacinações nacional e regional, foi realizado a divisão do número de vacinas pelo número da população no Brasil (203.080.756), Norte (17.354.884), Nordeste (54.658.515), Sudeste (84.840.113), Sul (29.937.706), Centro-Oeste (16.289.538), de acordo com o censo de 2022 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2022).

Após isso, utilizou-se o *software* QGIS *Geostatistical Analyst* 3.34.7. para construção de um mapa da cobertura vacinal no país (Figura 4), o qual foi elaborado a partir de *shapefiles* obtidos junto ao IBGE, que é um arquivo em formato vetorial que contém dados geoespaciais.

Para construção da discussão, foram utilizados artigos disponíveis em bases de dados como *Google Scholar*, publicados nos últimos cinco anos. Por se tratar de um estudo com dados secundários de domínio público. A necessidade de submissão para apreciação pelo

Comitê de Ética em Pesquisa é dispensada, conforme a resolução nº 466 de 12 de maio de 2012.

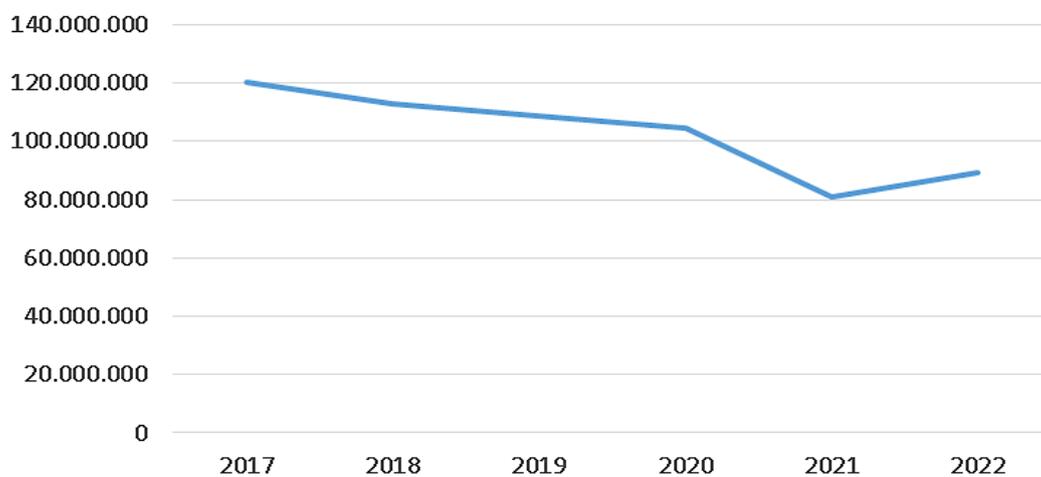
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos dados obtidos, foi quantificado a aplicação de 617.171.574 doses de vacinas no país, este número equivale a 3,03 doses a cada habitante brasileiro entre os anos de 2017 a 2022. Em todas as regiões do país, sem exceção, houve uma redução do número de vacinações em 2021 e 2022 (Figura 2), quando comparado aos demais anos.

Ao verificar os dados, o ano de 2021 teve a maior redução (32,69%) no número de vacinações quando comparado com o ano de 2017, que possuiu a maior cobertura vacinal. Ao verificar cada região, foi possível notar uma queda do ano de 2017 para 2021 de: Norte (18,07%), Nordeste (25,27%), Sudeste (46,9%), Sul (5,51%) e Centro-Oeste (19,08%), conforme descrito na Tabela 1.

Figura 2 - Número total de vacinações no país nos anos de 2017 a 2022

#### Número total de vacinações no Brasil nos anos de 2017-2022



Fonte: Tabnet/DATASUS, 2024.

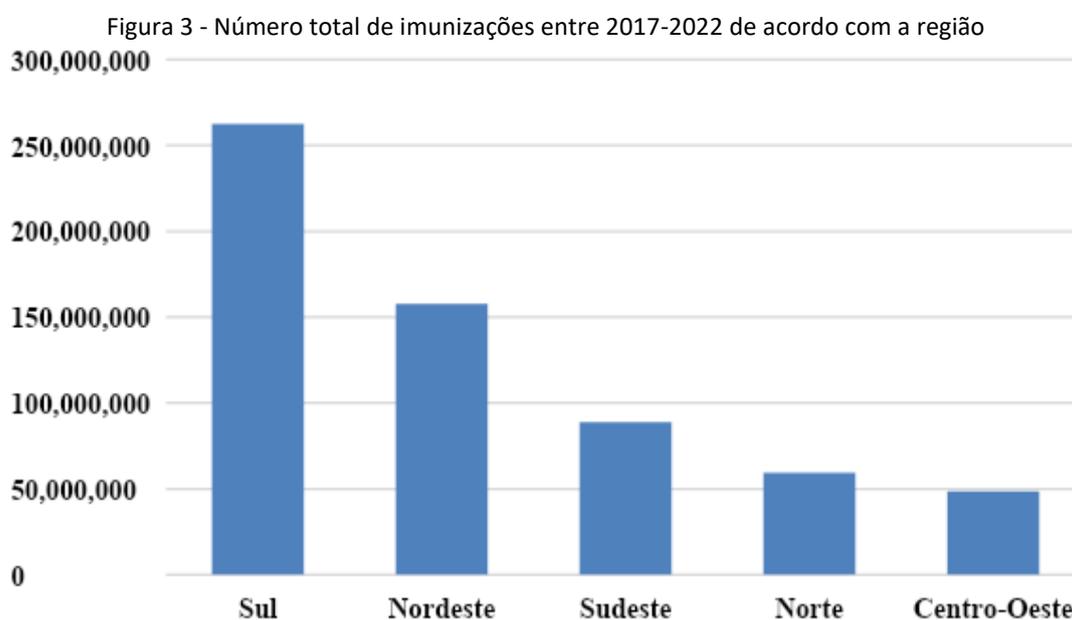
Foi possível observar uma queda brusca na cobertura vacinal no período entre os anos de 2020 e 2022, quando comparado com o período entre os anos de 2017 e 2020 (Figura 02). Uma das explicações dessa ocorrência leva em consideração os impactos que a pandemia do COVID-19 deixou na sociedade, em que as políticas de promoção à saúde foram prejudicadas com a fragilização das condições econômicas, sociais, ambientais e do acesso à informação pela população (Colla; Eberhardt, 2023).

Tabela 1 - Número de vacinações por região do Brasil no período de 2017-2022.

Regiões	Quant.	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Norte	N	10.322.506	10.860.231	10.345.956	9.857.416	8.457.115	9.528.028
	%	1,7	1,8	1,7	1,6	1,4	1,5
Nordeste	N	28.937.647	27.704.935	27.092.399	27.758.502	21.624.113	24.498.632
	%	4,7	4,5	4,4	4,5	3,5	4,0
Sudeste	N	59.229.912	50.735.153	45.147.077	42.332.067	31.453.230	33.744.336
	%	9,6	8,2	7,3	6,9	5,1	5,5
Sul	N	13.139.728	15.265.651	18.119.931	16.301.741	12.415.588	13.670.421
	%	2,1	2,5	2,9	2,6	2,0	2,2
Centro-oeste	N	8.723.829	8.352.983	8.181.335	8.505.906	7.059.482	7.805.724
	%	1,4	1,4	1,3	1,4	1,1	1,3
Total	N	120.353.622	112.918.953	108.886.698	104.755.632	81.009.528	89.247.141
	%	19,5	18,3	17,6	17,0	13,1	14,5

Fonte: Tabnet/DATASUS, 2024.

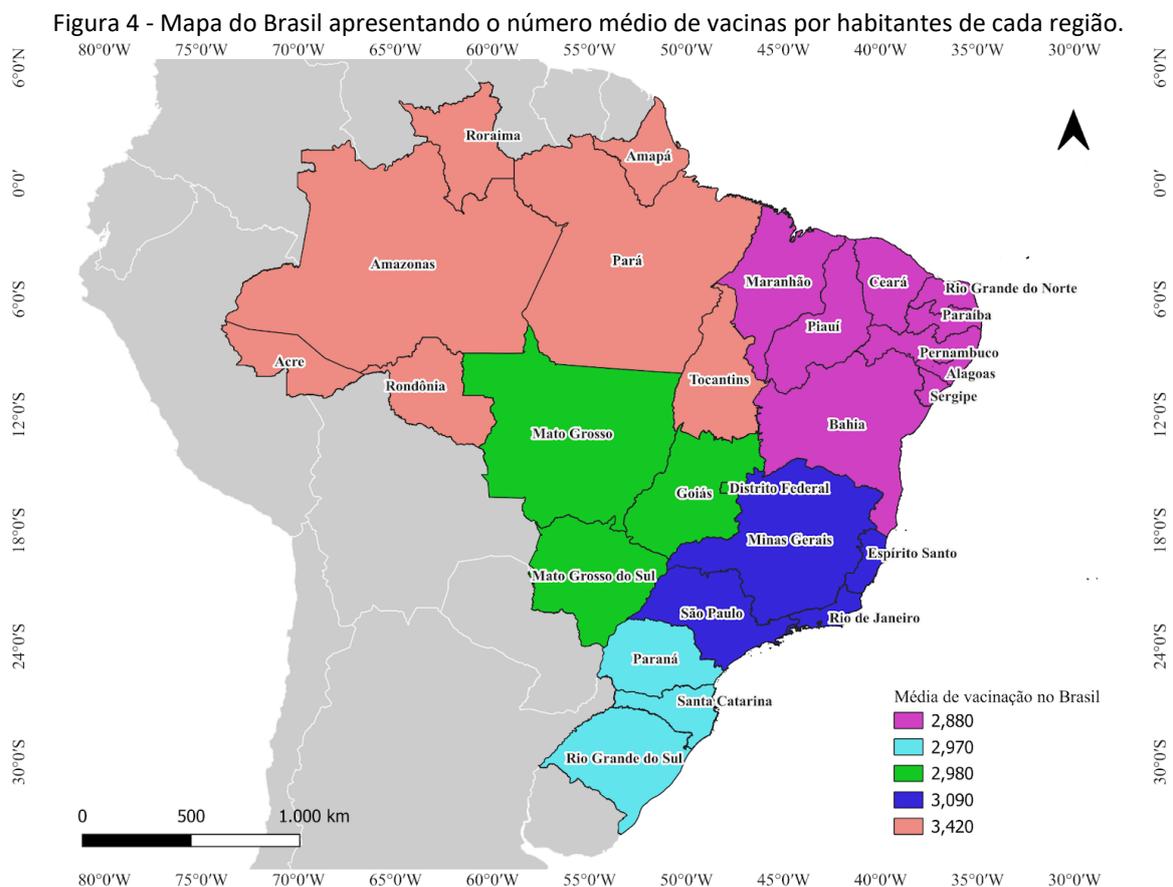
Considerando a descrição regional, observou-se que a região Sudeste lidera o número de vacinações (42,55 %) e o Centro-Oeste possui o menor número de imunizações (7,88 %) (Figura 3).



Fonte: SINAN/DATASUS, 2024.

No entanto, a avaliação da cobertura vacinal corresponde a uma atividade complexa que leva em consideração diversos fatores, dentre eles as particularidades populacionais e governamentais, não baseando-se unicamente no número de vacinas aplicadas em cada local

(Souza et al. 2020). Assim, a partir dos dados obtidos, é possível compreender a real situação de cada região levando em consideração suas peculiaridades. Nesse contexto, após realizar a média de vacinações por pessoa, constatou-se que a região com maior número de vacinações média por indivíduo foi a Norte (3,42), seguida pelas regiões Sudeste (3,09), Centro-Oeste (2,98), Sul (2,97) e Nordeste (2,88), respectivamente. Quando comparados com média nacional (3,03), as regiões Norte e Sudeste se destacam frente a demais, enquanto as outras regiões encontram-se abaixo do valor médio. A Figura 4 mostra de maneira esquemática a distribuição vacinal média no Brasil.



Diante da situação nacional, marcada pela progressiva queda na adesão ao processo vacinal, torna-se essencial o desenvolvimento de novas estratégias por meio do PNI. Nessa conjuntura, o fortalecimento do movimento antivacina é impulsionado pela desinformação que circula em grandes proporções nas redes sociais, essas “*fakes news*”, geram impactos epidemiológicos refletindo no ressurgimento de patologias já erradicadas (Passos; Filho, 2022).

No Brasil, uma das principais armas para alcançar a cobertura vacinal de toda a população é o PNI. Este programa é uma política pública de referência internacional que faz parte do Programa da Organização Mundial da Saúde, com apoio técnico, operacional e financeiro do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e com auxílio do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) e *Rotary Internacional*. O projeto visa garantir o acesso democrático às vacinas (Gugel et al. 2021).

Diante desse cenário, garantir o acesso universal às vacinas é essencial e deve ser alcançado até 2030. No entanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a hesitação da população em relação à vacinação. Assim, esse problema de saúde pública é considerado uma das 10 ameaças à saúde global, afetando diretamente o estado de saúde do público nacional e internacional (Cata-Preta, 2023).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa maneira, é possível identificar que a cobertura vacinal apresentou números decrescentes nos anos de 2020 a 2022, tornando-se um agravo de saúde que necessita de visibilidade. As estratégias de adesão e propagação da vacinação precisam ser disseminadas com propósito de reduzir os problemas de saúde preveníveis. Além do mais, é necessário por parte dos profissionais de saúde, a interpretação dos dados regionais com o intuito de desenvolver as estratégias de imunização de forma personalizada para as demandas particulares de cada local. Assim, é possível evitar a reincidência de patologias, endemias e altos índices de mortalidade.

#### REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, G. M; *et al.* A importância da vacinação como promoção e prevenção de doenças: uma revisão integrativa. Revista Eletrônica Acervo Enfermagem, v. 19, p. e10547, 28 jul. 2022.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas. Censo 2022: Informações de população e domicílios por setores centenários auxiliam gestão pública. IBGE, 2022. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/39525-censo-2022-informacoes-de-populacao-e-domicilios-por-setores-censitarios-auxiliam-gestao-publica>. Acesso em 01 de set. de 2024.
- CATA-PRETA, B. O. Vacinação infantil em países de baixa e média renda: evidência de relutância em vacinar. 2023. 189f. Tese (Doutorado em Epidemiologia). Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2023.

- COLLA, F. da C.; EBERHARDT, L. D. O Impacto da Pandemia de Covid-19 nas Coberturas Vacinais dos Estados Brasileiros: Impacto da COVID-19 na Vacinação Brasil. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde, [S. l.]*, v. 36, 2023. DOI: 10.5020/18061230.2023.14060. Disponível em: <https://ojs.unifor.br/RBPS/article/view/14060>.
- CORRÊA, Shesllen Mikaelly Cruz et al. As possíveis causas da não adesão à imunização no Brasil: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde, [S.L.]*, v. 13, n. 4, p. 7030, 7 abr. 2021. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e7030.2021>.
- GUGEL, S. *et al.* Percepções acerca da importância da vacinação e da recusa vacinal: uma revisão bibliográfica. *Brazilian Journal of Development*, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n3-135.
- PASSOS, F. T; FILHO, I. M. M. Movimento Antivacina: Revisão Narrativa da Literatura Sobre Fatores de Adesão e Não Adesão à Vacinação. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos - Ano III (2020)*, volume III, n.6 (jan./jun.), ISSN:2595-1661.
- SILVA, Brenner Santos et al. Structural and procedural conditions in National Immunization Program Information System establishment. *Revista Brasileira de Enfermagem, [S.L.]*, v. 73, n. 4, jul. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0939>.
- SOUZA, Priscilla Azevedo; GANDRA, Beatriz; CHAVES, Ana Cláudia Cardozo. Experiências sobre Imunização e o Papel da Atenção Primária à Saúde. *Aps em Revista, [S.L.]*, v. 2, n. 3, p. 267-271, 4 set. 2020. *Lepidus Tecnologia*. <http://dx.doi.org/10.14295/aps.v2i3.57>.

# CAPÍTULO II

## CAMINHOS DO ACOLHIMENTO: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA DE UMA EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE NO MUNICÍPIO DE GUARAPUAVA, PARANÁ

### USER EMBRACEMENT WAYS: AN EXPERIENCE REPORT OF AN UNIVERSITY EXTENSION IN A BASIC HEALTH UNIT IN THE MUNICIPALITY OF GUARAPUAVA, PARANÁ

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-2

Flávia Eloah Martins da Silva<sup>1</sup>  
Isabela Christina Camargo<sup>1</sup>  
Ana Flávia Ribas Portella<sup>1</sup>  
Marcela de Lima Pereira<sup>1</sup>  
Kerllyn Kathyana Berechavinski Scendrzyk<sup>1</sup>  
Emanuel Henrique dos Santos<sup>1</sup>  
Rebeca Krebs Pacheco<sup>1</sup>  
Giovana Leciuk Gonçalves<sup>2</sup>  
Heloísa Raposo Fernandes dos Santos<sup>2</sup>  
Nathália Furlan Sitta<sup>3</sup>  
Nathalia Gabrielle Dallacort<sup>4</sup>  
Elisa Freitas Dreviski de Oliveira<sup>5</sup>  
Jamile Ma-ya Xiang Yu<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Medicina. Centro Universitário Campo Real.

<sup>2</sup> Graduandas do curso de Medicina. Fundação Educacional do Município de Assis (FEMA).

<sup>3</sup> Graduanda do curso de Medicina. Universidade Cidade de São Paulo (UNICID).

<sup>4</sup> Graduada em Educação Física bacharelado e graduanda do curso de Medicina. Centro Universitário Campo Real.

<sup>5</sup> Graduada em Biomedicina e graduanda do curso de Medicina. Centro Universitário Campo Real.

<sup>6</sup> Graduada em Medicina, especialista em Medicina de Família e Comunidade e docente do curso de Medicina. Centro Universitário Campo Real.

## RESUMO

O presente relato apresenta a experiência de acadêmicos de medicina sobre aspectos cotidianos do acolhimento, capacitações, atendimento e demais atividades de uma Unidade Básica de Saúde localizada no município de Guarapuava com supervisão da enfermeira coordenadora, no segundo semestre de 2023. O estudo teve como objetivo evidenciar a importância das diretrizes da Política Nacional de Atenção Básica na prática vivenciada na unidade de saúde. Trata-se de um relato de experiência de um projeto de extensão na Atenção Primária à Saúde com abordagem qualitativa e descritiva. Constatou-se que o

acolhimento ao usuário depende da demanda populacional aos serviços prestados pela unidade e, nesse sentido, as experiências vividas apontaram para o fato de que o atendimento na Unidade Básica de Saúde analisada está dentro dos padrões estabelecidos na legislação.

**Palavras-chave:** Acolhimento. Atenção Primária à Saúde. Saúde da Família.

## ABSTRACT

This report presents the experience of medical students on daily aspects of user embracement, training, care and other activities of a Basic Health

Unit located in the city of Guarapuava, supervised by the coordinating nurse, in the second half of 2023. The study aimed to highlight the importance of the guidelines of the National Primary Care Policy in the practice experienced in the health unit. This is an experience report of an extension project in Primary Health Care with a qualitative and descriptive approach. It was found that user

reception depends on the population's demand for the services provided by the unit and, in this sense, the experiences lived pointed to the fact that the care in the Basic Health Unit analyzed is within the standards established in the legislation.

**Keywords:** User Embracement. Primary Health Care. Family Health.

## 1. INTRODUÇÃO

A Atenção Primária à Saúde (APS) é a porta de entrada principal no Sistema Único de Saúde (SUS) e engloba diversos aspectos, como: promoção da saúde, profilaxia, diagnóstico, terapêutica, reabilitação e minimização de danos a fim de desenvolver a integralidade no cuidado, gerando um impacto positivo nas condições de saúde das comunidades (Brasil, 2020).

O acolhimento na Unidade Básica de Saúde (UBS) visa a ampliar a eficácia das equipes multiprofissionais de atenção básica diante das necessidades da comunidade, fundamentando-se principalmente em três critérios: a avaliação de risco, a identificação de vulnerabilidades e o trabalho colaborativo. Essa abordagem tem como objetivo facilitar a organização e priorização no atendimento, bem como estabelecer a equidade da assistência prestada (Brasil, 2013).

Junto com o acolhimento, a acessibilidade representa um pilar fundamental do SUS na APS, refletindo as diretrizes da Política Nacional de Atenção Básica (PNAB) – universalidade, acessibilidade, vínculo, continuidade, coordenação do cuidado, humanização, participação social, equidade e integralidade (Baumgatner, 2022). O acolhimento envolve a escuta ativa e a valorização das necessidades e expectativas dos usuários, aprimorando a relação entre profissionais e pacientes. Já a acessibilidade objetiva garantir que todos, independentemente do contexto, tenham o direito de acessar serviços de saúde de forma equitativa (Andrade, 2020).

Além disso, as UBSs devem garantir o acesso ao acolhimento a toda população do território de referência, sendo a demanda da comunidade a referência primordial para a definição da oferta e organização dos serviços, bem como para o estabelecimento de vínculos (Dos Santo; Nunes, 2023). É importante analisar o cotidiano das Unidades Básicas de Saúde, buscando fatores que podem dificultar ou facilitar o acesso do usuário à rede, a fim de se adequar à realidade local.

Nesse sentido, foi desenvolvido o projeto de extensão “Caminhos do acolhimento”, tendo como participantes sete acadêmicos do curso de graduação de medicina, que acompanharam a rotina de uma UBS, no município de Guarapuava, Paraná, durante o segundo semestre de 2023, com orientação dos profissionais de saúde da unidade, aliando a teoria da Atenção Primária à Saúde aprendida em sala de aula à prática vivenciada, a fim de acessibilizar aos usuários os princípios e as diretrizes previstos pela Política Nacional de Atenção Básica (PNAB).

## 2. OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo principal relatar de forma detalhada os aprendizados e conhecimentos adquiridos durante uma ação de extensão realizada por um grupo de acadêmicos do curso de medicina em uma Unidade Básica de Saúde por meio do acolhimento dos usuários na pré-consulta. Desta forma, o estudo também tem como propósito evidenciar a importância das diretrizes estabelecidas pela PNAB na prática cotidiana dos profissionais da saúde e como elas impactam na efetividade dos serviços prestados na UBS, ressaltando as possibilidades de contribuição para a melhoria da acessibilidade à informação dentro do contexto da Atenção Primária à Saúde.

## 3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo com abordagem qualitativa, do tipo relato de experiência que apresenta a vivência de sete acadêmicos de medicina, supervisionados pela profissional de enfermagem responsável, diante de um projeto de extensão intitulado “Caminhos do acolhimento” em uma UBS no município de Guarapuava, Paraná, a qual possui cerca de 1500 usuários cadastrados que puderam participar da ação no ano de 2023 durante o período de um semestre. As atividades experienciadas pelo grupo de estudantes teve como foco o acolhimento na APS, incluindo: escuta qualificada das queixas dos usuários e classificação do risco (1) acompanhamento das visitas domiciliares, juntamente com os Agentes Comunitários de Saúde (ACS) (2), entrega e reposição de medicamentos na farmácia da unidade (3), auxílio dos procedimentos realizados na UBS (como: exame especular de colo de útero, testes rápidos, consultas médicas e de enfermagem) (4), capacitações para profissionais e estudantes da área da saúde (5), elaboração de uma ação sobre imunização (6), compreensão do papel de cada membro da equipe multiprofissional (7), análise da prática cotidiana dos princípios e diretrizes da Política Nacional de Atenção Básica (universalidade,

acessibilidade, vínculo, continuidade, coordenação do cuidado, humanização, participação social, equidade e integralidade) (8) e atualização dos cadastros dos usuários com os dados coletados (9).

## 4. RELATO DE EXPERIÊNCIA

Durante a extensão, a qual teve duração de seis meses em uma Unidade Básica de Saúde localizada em Guarapuava, houve o aprofundamento dos conhecimentos dos acadêmicos sobre o funcionamento da Estratégia de Saúde da Família. Esta experiência proporcionou uma compreensão prática e abrangente das atividades envolvidas na Atenção Primária à Saúde, destacando a importância da ESF como modelo eficaz na promoção da saúde e prevenção de doenças. Ao longo deste relato, serão abordadas especificamente as atividades que foram desenvolvidas, tais como: realização de exames preventivos, gerenciamento e entrega de medicamentos na farmácia básica, processo de acolhimento na UBS, visitas domiciliares e troca de curativos de pacientes do território, capacitações sobre o diagnóstico e a conduta contra Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), primeiros socorros e sobre o combate à violência contra a mulher.

Em relação às diretrizes da PNAB, foi possível notar, por meio das vivências da extensão universitária, uma inter-relação com o acolhimento realizado na APS, uma vez que este só é possível em um ambiente acessível, onde a população se sinta encorajada a buscar atendimento, assegurando, assim, a integralidade e a continuidade do cuidado, bem como a melhoria na relação entre os usuários e os profissionais, que são essenciais para a promoção da saúde e a prevenção de doenças (Lachtim, 2023). Tais fatores foram incentivados pelo grupo de acadêmicos de medicina na prática realizada semanalmente durante o projeto, visto os benefícios apresentados nas atividades:

### 4.1. EXAME PAPANICOLAU

Um dos procedimentos que foram desempenhados durante a ação foi a realização de exames preventivos, com foco especial no rastreamento do câncer de colo do útero na população alvo (25 a 64 anos) (Maciel, 2021). Essa experiência não apenas aprimorou as habilidades clínicas do grupo, mas também evidenciou a importância da prevenção primária e do diagnóstico precoce (prevenção secundária). A ESF, como parte integrante da UBS, promoveu campanhas regulares para conscientização da comunidade sobre a relevância desse exame, fortalecendo o compromisso com a saúde preventiva. Inclusive, os estudantes

participaram de uma das ações sobre a conscientização, em um colégio estadual, também localizado em Guarapuava, sobre a importância da imunização através da vacinação contra o papilomavírus humano (HPV), experiência que colaborou para a promoção da saúde na comunidade.

## **4.2. GERENCIAMENTO E DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA FARMÁCIA BÁSICA**

Houve participação efetiva do grupo no gerenciamento da farmácia da UBS, uma atividade essencial para garantir o acesso contínuo e equitativo aos medicamentos. A organização eficiente do estoque, a dispensação responsável e a orientação aos pacientes sobre o uso adequado dos medicamentos foram aspectos essenciais do envolvimento. Este componente do projeto de extensão destacou a necessidade de uma abordagem integrada na gestão dos recursos e contribuiu para a eficácia do atendimento na UBS, permitindo também associar os conhecimentos teóricos recebidos na graduação sobre farmacologia com a realidade dos usuários lidando com o processo saúde-doença.

## **4.3. PROCESSO DE ACOLHIMENTO NA UBS**

Outro aspecto fundamental do aprendizado foi o envolvimento no processo de acolhimento na UBS. Desde a escuta qualificada das queixas dos pacientes até a realização da pré-consulta, classificação de risco e agendamentos, houve a percepção de como a ESF se destaca na atenção humanizada. A UBS enfatizou a importância da equipe multiprofissional vinculada à comunidade, estabelecendo relações de confiança que são essenciais para uma abordagem integral na área da saúde (Barbosa et al., 2022).

## **4.4. CARACTERÍSTICAS DA ESF NA UBS**

A ESF operou estabelecendo vínculos significativos com a comunidade, apresentando uma equipe multidisciplinar (composta por um médico, uma enfermeira, uma equipe de Agentes Comunitários de Saúde, uma psicóloga e uma dentista, além disso conta com o auxílio de acadêmicos de enfermagem e medicina) e realizando ações contínuas de promoção e prevenção, que foram elementos que destacaram a ESF como uma equipe comprometida com o bem-estar da comunidade. A participação ativa dos estudantes de medicina na UBS ressalta a importância do envolvimento da futura geração de profissionais na consolidação e aprimoramento da ESF como pilar essencial do sistema de saúde (Brasil, 2017).

## **4.5. VISITAS DOMICILIARES, TROCA DE CURATIVOS E CAPACITAÇÃO EM PRIMEIROS SOCORROS**

Além das atividades mencionadas, houve a oportunidade de realizar ativamente como visitas domiciliares, o que permitiu aos estudantes compreender as particularidades do ambiente doméstico e personalizar o cuidado de acordo com as necessidades específicas das famílias. Durante essas visitas, também houve participação na troca de curativos, reforçando a importância do cuidado contínuo e da prevenção de complicações.

A capacitação em primeiros socorros foi fundamental para a formação, havendo a qualificação para lidar com situações emergenciais de maneira eficiente, desde o público neonato até o geriátrico, especialmente em um contexto em que o acesso imediato a serviços hospitalares pode ser limitado até mesmo pela alta demanda (O'Dwyer; Konder, 2022), além de complementar as noções sobre o conteúdo vistas durante a graduação.

## **4.6. CAPACITAÇÃO EM TRATAMENTO DE INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS**

Outro componente importante da extensão foi a capacitação em diagnóstico e condutas terapêuticas sobre Infecções Sexualmente Transmissíveis. A UBS destacou a importância da abordagem integral à saúde sexual, incluindo a prevenção, a identificação e o tratamento de ISTs, como HIV e Sífilis. Houve a participação de campanhas de conscientização na comunidade, promovendo o acesso à informação a respeito importância do diagnóstico precoce e tratamento eficaz (Silva et al., 2021).

## **4.7. CAPACITAÇÃO NO ENFRENTAMENTO À VIOLÊNCIA CONTRA AS MULHERES**

O município de Guarapuava promoveu uma capacitação intensiva para profissionais e estudantes da área da saúde no enfrentamento à violência contra as mulheres. Essa atividade ressaltou a sensibilidade necessária para identificar sinais de violência, fornecer um ambiente acolhedor para as vítimas e encaminhá-las para os serviços de apoio especializados. O papel da UBS como agente de mudança na comunidade é evidente, à medida que é capaz de envolver estratégias educativas, desde o primeiro contato com o usuário, para prevenir, combater e lidar com os casos de violência de gênero que ainda se faz presente na sociedade (D'Oliveira et al., 2020).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos elementos e experiências expostas, é possível entender a importância da ESF na determinação da saúde populacional, principalmente se associada à prática das diretrizes propostas pela PNAB. As vivências na APS pelo grupo de acadêmicos de medicina, que abrangeram o acolhimento dos pacientes, visitas domiciliares e acompanhamento dos procedimentos realizados pela enfermagem, foram fundamentais para percepção de como se dá o funcionamento de uma ESF e da transversalidade preconizada pelo SUS entre os profissionais.

Com a atuação semanal do grupo durante o período de um semestre, foi possível analisar e evidenciar a UBS onde foi realizado o projeto no conceito preconizado pela PNAB. Além disso, a ação proporcionou uma formação integral e abrangente para os estudantes de medicina.

As atividades realizadas, desde o cuidado clínico até as ações preventivas e educativas, reforçaram a relevância do acolhimento qualitativo conforme a demanda populacional e da Estratégia de Saúde da Família como um fator essencial na promoção da saúde e no enfrentamento de desafios de saúde pública na APS.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, F. A. C. DE. Acolhimento: ferramenta para a sistematização da assistência de enfermagem na atenção primária. 2020. Dissertação (Mestrado em Tecnologia e Inovação em Enfermagem) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2020. doi:10.11606/D.22.2020.tde-06072020-140311
- BARBOSA, AILMA DE SOUZA et al. Interprofissionalidade, formação e trabalho colaborativo no contexto da saúde da família: pesquisa-ação. *Saúde em Debate*, v. 46, n. spe5, p. 67–79, dez. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/wmPBptVWzNR34nHMkBrBknQ/?format=pdf>. Acesso em: 15 abr. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretriz para organização da Atenção Básica, no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasília, Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt2436\\_22\\_09\\_2017.html#:~:text=A%20Pol%C3%ADtica%20Nacional%20de%20Aten%C3%A7%C3%A3o%20B%C3%A1sica%20\(PNAB\)%20%C3%A9%20resultado%20da,das%20tr%C3%AAs%20esferas%20de%20governo](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt2436_22_09_2017.html#:~:text=A%20Pol%C3%ADtica%20Nacional%20de%20Aten%C3%A7%C3%A3o%20B%C3%A1sica%20(PNAB)%20%C3%A9%20resultado%20da,das%20tr%C3%AAs%20esferas%20de%20governo.). Acesso em: 16 abr. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Caderno de Atenção Básica: acolhimento à demanda espontânea. Brasília, Ministério da Saúde, 2013. Disponível em:

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento\\_demanda\\_espontanea\\_ca\\_b28v1.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acolhimento_demanda_espontanea_ca_b28v1.pdf). Acesso em: 16 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. O que é Atenção Primária?. Brasília, Ministério da Saúde, 10 set. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/o-que-e-atencao-primaria>. Acesso em: 13 abr. 2024.

BAUMGARTNER, L. V. Princípios, diretrizes e objetivos do sistema único de saúde, da política nacional de atenção básica e do núcleo ampliado de saúde da família e atenção básica. Editora e-Publicar, 2022. Disponível em: <<https://editorapublicar.com.br/aportes-teoricos-pratica-e-inovagco-em-ciencias-da-saude-volume-1>>.

D'OLIVEIRA, A. F. P. L. et al. Obstáculos e facilitadores para o cuidado de mulheres em situação de violência doméstica na atenção primária em saúde: uma revisão sistemática. Interface - Comunicação, Saúde, Educação, v. 24, p. e190164, 2020.

DOS SANTOS, WAGNER ELIAS PINHEIRO; NUNES, CAROLINE JONAS REZAGHI RICOMINI. O acesso ao acolhimento e ao atendimento na Atenção Primária à Saúde (APS) – análise das principais normativas: relato de experiência. Health Residencies Journal - HRJ, [S. l.], v. 4, n. 18, 2023. Disponível em: <https://escsresidencias.emnuvens.com.br/hrj/article/view/712>. Acesso em: 13 abr. 2024.

GOMES, CLARICE BRITO E SOUZA.; GUTIÉRREZ, ADRIANA COSER; SORANZ, DANIEL. Política Nacional de Atenção Básica de 2017: análise da composição das equipes e cobertura nacional da Saúde da Família. Ciência & Saúde Coletiva, v. 25, n. 4, p. 1327–1338, abr. 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1089529>. Acesso em: 14 abr. 2024.

LACHTIM, S. A. F. Vínculo e acolhimento na Atenção Primária à Saúde: potencialidades e desafios para o cuidado. Tempus – Actas de Saúde Coletiva, v. 16, n. 4, 2 abr. 2023.

MACIEL, NATHANAEL DE SOUZA. et al. Busca ativa para aumento da adesão ao exame Papanicolaou. Rev. enferm. UFPE on line, p. [1-11], 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/fr/biblio-1150971>. Acesso em: 16 abr. 2024.

SILVA, D. L. et al. Estratégias de prevenção a IST realizadas por enfermeiros na atenção primária a saúde: uma revisão integrativa. Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 2, p. 4028–4044, 2021.

O'DWYER, G.; KONDER, M. Acesso às urgências e atenção hospitalar: uma questão de direitos humanos. [s.l.] SciELO - Editora FIOCRUZ, 2022.

# CAPÍTULO III

## ANEMIA FERROPRIVA EM GESTANTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANT WOMEN: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-3

Michel Alan Alves Rodrigues<sup>1</sup>  
Pâmela Mirelle da Silva Souza<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Graduando(a) do curso de Biomedicina .Faculdade Maurício de Nassau Petrolina –Uninassau Petrolina

#### RESUMO

A anemia é uma doença caracterizada pela redução dos níveis de hemoglobinas. a gestante necessita de um aporte maior de alguns micronutrientes como ferro, a vitamina B9 e a vitamina B12 que, quando em baixas quantidades, e associados há uma redução de hemoglobina no sangue desenvolvem anemia ferropriva, e por deficiência de folato e anemia perniciosa, respectivamente. As anemias observadas em gestantes, em geral são ocasionadas por um aumento na demanda de micronutrientes como o ferro, o ácido fólico e a vitamina B12, onde os principais sintomas associados as anemias são cansaço, irritabilidade e taquicardia. Porém análises laboratoriais demonstram alteração no hemograma onde são observadas redução nos níveis de hemoglobina associada também a alterações nos índices hematimétricos. Além disso, podem ser observadas alterações nas dosagens de ferro sérico, ferritina, vitamina B9 e vitamina B12. Para corrigir as principais carências nutricionais é necessário suplementar com micronutrientes, além de suplementação com sulfato ferroso ou alimentos ricos em ferro em pacientes gestantes com anemia ferropriva. A anemia ferropriva é a mais comum em gestantes, seguida pela anemia por deficiência de folato, sendo a suplementação a melhor forma de prevenir as anemias em gestantes. Além disso é importante a necessidade de um acompanhamento do pré-natal para como parte fundamental do processo gestacional.

**Palavras-chave:** Carência Nutricional, Gravidez, Anemia.

#### ABSTRACT

The pregnant woman needs a greater intake of some micronutrients such as iron, vitamin B9, and vitamin B12, which, when in low quantities, and associated with a reduction of hemoglobin in the blood, develop iron deficiency anemia, folate deficiency anemia, and pernicious anemia, respectively. Anemia in pregnant women is usually caused by an increased demand for micronutrients such as iron, folic acid and vitamin B12. The main symptoms associated with anemia are fatigue, irritability and tachycardia. However, laboratory analyses demonstrate alterations in the hemogram where reduced hemoglobin levels associated with alterations in hematometric indices are observed. In addition, alterations in serum iron, ferritin, vitamin B9, and vitamin B12 dosages can be observed. To correct the main nutritional deficiencies it is necessary to supplement with micronutrients, in addition to supplementation with ferrous sulfate or iron-rich foods in pregnant patients with iron deficiency anemia. Iron-deficiency anemia is the most common anemia in pregnant women, followed by folate- deficiency anemia, and supplementation is the best way to prevent anemia in pregnant women. In addition, it is important the need for prenatal care as a fundamental part of the gestational process.

**Keywords:** Nutritional deficiency, Pregnancy, Anemia.

## 1. INTRODUÇÃO

A anemia é uma doença caracterizada pela diminuição dos níveis de hemoglobina, que é o pigmento que descolora os glóbulos vermelhos no sangue. Isso pode ocorrer devido à falta de um ou mais nutrientes essenciais (como ferro, zinco, vitamina B12 e proteínas). Isso também pode ser o resultado de perda de sangue, diferentes doenças, condições adquiridas ou genéticas. Os glóbulos vermelhos, também conhecidos como eritrócitos têm a nobre função de transportar oxigênio dos pulmões para todas as células do corpo. Portanto, embora a hemoglobina esteja baixa, todo o corpo ainda está defeituoso, embora a dor nos músculos, coração e sistema nervoso seja mais evidente (SANDES; ROCHA,2019).

Sendo considerada uma das formas mais comuns, a anemia por carência de micronutrientes, como o ferro, configura um importante problema para a saúde pública, em especial para as gestantes. O ferro é um mineral fundamental para a síntese da hemoglobina (uma proteína responsável pelo transporte de gases, sobretudo, do oxigênio). A anemia ferropriva também pode se desenvolver a partir de uma elevada perda de sangue, em decorrência de uma hemorragia aguda ou crônica, por exemplo (RABELO *et al.*, 2017).

O quadro gestacional por si só favorece um conjunto de modificações fisiológicas no organismo da mulher, dentre elas, o aumento na demanda fisiológica de ferro. É possível observar alterações como a baixa de ferritina (inferior a 11g/dL) e VCM (inferior 85 fL). Ademais, o útero gravídico necessita de elevado aporte de suprimento sanguíneo, de maneira semelhante à placenta, sendo esta ricamente vascularizada (LOPES *et al.*, 2015).

Diferentes fatores de riscos, associados ou não à carência nutricional, podem ser expressar na gestação, o que acarreta consequências tanto maternas quanto fetais. A anemia ferropriva surge da ingestão deficiente de alimentos ricos em ferro, sendo eles de origem animal (com rápida absorção no organismo) ou vegetal. Assim, é de suma importância a observância e o cuidado na alimentação da gestante em razão da elevada demanda de ferro e no intuito de prevenir complicações, como o aborto espontâneo, mortalidade neonatal, anemia neonatal, déficit do desenvolvimento e a baixa imunidade (LOPES *et al.*, 2015).

Os índices de anemia ferropriva crescem nos últimos anos, sendo necessários estudos que indiquem à população os riscos desta doença, sobretudo, em gestantes e fetos. Este trabalho contribuirá para o conhecimento e adoção de medidas de prevenção e de tratamento da anemia ferropriva em gestantes (LOPES *et al.*, 2015).

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Na base de dados *Scielo* e *Pubmed*, foram encontrados 25 artigos, utilizando os seguintes descritores, prevalência de anemia em gestante, índices de anemia no Brasil, tratamento e diagnósticos dessas anemias. Destes foram selecionados 15 artigos de acordo como os critérios do estudo.

De acordo com os dados obtidos, a prevalência da anemia gestacional ocorre devido às alterações fisiológicas que ocorrem durante o período gestacional onde é observado um aumento de aproximadamente 50% do volume plasmático, aumento dos vasos sanguíneos e hipertrofia e dilatação do útero o que demanda uma maior vascularização e a carência nutricional nesse período o que pode causar graves problemas na gestante.

Sobretudo diante dos fatores já vistos, observou-se que a anemia é mais comumente prevalente em gestantes devido a sua necessidade elevada de ferro. Esta deficiência está associada a casos de morbimortalidade fetal e materna, riscos de partos prematuros, baixo peso ao nascer e comprometimento no crescimento (ROCHA *et al.*, 2018).

A anemia por deficiência de ferro é a forma mais comum, ocupa aproximadamente 90% de todos os tipos de anemia no mundo. E ocorre por vários fatores, especialmente ingestão e / ou má absorção de nutrientes como o ferro, expansão dos tecidos e o aumento do volume sanguíneo. Em razão das mudanças fisiológicas, as grávidas correm maior risco de anemia devido à alta demanda de ferro, determinado pela rápida expansão do tecido e eritropoiese, dificilmente fornecidos pela dieta normal. Durante o período gestacional a maiores riscos da mulher desenvolver este tipo de anemia e sua causa pode gerar riscos na gravidez relacionados à morbimortalidade fetal e materna, bem como ao maior risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer, que, por sua vez, associam-se a riscos aumentados de infecções e de mortalidade infantil (MAGALHÃES *et al.*, 2018).

Sobretudo a anemia ferropriva é definida pela hemoglobina menor que 11 g/dL e ferritina menor que 12 µg/L. A ocasião favorável para comprovar a anemia durante a gravidez é no primeiro trimestre e antes da expansão do volume plasmático (MONTENEGRO *et al.*, 2015).

Ao engravidar ou mesmo pensar em engravidar, é ideal que a mulher procure um médico para que ela possa avaliar seus níveis de ácido fólico e o seu hemograma. A redução da hemoglobina e a diminuição dos níveis de folato sérico fecham o diagnóstico da anemia

por deficiência de folato. Nesta doença, o hemograma demonstra aumento do VCM, onde na lâmina é possível observar hemácias grandes (macrocitose). Pacientes com esse tipo de anemia precisam suplementar o ácido fólico. Além da deficiência de ácido fólico, a deficiência da vitamina B12 também resulta em anemia macrocítica, também chamada de megaloblástica, onde é possível observar um aumento do volume corpuscular médio das hemácias (VCM > 100 fL). A tabela 1 apresenta o valor de referência dos parâmetros encontrados no eritograma.

Tabela 1: Valores de referência do eritograma

	Homens	Mulheres	Recém-nascidos
<b>Eritrócitos</b>	4.2 a 5.9milhões/ $\mu$ L	3.9 a 5.4milhões/ $\mu$ L	4.0 a 5.6milhões/ $\mu$ L
<b>Hemoglobina</b>	13.0a18.0g/dL	12.0a16.0g/dL	13.5a19.6g/dL
<b>Hematócrito</b>	38a 52%	35a 47%	44a 62%
<b>VCM</b>	80.0a100.0fL	80.0a100.0fL	77.0a101.0fL
<b>HCM</b>	27.0a32.0pg	27.0a32.0pg	28.0a33.0pg
<b>CHCM</b>	31.0a36.0g/dL	31.0a36.0g/dL	-
<b>RDW</b>	10a 16%	10.0a 16.0%	-

Assim, as anemias megaloblásticas, podem estar associadas a uma má absorção de nutrientes, como as vitaminas B9 e B12. Essas anemias podem ser diagnosticadas a partir do hemograma, onde devem ser observados o valor do hemograma, a quantidade de hemácias e os índices hematimétricos. Além disso pode ser realizada a contagem de reticulócitos e a dosagem dos níveis de vitamina B9 e B12. Diante das anemias megalobásticas o tratamento deve ser realizado a partir de suplementos vitamínicos apropriados.

## 2.1. CLASSIFICAÇÃO DAS ANEMIAS:

### 2.1.1. Anemia ferropriva:

A anemia ferropriva é considerada uma condição carencial preocupante queatingetodos os grupos sociais, estado depende de fatores demográficos e econômicos, caracterizada pela deficiência de ferro, esta condição causa inúmeros problemas à saúde e a qualidade de vida das pessoas (FREIRE; ALVES; MAIA, 2020).A figura 1 apresenta os principais sintomas associados a anemia por deficiência de ferro.

Figura 1: Sintomas da anemia.



Fonte: [www.queroviverbem.com.br](http://www.queroviverbem.com.br), 2018

A anemia ferropriva é a deficiência nutricional mais comum e a prevalência é maior entre mulheres e crianças, principalmente nos países em desenvolvimento. Crianças entre 6 e 24 meses apresentam o dobro do risco de desenvolver a doença do que crianças entre 25 e 60 meses. Esta anemia é considerada um grave problema de saúde pública, pois além de enfraquecer o desempenho pessoal no trabalho e reduzir a resistência a infecções, prejudica o desenvolvimento psicológico e psicomotor, levando ao aumento da morbimortalidade materno-infantil (JORDÃO; BERNARDI; FILHO, 2009).

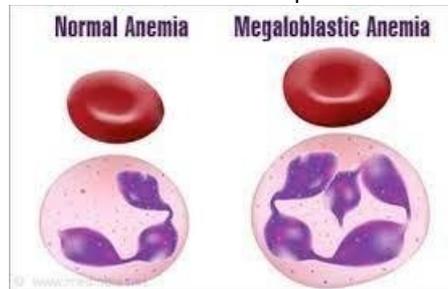
### 2.1.2. Anemia por deficiência de folato /Megaloblástica

Durante a gravidez é comum ter a deficiência de vários nutrientes, entre os mais comuns estão o ferro e o ácido fólico, que ajuda no desenvolvimento do feto, como consequência pode ocorrer a malformação no tubo neural, que pode ocasionar a anecefalia e a espinha bífida. Isso torna o Brasil com o menor consumo adequado de ácido fólico por gestantes. Dentre as medidas abordadas está a fortificação direcionada de alimentos, que é destinada a comunidade que apresenta alto índice de desenvolver esse tipo de anemia (BROGNOLI *et al.*, 2008).

As deficiências de vitamina B9 (ácido fólico) e vitamina B12 (cobalamina) causam anemias do tipo macrocítica, caracterizadas pelo aumento do volume corpuscular médio das hemácias ( $VCM > 100$  fL), por isso essas anemias são chamadas de anemia megaloblástica (AREIA *et al.*, 2019; ZAGO *et al.*, 2013). Este tipo de anemia pode estar relacionada a uma carência alimentar ou associada a uma má absorção desses nutrientes (vitamina B9 e B12) pelo

corpo ou pelo uso de alguns medicamentos, como quimioterápicos e antibióticos, mas o último caso é relativamente raro (ZAGO *et al.*, 2013).

Figura 2: Ilustração médica mostrando células de pacientes com anemia megaloblástica.

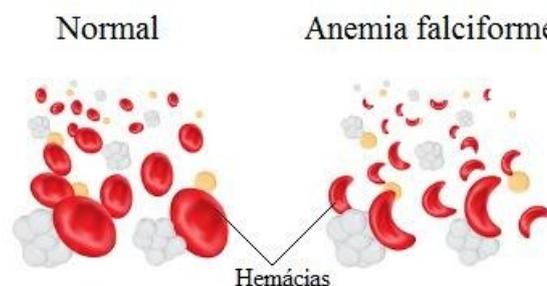


Fonte: Adaptado de <http://biomedicinadinamica.blogspot.com/2015/12/anemias.html>, 2015

### 2.1.3. Anemia Falciforme:

A doença falciforme é um grupo de doenças genéticas comuns, a hemoglobina S é uma proteína mutante cuja principal característica é a polimerização sob estresse hipóxico. Glóbulos vermelhos, se apresenta em formade uma foice (figura 3). Aqueles glóbulos vermelhos são destruídos e, levando à anemia hemolítica crônica, independentemente do genótipo (SS, SC ou S- $\beta$ - talassemia). A gravidez agravará as condições, apresentando crises e infecções. Por outro lado, a doença falciforme pode ter um impacto negativo na evolução da gravidez, em um estudo com mulheres grávidas na Jamaica. O estudo da anemia falciforme mostra que apenas 57% dos nascidos vivos têm uma gravidez tranquila, em comparação com 89% no grupo controle. O aborto espontâneo é a principal causa do aborto fetal, independentemente do genótipo (SS, SC ou S- $\beta$ -talassemia). A gravidez agravará a condição, a anemia piora, a frequência e a gravidade aumentam as crises dolorosas e infecções. Por outro lado, a doença das células falciformes pode afetar negativamente o desenvolvimento da gravidez (ZANETTE, 2007).

Figura 3: Característica de hemácias normais e hemácias falciformes.



Fonte: <https://www.biologianet.com/doencas/anemia-falciforme.htm>, 2021

## 2.2. DIAGNÓSTICO DAS ANEMIAS

O diagnóstico clínico combinado ao diagnóstico laboratorial é importante para se confirmar casos de pacientes com suspeita de anemia ferropriva. O diagnóstico clínico se baseia nos sinais clínicos do paciente como apatia, cansaço, irritabilidade, taquicardia, e o diagnóstico laboratorial é fundamental para avaliar o estado de

ferro do organismo. Além da determinação do ferro no sangue, exames como hemograma, que fornecem dados relevantes como hemoglobina e hematócrito, a solicitação da contagem de reticulócitos que permite avaliar a resposta da medula óssea à anemia e a dosagem de ferritina sérica, que determina a reserva ferro no organismo que são bastante utilizados (FREIRE; ALVES; MAIA, 2020).

## 2.3. TRATAMENTO DA ANEMIA

O tratamento da anemia por deficiência de ferro é realizado através da alimentação rica em ferro, ou através de suplementos nutricionais e medicamentos para corrigir, nutrir e restaurar os níveis de hemoglobina como o sulfato ferroso. O tratamento mais eficaz para as carências de ferro é realizado por via oral. Os medicamentos não devem ser consumidos junto as refeições e deve-se observar com atenção à dose conforme a necessidade do paciente. Entre os principais fármacos disponíveis o sulfato ferroso é um dos mais usados (FREIRE, ALVES, MAIA. 2020).

Pode-se ainda fazer ingestão de alimentos ricos em ferro, como espinafre, feijão, fígado de boi, e etc. Além de alimentos que auxiliem na absorção do ferro, como a vitamina C que melhora a absorção deste nutriente (BRASIL, 2013; QUEIROZ; TORRES, 2000; SILVA, 2007; YAMASGISHI *et al.*, 2017).

Substâncias que inibem a absorção do ferro como ácido fítico, polifenóis, fosfatos, carbonatos e o ácido tânico devem ser evitados (FANTINI *et al.*, 2008).

**Tabela 2:** Sintomas, tratamento e diagnóstico das anemias

Anemia	Ferropriva.	Deficiência de ácido fólico/ Megaloblástica.	Falciforme.
Sintomas	Palidez na pele e mucosas; Apatia; Cansaço generalizado; Falta de apetite; Sonolência; Tontura; Falta de ar; Taquicardia ou palpitações.	Fadiga, Vermelhidão e dor na língua, Diarreia, Redução do paladar, Perda de peso, vitamina B12 ou ácido fólico, que ocorre por baixa ingestão (deficiência de folato) ou por impacto na absorção. Depressão.	bloqueio do fluxo sanguíneo e falta de oxigenação, o que gera fortes dores pelo corpo. Pode-se manifestar também icterícia (olhos amarelados), inchaços nos pés e feridas nas pernas.
Valor de referência	<80fL= Microcitose 80-100fL= Normocitose	Anemia macrocítica, e valores de VCM acima de 115. Vitamina B12 menor que 3% Cobalamina N: 200-900 pg/ml DC: Diminuída, limite inferior, às vezes DF: Normal Folato N: 2,5-20 ng/ml DC: Normal DF: Diminuída, às vezes limite inferior: 70-270 nM Ac mm N DC: Aumentado Df: Normal Homocisteína: 5-16 uMDC: aumentado DF: aumentado Exclusivamente causada por deficiência de vitamina B9 e/ou ácido fólico.	HbA96a 98 HbA22,0a 3,7 HbF 0,2a1,5 VCM93(80-100) Reticulócito : 11,0 (4,0-30,0) Morfologia eritrocitária: Drepanócitos (+++) Alvo (+) Eritroblastos (++) Eletroforese Hb: S: 80-90F: 2-15A2: <3,5
Diagnóstico	Hemograma; Ferritina; Ferro sérico.	Neutrófilos plúrissegmentados no sangue periférico. A deficiência de vitamina B12 pode causar com pancitopenia. A investigação inicia-se pela dosagem de ácido fólico e vitamina B12. As dosagens séricas de ácido Metilmalônico e homocisteína são usadas Para confirmação diagnóstica.	Anemia crônica, crises de dor osteoarticular, icterícia e história familiar frequentemente positiva. O diagnóstico é feito pela eletroforese de hemoglobina que detecta a presença da hemoglobina mutante (Hemoglobina S).
Tratamento	Suporte nutricional Reposição de ferro Alimentos com alta concentração de ferro (carnes vermelhas, de aves e de peixes, maniscos crus, folhas verde-escuras, grãos integrais ou enriquecidos, nozes e castanhas, melado de cana, rapadura, açúcar mascavo)	Reposição rotineira De ácido fólico, 5mg/ dia, via oral Alimentos com alta concentração de Vitamina B12 para pessoas com anemia megaloblástica-leite, queijo, carne, ovos, cereais matinais e leite de soja.	transfusão sanguínea Penicilina nas crianças desde os 2 meses até aos 5 anos de idade. Analgésicos e anti-inflamatórios para Aliviar a dor durante uma crise e inclusive Usar máscara de oxigênio para aumentar a quantidade de oxigênio no sangue e facilitar a respiração. O transplante de medula óssea.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo identificou que os casos mais comuns de anemia em gestante são as anemias por deficiência de ferro e de ácido fólico. Estas anemias apresentam diversas causas e consequências, o que reforça a necessidade do acompanhamento pré-natal como elemento essencial para o tratamento dessas anemias e para que não ocorra maiores prejuízos tanto para o feto como para a mãe

E uma que não é tão comum que é a anemia falciforme, onde podem trazer consequências tanto para a gestante como para o feto, como dores, falta de oxigenação nos órgãos e tecidos, e causar aborto espontâneo.

Os resultados apontam que a maioria das gestantes apresentam anemia ferropriva, onde o tratamento mais adequado para essas pacientes é uma alimentação balanceada com o uso de suplementos a base de ferro. Essa suplementação auxilia no quadro gestacional, pois durante a gestação há um maior consumo desse micronutriente que, quando não suplementado, leva a carência e consequente anemia.

O acompanhamento do pré-natal pode ser acompanhado por profissionais do Sistema Único de Saúde (SUS) que apresentam qualificação adequada para acompanhar estas pacientes. Sem o acompanhamento necessário, está gestante pode apresentar deficiência nutricional, perda de peso, palidez, cansaço, forte dores, e a perda do feto, além disso pode

também apresentar problemas para o recém-nascido, como desnutrição, espinha pífida e defeitos no tubo neural. O acompanhamento pré natal é eficaz pois oferece vários meios de tratamento, informação além dos exames de rotina, que pode ajudar a diagnosticar anemia seja eles (hemograma, esfregaço sanguíneo, ferritina, dosagem de vitaminas B12 e B8, dosagem de ácido fólico, e eletroforese).

Espera-se que outros estudos sejam realizados a fim de possibilitar a ampliação e conhecimento sobre a saúde das gestantes com o objetivo de promover bem estar ao feto e as gestantes de forma segura e sem risco de problemas futuros

## REFERÊNCIAS

- AFFONSO V. C.; SONATI. G. J. **Alimentação Saudável, Atividade Física e Qualidade de Vida. Gravidez:** Impacto da nutrição sobre o futuro, p. 37-39, 2007. Disponível em: [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/58408963/Alimentacaosaudavelatividadefisicaequidadedevida.pdf?1550193662=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DAlimentacaosaudavelatividadefisicaequali.pdf&Expires=1617476986&Signature=eyzSMSDQbwE0smL1mr6TLxFD1GGGokaOYhT55rPE0-5a7GIY~QF~aL7TVI~LISX1krOQB592B1C2d45VpXetie96ZwFhrHrwX8J5mOCDNqXCzJ58IOloVPNvL6xfnyHR6QOIbuCC6qhAochPhf2Un7~5iUOrR6ZaejXRh8jEfK0LdxZjNU0aCvMVw~MGVY4nujRLu\\_zwc8-3B2ACNk4FPckaRDP2WFqSd-J7vPIkbTrEOaWEnVDInGGHwVL00LOxX8CilrVcZhb2-xQi7BsQk2ga3t~mqS1XpE8VFy75GSD~E8ql2Ng8iuOZlXnpp1-vNzvU5raV-ph7W0dBFPOGleA&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/58408963/Alimentacaosaudavelatividadefisicaequidadedevida.pdf?1550193662=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DAlimentacaosaudavelatividadefisicaequali.pdf&Expires=1617476986&Signature=eyzSMSDQbwE0smL1mr6TLxFD1GGGokaOYhT55rPE0-5a7GIY~QF~aL7TVI~LISX1krOQB592B1C2d45VpXetie96ZwFhrHrwX8J5mOCDNqXCzJ58IOloVPNvL6xfnyHR6QOIbuCC6qhAochPhf2Un7~5iUOrR6ZaejXRh8jEfK0LdxZjNU0aCvMVw~MGVY4nujRLu_zwc8-3B2ACNk4FPckaRDP2WFqSd-J7vPIkbTrEOaWEnVDInGGHwVL00LOxX8CilrVcZhb2-xQi7BsQk2ga3t~mqS1XpE8VFy75GSD~E8ql2Ng8iuOZlXnpp1-vNzvU5raV-ph7W0dBFPOGleA&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA)
- Ferreira T.B.; Zampiroli I.Z., Bernardo B.P, Albuquerque J.L.M, Mendes R.F. **CARÊNCIA DE VITAMINAS B9 E B12 NA GRAVIDEZ: ANEMIA MEGALOBLÁSTICA. ANAIS DO SEMINÁRIO CIENTÍFICO DO UNIFACIG** Capa > n. 6 (2020) <http://pensaracademico.facig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/view/2040>
- Ferreira.T.B., Zampiroli. I.Z., Bernardo. B.P., Albuquerque J.L.M., Freitas Mendes.R. de 2020 **CARÊNCIA DE VITAMINAS B9 E B12 NA GRAVIDEZ: ANEMIA MEGALOBLÁSTICA** N. 6 (2020). ANAIS DO VI SEMINÁRIO CIENTÍFICO DO UNIFACIG <http://pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/view/2040>
- FREIRE.S.T., ALVES.D.LB., MAIA.Y.L.M. 2020 **DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ANEMIA FERROPRIVA; Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Saúde Goiás - RRS-FESGO**, Vol. 3, No 1 (2020) <http://periodicos.estacio.br/index.php/rrsfesgo/article/view/8093>
- FUJIMORI.E.; LAURENTI.D.; CASSANA.L.M.N.; OLIVEIRA.I.M.V.; SZARFARC.S.; C.; **2000 ANEMIA E DEFICIÊNCIA DE FERRO EM GESTANTES ADOLESCENTES. Rev. Nutr.** vol.13 no.3 Campinas Set./Dec. 2000

[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732000000300004#:~:text=Salienta%2Dse%2C%20entretanto%2C%20que,e%20se%20se%20trim%20estre%2C%20respectivamente\).](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732000000300004#:~:text=Salienta%2Dse%2C%20entretanto%2C%20que,e%20se%20se%20trim%20estre%2C%20respectivamente).)

GUERRA,E.M.;BARRETTO,O.C.O.;PINTO,A.V.;CASTELLÃO,K.G. **Prevalênciadedeficiência de ferroemgestantesdeprimeiraconsulta emcentrosdesaúde deárea metropolitana,Brasil: etiologiadaa anemia.Rev. Saúde Pública**, v. 26 (2), p. 88-95, 1992.

LIMA,R.M.;LEITE,E.V.N.C.;FURTADO,D.F.;SANTOS,A.M.**Prevalênciaefatores associados ao uso de ácido fólico e ferroemgestantesda coorteBRISA. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v.20 (3), p.809 e 810, 2020. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292020000300799&script=sci\\_arttext&tIng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292020000300799&script=sci_arttext&tIng=pt)

LIMA,R.M.;LEITE,E.V.N.C.;FURTADO,D.F.;SANTOS,A.M.**Prevalênciaefatores associados ao uso de ácido fólico e ferro em gestantes da coorte BRISA. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v.20 (3), p.809 e 810, 2020. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292020000300799&script=sci\\_arttext&tIng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292020000300799&script=sci_arttext&tIng=pt)

MAGALHÃES,E.I.S.;MAIA,D.S.;NETTO,M.P.;LAMOUNIER,J.A.;ROCHA,D.S.**Prevalência de anemia e determinantes da concentração de hemoglobina em gestantes. Cadernos de Saúde Coletiva**, v. 26 (4), p. 384-390, 2018. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2018005009101&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2018005009101&script=sci_arttext)

MAGALHÃES,E.I.S.;MAIA,D.S.;NETTO,M.P.;LAMOUNIER,J.A.;ROCHA,D.S.**Prevalência de anemia e determinantes da concentração de hemoglobina em gestantes. Cadernos de Saúde Coletiva**, v. 26 (4), p. 384-390, 2018. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2018005009101&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2018005009101&script=sci_arttext)

MARTINS P.A.G.;RODRIGUES P.F.G.;DIAS P.J.;SOUZAS.T.;RABELOM.WD. **Tratamento e controle da anemia ferropriva no período gestacional**, p.15, 2017. Disponível em: <http://revista.fasf.edu.br/index.php/conecta/article/view/47>.

PEREIRA,R.A.;TELES,J.N.;COSTA,C.M.L. **AIMPORTÂNCIADOÁCIDOFÓLICO E SULFATO FERROSO NA GESTAÇÃO.Revista Extensão**, v.3 (1), p. 75 e 76, 2019. Disponível em: <https://revista.unitins.br/index.php/extensao/article/view/1687/1126>

PEREIRA,R.A.;TELES,J.N.;COSTA,C.M.L. **AIMPORTÂNCIADOÁCIDOFÓLICO E SULFATO FERROSO NA GESTAÇÃO. Revista Extensão**, v.3 (1), p. 75 e 76, 2019. Disponível em: <https://revista.unitins.br/index.php/extensao/article/view/1687/1126>

Sandes,A.F.,RochaE.ViverbemUOL:Anemiaprovocacansaçoefaltadeapetite;como combater a doença? 2019. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2019/07/09/anemia-quais-as-causas-sintomas-e-como-tratar-o-problema.htm>

Thame G.; Shinohara E.M.G.; Santos H.G., Moron A.F 1998. **Folato, Vitamina B12 e Ferritina Sérica e Defeitos do Tubo Neural**; **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** vol.20 no.8 Rio de Janeiro Sept.1998. [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010072031998000800004&script=sci\\_arttext&lng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010072031998000800004&script=sci_arttext&lng=pt)

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Carências de folatos ou vitamina B12. Anemias Megaloblásticas. Tratado de hematologia**, cap 18, 2013. <http://pensaracademico.facig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/download/2040/1803>

Zanette A.M.D. 2007 **Gravidez e contracepção e doença falciforme** **Rev. bras. hematol. hemoter.** 2007;29(3):309-312, <https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a23.pdf> Valores de referência do Hemograma

Lemos M. 2017 **Valores de referência do Hemograma. Tuasáúde, exames de diagnóstico.** <https://www.tuasauade.com/valores-de-referencia-do-hemograma/>

V. P Dayana V. P. . Di Nuzzo Silvana F. Fonseca. 2004. **Anemia falciforme e infecções Artigo de Revisão** • **J. Pediatr. (Rio J.)** 80 (5) • <https://www.scielo.br/j/jped/a/zRptkT8xVg3d3mzkZ8DKpkh/?lang=pt#>

AFFONSO V. C.; SONATI. G. J. **Alimentação Saudável, Atividade Física e Qualidade de Vida. Gravidez: Impacto da nutrição sobre o futuro**, p. 37-39, 2007. Disponível em: <https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/58408963/Alimentacaosaudavelatividadefisicaeigualdadedevida.pdf?1550193662=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DAalimentacaosaudavelatividadefisicaequali.pdf&Expires=1617476986&Signature=eyzSMSDQbwE0smL1mr6TLxFD1GGGokaOYhT55rPE0-5a7GIY~QF~aL7TVI~LISX1krOQB592B1C2d45VpXetie96ZwFhrHrwX8J5mOCDNqXCzJ58IOloVPNVl6xfnyHR6QOIbuCC6qhAochPhf2Un7~5iUOrR6ZaejXRh8jEfK0LdxZjNU0aCvMVw~MGVY4nujRLu zwc8-3B2ACNk4FPckaRDP2WFqSd-J7vPIkbTrEOaWEnVDInGGHwVL00LOxX8CilrVcZhb2-xQi7BsQk2ga3t~mqs1XpE8VFy75GSD~E8ql2Ng8iuOZlXnpp1-vNzvU5raV-ph7W0dBFP0GleA&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA>

Ferreira T.B.; Zampiroli I.Z., Bernardo B.P, Albuquerque J.L.M, Mendes R.F. **CARÊNCIA DE VITAMINAS B9 E B12 NA GRAVIDEZ: ANEMIA MEGALOBLÁSTICA**. ANAIS DO SEMINÁRIO CIENTÍFICO DO UNIFACIG Capa > n. 6 (2020). <http://pensaracademico.facig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/view/2040>

Ferreira.T.B.,Zampiroli.I.Z.,Bernardo.B.P.,AlbuquerqueJ.L.M.,FreitasMendes.R.de2020

**CARÊNCIA DE VITAMINAS B9 E B12 NA GRAVIDEZ: ANEMIA MEGALOBLÁSTICA**. 6(2020). ANAIS DO VI SEMINÁRIO CIENTÍFICO DO UNIFACIG <http://pensaracademico.unifacig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/view/2040>

FREIRE.S.T.,ALVES.D.LB.,MAIA.Y.L.M.2020**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA ANEMIA**

**FERROPRIVA; Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás** -RRS-FESGO, Vol. 3, No 1 (2020) <http://periodicos.estacio.br/index.php/rrsfesgo/article/view/8093>

FUJIMORI.E.;LAURENTI.D.;CASSANA.L.M.N.;OLIVEIRA.I.M.V.;SZARFARC;S;C.;**2000ANEMIAE DEFICIÊNCIADEFERROEMGESTANTESADOLESCENTES.Rev.Nutr.vol.13no.3Campinas Set./Dec. 2000**

[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732000000300004#:~:text=Salienta%2Dse%2C%20entretanto%2C%20que,e%20segundo%20trimestre%2C%20respectivamente\).](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732000000300004#:~:text=Salienta%2Dse%2C%20entretanto%2C%20que,e%20segundo%20trimestre%2C%20respectivamente).)

LIMA,R.M.;LEITE,E.V.N.C.;FURTADO,D.F.;SANTOS,A.M.**Prevalência de fatores associados ao uso de ácido fólico e ferro em gestantes da coorte BRISA. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v.20 (3), p.809 e 810, 2020. Disponível em:** [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292020000300799&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292020000300799&script=sci_arttext&tlng=pt)

LIMA,R.M.;LEITE,E.V.N.C.;FURTADO,D.F.;SANTOS,A.M.**Prevalência de fatores associados ao uso de ácido fólico e ferro em gestantes da coorte BRISA. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v.20 (3), p.809 e 810, 2020. Disponível em:** [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292020000300799&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1519-38292020000300799&script=sci_arttext&tlng=pt)

MAGALHÃES,E.I.S.;MAIA,D.S.;NETTO,M.P.;LAMOUNIER,J.A.;ROCHA,D.S.**Prevalência de anemia e determinantes da concentração de hemoglobina em gestantes. Cadernos de Saúde Coletiva, v. 26 (4), p. 384-390, 2018. Disponível em:** [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2018005009101&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2018005009101&script=sci_arttext)

MAGALHÃES,E.I.S.;MAIA,D.S.;NETTO,M.P.;LAMOUNIER,J.A.;ROCHA,D.S.**Prevalência de anemia e determinantes da concentração de hemoglobina em gestantes. Cadernos de Saúde Coletiva, v. 26 (4), p. 384-390, 2018. Disponível em:** [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2018005009101&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2018005009101&script=sci_arttext)

MARTINS P.A.G.;RODRIGUES P.F.G.;DIAS T.P.J.;SOUZAS.T.;RABELLO.M.WD. **Tratamento e controle da anemia ferropriva no período gestacional**, p.15, 2017. Disponível em: <http://revista.fasf.edu.br/index.php/conecta/article/view/47>.

PEREIRA,R.A.;TELES,J.N.;COSTA,C.M.L. **AIMPORTÂNCIA DO ÁCIDO FÓLICO E SULFATO FERROSO NA GESTAÇÃO.** Revista Extensão, v.3 (1), p. 75 e 76, 2019. Disponível em: <https://revista.unitins.br/index.php/extensao/article/view/1687/1126>

Sandes,A.F.,Rocha E.**Viver bem UOL: Anemia provocada por cansaço e falta de apetite; como combater a doença?** 2019. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2019/07/09/anemia-quais-as-causas-sintomas-e-como-tratar-o-problema.htm>

ZAGO, M.A.; FALCÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Carências de folatos ou vitamina B12. Anemias Megaloblásticas. Tratado de hematologia**, cap 18,

2013.<http://pensaracademico.facig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/download/2040/1803>

Zanette.A.M.D. 2007 **Gravidez e contracepção na doença falciforme** *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007;29(3):309-312,<https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v29n3/v29n3a23.pdf>

ValoresdereferênciadoHemogramamLemosM.2017**ValoresdereferênciadoHemograma.Tuasa úde,examesdediagnostico.**<https://www.tuasaude.com/valores-de-referencia-do-hemograma/>

V. P Dayana V. P. . Di Nuzzo Silvana F. Fonseca. 2004. **Anemia falciforme e infecções Artigo de Revisão** • *J. Pediatr.* (Rio J.) 80 (5)  
•<https://www.scielo.br/j/jped/a/zRptkT8xVg3d3mzkZ8DKpkh/?lang=pt#>

BrognoliA.F,Neme.L.C.L.H.,Passoni.C.R.M.S.,Paganotto.M.Gestação-  
**AnemiaFerropriva,deficiencia de folato Xfortificação alimentar; Caderno da escola de Saúde e nutrição.** 2008 [file:///C:/Users/55749/Downloads/2235-Texto%20do%20artigo-8851-1-10-20170223%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/55749/Downloads/2235-Texto%20do%20artigo-8851-1-10-20170223%20(1).pdf)

MONTENEGRO,CarlosAntonioB.etal.**Anemiaegravidez.Artigoderevisão**,Rio deJaneiro, ano2015,v.14,n.2,p.30-31,2jun.2015.Disponívelem:<file:///C:/Users/user/Downloads/18350-65191-1-PB.pdf>.Acessoem:24nov.2021.

# CAPÍTULO IV

## SARCOPENIA, OBESIDADE, OBESIDADE SARCOPÊNICA E SÍNDROME DE FRAGILIDADE: PRINCIPAIS IMPLICAÇÕES NO IDOSO

### SARCOPENIA, OBESITY, SARCOPENIC OBESITY AND FRAILTY: MAIN IMPLICATIONS IN OLDER ADULT

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-4

Alan Lins Fernandes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pós-Doutorando da Disciplina de Reumatologia. Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

#### RESUMO

Semelhante à síndrome de fragilidade, a sarcopenia apresenta etiologia multifatorial e possui como componentes centrais a perda de massa e força muscular que relacionam-se aos vários desfechos desfavoráveis à saúde do idoso como quedas, fraturas, hospitalizações e morte. Idosos com síndrome de fragilidade e/ou sarcopenia podem sinalizar para uma elevada inflamação sistêmica, que resultaria – cronicamente - na denominada inflamação crônica de baixo grau e provável instalação da obesidade ou obesidade sarcopênica. Contudo, até o presente, a conexão entre as referidas condições é pouco elucidada. O objetivo da presente revisão narrativa é abordar aspectos relativos à manifestação da sarcopenia, obesidade e obesidade sarcopênica no contexto da síndrome de fragilidade, em que pese suas principais implicações na saúde do idoso. A literatura sugere que os idosos frágeis apresentam risco elevado de manifestar sarcopenia, em comparação aos idosos robustos (i.e., sem fragilidade), e maiores chances de evoluírem para os casos mais graves de fragilidade quando apresentam comorbidade associada, sobretudo na presença de obesidade. A sarcopenia versa com infiltração intramuscular de gordura e tecidos conectivos que sinaliza para mais inflamação corporal e alterações dos padrões fisiológicos e metabólicos, como em um mecanismo interdependente conjecturado na obesidade sarcopênica. Observa-se uma grande heterogeneidade na prevalência e desfechos relativos à obesidade sarcopênica. Indivíduos com a obesidade sarcopênica demonstraram risco aumentado de mortalidade em até 46% comparados aos indivíduos saudáveis, embora, até agora, não existem estudos que investigaram a obesidade sarcopênica no âmbito da síndrome de fragilidade.

**Palavras-chave:** Obesidade. Sarcopenia. Fragilidade. Obesidade Sarcopênica. Envelhecimento.

#### ABSTRACT

Similar to frailty, sarcopenia has a multifactorial etiology and its key components have been the loss of muscle mass and strength, which are related to various unfavourable health outcomes for older adult, such as falls, fractures, hospitalizations and death. Older adult with frailty and/or sarcopenia could signal high systemic inflammation, resulting – chronically – in low-grade chronic inflammation and likely obesity onset or sarcopenic obesity. However, to date, the connection between these conditions is poorly understood. This narrative review aimed to address aspects related to the manifestation of sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity in frailty context, and their main implications for older adult health. The scientific literature suggests that frail older adults present higher risk of manifesting sarcopenia than robust ones (i.e., without frailty), and a greater chance of developing severe frailty when they have associated comorbidity, especially in the presence of obesity. Sarcopenia involves intramuscular infiltration of fat and connective tissues that signals additional body inflammation and changes in physiological and metabolic patterns, as in an interdependent mechanism conjectured in sarcopenic obesity. There is great heterogeneity in the prevalence and outcomes related to sarcopenic obesity. Individuals with sarcopenic obesity have demonstrated an increased risk of mortality of up to 46% compared to healthy individuals, although, to date, there are no studies investigating sarcopenic obesity in the frailty scenario.

**Keywords:** Obesity. Sarcopenia. Frailty. Sarcopenic Obesity. Aging.

## 1. INTRODUÇÃO

Uma das questões centrais da síndrome de fragilidade arrazoa-se na importante perda de massa e força muscular que podem ocorrer no idosos de forma isolada ou sobreposta<sup>1,2</sup>. A perda de força muscular relacionada à idade denomina-se dinapenia<sup>3</sup>. Etimologicamente, trata-se de uma palavra derivada do grega e cunhada em inglês como *dyna* (i.e., força) e *penia* (i.e, perda) por Clark e Manini<sup>3</sup>.

Já a acentuada perda de massa muscular que ocorre como processo resultante do envelhecimento é atualmente reconhecida como um dos componentes da sarcopenia<sup>4</sup>. À luz do consenso europeu<sup>5</sup>, define-se sarcopenia como uma doença no âmbito da musculatura esquelética, não resultante de outras afecções (i.e., causa secundária), com manifestação progressiva e generalizada, que apresenta perda considerável de força e massa muscular. Por exta razão, considera-se sarcopenia a presença concomitante das duas entidades, dinapenia e baixa massa muscular, embora a ordem de apresentação clínica possa variar de acordo com uma série de fatores individuais e ambientais.

A presença simultânea de sarcopenia e síndrome de fragilidade não é incomum, haja visto que ambas atuem – mutuamente - como fatores de risco. O estudo de Mijnders *et al.*<sup>6</sup> observou uma estatisticamente significativa associação entre sarcopenia e fragilidade, no qual os idosos frágeis demonstraram maior chance de serem sarcopênicos em comparação àqueles que não foram classificados como frágeis.

Outro aspecto relevante corresponde ao risco de maior gravidade da síndrome de fragilidade nos idosos que apresentam comorbidades associadas, dentre as quais o sobrepeso e a obesidade requerem especial atenção<sup>7,8</sup>. Em adição às inúmeras alterações sistêmicas e locais que ocorrem em um indivíduo com sarcopenia, o ambiente metabolicamente inflamado que estes indivíduos estão constantemente expostos contribui para a instalação do estado de inflamação crônica de baixo grau e acúmulo ectópico de gordura (i.e., fora do tecido adiposo)<sup>4,9</sup>, que podem resultar na obesidade sarcopênica<sup>10,11</sup>.

Desta forma, a presente revisão narrativa tem o objetivo de abordar aspectos relativos à manifestação da sarcopenia, obesidade e obesidade sarcopênica no contexto da síndrome de fragilidade, em que pese suas principais implicações na saúde do idoso.

## 2. MASSA E FORÇA MUSCULAR: HÁ UMA ORDEM DOS FATORES NO ENVELHECIMENTO?

A produção de força máxima voluntária (i.e., força) diminui com a idade e contribui para a dependência física e a mortalidade. De acordo com os autores <sup>3</sup>, inicialmente, acreditava-se que a perda de força seria um resultado direto dos declínios de massa muscular; contudo, à época, o estudo foi um dos primeiros a discutir mecanismos alternativos que estariam subjacentes à dinapenia, como alterações nas propriedades contrácteis ou na função neurológica, sugerindo que maior atenção fosse atribuída ao papel deles como determinantes da dinapenia.

A expressiva perda de massa muscular durante o envelhecimento é atualmente reconhecida como um dos componentes da sarcopenia <sup>4</sup>. Apesar de ser classificada como doença, com código de identificação próprio desde 2016 (i.e., CID 10 – M 62.8) <sup>12</sup>, os relatos científicos iniciais datam de 1934, quando a perda de massa muscular relacionada à idade fora chamada de miotrofia <sup>13</sup>.

Por décadas, uma grande quantidade de investigações centrou-se na identificação de estratégias capazes de manter a massa muscular ao longo do processo de envelhecimento, bem como eventuais elucidações das principais vias moleculares e mecanismos relacionados à atrofia muscular, a fim de justificar - inclusive - a perda de força como um resultado direto e principal dos declínios da massa muscular associada à idade <sup>3,14</sup>.

Todavia, com o advento das evidências que emergiram posteriormente, essa relação do tamanho muscular como a causa fundamental da dinapenia claramente passou a demonstrar um papel relativamente menor, fomentando ainda mais o conjecturado papel dos déficits subclínicos na estrutura e função do sistema nervoso e/ou prejuízos nas propriedades intrínsecas de geração de força do músculo esquelético como antecedentes potenciais da dinapenia <sup>14</sup>.

Atualmente, um dos órgãos mais respeitados na temática da sarcopenia, o Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (do inglês, *European Working Group on Sarcopenia in Older People* - EWGSOP) desenvolveu uma definição clínica prática e critérios de diagnóstico consensuais para a sarcopenia relacionada à idade <sup>5</sup>. De acordo com o segundo consenso europeu (EWGSOP2) <sup>5</sup>, o conceito vigente de sarcopenia a estabelece como uma desordem muscular esquelética, progressiva e generalizada, cuja a primeira etapa para o

diagnóstico é a mensuração da força muscular, dada a proeminência clínica da dinapenia<sup>5,15,16</sup>, seguida pela quantificação da massa muscular.

Neste sentido, Leong *et al.*<sup>16</sup> avaliaram indivíduos entre 35 e 70 anos (N = 139.691), de 17 países com diferentes estratos socioeconômicos e socioculturais, no tocante à força de preensão manual e todas as causas de mortalidade, mortalidade cardiovascular, mortalidade não cardiovascular, doenças crônicas transmissíveis e não transmissíveis, e desfechos clínicos desfavoráveis à saúde. De acordo com os achados, a força de preensão foi inversamente associada à mortalidade por todas as causas [taxa de risco (HR) por redução de 5 kg na força de preensão 1,16 (intervalo de confiança de 95%, IC95% 1,13-1,20), P < 0,001], mortalidade cardiovascular (HR 1,17, IC95% 1,11-1,24, P < 0,001), mortalidade por causa não cardiovascular (HR 1,17, IC95% 1,12-1,21, P < 0,001), infarto do miocárdio (HR 1,07, IC95% 1,02-1,11; P = 0,002) e acidente vascular cerebral (HR 1,09, 95IC% 1,05-1,15, P < 0,001)<sup>16</sup>. Ainda, a força de preensão foi um preditor de mortalidade cardiovascular e por todas as causas mais forte do que a pressão arterial sistólica, sugerindo-a como um método de simples aferição, de baixo custo e viável na estratificação de risco para mortalidade<sup>16</sup>.

Corroborando, outro interessante estudo longitudinal foi proposto por Schaap *et al.*<sup>15</sup>, os quais examinaram a sarcopenia e seus componentes individuais na recorrência de quedas e fraturas em 498 idosos de ambos os sexos. Os autores observaram que apenas a baixa força de preensão manual esteve associada à incidência de quedas recorrentes após três anos de acompanhamento, independente destes indivíduos apresentarem baixa massa magra ou baixa velocidade de marcha, sugerindo que as alterações na força relacionadas à idade podem ser melhores preditoras de desfechos desfavoráveis à saúde em comparação à redução da massa muscular<sup>15</sup>. Além disso, os autores não observaram associação entre sarcopenia e a incidência de fraturas<sup>15</sup>.

Assim, em alusão às supracitadas implicações e viabilidade, o Consenso Europeu Revisado (EWGSOP2) recomenda na prática clínica voltada ao diagnóstico de sarcopenia que inicie pela mensuração da força muscular, como uma forma de triagem. Uma vez detectada dinapenia, recomenda-se a avaliação da massa muscular ou massa magra (a depender do método utilizado) como etapa secundária e confirmatória do diagnóstico de sarcopenia<sup>5</sup>, haja visto que existem importantes limitação para estimativas da massa muscular que precisam ser consideradas como custo e tempo elevados, baixa portabilidade, níveis de radiações, e outros. Estes fatores representam alguns dos aspectos que impossibilitam uma ampla medição como

etapa primária<sup>17,18</sup>. Por fim, como critério de gravidade da sarcopenia, utilizam-se as medidas de desempenho físico<sup>5</sup> em alusão à função muscular e aspectos adjacentes (e.g., mobilidade, equilíbrio, aspectos do sistema nervoso central e periférico relativos à locomoção, e outros)<sup>19</sup>.

### 3. MÚSCULO ESQUELÉTICO E SARCOPENIA NO CONTEXTO DA FRAGILIDADE

Não é incomum observar uma sobreposição entre sarcopenia e síndrome de fragilidade. O próprio protocolo de avaliação de fragilidade proposto por Fried alude a presença de sarcopenia ao inquirir sobre a perda de peso não intencional superior a 5% do peso corporal ou maior que 4,5 kg nos últimos 12 meses<sup>20</sup>. Além disso, uma baixa força de preensão manual ajustada pelo índice de massa corporal também classifica o indivíduo avaliado como positivo a um dos critérios de fragilidade no referido protocolo<sup>20</sup>.

Medidas como estas reiteram o quão imprescindível é avaliar força e função muscular, sobretudo nos idosos<sup>5,20,21</sup>, os quais demonstram elevadas prevalências de sarcopenia e baixa velocidade de caminhada (78,9% e 89,5%, respectivamente) na população com síndrome de fragilidade<sup>6</sup>. Na medicina geriátrica, apesar da sarcopenia e fragilidade serem consideradas entidades distintas, existem inúmeros aspectos relevantes que as conectam (e.g., perdas de função e independência).

O estudo de Mijnders et al.<sup>6</sup> explorou a associação entre sarcopenia e fragilidade, e a sobreposição de seus critérios em idosos residentes em diferentes ambientes comunitários e contextos de cuidados à saúde. Dos 227 avaliados (média de idade de 74,9 anos), a sarcopenia foi identificada em 23,3% dos participantes, enquanto 8,4% foram classificados como idosos frágeis (i.e., 3 ou mais critérios de Fried). Sarcopenia e fragilidade foram significativamente associadas ( $P = 0,022$ ), e os idosos frágeis tinham maior probabilidade de serem sarcopênicos do que aqueles que não eram frágeis<sup>6</sup>.

Outro dado interessante foi o aumento progressivo do risco de sarcopenia com o avanço da idade nos idosos que não foram classificados como frágeis<sup>6</sup>. O mau desempenho funcional foi frequentemente observado nos idosos frágeis, acompanhado de associação – com parcial sobreposição – entre a sarcopenia e fragilidade<sup>6</sup>, ratificando evidências prévias que estabelece a sarcopenia como componente central da síndrome de fragilidade<sup>22</sup>, e que pode ser perfeitamente agravada na presença de comorbidades comuns no envelhecimento como o sobrepeso e obesidade<sup>7,8</sup>.

A etiologia multifatorial e vários dos efeitos adversos da síndrome de fragilidade se assemelham ao evidenciado na sarcopenia (e.g., quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade) <sup>5</sup>, dentre os quais a literatura apresenta diversas alterações clínicas sistêmicas que versam com a sarcopenia, a saber: baixas concentrações de testosterona <sup>23</sup>, hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) <sup>24</sup>, e vitamina D <sup>25</sup>, com elevadas concentrações de interleucina 1 (IL-1), IL-6, proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) <sup>26</sup>, e outras citocinas inflamatórias <sup>27</sup>.

Outras referências também observaram uma significativa associação entre sarcopenia e o baixo fluxo sanguíneo no tecido muscular esquelético <sup>27,28</sup>, o que ajudaria a explicar as recorrentes queixas de fraqueza/hipotonia, perda de massa muscular e reflexos na redução da função física. Adicionalmente, também foi observada associação com resistência à insulina e o fator de diferenciação do crescimento 11 (GDF11), uma citocina relacionada à função e morfologia do músculo estriado cardíaco e esquelético <sup>27</sup>.

Do ponto de vista local, a presença de sarcopenia relaciona-se com inúmeras alterações na musculatura esquelética <sup>24,29,30,31</sup>, com destaque para a baixa capacidade de absorção e utilização de aminoácidos, inclusive na síntese proteica muscular, maior predisposição ao acúmulo ectópico de gordura corporal, i.e. quando a gordura acumula-se em outras regiões do corpo – fora do tecido adiposo –, com progressivo acúmulo intramuscular de gordura e tecidos conectivos <sup>4,9,32,33</sup>, o que favorece a instalação e manutenção do estado inflamatório crônico e maiores chances de obesidade <sup>9</sup>.

#### 4. OBESIDADE, SARCOPENIA E OBESIDADE SARCOPÊNICA

A obesidade e sarcopenia, *per se*, indubitavelmente, exacerbam-se maximizando seus efeitos deletérios <sup>34,35</sup>, e nos permitindo conjecturar mecanismos fisiológicos interdependentes mediados por respostas inflamatórias e imunológicas que comprometem o metabolismo corporal <sup>36</sup>, e corroboram de maneira *sine qua non* à fragilidade <sup>37</sup>, embora, especificamente, ainda não se saiba como.

Em indivíduos obesos, o tecido adiposo cria um processo pró-inflamatório local em sinergia com a produção excessiva de lipídios e os distúrbios em seu armazenamento, gerando o acúmulo ectópico observado no músculo esquelético <sup>38,39,40</sup>. A gordura infiltrada no músculo induzirá disfunções mitocondriais, prejuízos à beta-oxidação e formação de espécies reativas de oxigênio, proporcionando um ambiente lipotóxico e resistente à insulina com elevada

secreção de citocinas musculares pró-inflamatórias, que sinalizarão de maneira autócrina e parácrina para disfunção muscular enquanto sinalizam de maneira endócrina para a exacerbação da inflamação do tecido adiposo e a inflamação crônica sistêmica de baixo grau (i.e., *low-grade inflammation*), estabelecendo, portanto, um deletério ciclo vicioso <sup>10,11</sup>, ao passo em que desencadearia ou agravaria a obesidade sarcopênica.

Apesar das imensas tentativas de decifrar os mecanismos da sarcopenia e da obesidade e, por conseguinte, da obesidade sarcopênica, o presente tema ainda não está elucidado. Uma das principais explicações para esta lacuna refere-se ao comportamento pleiotrópico (i.e., quando uma única molécula controla diversas características, por vezes, distintas) de moléculas e vias, presumivelmente, envolvidas no acometimento da sarcopenia e da obesidade <sup>10,11,31,38,39</sup>. Ademais, clinicamente, há um alto nível de comorbidades e complicações de saúde que costumam estar associadas ao quadro <sup>41,42</sup>, sem mencionar as naturezas multifatoriais e epidemiológicas <sup>43</sup>, sua sobreposição e mecanismos de retroalimentação que as agravam mutuamente <sup>36,44</sup>.

A obesidade sarcopênica, semelhante à síndrome de fragilidade, parece ser melhor predita a partir de seus efeitos adversos. Neste sentido, um breve levantamento na literatura científica apresentou oito interessantes metanálises que se propuseram avaliar aspectos relativos à obesidade, sarcopenia e/ou obesidade sarcopênica. As metanálises utilizaram diversas abordagens com enfoque em diferentes problemas de pesquisa como a inibição do cotransporte de sódio-glicose <sup>45</sup>, o impacto da sarcopenia em doenças pancreáticas <sup>46,47</sup>, o efeito do exercício e suplementação proteica em medidas antropométricas e de desempenho em idosos <sup>48,49</sup>, em doenças relacionadas à dieta e a nutrição preventiva <sup>50</sup>, um mapeamento de palavras-chave utilizando descritores de fragilidade nos últimos 40 anos <sup>51</sup>, e análise de associação da obesidade sarcopênica e riscos de mortalidade <sup>52</sup>.

Por exemplo, a metanálise de Tian e Xu <sup>52</sup> foi a única que analisou a relação entre obesidade sarcopênica e indicadores de saúde/mortalidade. Os autores avaliaram a associação da obesidade sarcopênica com o risco de mortalidade por todas as causas reunindo nove estudos que, somados, totalizaram 12 coortes prospectivas. O tempo de seguimento entre os estudos variou entre 5 e 33 anos, com 35.287 participantes adultos a partir dos 45 anos. Os achados registraram a morte de 14.306 participantes, e os indivíduos com obesidade sarcopênica apresentaram um significativo risco aumentado de mortalidade por todas as

causas (HR agrupado 1,24, IC95% 1,12 – 1,37,  $P < 0,001$ ) em comparação aos indivíduos saudáveis<sup>52</sup>.

Contudo, uma característica peculiar ao avaliar efeitos metanalíticos da obesidade sarcopênica costuma ser a alta heterogeneidade entre os estudos incluídos, como observado em Tian e Xu<sup>52</sup> ( $I^2 = 53,2\%$ ,  $P = 0,019$ ), ou eventuais vieses de publicação, i.e., quando se inclui na revisão sistemática uma amostra de estudos que não representa a totalidade dos estudos realizados, tendenciosamente inclinada à resultados positivos. Problemas desta natureza podem levar a resultados também não representativos da realidade, com interpretações errôneas e falsamente extrapoláveis.

Ainda, existem outros cenários de heterogeneidade que se aplicam à metodologia adotada em cada um dos estudos, dificultando uma análise comparativa robusta dos achados entre os estudos, como a utilização da circunferência de cintura<sup>53,54</sup> para parâmetro de obesidade, ou a diversidade de métodos de estimativa da massa muscular esquelética (e.g., circunferência de braço, bioimpedância, e tomografia computadorizada quantitativa periférica - pQCT)<sup>53,54,55,56</sup> para avaliação de sarcopenia.

Ao avaliar os estudos que utilizaram somente o parâmetro de baixa força muscular, a obesidade sarcopênica demonstrou um risco de mortalidade por todas as causas aumentado em 23%, enquanto nos estudos que utilizaram somente o parâmetro de circunferência de braço o risco foi de 46% de mortalidade<sup>52</sup>.

Diversos estudos aferiram a massa muscular esquelética por análise de bioimpedância (BIA) em detrimento do método padrão-ouro, absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA). Outrossim, os estudos que utilizaram a composição corporal como parâmetros de obesidade ou sarcopenia consideraram diferentes protocolos referenciais como o percentual de gordura corporal total (% G), o índice de massa gorda (FMI), o índice de massa magra (LMI), ou o índice de massa muscular esquelética (SMI)<sup>52</sup>.

Tratam-se de índices que utilizam regiões corporais e fatores de ajustes distintos em seus cálculos. Por exemplo, o SMI é calculado dividindo a massa muscular esquelética dos membros inferiores pela altura ao quadrado; enquanto, o LMI corresponde a massa magra de corpo total dividida pela altura ao quadrado. Nestes estudos, o FMI que compreende a massa gorda de corpo total em quilogramas dividida pela altura em metros foi comparado ao percentual de gordura de corpo total. Claramente, a presença destes diferentes critérios compromete a uniformidade da classificação de obesidade sarcopênica, e figura como uma

importante limitação metodológica a ser considerada na interpretação das associações evidenciadas nos poucos estudos existentes.

## 5. OBESIDADE SARCOPÊNICA: OUTROS ASPECTOS A SEREM CONSIDERADOS

Até o presente, não há evidências da obesidade sarcopênica em idosos com síndrome de fragilidade. Em recente busca realizada em uma das bases de dados internacionais mais abrangentes e renomadas da literatura biomédica, i.e., PubMed/Medline, adotando os termos obesidade sarcopênica e fragilidade (i.e., do inglês, *sarcopenic obesity AND frailty*), constaram apenas três estudos observacionais<sup>57 58 59</sup>.

O primeiro, o estudo FrOST<sup>57</sup>, aborda as mudanças longitudinais na massa muscular e função em homens idosos em risco aumentado de sarcopenia. O segundo<sup>58</sup>, de fato, avaliou retrospectivamente a obesidade sarcopênica e seus fatores de confusão; contudo, o objeto de estudo dos autores foi o resultado da amplitude de movimento do joelho após a substituição total do joelho em idosos com osteoartrite do joelho. O terceiro estudo, uma análise de vida real<sup>59</sup>, teve como objetivo primário investigar a prevalência de sarcopenia em pacientes a partir de 65 anos com doenças musculoesqueléticas encaminhados para uma Unidade de Reabilitação, enquanto o objetivo secundário foi investigar associações entre sarcopenia e alterações no estado nutricional e no IMC. Este levantamento reitera a lacuna científica existente sobre obesidade sarcopênica no âmbito da fragilidade.

Ademais, a falta de uma definição padrão para diagnóstico de obesidade sarcopênica pode justificar – em partes – as discrepâncias observadas no número de casos<sup>60</sup>. Neste sentido, em uma mesma coorte coreana<sup>61</sup> que utilizou três definições diferentes para obesidade sarcopênica [i.e., obesidade + massa muscular esquelética apendicular (ASM)/altura<sup>2</sup>, ou SMI, ou método dos resíduos para adultos coreanos), observou-se uma elevada variação na prevalência de obesidade sarcopênica com predominância nas idosas do sexo feminino (0,8%; 12,5%; e 22,3%, respectivamente) em comparação ao masculino (1,3%; 5,1; e 15,4%, respectivamente). Ainda, nos Estados Unidos, a prevalência de obesidade sarcopênica variou de 3,6% a 94,0% nas mulheres e 4,4% a 84,0% nos homens como reflexo da utilização de oito definições diferentes de obesidade sarcopênica<sup>62</sup>, o que rescinde a capacidade de compreender adequadamente o fenômeno.

É cognoscível a hegemonia metodológica entre os estudos<sup>52</sup> no tocante a ambivalência (sarcopenia + obesidade) da obesidade sarcopênica, assimilada como a presença

independente ao invés da relação interdependente de ambas. Todavia, em seu estudo, Cesari *et al.*<sup>56</sup> consideraram a influência da massa gorda na estimativa da massa muscular, sugerindo uma adaptação ao modelo residual proposto por Newman *et al.*<sup>63</sup> que basear-se-ia no uso da tomografia computadorizada quantitativa periférica (pQCT) - em detrimento da DXA de corpo total – definindo a sarcopenia a partir da massa muscular (cm<sup>2</sup>) em função da massa gorda (log.cm<sup>2</sup>) e altura (cm) da panturrilha direita. Contudo, destaca-se uma importante limitação metodológica da proposta<sup>56</sup> visto que o modelo residual de Newman considera a medida de massa magra apendicular (MMA, Kg), ajustada pela altura (m) e massa gorda (Kg), aferida pela DXA de corpo total, haja visto que a MMA apresenta uma estreita relação com a massa muscular esquelética relativa à funcionalidade do indivíduo, além da obesidade sarcopenia compreender uma manifestação sistêmica que pode (ou não) apresentar destaca alteração morfológica e quantitativa local/regional.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há um emergente corpo de evidências que associam a síndrome de fragilidade e sarcopenia, síndrome de fragilidade e obesidade, e sarcopenia e obesidade no idoso. Apesar das conjecturas, os eventuais processos mecânicos levantados baseiam-se nos achados isolados das condições, uma vez que a literatura científica urge por evidências que explorem o comportamento da obesidade sarcopênica na síndrome de fragilidade, considerando seus múltiplos fatores causais, para uma identificação precoce, acurada e uniforme. Ainda, em sinergia à busca por um diagnóstico padrão e redução da heterogeneidade das medidas, é indispensável que os estudos avancem em propor estratégias para mitigar os efeitos deletérios aninhados à síndrome de fragilidade e obesidade sarcopênica.

## REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> BINDER, E. F.; SCHECHTMAN, K. B.; EHSANI, A. A.; STEGER-MAY, K.; BROWN, M.; SINACORE, D. R.; YARASHESKI, K. E.; HOLLOSZY, J. O. Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults: results of a randomized, controlled trial. **J Am Geriatr Soc**, v. 50, n. 12, p. 1921-8, Dec 2002. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12473001> >.
- <sup>2</sup> MORLEY, J. E. Sarcopenia: diagnosis and treatment. **J Nutr Health Aging**, v. 12, n. 7, p. 452-6, Aug-Sep 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615226> >.

- <sup>3</sup> CLARK, B. C.; MANINI, T. M. Sarcopenia  $\neq$  dynapenia. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 63, n. 8, p. 829-34, Aug 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18772470> >.
- <sup>4</sup> EVANS, W. J.; CAMPBELL, W. W. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. **J Nutr**, v. 123, n. 2 Suppl, p. 465-8, Feb 1993. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8429405> >.
- <sup>5</sup> CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAHAT, G.; BAUER, J.; BOIRIE, Y.; BRUYERE, O.; CEDERHOLM, T.; COOPER, C.; LANDI, F.; ROLLAND, Y.; SAYER, A. A.; SCHNEIDER, S. M.; SIEBER, C. C.; TOPINKOVA, E.; VANDEWOUDE, M.; VISSER, M.; ZAMBONI, M.; WRITING GROUP FOR THE EUROPEAN WORKING GROUP ON SARCOOPENIA IN OLDER, PEOPLE; THE EXTENDED GROUP FOR, EWGSOP. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age Ageing**, v. 48, n. 1, p. 16-31, Jan 1 2019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312372> >.
- <sup>6</sup> MIJNARENDS, D. M.; SCHOLS, J. M.; MEIJERS, J. M.; TAN, F. E.; VERLAAN, S.; LUIKING, Y. C.; MORLEY, J. E.; HALFENS, R. J. Instruments to assess sarcopenia and physical frailty in older people living in a community (care) setting: similarities and discrepancies. **J Am Med Dir Assoc**, v. 16, n. 4, p. 301-8, Apr 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530211> >.
- <sup>7</sup> STENHOLM, S.; STRANDBERG, T. E.; PITKALA, K.; SAINIO, P.; HELIOVAARA, M.; KOSKINEN, S. Midlife obesity and risk of frailty in old age during a 22-year follow-up in men and women: the Mini-Finland Follow-up Survey. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 69, n. 1, p. 73-8, Jan 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23640762> >.
- <sup>8</sup> STRANDBERG, T. E.; SIROLA, J.; PITKALA, K. H.; TILVIS, R. S.; STRANDBERG, A. Y.; STENHOLM, S. Association of midlife obesity and cardiovascular risk with old age frailty: a 26-year follow-up of initially healthy men. **Int J Obes (Lond)**, v. 36, n. 9, p. 1153-7, Sep 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614054> >.
- <sup>9</sup> BAUER, J. M.; SIEBER, C. C. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. **Exp Gerontol**, v. 43, n. 7, p. 674-678, Jul 2008. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440743> >.
- <sup>10</sup> KALINKOVICH, A.; LIVSHITS, G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. **Ageing Res Rev**, v. 35, p. 200-221, May 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27702700> >.
- <sup>11</sup> KOB, R.; BOLLHEIMER, L. C.; BERTSCH, T.; FELLNER, C.; DJUKIC, M.; SIEBER, C. C.; FISCHER, B. E. Sarcopenic obesity: molecular clues to a better understanding of its pathogenesis? **Biogerontology**, v. 16, n. 1, p. 15-29, Feb 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25376109> >.
- <sup>12</sup> CAO, L.; MORLEY, J. E. Sarcopenia Is Recognized as an Independent Condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-

- CM) Code. **J Am Med Dir Assoc**, v. 17, n. 8, p. 675-7, Aug 1 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27470918> >.
- 13 CRITCHLEY, MACDONALD; BRIST, M.D.; LOND, F.R.C.P. The neurology of old age. **The Lancet**, p. 10, June 6th 1931. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)90705-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)90705-0) >.
- 14 CLARK, B. C.; MANINI, T. M. What is dynapenia? **Nutrition**, v. 28, n. 5, p. 495-503, May 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22469110> >.
- 15 SCHAAP, L. A.; VAN SCHOOR, N. M.; LIPS, P.; VISSER, M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 73, n. 9, p. 1199-1204, Aug 10 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29300839> >.
- 16 LEONG, D. P.; TEO, K. K.; RANGARAJAN, S.; LOPEZ-JARAMILLO, P.; AVEZUM, A., JR.; ORLANDINI, A.; SERON, P.; AHMED, S. H.; ROSENGREN, A.; KELISHADI, R.; RAHMAN, O.; SWAMINATHAN, S.; IQBAL, R.; GUPTA, R.; LEAR, S. A.; OGUZ, A.; YUSOFF, K.; ZATONSKA, K.; CHIFAMBA, J.; IGUMBOR, E.; MOHAN, V.; ANJANA, R. M.; GU, H.; LI, W.; YUSUF, S.; PROSPECTIVE URBAN RURAL EPIDEMIOLOGY STUDY, INVESTIGATORS. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. **Lancet**, v. 386, n. 9990, p. 266-73, Jul 18 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982160> >.
- 17 ABELLAN VAN KAN, G.; CDERBAUM, J. M.; CESARI, M.; DAHINDEN, P.; FARIELLO, R. G.; FIELDING, R. A.; GOODPASTER, B. H.; HETTWER, S.; ISAAC, M.; LAURENT, D.; MORLEY, J. E.; PAHOR, M.; ROOKS, D.; ROUBENOFF, R.; RUTKOVE, S. B.; SHAHEEN, A.; VAMVAKAS, S.; VRIJBLOED, J. W.; VELLAS, B. Sarcopenia: biomarkers and imaging (International Conference on Sarcopenia research). **J Nutr Health Aging**, v. 15, n. 10, p. 834-46, Dec 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22159770> >.
- 18 BUCKINX, F.; LANDI, F.; CESARI, M.; FIELDING, R. A.; VISSER, M.; ENGELKE, K.; MAGGI, S.; DENNISON, E.; AL-DAGHRI, N. M.; ALLEPAERTS, S.; BAUER, J.; BAUTMANS, I.; BRANDI, M. L.; BRUYERE, O.; CEDERHOLM, T.; CERRETA, F.; CHERUBINI, A.; COOPER, C.; CRUZ-JENTOFT, A.; MCCLOSKEY, E.; DAWSON-HUGHES, B.; KAUFMAN, J. M.; LASLOP, A.; PETERMANS, J.; REGINSTER, J. Y.; RIZZOLI, R.; ROBINSON, S.; ROLLAND, Y.; RUEDA, R.; VELLAS, B.; KANIS, J. A. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 9, n. 2, p. 269-278, Apr 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29349935> >.
- 19 BEAUDART, C.; ROLLAND, Y.; CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAUER, J. M.; SIEBER, C.; COOPER, C.; AL-DAGHRI, N.; ARAUJO DE CARVALHO, I.; BAUTMANS, I.; BERNABEI, R.; BRUYERE, O.; CESARI, M.; CHERUBINI, A.; DAWSON-HUGHES, B.; KANIS, J. A.; KAUFMAN, J. M.; LANDI, F.; MAGGI, S.; MCCLOSKEY, E.; PETERMANS, J.; RODRIGUEZ MANAS, L.; REGINSTER, J. Y.; ROLLER-WIRNSBERGER, R.; SCHAAP, L. A.; UEBELHART, D.; RIZZOLI, R.; FIELDING, R. A. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice : A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and

- Musculoskeletal Diseases (ESCEO). **Calcif Tissue Int**, v. 105, n. 1, p. 1-14, Jul 2019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30972475> >.
- 20 FRIED, L. P.; TANGEN, C. M.; WALSTON, J.; NEWMAN, A. B.; HIRSCH, C.; GOTTDIENER, J.; SEEMAN, T.; TRACY, R.; KOP, W. J.; BURKE, G.; MCBURNIE, M. A.; CARDIOVASCULAR HEALTH STUDY COLLABORATIVE RESEARCH, GROUP. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 56, n. 3, p. M146-56, Mar 2001. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253156> >.
- 21 CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAEYENS, J. P.; BAUER, J. M.; BOIRIE, Y.; CEDERHOLM, T.; LANDI, F.; MARTIN, F. C.; MICHEL, J. P.; ROLLAND, Y.; SCHNEIDER, S. M.; TOPINKOVA, E.; VANDEWOUDE, M.; ZAMBONI, M.; EUROPEAN WORKING GROUP ON SARCOPENIA IN OLDER, PEOPLE. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412-23, Jul 2010. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392703> >.
- 22 MORLEY, J. E.; VELLAS, B.; VAN KAN, G. A.; ANKER, S. D.; BAUER, J. M.; BERNABEI, R.; CESARI, M.; CHUMLEA, W. C.; DOEHNER, W.; EVANS, J.; FRIED, L. P.; GURALNIK, J. M.; KATZ, P. R.; MALMSTROM, T. K.; MCCARTER, R. J.; GUTIERREZ ROBLED, L. M.; ROCKWOOD, K.; VON HAEHLING, S.; VANDEWOUDE, M. F.; WALSTON, J. Frailty consensus: a call to action. **J Am Med Dir Assoc**, v. 14, n. 6, p. 392-7, Jun 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764209> >.
- 23 BAUMGARTNER, R. N.; WATERS, D. L.; GALLAGHER, D.; MORLEY, J. E.; GARRY, P. J. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. **Mech Ageing Dev**, v. 107, n. 2, p. 123-36, Mar 1 1999. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10220041> >.
- 24 MORLEY, J. E. Sarcopenia in the elderly. **Fam Pract**, v. 29 Suppl 1, p. i44-i48, Apr 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22399555> >.
- 25 PERRY, H. M., 3RD; HOROWITZ, M.; MORLEY, J. E.; PATRICK, P.; VELLAS, B.; BAUMGARTNER, R.; GARRY, P. J. Longitudinal changes in serum 25-hydroxyvitamin D in older people. **Metabolism**, v. 48, n. 8, p. 1028-32, Aug 1999. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10459569> >.
- 26 MICHAUD, M.; BALARDY, L.; MOULIS, G.; GAUDIN, C.; PEYROT, C.; VELLAS, B.; CESARI, M.; NOURHASHEMI, F. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. **J Am Med Dir Assoc**, v. 14, n. 12, p. 877-82, Dec 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23792036> >.
- 27 MORLEY, J. E. Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. **Calcif Tissue Int**, v. 98, n. 4, p. 319-33, Apr 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100650> >.
- 28 McCULLY, K. K.; POSNER, J. D. The application of blood flow measurements to the study of aging muscle. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 50 Spec No, p. 130-6, Nov 1995. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7493206> >.

- 29 DREY, M.; KRIEGER, B.; SIEBER, C. C.; BAUER, J. M.; HETTWER, S.; BERTSCH, T.; GROUP, DISARCO STUDY. Motoneuron loss is associated with sarcopenia. **J Am Med Dir Assoc**, v. 15, n. 6, p. 435-9, Jun 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656689> >.
- 30 NILWIK, R.; SNIJDERS, T.; LEENDERS, M.; GROEN, B. B.; VAN KRANENBURG, J.; VERDIJK, L. B.; VAN LOON, L. J. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. **Exp Gerontol**, v. 48, n. 5, p. 492-8, May 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425621> >.
- 31 KALINKOVICH, A.; LIVSHITS, G. Sarcopenia--The search for emerging biomarkers. **Ageing Res Rev**, v. 22, p. 58-71, Jul 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25962896> >.
- 32 BAUMGARTNER, R. N.; KOEHLER, K. M.; GALLAGHER, D.; ROMERO, L.; HEYMSFIELD, S. B.; ROSS, R. R.; GARRY, P. J.; LINDEMAN, R. D. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **American Journal of Epidemiology**, v. 147, n. 8, p. 755-763, Apr 15 1998. Disponível em: < <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009520> >.
- 33 COOPER, C.; DERE, W.; EVANS, W.; KANIS, J. A.; RIZZOLI, R.; SAYER, A. A.; SIEBER, C. C.; KAUFMAN, J. M.; VAN KAN, G. A.; BOONEN, S.; ADACHI, J.; MITLAK, B.; TSOUDEROS, Y.; ROLLAND, Y.; REGINSTER, J. Y. L. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. **Osteoporosis International**, v. 23, n. 7, p. 1839-1848, Jul 2012. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-012-191> >.
- 34 BAUMGARTNER, R. N. Body composition in healthy aging. **Ann N Y Acad Sci**, v. 904, p. 437-48, May 2000. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10865787> >.
- 35 ROUBENOFF, R. Sarcopenic obesity: does muscle loss cause fat gain? Lessons from rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Ann N Y Acad Sci**, v. 904, p. 553-7, May 2000. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10865804> >.
- 36 BIOLO, G.; CEDERHOLM, T.; MUSCARITOLI, M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. **Clin Nutr**, v. 33, n. 5, p. 737-48, Oct 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24785098> >.
- 37 CRUZ-JENTOFT, A. J.; KIESSWETTER, E.; DREY, M.; SIEBER, C. C. Nutrition, frailty, and sarcopenia. **Ageing Clin Exp Res**, v. 29, n. 1, p. 43-48, Feb 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28155181> >.
- 38 SAKUMA, K.; YAMAGUCHI, A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. **Int J Endocrinol**, v. 2013, p. 204164, 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690769> >.

- 39 SAKUMA, K.; AOI, W.; YAMAGUCHI, A. Current understanding of sarcopenia: possible candidates modulating muscle mass. **Pflugers Arch**, v. 467, n. 2, p. 213-29, Feb 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797147> >.
- 40 ESSER, N.; LEGRAND-POELS, S.; PIETTE, J.; SCHEEN, A. J.; PAQUOT, N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 105, n. 2, p. 141-50, Aug 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798950> >.
- 41 BAUMGARTNER, R. N.; WAYNE, S. J.; WATERS, D. L.; JANSSEN, I.; GALLAGHER, D.; MORLEY, J. E. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. **Obes Res**, v. 12, n. 12, p. 1995-2004, Dec 2004. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687401> >.
- 42 BOUCHARD, D. R.; DIONNE, I. J.; BROCHU, M. Sarcopenic/obesity and physical capacity in older men and women: data from the Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge)-the Quebec longitudinal Study. **Obesity (Silver Spring)**, v. 17, n. 11, p. 2082-8, Nov 2009. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19373219> >.
- 43 ROUBENOFF, R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. **Obes Res**, v. 12, n. 6, p. 887-8, Jun 2004. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229325> >.
- 44 KOHARA, K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. **Endocrine**, v. 45, n. 1, p. 15-25, Feb 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821364> >.
- 45 CINTRA, R.; MOURA, F. A.; CARVALHO, L. S. F.; BARRETO, J.; TAMBASCIA, M.; PECOITS-FILHO, R.; SPOSITO, A. C. Inhibition of the sodium-glucose co-transporter 2 in the elderly: clinical and mechanistic insights into safety and efficacy. **Rev Assoc Med Bras (1992)**, v. 65, n. 1, p. 70-86, Jan 2019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30758423> >.
- 46 RATNAYAKE, C. B.; LOVEDAY, B. P.; SHRIKHANDE, S. V.; WINDSOR, J. A.; PANDANABOYANA, S. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: A systematic review and meta-analysis. **Pancreatology**, v. 18, n. 8, p. 996-1004, Dec 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30287167> >.
- 47 MINTZIRAS, I.; MILIGKOS, M.; WACHTER, S.; MANOHARAN, J.; MAURER, E.; BARTSCH, D. K. Sarcopenia and sarcopenic obesity are significantly associated with poorer overall survival in patients with pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis. **Int J Surg**, v. 59, p. 19-26, Nov 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30266663> >.
- 48 HITA-CONTRERAS, F.; BUENO-NOTIVOL, J.; MARTINEZ-AMAT, A.; CRUZ-DIAZ, D.; HERNANDEZ, A. V.; PEREZ-LOPEZ, F. R. Effect of exercise alone or combined with dietary supplements on

- anthropometric and physical performance measures in community-dwelling elderly people with sarcopenic obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Maturitas**, v. 116, p. 24-35, Oct 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30244776> >.
- 49 LIAO, C. D.; TSAUO, J. Y.; WU, Y. T.; CHENG, C. P.; CHEN, H. C.; HUANG, Y. C.; CHEN, H. C.; LIU, T. H. Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Am J Clin Nutr**, v. 106, n. 4, p. 1078-1091, Oct 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28814401> >.
- 50 FARDET, A.; BOIRIE, Y. Associations between diet-related diseases and impaired physiological mechanisms: a holistic approach based on meta-analyses to identify targets for preventive nutrition. **Nutr Rev**, v. 71, n. 10, p. 643-56, Oct 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24117841> >.
- 51 KIM, Y.; JANG, S. N. Mapping the knowledge structure of frailty in journal articles by text network analysis. **PLoS One**, v. 13, n. 4, p. e0196104, 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29672647> >.
- 52 TIAN, S.; XU, Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. **Geriatr Gerontol Int**, v. 16, n. 2, p. 155-66, Feb 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271226> >.
- 53 ATKINS, J. L.; WHINCUP, P. H.; MORRIS, R. W.; LENNON, L. T.; PAPACOSTA, O.; WANNAMETHEE, S. G. Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. **J Am Geriatr Soc**, v. 62, n. 2, p. 253-60, Feb 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428349> >.
- 54 WANNAMETHEE, S. G.; SHAPER, A. G.; LENNON, L.; WHINCUP, P. H. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. **Am J Clin Nutr**, v. 86, n. 5, p. 1339-46, Nov 2007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991644> >.
- 55 BATSIS, J. A.; MACKENZIE, T. A.; BARRE, L. K.; LOPEZ-JIMENEZ, F.; BARTELS, S. J. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey III. **Eur J Clin Nutr**, v. 68, n. 9, p. 1001-7, Sep 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24961545> >.
- 56 CESARI, M.; PAHOR, M.; LAURETANI, F.; ZAMBONI, V.; BANDINELLI, S.; BERNABEI, R.; GURALNIK, J. M.; FERRUCCI, L. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 64, n. 3, p. 377-84, Mar 2009. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19181709> >.
- 57 KEMMLER, W.; VON STENGEL, S.; SCHOENE, D. Longitudinal Changes in Muscle Mass and Function in Older Men at Increased Risk for Sarcopenia - The FrOST-Study. **J Frailty**

- Aging**, v. 8, n. 2, p. 57-61, 2019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30997916> >.
- 58 LIAO, C. D.; HUANG, S. W.; HUANG, Y. Y.; LIN, C. L. Effects of Sarcopenic Obesity and Its Confounders on Knee Range of Motion Outcome after Total Knee Replacement in Older Adults with Knee Osteoarthritis: A Retrospective Study. **Nutrients**, v. 13, n. 11, Oct 27 2021. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34836073> >.
- 59 MACCARONE, M. C.; CORACI, D.; BERNINI, A.; SARANDRIA, N.; VALENTE, M. R.; FRIGO, A. C.; DIONYSSIOTIS, Y.; MASIERO, S. Sarcopenia prevalence and association with nutritional status in cohort of elderly patients affected by musculoskeletal concerns: a real-life analysis. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 14, p. 1194676, 2023. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37435492> >.
- 60 DONINI, L. M.; Busetto, L.; BAUER, J. M.; BISCHOFF, S.; BOIRIE, Y.; CEDERHOLM, T.; CRUZ-JENTOFT, A. J.; DICKER, D.; FRUHBECK, G.; GIUSTINA, A.; GONZALEZ, M. C.; HAN, H. S.; HEYMSFIELD, S. B.; HIGASHIGUCHI, T.; LAVIANO, A.; LENZI, A.; PARRINELLO, E.; POGGIORGALLE, E.; PRADO, C. M.; RODRIGUEZ, J. S.; ROLLAND, Y.; SANTINI, F.; SIERVO, M.; TECILAZICH, F.; VETTOR, R.; YU, J.; ZAMBONI, M.; BARAZZONI, R. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. **Clin Nutr**, Nov 27 2019. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31813698> >.
- 61 KIM, T. N.; YANG, S. J.; YOO, H. J.; LIM, K. I.; KANG, H. J.; SONG, W.; SEO, J. A.; KIM, S. G.; KIM, N. H.; BAIK, S. H.; CHOI, D. S.; CHOI, K. M. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. **Int J Obes (Lond)**, v. 33, n. 8, p. 885-92, Aug 2009. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564878> >.
- 62 BATSIS, J. A.; BARRE, L. K.; MACKENZIE, T. A.; PRATT, S. I.; LOPEZ-JIMENEZ, F.; BARTELS, S. J. Variation in the prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in older adults associated with different research definitions: dual-energy X-ray absorptiometry data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. **J Am Geriatr Soc**, v. 61, n. 6, p. 974-80, Jun 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23647372> >.
- 63 NEWMAN, A. B.; KUPELIAN, V.; VISSER, M.; SIMONSICK, E.; GOODPASTER, B.; NEVITT, M.; KRITCHEVSKY, S. B.; TYLAVSKY, F. A.; RUBIN, S. M.; HARRIS, T. B.; HEALTH, A. B. C. STUDY INVESTIGATORS. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. **J Am Geriatr Soc**, v. 51, n. 11, p. 1602-9, Nov 2003. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687390> >.

# CAPÍTULO V

## DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DE INÍCIO MUITO PRECOCE: ASPECTOS GENÉTICOS, DIAGNÓSTICO E DESAFIOS TERAPÊUTICOS

### VERY EARLY ONSET INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: GENETIC ASPECTS, DIAGNOSIS, AND THERAPEUTIC CHALLENGES

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-5

Maíra Ribeiro Guimarães Caetano<sup>1</sup>  
Geoffroy Roger Pointer Malpass<sup>2</sup>  
Mariângela Torreglosa Ruiz Cintra<sup>2</sup>  
Ana Claudia Granato Malpass<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Mestrado profissional em Inovação Tecnológica. Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM

<sup>2</sup> Docentes do Programa de Mestrado profissional em Inovação Tecnológica. Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM

#### RESUMO

A Doença Inflamatória Intestinal de Início Muito Precoce (DII-IMP) refere-se a casos de Doença de Crohn (DC) e Colite Ulcerativa (CU) diagnosticados em crianças com menos de seis anos de idade. A DII-IMP apresenta um componente genético significativo, com mais de 80 causas monogênicas identificadas, muitas associadas a imunodeficiências primárias. Este trabalho revisa a classificação, incidência, diagnóstico, genética, tratamento e desafios no manejo da DII-IMP. O diagnóstico precoce é crucial, pois a DII-IMP frequentemente apresenta um curso mais grave e resistente aos tratamentos convencionais. A identificação de causas genéticas específicas pode orientar abordagens terapêuticas, como o transplante de células-tronco hematopoiéticas para condições como defeitos na sinalização de IL-10. Estudos demonstram que a DII-IMP está frequentemente associada a fenótipos mais graves, como estenoses e fístulas perianais, exigindo uma abordagem multidisciplinar. O aumento da compreensão das causas monogênicas, aliado ao uso de técnicas avançadas de sequenciamento genético, tem o potencial de melhorar o diagnóstico e tratamento. Desafios incluem o manejo de complicações e a necessidade de terapias personalizadas. O artigo destaca a importância de registros internacionais e colaboração entre especialistas para otimizar o tratamento e qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Doença inflamatória intestinal de início muito precoce. IL10 e IL10R. Doença monogênica.

#### ABSTRACT

Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease (VEO-IBD) refers to cases of Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) diagnosed in children under six years of age. VEO-IBD has a significant genetic component, with over 80 identified monogenic causes, many associated with primary immunodeficiencies. This work reviews the classification, incidence, diagnosis, genetics, treatment, and challenges in managing VEO-IBD. Early diagnosis is crucial, as VEO-IBD often presents a more severe course and is resistant to conventional treatments. Identifying specific genetic causes can guide therapeutic approaches, such as hematopoietic stem cell transplantation for conditions like IL-10 signaling defects. Studies show that VEO-IBD is frequently associated with more severe phenotypes, such as stenosis and perianal fistulas, requiring a multidisciplinary approach. An increased understanding of monogenic causes, combined with the use of advanced genetic sequencing techniques, has the potential to improve diagnosis and treatment. Challenges include managing complications and the need for personalized therapies. The article highlights the importance of international registries and collaboration between specialists to optimize treatment and improve patients' quality of life.

**Keywords:** Very-early-onset inflammatory bowel disease. IL10 e IL10R. Monogenic disease.



## 1. INTRODUÇÃO

Do ponto de vista epidemiológico, por conta das sociedades urbanas e industrializadas o mundo tem experimentado um aumento de doenças não transmissíveis ligadas a fatores resultantes da ação humana. Essas doenças têm aumentado principalmente por influência de aspectos ambientais e dentre essas doenças destacam-se as doenças inflamatórias intestinais (DII). As DII incluem a Doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU), etiologia das DIIs ainda não está totalmente elucidada. Diversos estudos sustentam a hipótese que seu início é uma combinação entre fatores genéticos, desregulação imunológica e gatilhos ambientais (Mentella et al., 2020).

Nas DII com início pediátrico, o componente genético pode desempenhar um papel ainda mais relevante na DII. Estudos mostraram uma etiologia poligênica para a doença além de variantes específicas que estão associadas a um início mais precoce da condição. A DII de início muito precoce (DII-IMP), que é definida pelo aparecimento da doença antes dos 6 anos, já conta com mais de 80 variantes monogênicas identificadas, evidenciando assim o papel da genética nesta doença. Essas causas, em sua maioria, estão genes relacionados à deficiências imunológicas primárias ou falhas na barreira epitelial, sendo crucial que sejam detectadas, pois têm grande impacto no tratamento clínico (Collen et al., 2022).

Há uma escassez de estudos na literatura sobre DII-IMP, assim esse trabalho teve como objetivo fazer um trabalho que discuta melhor essa patologia em termos de incidência, diagnóstico, caracterização clínica e genética envolvidas nessa condição, o tratamento e os desafios na área.

## 2. METODOLOGIA

Para a construção desse trabalho foi feito um levantamento bibliográfico nas bases Web of Science, Scopus e Google scholar com a expressão de busca “Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease”. Em seguida os artigos foram categorizados em: classificação da doença, incidência, diagnóstico, características clínicas x características genéticas, tratamento, desordens hiperinflamatórias e autoinflamatórias e desafios na área para a construção de uma breve discussão sobre o assunto.

## 3. DOENÇA INFLAMATÓRIA DE INÍCIO MUITO PRECOCE (DII-IMP)

### 3.1. CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA

A localização, evolução e resposta ao tratamento da DII mudam conforme a faixa etária. Quando a inflamação intestinal começa em crianças, pode impactar seu crescimento e desenvolvimento, e a idade em que os sintomas aparecem oferece informações valiosas sobre o tipo de DII e suas particularidades genéticas. Com base nas características da doença, foram propostas várias subcategorias de idade, seguindo a terminologia do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano. A classificação de Montreal, por exemplo, define pacientes com menos de 17 anos no diagnóstico como um grupo distinto de DII pediátrica (A1). Já a modificação Pediátrica de Paris subdividiu ainda mais esse grupo em A1a (diagnóstico antes dos 10 anos) e A1b (diagnóstico entre 10 e 17 anos), com base em descobertas que sugerem diferenças nos fenótipos da doença, como menor inflamação ileal e predomínio da inflamação pancolônica em crianças diagnosticadas abaixo dos 10 anos. Esse grupo também tem maior risco de cirurgias e tratamentos biológicos (Uhlir et al., 2014).

Já a DII-IMP refere-se a crianças diagnosticadas abaixo dos 6 anos e inclui grupos etários como neonatal, infantil e pré-escolar. Esse grupo está frequentemente associado a doenças monogênicas. As causas monogênicas de DII representam uma proporção significativa de pacientes, especialmente entre aqueles com menos de 1 ano de idade (Uhlir et al., 2014). Pacientes com DII-IMP frequentemente apresentam parentes de primeiro grau afetados, sugerindo um forte componente genético, além de um curso grave da doença e alta resistência ao tratamento convencional. Isso ressalta a importância de reconhecer doenças monogênicas e imunodeficiências, pois essas condições requerem abordagens terapêuticas diferentes das utilizadas para a DII convencional (Uhlir et al., 2014).

#### Incidência

A patogênese que leva ao surgimento das DII é diversificada e ainda não totalmente compreendida, mas acredita-se que resulte de uma interação complexa entre uma resposta imune exagerada ao microbioma intestinal em indivíduos geneticamente predispostos e fatores ambientais. Nos países industrializados, a incidência de DII tem aumentado significativamente tanto em adultos quanto em crianças nas últimas décadas.

Benchimol et al. (2014), compararam em seu estudo a incidência e os desfechos da DII-IMP com os de crianças mais velhas diagnosticadas com DII em Ontário (Canadá), entre 1994

e 2009 e compararam as visitas ambulatoriais e ao departamento de emergência, hospitalizações e cirurgias entre crianças diagnosticadas com DII antes dos 6 anos, entre 6 e 9,9 anos, e acima dos 10 anos. O diagnóstico de DC foi maior no grupo de crianças com 10 anos ou mais e tornou-se menos comum à medida que a idade no diagnóstico diminuía. Pacientes nos grupos mais jovens tiveram o diagnóstico inicial de subtipo de DII alterado. O diagnóstico mudou em 62 de 383 pacientes no grupo abaixo de 6 anos, 119 de 657 no grupo de 6 a 9,9 anos, e 845 de 6103 no grupo com 10 anos ou mais. Entre os três grupos etários, a probabilidade de mudança de CU para DC foi de 11,9% vs 13,1% vs 12,6%, respectivamente, para aqueles inicialmente diagnosticados com UC ( $P = 0,93$ ). A mudança de CD para UC foi de 1,6% vs 3,2% vs 3,3%, respectivamente, para aqueles diagnosticados inicialmente com CD. A probabilidade de mudança de DII não classificada para CU foi de 16,7% vs 24,0% vs 26,8%, respectivamente ( $P = 0,33$ ), e de DII não classificada para DC foi de 14,3% vs 26,7% vs 28,1%.

Ainda de acordo com os autores, as tendências temporais da incidência de DII pediátrica em crianças com menos de 18 anos no diagnóstico mostraram um aumento de 9,4 por 100.000 crianças em 1994 para 13,2 por 100.000 em 2009. A incidência de DC aumentou de 5,2 por 100.000 crianças em 1994 para 7,9 por 100.000 em 2009. E a incidência de CU também aumentou de 3,9 por 100.000 crianças em 1994 para um pico de 5,1 em 2007, caindo novamente para 4,1 em 2009 (Benchimol et al., 2014).

Curiosamente, os autores demonstram que crianças com Doença de Crohn de início muito precoce, diagnosticadas antes dos 6 anos, apresentaram menor utilização dos serviços de saúde e taxas cirúrgicas mais baixas. No entanto, isso não se aplicou às crianças com Retocolite ulcerativa de início muito precoce ou às diagnosticadas entre 6 e 9,9 anos, que tiveram taxas de utilização dos serviços de saúde semelhantes às das crianças diagnosticadas em idades mais avançadas (Benchimol et al., 2014).

No estudo de Bequet et al. (2017), os pesquisadores compararam as mudanças ao longo do tempo na incidência e no fenótipo ao diagnóstico entre dois grupos, de acordo com a idade ao diagnóstico de DII: DII-IMP, diagnosticada antes dos 6 anos, e DII de início precoce (DII-IP), diagnosticada entre os 6 e 16 anos. Os dados foram extraídos do registro populacional prospectivo francês EPIMAD, cobrindo o período de 1988 a 2011.

Durante o período analisado, 1412 crianças com diagnóstico de DII antes dos 17 anos foram incluídas no registro EPIMAD, sendo 42 delas diagnosticadas com DII-IMP e 1370 com DII-IP. A maioria dos pacientes era do sexo masculino. No grupo com DII-IMP, a incidência foi

de 0,40/100.000, com 0,25/100.000 para DC, 0,12/100.000 para CU, e 0,03/100.000 para DII não classificada. No grupo DII-IP, a incidência foi de 6,4/100.000, com 4,7/100.000 para DC, 1,5/100.000 para CU e 0,2/100.000 para DII não classificada (Bequet et al., 2017).

Os autores destacam que a incidência geral de DII pediátrica aumentou de 3,0/100.000 no período de 1988-1990 para 6,3/100.000 em 2009-2011. No grupo com DII-IMP, a incidência permaneceu estável ao longo do tempo, enquanto no grupo DII-IP houve um aumento de 4,4 para 9,5/100.000 no mesmo período. O crescimento da incidência no grupo DII-IP foi mais evidente nos casos de CU e DC, enquanto as taxas de incidência para CU e DC no grupo DII-IMP se mantiveram estáveis ao longo do estudo (Bequet et al., 2017).

Zhua et al. (2017) considera que faltam dados epidemiológicos globais e multicêntricos, aproximadamente de 20-25% de todos os casos de DII são pediátricos com DII, com aproximadamente 5% diagnosticados acontecendo antes dos 10 anos e 1% antes dos 2 anos. E para os autores 15% dos casos pediátricos podem ser classificados como DII-IMP.

Pai et al. (2019), reportaram dados de 2019 que mostram que 3 milhões de americanos tenham DII, e aproximadamente 25% desses pacientes desenvolveram a doença durante a infância ou adolescência.

### 3.2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico e tratamento de bebês e crianças pequenas com DII-IMP são particularmente complexos, especialmente quando existe uma imunodeficiência primária (IP) associada. Embora a probabilidade de causas monogênicas e de IP subjacentes seja maior em pacientes com DII-IMP em comparação aos casos de início mais tardio, a maioria das crianças com DII-IMP não apresenta uma IP subjacente. Dada a raridade da DII nesse grupo etário e as dificuldades diagnósticas envolvidas, os gastroenterologistas pediátricos costumam ficar relutantes em diagnosticar lactentes ou crianças pequenas com uma doença inflamatória crônica, que exige intervenções médicas com perfis de risco elevados (Pai et al., 2019).

O pacientes com DII-IMP apresentam uma doença mais extensa no momento do diagnóstico, independentemente do tipo de DII. Entre os pacientes com DC, o grupo DII-IMP teve uma maior frequência de colite isolada em comparação ao grupo pediátrico de DII, além de uma maior ocorrência de doença perianal. Nos pacientes com CU, ambos os grupos demonstraram envolvimento colônico extenso no diagnóstico, sem uma diferença significativa entre eles. Dentre os sintomas tem-se: fezes com sangue, diarreia, anemia, falha

no crescimento e dor abdominal como as manifestações clínicas mais comuns no grupo DII-IMP (Cucinotta et al., 2023).

Segundo Bequet et al. (2017) os casos de DC, a colite isolada (L2) foram mais frequentes no grupo DII-IMP do que no grupo DII-IP. O envolvimento do trato gastrointestinal proximal foi semelhante entre os dois grupos etários. No momento do diagnóstico, não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação às formas complicadas de DC; as lesões estenosantes ou penetrantes estavam presentes em 13% no grupo DII-IMP e em 22% no grupo DII-IP. A doença anoperineal foi observada em 8% do grupo DII-IMP e em 6% do grupo DII-IP. A localização da CU no diagnóstico não diferiu entre os dois grupos etários.

Ainda segundo os autores, o diagnóstico de DII foi realizado com mais frequência em ambiente hospitalar no grupo DII-IMP do que no grupo DII-IP, sendo que não houve diferença significativa na prevalência de histórico familiar de DII entre os dois grupos etários. A apresentação clínica inicial variou de acordo com os grupos etários. Sangramento retal e fezes com muco foram significativamente mais frequentes no grupo DII-IMP em comparação com o grupo DII-IP, enquanto a perda de peso e a dor abdominal foram menos comuns. Não houve diferenças na frequência de diarreia ou manifestações extraintestinais entre os dois grupos etários. Os procedimentos diagnósticos foram realizados com a mesma frequência em ambos os grupos. O diagnóstico de DC e de CU foi realizado com mais frequência em ambiente hospitalar no grupo DII-IMP do que no grupo DII-IP. Para os pacientes com DC, apenas o sangramento retal foi significativamente mais comum no grupo DII-IMP, enquanto a perda de peso e a dor abdominal foram menos frequentes nesse grupo. Já para os pacientes com CU apenas a dor abdominal foi menos comum no grupo DII-IMP (Bequet et al., 2017).

No estudo de Cucinotta et al. (2023), quanto à gravidade da doença, pacientes com DII-IMP e CU tinham mais chances de apresentar doença grave no início em comparação com pacientes com DII pediátrico. Já para os pacientes com DC, a proporção de casos graves foi semelhante entre os grupos. Com relação à prevalência de manifestações extraintestinais não foram observadas alterações com a idade (DII-IMP incluíram artrite periférica, colangite esclerosante e psoríase).

### **3.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS X CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS**

A DII convencional é composta por um grupo de desordens poligênicas, nas quais centenas de loci de suscetibilidade influenciam o risco da doença. Já foram identificados 163

loci genéticos ligados à DII, envolvendo cerca de 300 genes candidatos. Entretanto, cada um desses loci, isoladamente, contribui com uma pequena fração da herdabilidade esperada da DII. Isso indica que as DII, incluindo tanto a DC quanto a CU, se enquadram como uma desordem poligênica típica (Uhlir et al., 2014).

Entretanto, há uma ampla variedade de desordens genéticas raras que resultam em inflamação intestinal similar às DII e as variantes genéticas responsáveis por essas condições afetam significativamente a função dos genes. No entanto, essas variantes possuem uma frequência alélica extremamente baixa (muitas são mutações exclusivas), o que faz com que não sejam identificadas em estudos de associação genômica. Aproximadamente 50 desordens genéticas já foram identificadas e associadas à imunopatologia semelhante à DII (Uhlir et al., 2014).

Aparentemente, os defeitos monogênicos afetam a homeostase imunológica intestinal por meio de diferentes mecanismos, como a interrupção da barreira epitelial e da resposta epitelial, além de prejudicarem a eliminação de bactérias por granulócitos neutrofílicos e outros fagócitos. Certos defeitos em genes únicos também podem causar hiperinflamação ou autoinflamação, além de interferirem na seleção e ativação de células T e B. A hiperativação do sistema imunológico pode ocorrer devido a falhas nos mecanismos inibitórios, como problemas na sinalização de IL-10 ou disfunções nas células T reguladoras (Uhlir et al., 2014).

Zheng et al. (2018) analisaram as características clínicas de 61 pacientes e revisaram 78 outros casos previamente relatados com mutações identificadas nos genes que codificam a proteína interleucina 10 (IL10), que é uma das citocinas anti-inflamatórias e imunossupressivas, que desempenham um papel muito importante na homeostase imunológica intestinal humana. Os autores também analisaram os receptores de interleucina (IL10R), além de comparar as características clínicas de pacientes com mutações no receptor de interleucina-10 B (IL10RB), receptor de interleucina-10 A (IL10RA) e IL10. E com esses resultados, avaliaram os efeitos terapêuticos do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas (HSCT) nesses pacientes.

A IL-10 é uma citocina com potente ação anti-inflamatória, liberada por várias células, (monócitos, macrófagos, linfócitos T e B, células dendríticas, epiteliais e mastócitos). Sua principal função é inibir a liberação do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), sendo fundamental para manter o equilíbrio imunológico no trato gastrointestinal. E o efeito imunomodulador da IL-10 se inicia quando essa se liga ao receptor IL-10R, composto por duas subunidades  $\alpha$  (IL-

10R1), codificadas pelo gene IL-10RA, e duas subunidades  $\beta$  (IL-10R2), codificadas pelo gene IL-10RB. Enquanto a IL-10R1 interage exclusivamente com a IL-10, a IL-10R2 pode se ligar a outras citocinas (IL-22, IL-26, IL-28 e IL-29). A ativação do receptor pela IL-10 estimula a Janus quinase - JAK1 e tirosina quinase -Tyk2, levando à fosforilação do transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT-3), o que resulta na ativação de genes-alvo responsáveis pela expressão de moléculas anti-inflamatórias (Zhua et al., 2017).

Defeitos nas regiões codificadoras dos genes IL-10 e IL-10R causam perturbações na resposta antiinflamatória, e a disfunção dessa via de sinalização pode levar a enterocolite grave, como observado em alguns casos de DII-IMP. A predominância de mutações em IL-10R ocorre em IL-10RA, e em muito menor proporção em IL-10RB, mas em alguns locais ambas as mutações ocorrem em igual proporção. Segundo os autores, embora essas ocorram em pacientes com DII-IMP, a prevalência ainda não é conhecida, destacando a necessidade de estudos multicêntricos para determinar com precisão essa frequência e caracterizar o fenótipo clínico dessas mutações em pacientes com DII-IMP, possibilitando o aprimoramento da triagem de pacientes com essas mutações (Zhua et al., 2017).

Imunopatologias similares à DII são frequentemente observadas em pacientes com falhas no sistema imunológico adaptativo. Vários defeitos genéticos que afetam a seleção e ativação das células T e/ou B podem causar disfunções imunológicas complexas, incluindo imunodeficiência, autoimunidade e inflamação intestinal. Entre as condições associadas a essa imunopatologia estão problemas nas células B, como imunodeficiência comum variável (CVID), síndrome da hiper-IgM e agamaglobulinemia. Além disso, outras deficiências imunológicas primárias, como a síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) e SCID atípica ou síndrome de Omenn, também podem resultar em inflamação intestinal semelhante à DII (Uhlig et al., 2014).

Na casuística analisada, os autores observaram que a doença tem início muito precoce, com 70,3% dos casos ocorrendo nos primeiros 30 dias e 94,9% nos primeiros 6 meses de vida. As manifestações extraintestinais mais comuns foram lesões perianais (94,2% dos pacientes), além de úlceras orais e erupções cutâneas. Não houve diferenças significativas no tempo de início da doença, envolvimento perianal ou mortalidade entre pacientes com mutações nos genes *IL10RB*, *IL10RA* ou *IL10*, mas a taxa de cirurgias foi maior nos pacientes com mutações no gene *IL10RB*. Esses pacientes também apresentaram maior incidência de linfoma de células B (32%). A mutação no gene *IL10RA* foi mais frequente em pacientes do Leste Asiático, com

mutações em regiões codificadoras (C301T e c.G537A). Ainda, na casuística analisada, o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas mostrou-se eficaz, mas com alta taxa de mortalidade (17,5%) (Zheng et al., 2018).

Pai et al. (2019) reportam que pacientes com DII-IMP podem apresentar uma ampla gama de sintomas gastrointestinais, como diarreia com sangue, vômitos e falha no crescimento, além de sintomas extraintestinais, como febre, artrite e lesões cutâneas. Diagnósticos mais comuns, como intolerância à proteína do leite de vaca e infecções, são frequentemente considerados antes da DII-IMP, o que pode atrasar o tratamento. Assim, sinais como perda de peso e infecções recorrentes devem aumentar a suspeita para DII-IMP, especialmente se os sintomas persistirem após duas semanas de dieta com aminoácidos. A doença celíaca também é uma consideração importante antes de se concluir o diagnóstico de DII-IMP, com testes sorológicos sendo úteis para diferenciá-las.

De acordo com Collen et al. (2022), a DII-IMP pode ser caracterizada por um curso mais agressivo e resistente aos tratamentos convencionais. Os gastroenterologistas pediátricos precisam estar preparados para diagnosticar essa condição, uma vez que esse o grupo etário com a incidência de doença que mais cresce. O avanço nessa área reside no conhecimento sobre as causas monogênicas da DII-IMP, que importantes para a compreensão do curso da doença e das abordagens de tratamento. Segundo os autores, os defeitos na sinalização da interleucina-10 (IL10) são uma das causas monogênicas mais frequentemente associadas à DII-IMP e são notoriamente resistentes às terapias convencionais para DII.

No estudo de Collen et al. (2022), 216 pacientes com DII-IMP diagnosticados com uma média de 3,8 anos e acompanhados por uma média de 5,8 anos foram avaliados e desses 17 pacientes (7,9%) apresentavam doença com etiologia monogênica. Os pacientes com DII de etiologia monogênica foram diagnosticados em idades mais jovens e eram mais propensos a apresentar o fenótipo da doença de Crohn, com maior incidência de doença estenosante e penetrante, além de manifestações extraintestinais.

O diagnóstico desses pacientes incluiu: defeitos na sinalização de IL10; doença granulomatosa crônica; síndrome de disfunção imunológica, poliendocrinopatia e enteropatia ligada ao X; síndrome tricohepatoentérica; síndrome de auto-inflamação e deficiência de anticorpos associada à fosfolipase C $\gamma$ 2 e desregulação imunológica; enteropatia crônica associada ao gene *SLCO2A1*; disqueratose congênita; doença de armazenamento de glicogênio tipo 1b; deficiência de MASP2; síndrome de Wiskott-Aldrich; doença

linfoproliferativa ligada ao X tipo 2; agamaglobulinemia ligada ao X. Dados de exoma e clínicos desses pacientes mostraram que quatro pacientes (1,9%) herdaram duas variantes raras heterozigotas em genes associados à DII-IMP, mas não foram classificados como portadores de doença monogênica devido à falta de sequenciamento parental para confirmar a herança heterozigota composta. Para 15 dos 17 pacientes com doença monogênica, a DII foi uma característica inicial e os outros dois já tinham um diagnóstico de doença monogênica estabelecido desde o diagnóstico inicial Collen et al. (2022).

Os pacientes com DII monogênica foram diagnosticados em idades mais jovens em comparação com aqueles com DII não monogênica (2,0 X 3,7 anos, respectivamente) e desses 70,6% são da doença monogênica, em comparação com 52,3% da doença não monogênica, embora essa diferença não tenha atingido significância estatística. A doença monogênica apresenta predominantemente o fenótipo da Doença de Crohn (DC) enquanto, na doença não monogênica, a distribuição dos fenótipos entre DC e CU foi similar Collen et al. (2022).

Quanto à localização da DC, os pacientes com doença monogênica têm maior probabilidade de apresentar a doença predominantemente colônica, enquanto a forma ileocolônica foi mais comum no grupo não monogênico. O comprometimento do trato gastrointestinal superior foi comum em ambos os grupos, mas ocorreu com maior frequência nos pacientes com doença monogênica. A doença estenosante e a doença penetrante foi mais comuns no grupo com doença monogênica, além disso, na doença monogênica houve maior ocorrência de doença perianal Collen et al. (2022).

A maioria dos pacientes com doença monogênica e não monogênica não apresentava histórico familiar conhecido de DII, outras condições autoimunes ou imunodeficiências em parentes de primeiro grau. Apenas 5,9% dos pacientes com doença monogênica relataram histórico familiar positivo de DII em parentes de primeiro grau, enquanto essa porcentagem foi de 15,6% entre os pacientes com doença não monogênica Collen et al. (2022).

Kelsen et al. (2015) reportaram várias mutações em genes associados à manutenção da integridade da barreira epitelial intestinal, como *ADAM17*, *IKBKKG*, *COL7A1*, *FERMT1*, *TTC7A*, e *GUCY2*, que podem resultar em inflamação intestinal em pacientes com DII-IMP. Essas mutações afetam processos como regeneração epitelial, sinalização de vias envolvidas na expressão gênica, adesão celular, formação de barreiras, apoptose, detecção bacteriana e homeostase de íons. A histologia intestinal pode ajudar a diferenciar essas causas de inflamação intestinal. Os autores destacam ainda várias variantes genéticas que podem

alterar o desenvolvimento ou a função das células imunológicas adaptativas. Mutações nos genes *RAG1*, *RAG2*, ou *IL7R* podem resultar em defeitos no desenvolvimento das células T e B, levando à ausência de células B maduras e à produção de anticorpos, o que está relacionado ao fenótipo de DII. Outras deficiências imunológicas incluem a imunodeficiência comum variável e a síndrome de Wiskott-Aldrich.

As variantes genéticas que afetam as células T reguladoras (Tregs) também são exploradas pelos autores. Defeitos nas células Tregs podem se manifestar clinicamente como doenças colônicas ou enteropatias. A síndrome IPEX, causada por mutações no gene *FOXP3*, resulta na disfunção ou ausência de Tregs. Outras mutações genéticas que causam doenças semelhantes ao IPEX incluem mutações nos genes *IL2*, *STAT5b*, e *ITCH*. Esses defeitos genéticos podem resultar em respostas imunológicas desreguladas no intestino. As mutações e perda de função em *IL10*, *IL10RA*, e *IL10RB* que estão associadas a inflamação intestinal severa, principalmente em pacientes neonatais ou infantis com DII-IMP também foram exploradas (Kelsen et al., 2015).

Como bem pontua Zhua et al. (2017) a DII-IMP é uma condição distinta com suscetibilidade genética complexa, na qual mutações monogênicas, identificadas por técnicas de sequenciamento genético avançado, desempenham um papel na sua patogênese. Segundo os autores estudos de associação genômica ampla identificaram 201 loci relacionados à DII, sendo o gene *NOD2* o mais importante. No entanto, esses estudos são limitados para detectar variantes monogênicas raras, mais relevantes para a DII-IMP. Assim, técnicas como análise de ligação genética e sequenciamento de exoma superam essas limitações, dos genes suscetíveis destacam-se as mutações nos genes da *IL-10* e seu receptor (*IL-10R*), como já descrito nesse trabalho.

Charbit-Henrion et al. (2018), realizaram um estudo entre 2009 - 2015, e 207 pacientes com diarreia crônica grave foram recrutados; 144 pacientes iniciaram a doença antes dos 2 anos de idade (70%) e 22 após os 6 anos. Os pacientes foram divididos em três grupos com base no fenótipo: 51 pacientes com inflamação do intestino delgado e características autoimunes; 33 com colite e lesões perianais; e 123 com apenas colite. Combinando testes funcionais selecionados e sequenciamento de nova geração (NGS), aproximadamente 30% de todos os pacientes incluídos neste estudo receberam um diagnóstico molecular. Dos 51 pacientes (37 meninos) que apresentaram inflamação no intestino delgado, um diagnóstico molecular foi obtido em 31/51 pacientes (61%). Em 19/31

pacientes, o número ou fenótipo das Tregs estavam anormais. Em 17 desses 19 pacientes, o sequenciamento identificou mutações em *FOXP3* e em *IL2RA*. As mutações identificadas pelo sequenciamento de exoma completo foram: uma mutação homozigótica em *MALT1*, uma mutação homozigótica em *LRBA*, uma mutação de ganho de função de novo no *STAT3*, uma mutação homozigótica em *MYO5B*, mutações em *FOXP3*, uma mutação homozigótica em *NEUROG3* e mutações heterozigóticas compostas em *LRBA*, mutações em *IL-10*, *IL10RA*, *IL10RB* ou *XIAP*. No grupo de pacientes com apenas colite, 22 deles receberam um diagnóstico molecular com mutações no gene *XIAP* após triagem funcional anormal e sequenciamento. O análise do exoma completo permitiu o diagnóstico de mutações em quatro genes diferentes: *NLRC4*, *SI*, *TTC7A* e *ICOS*.

Magg et al. (2019), destaca que o distúrbio monogênico está relacionado a genes ligados a IP, como as deficiências de IL-10R, mas também a XIAP e da NADPH oxidase. Segundo os autores uma proteína citossólica, a *CARMIL2*, regula a organização do citoesqueleto, endocitose e migração celular, controlando a dinâmica da polimerização de actina. Essa proteína é essencial para a coestimulação das células T via CD28 e para o desenvolvimento de células T reguladoras (Tregs). A mutação ou perda de função dessa em crianças, manifesta-se com fenótipos imunológicos variados, incluindo infecções bacterianas, virais e fúngicas, além de alergias e tumores de músculo liso.

Neste estudo, os autores relataram cinco pacientes de três famílias não relacionadas, com mutações inéditas de perda de função em *CARMIL2* e fenótipo semelhante à DII, expandindo o espectro clínico da deficiência de *CARMIL2* e sugerindo que deve ser considerada como causa molecular em crianças com DII-IMP. Todos os pacientes apresentaram pancolite associada a falha no crescimento, dor abdominal e diarreia com ou sem muco, com ou sem sangue. Um paciente necessitou de colectomia aos 9 anos, e dois passaram por cirurgia devido a estenose duodenal aos 6 e 4 anos, respectivamente. Todos os pacientes sofreram infecções recorrentes, dois pacientes apresentaram dermatite, e um psoríase. Um paciente faleceu devido a complicações sépticas aos 4 anos.

Foi realizado o sequenciamento completo do exoma, revelando mutações bialélicas inéditas no gene *CARMIL2*, ausentes nos banco de dados genômicos. O sequenciamento confirmou que as mutações segregavam com o fenótipo da doença em parentes de primeiro grau. A análise por imunoblot demonstrou a ausência de expressão da proteína *CARMIL2* em quatro pacientes, confirmando o efeito prejudicial das mutações. A avaliação imunológica

revelou quantidades normais de células T CD3+, células B CD19+ e células NK CD16+CD56+. A imunofenotipagem detalhada das células mononucleares do sangue periférico mostrou uma redução significativa nas células Tregs CD127<sup>low</sup>CD25<sup>+</sup> e FOXP3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>. Além disso, observou-se uma diminuição nas células T de memória central (TCM) e de memória efetora (TEM) CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, e um aumento nas células B naive CD19+, juntamente com uma redução nas células B da zona marginal (BMZ) e nas células B de memória com troca de isotipo (BSM), sugerindo problemas na maturação das células B (Magg et al., 2019).

Para verificar os defeitos funcionais dependentes de CD28 na ativação e proliferação das células T nos pacientes com deficiência de *CARMIL2*, as células foram estimuladas com esferas anti-CD3 ou combinadas com anti-CD28. As células T dos pacientes apresentaram indução deficiente de CD25 e CD69 após a estimulação, além de proliferação comprometida. No entanto, a resposta das células T à estimulação com PMA/ionomicina, que contorna a sinalização mediada pelo TCR, foi semelhante à observada em doadores saudáveis. Com base nesses achados, os autores concluíram que os pacientes com fenótipo semelhante à DII e deficiência de *CARMIL2* apresentam disfunções em células T e B, caracterizadas por uma redução nas Tregs, maturação comprometida das células T e B, e resposta deficiente das células T à coestimulação por CD28 (Magg et al., 2019).

Para Pai et al. (2019), pacientes que apresentam manifestações características de defeitos na sinalização de *IL-10*, como colite severa, doença perianal, artrite e foliculite nos primeiros meses de vida, devem realizar testes funcionais para avaliar a via de sinalização de *IL-10* (a fim de identificar possíveis defeitos no *IL-10* ou em seu receptor). Esses testes funcionais podem ser encontrados em laboratórios de pesquisa. E segundo os autores, pacientes com mutações no gene *XIAP* podem manifestar colite grave semelhante à Doença de Crohn, fístulas perianais, hemofagocitose, esplenomegalia, colangite, abscessos cutâneos ou infecções fulminantes causadas pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e/ou hipogamaglobulinemia. Para diagnosticar mutações em *XIAP*, podem ser realizados estudos funcionais utilizando um ensaio de fluxo que avalia a expressão de TNF em resposta ao peptídeo muramilo (MDP).

Para Nameirakpam et al. (2020), a maioria dos casos de DII infantil é poligênica, mas muitos casos de DII-IMP estão associados a distúrbios monogênicos. Aproximadamente 50 variantes genéticas foram associadas ao DII, sendo que os distúrbios monogênicos são agrupados conforme os mecanismos patofisiológicos que afetam a homeostase imunológica intestinal. Esses mecanismos incluem defeitos na tolerância imunológica de células T,

disfunção da barreira epitelial, defeitos no sinalizador de IL-10, disfunções de neutrófilos, e desregulação de células T e B. Assim, para o diagnóstico de DII-IMP, são usados métodos como o painel genético direcionado, o sequenciamento de exoma completo, o sequenciamento genômico completo e o RNA-seq. Cada técnica tem suas vantagens dependendo do caso, com o sequenciamento de exoma completo sendo usado para detectar variantes significativas, enquanto o sequenciamento genômico completo oferece uma cobertura mais ampla.

Por fim, uma revisão da literatura recente mostrou que o papel crucial da disbiose da microbiota intestinal na patogênese e progressão da doença, os pacientes apresentam menos diversidade da microbiota intestinal do que indivíduos saudáveis. O estudo ainda apoia o potencial da microbiota intestinal como biomarcadores não invasivos para avaliação, diagnóstico e prognóstico de doenças intestinais, o que pode ser também aplicado às DII-IMP (Boppana et al., 2024).

### 3.3.1. Tratamento

Segundo Zhua et al. (2017), em comparação com a DII de início adulto, a DII-IMP apresenta características clínicas distintas, com um curso mais agressivo e maior resistência às terapias imunossupressoras. E pacientes com DII-IMP que possuem mutações nos genes IL-10 ou IL-10R enfrentam uma condição ainda mais complicada, grave e de difícil controle. Esses pacientes apresentam episódios recorrentes de diarreia com sangue, perda acentuada de peso, atraso no crescimento e inflamação perianal persistente, acompanhada de abscessos, fístulas e fissuras severas. Além disso, pacientes com mutações em IL-10RB frequentemente desenvolvem foliculite e pneumonia de difícil tratamento, devido à interrupção da imunidade epitelial da pele e dos pulmões causada pela disfunção da via de sinalização da IL-22.

Adicionalmente, a DII-IMP com mutações em IL-10 ou IL-10R demonstra resistência a diversas terapias imunossupressoras, como azatioprina, metotrexato, corticosteroides e infliximabe, seja em monoterapia ou em combinação. O tratamento com esses agentes geralmente oferece pouca ou nenhuma melhora nos sintomas, levando alguns pacientes à necessidade de procedimentos cirúrgicos, como ressecção intestinal, ileostomia ou colostomia, devido à falta de resposta aos tratamentos (Zhua et al. 2017).

Para Nameirakpam et al. (2020) a terapia biológica, incluindo anakinra, abatacept e tocilizumabe, mostram-se promissora no tratamento de colite associada a defeitos imunológicos. O transplante de células-tronco hematopoiéticas tem sido eficaz em alguns

casos, como nas deficiências de sinalização de IL-10. No entanto, doenças associadas a defeitos epiteliais podem não responder ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, mas a terapia gênica poder ser uma futura abordagem potencial.

No estudo de Cucinotta et al. (2023), os autores observaram que os pacientes com DII de início muito precoce (DII-IMP) apresentaram uma taxa menor de remissão clínica após o tratamento de indução com esteroides, em comparação com crianças mais velhas, além de uma maior incidência de resistência aos esteroides. Todos os pacientes foram tratados com esteroides orais, exceto aqueles com colite aguda grave, que receberam metilprednisolona intravenosa, com uma dose de 1 mg/kg em ambos os grupos etários.

Entre os que responderam ao tratamento inicial com esteroides, uma proporção maior de pacientes com DII-IMP desenvolveu dependência de esteroides durante o processo de desmame. A manutenção da terapia com anti-TNF- $\alpha$  foi significativamente menor no grupo DII-IMP após 1 a 2 anos de tratamento. Falhas secundárias ao tratamento, apesar da intensificação, ou a ocorrência de eventos adversos, como reações alérgicas, infecções e manifestações cutâneas, foram os principais motivos para a interrupção do uso de anti-TNF- $\alpha$  nesses pacientes. Dois pacientes com DII-IMP foram transferidos para vedolizumabe, e outros dois, para ustekinumabe, sendo que os que receberam ustekinumabe precisaram de colectomia subtotal devido à persistência da doença ativa (Cucinotta et al., 2023).

Em relação às intervenções cirúrgicas, os pacientes com DII-IMP mostraram uma necessidade maior de procedimentos cirúrgicos importantes em comparação com as crianças mais velhas, principalmente devido à necessidade de colectomia total ou subtotal para controlar casos de retocolite ulcerativa (CU) que não responderam ao tratamento clínico (Cucinotta et al., 2023).

Como na DII-IMP os pacientes apresentam mutações no gene IL-10 e seu receptor (IL-10R) e sabendo que a IL-10 atua predominantemente em células hematopoéticas e imunológicas, o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas tem sido realizado como terapia curativa para pacientes com DII-IMP que possuem mutações em IL-10 ou IL-10R. Os resultados iniciais sugerem um do HSCT nesses pacientes. Entretanto, a experiência com esse tratamento é limitada, com papel terapêutico promissor e que carece de mais estudos para avaliar sua segurança e eficácia em longo prazo em pacientes com DII-IMP com mutações em IL-10 ou IL-10R (Zhua et al., 2017).

### 3.3.2. Desordens hiperinflamatórias e autoinflamatórias

Desordens hiperinflamatórias e autoinflamatórias têm sido associadas à DII-IMP como deficiências na enzima mevalonato quinase, defeitos na fosfolipase C-g2, febre familiar do Mediterrâneo, tipos 1, 4 e 6 da síndrome de Hermansky-Pudlak, síndrome linfoproliferativa ligada ao X (tipos 1 e 2) e hemofagocitose linfocítica familiar tipo 5. A deficiência de mevalonato quinase, por exemplo, é uma desordem autoinflamatória típica, caracterizada por ativação aumentada da caspase-1 e, conseqüentemente, da IL-1b. A inibição da sinalização da IL-1b com anticorpos ou antagonistas do receptor de IL-1 pode levar à remissão parcial ou completa, incluindo em pacientes com DII-IMP. A síndrome linfoproliferativa ligada ao X tipo 2 é causada por mutações no gene XIAP. Aproximadamente 20% dos pacientes com esse defeito desenvolvem uma imunopatologia semelhante à Doença de Crohn, com fístulas perianais graves (Uhlig et al., 2014).

### 3.3.3. Desafios na área

Para Arai (2020), o aumento no número de diagnósticos dessa condição trouxe avanços significativos para a gastroenterologia pediátrica, especialmente no campo da genética, permitindo a identificação de doenças monogênicas relacionadas à DII. Uma abordagem integrada que envolva gastroenterologistas, imunologistas e geneticistas é fundamental para garantir um diagnóstico rápido e preciso. Além disso, a cooperação internacional e a criação de bancos de dados globais que reúnam informações genéticas, imunológicas e ambientais são cruciais para ampliar o conhecimento e o tratamento da DII de início muito precoce. Também são necessárias pesquisas com modelos animais e estudos translacionais para desvendar o impacto das variações genéticas na manifestação da doença em seres humanos.

O tratamento clínico para essa condição inclui terapias personalizadas de acordo com o defeito genético identificado, como o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas para casos específicos, como alterações na sinalização de IL-10 ou na síndrome IPEX. Embora esses tratamentos possam ser curativos, eles apresentam riscos elevados, como infecções graves e complicações relacionadas ao transplante (Arai, 2020).

Outras opções terapêuticas incluem a nutrição enteral exclusiva (EEN) como um método seguro de indução para crianças, o uso de imunomoduladores como as tiopurinas, mesmo considerando seus riscos, e o infliximabe, que apresentou respostas variadas em crianças com DII-IMP. Entretanto, o uso de inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), como

o infliximabe, é contraindicado em certos casos, como em pacientes com colite associada à doença granulomatosa crônica (Arai, 2020).

Por fim, ressalta-se a importância de oferecer suporte psicológico às famílias e garantir uma equipe multidisciplinar que contribua para a melhora da qualidade de vida dos pacientes (Arai, 2020).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DII-IMP destaca-se como uma condição rara e grave, fortemente associada a defeitos genéticos monogênicos que afetam a resposta imune intestinal. A identificação de mais de 80 variantes genéticas até o momento ressalta a importância de um diagnóstico precoce e preciso, essencial para definir terapias eficazes e personalizadas, como o transplante de células-tronco hematopoiéticas e terapias biológicas. Apesar dos avanços, o tratamento da DII-IMP permanece um desafio clínico, sobretudo devido à resistência às terapias convencionais. A colaboração multidisciplinar e o desenvolvimento de registros globais com dados genéticos, imunológicos e ambientais são fundamentais para aprimorar o entendimento da doença e identificar novas abordagens terapêuticas. No futuro, espera-se que as inovações tecnológicas, como o sequenciamento genético avançado, e estudos sobre o microbioma intestinal ampliem as opções de tratamento e melhorem o prognóstico de pacientes com DII-IMP, tornando o manejo da doença mais preciso e eficaz.

## REFERÊNCIAS

- ATREYA, R. *et al.* Biomarkers for Personalizing IBD Therapy: The Quest Continues. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.22, p.1353–1364, 2024.
- BERNELL, O. *et al.* Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. **Annals of Surgery**, v.231, n.1, p.38-45, 2000.
- BOUHUYS, M. *et al.* Pediatric Inflammatory Bowel Disease. **Pediatrics**, v.151, n.1, p.e2022058037, 2023.
- CORNET, N. *et al.* Combined Advanced Targeted Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: An Extensive Update. **Inflammatory Bowel Diseases**, p.1–7, 2024.
- DINESEN, L.C. *et al.* The pattern and outcome of acute severe colitis. **Journal of Crohn's and Colitis**, v.4, n.4, p.431-437, 2010.
- FASANO, A. *et al.* Microbiota during pregnancy and early life: role in maternal–neonatal outcomes based on human evidence. **Gut Microbes**, v.16, n.1, p.2392009, 2024.

- FLORÊNCIO, M. N. S. *et al.* Desenvolvimento tecnológico da biotecnologia para a saúde no Brasil. **International Journal of Innovation**, v.8, n.3, p. 541-563, 2020.
- KUENZIG, M.E. *et al.* Insight Scope Pediatric IBD Epidemiology Group. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review. **Gastroenterology**, v.162, n.4, p.1147–1159.e4, 2022.
- PLICHTA, D.R. *et al.* Therapeutic opportunities in inflammatory bowel disease: mechanistic dissection of host-microbiome relationships. **Cell**, v.178, n.5, p.1041-1056, 2019.
- PROETTI, S. As pesquisas qualitativa e quantitativa como métodos de investigação científica: um estudo comparativo e objetivo. **Revista Lumen - Educação de base no Brasil**, v. 2 n. 4, p.1-23 2017.
- SARACINO, I.M. *et al.* The Bidirectional Link between Nutritional Factors and Inflammatory Bowel Diseases: Dietary Deficits, Habits, and Recommended Interventions—A Narrative Review. **Foods**, v.12, p.1-23, 2023.
- SEAH, D.; DE CRUZ, P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.43, n.4, p.482-513, 2016.
- SILVA FILHO, E.B. *et al.* Produtividade no Brasil: Evolução e canais de crescimento. In: Silva Filho, E.B.; Oliveira, J.M.; Araújo, B.C.P.O. Eficiência produtiva: análise e proposições para aumentar a produtividade no Brasil. Brasília, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2023. <http://dx.doi.org/10.38116/978-65-5635-061-5>
- SINGH, S. *et al.* AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. **Gastroenterology**, v.158, n.5, p.1465-1496, 2020.
- THIA, K.T. *et al.* Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. **Gastroenterology**. v.139, n.4, p.1147-1155, 2010.
- TSAI, L. *et al.* Contemporary risk of surgery in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a metaanalysis of population-based cohorts. **Clinical Gastroenterol and Hepatology**, v.19, n.10, p.2031-2045, 2021.
- WANG, R. *et al.* Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. **BMJ Open**, v.13, p.e065186, 2023.

# CAPÍTULO VI

## DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: MAPEANDO A INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NO BRASIL ATRAVÉS DAS PATENTES DEPOSITADAS NO INPI

### INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: MAPPING TECHNOLOGICAL INNOVATION IN BRAZIL THROUGH PATENTS FILED BETWEEN REGISTERED IN INPI

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-6

Maíra Ribeiro Guimarães Caetano<sup>1</sup>  
Geoffroy Roger Pointer Malpass<sup>2</sup>  
Mariângela Torreglosa Ruiz Cintra<sup>2</sup>  
Ana Claudia Granato Malpass<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Mestrado profissional em Inovação Tecnológica. Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM

<sup>2</sup> Docentes do Programa de Mestrado profissional em Inovação Tecnológica. Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM

#### RESUMO

Este estudo analisa o panorama de inovações tecnológicas no Brasil relacionadas às Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), com foco nas patentes depositadas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Foram identificados 78 documentos entre 1997 e 2022, sendo que a maioria pertence a empresas internacionais e nove patentes são de instituições brasileiras. O levantamento também revelou um número significativo de patentes arquivadas ou indeferidas, indicando desafios no processo de inovação tecnológica no país. Comparando-se com o cenário global, o Brasil apresenta uma participação modesta no desenvolvimento de novas tecnologias para DII, especialmente em relação aos Estados Unidos. A escassez de patentes reflete a limitada colaboração entre o setor público e privado e a falta de incentivos robustos para Pesquisa e Desenvolvimento. O estudo destaca a necessidade de políticas que estimulem a cooperação entre universidades e empresas, além de um ambiente regulatório mais eficiente. O fortalecimento dessas áreas é essencial para o Brasil avançar no desenvolvimento de tecnologias inovadoras, garantir maior acesso a tratamentos personalizados e reduzir a dependência de inovações estrangeiras, melhorando o tratamento de pacientes com DII no país.

**Palavras-chave:** Doença de Chron. Colite ulcerativa. Inovações.

#### ABSTRACT

This study examines the landscape of technological innovations in Brazil related to Inflammatory Bowel Diseases (IBD), with a focus on patents filed with the National Institute of Industrial Property (INPI). A total of 78 documents were identified between 1997 and 2022, with the majority originating from international companies, while only nine patents were filed by Brazilian institutions. The survey also revealed a considerable number of archived or rejected patents, underscoring challenges within Brazil's technological innovation process. In comparison to the global landscape, Brazil's contribution to the development of new technologies for IBD is modest, particularly when contrasted with the United States. This scarcity of patents reflects limited collaboration between public and private sectors and a lack of robust incentives for Research and Development (R&D). The study emphasizes the need for policies that foster cooperation between universities and companies, along with the creation of a more efficient regulatory environment. Strengthening these areas is crucial for Brazil to advance in the development of innovative technologies, improve access to personalized treatments, and reduce dependence on foreign innovations, ultimately enhancing the care of IBD patients in the country.

**Keywords:** Crohn's Disease. Ulcerative colitis. Innovations.

## 1. INTRODUÇÃO

No atual período vive-se, epidemiologicamente, um momento marcado pelo predomínio de doenças não transmissíveis, cujas origens estão intimamente relacionadas a fatores antrópicos. Essas patologias emergem em sociedades industrializadas e urbanizadas, sendo fortemente impactadas por fatores ambientais, como hábitos alimentares, poluição e comportamentos associados ao estilo de vida. Dentre essas doenças, as doenças inflamatórias intestinais (DII) constituem um exemplo paradigmático dessas enfermidades.

As DII, incluindo a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU), são uma condição crônica mediada pelo sistema imunológico. Na DC, o risco de ressecção intestinal dentro de 10 anos após o diagnóstico é de 40% a 70%, com alta taxa de recorrência. Na CU, 25% dos pacientes enfrentam episódios graves, e até 15% necessitam de cirurgia em 10 anos. Embora as opções de tratamento tenham aumentado, cerca de 40% dos pacientes não respondem à terapia inicial, e 46% perdem a resposta em até 1 ano, apontando para a necessidade de melhorias nas terapias futuras (Bernell et al., 2000; Dinesen et al., 2010; Thia et al., 2010; Seah et al., 2016; Plichta et al., 2019; Singh et al., 2020; Tsai et al., 2021; Cornet et al., 2024).

A DC pode afetar todo o trato gastrointestinal e a região perianal, sendo marcada por inflamação transmural, com atividade irregular da doença. Há alternância entre áreas inflamadas e normais (lesões salteadas), além da presença de estenoses e/ou fístulas. O fenótipo mais comum de apresentação envolve apenas a região ileocolônica. Embora granulomas nem sempre estejam presentes, sua ocorrência é um diferencial entre a DC e a CU. A CU, por sua vez, geralmente se restringe ao cólon e se caracteriza por inflamação contínua, começando no reto e se estendendo para as regiões proximais, resultando em proctite, colite no lado esquerdo ou pancolite, sendo esta última mais prevalente em crianças (Bouhuys et al., 2023).

Wang et al. (2023) realizaram um estudo que revelou um aumento de 47,45% na prevalência global de doenças inflamatórias intestinais (DII) entre 1990 e 2019, com os casos aumentando de 3,32 milhões para 4,90 milhões. A Europa Ocidental apresentou o maior número de casos em 2019, e China e EUA lideraram em prevalência nacional. O aumento foi observado em 147 países, com o maior crescimento em Taiwan. Mulheres apresentaram maior prevalência do que homens, com picos de prevalência entre 50 e 54 anos para mulheres

e 60–64 anos para homens. No Brasil, a prevalência no SUS<sup>1</sup> é de 100 casos por 100 mil habitantes, enquanto segundo Kuenzig et al. (2022) a incidência de DII pediátrica nos EUA mais que dobrou entre 2007 e 2016.

O diagnóstico de DII frequentemente envolve a análise de marcadores fecais de inflamação, como a calprotectina, que tem correlação mais precisa com a inflamação intestinal em comparação com os marcadores sanguíneos. Pacientes com DII na infância tendem a ter um curso mais severo da doença, e o diagnóstico precoce e o controle rigoroso são essenciais para evitar complicações ao longo da vida, como o risco aumentado de câncer gastrointestinal (Kuenzig et al., 2022).

A microbiota intestinal tem um papel fundamental na saúde gastrointestinal e na predisposição a doenças crônicas. A dieta ocidental rica em gorduras e açúcares refinados tem sido associada à disbiose e ao aumento da inflamação intestinal, o que reforça a necessidade de estratégias preventivas baseadas na modulação da microbiota (Saracino et al., 1987; Fasano et al., 2024).

As terapias avançadas que combinam agentes com perfis de segurança diferentes podem ser uma estratégia promissora para o tratamento da DII, especialmente para evitar efeitos adversos. A inclusão de biomarcadores de resposta terapêutica, tanto microbianos quanto celulares, pode permitir uma personalização mais eficaz dos tratamentos (Atreya & Neurath, 2024). No futuro, a identificação de "patobiontes", microrganismos que podem ser patogênicos em pacientes com DII, pode abrir caminho para tratamentos personalizados que visem bloquear a inflamação e promover a cicatrização intestinal (Miller, 2024). A modulação do microbioma também desempenha um papel crucial na saúde geral e no desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo a DII, com implicações para o tratamento e a prevenção dessas condições ao longo da vida (Fasano et al., 2024).

Dado o impacto crescente das DII na saúde pública e a necessidade de tratamentos mais eficazes, é essencial analisar o panorama de inovações tecnológicas. Este estudo busca explorar como o Brasil tem contribuído para o avanço no tratamento e diagnóstico dessas

---

<sup>1</sup> <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/aumenta-incidencia-de-doencas-inflamatorias-intestinais-dii-no-nordeste-aponta-pesquisa-que-envolveu-tres-unidades-da-rede-ebserh#:~:text=No%20Brasil%2C%20a%20preval%C3%Aancia%20alcan%C3%A7a,na%20vida%20cotidiana%20dos%20pacientes.>

condições, mapeando as patentes depositadas no INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial), órgão responsável pelo registro e concessão de patentes no Brasil.

## 2. METODOLOGIA

Neste estudo, foi realizada uma busca na base de dados de patentes do INPI (<https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>), utilizando-se o termo 'Doença Inflamatória Intestinal' e “Doenças Inflamatórias Intestinais” como palavras-chave separadamente, com a busca configurada para a expressão exata, tanto no Título, como no Resumo. Em seguida, foram elaboradas planilhas com as patentes identificadas e os dados utilizados para análise. A pesquisa incluiu tanto uma abordagem quantitativa quanto qualitativa. De acordo com Proetti (2017), os métodos qualitativos e quantitativos são complementares e contribuem para a compreensão e quantificação de fenômenos estudados. Ambos permitem aos pesquisadores analisar, entender e mensurar a importância dos fatos, auxiliando na reflexão sobre os caminhos a serem seguidos em estudos científicos.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Do levantamento de patentes sobre Doenças Inflamatórias Intestinais no INPI foram obtidas 35 patentes depositadas entre 2019 e 2022, utilizando-se como a expressão “Doença Inflamatória Intestinal” no campo do título e resumo separadamente. No quadro 1 tem-se os códigos, as datas de depósito, os títulos, os códigos IPC relacionados à cada depósito de patente dessa busca, além do depositante, país e situação da patente no INPI em 2024.

Quadro 1- Levantamento de patentes, utilizando-se a expressão de busca “Doença Inflamatória Intestinal”, obtidas do site de buscas do INPI

Pedido	Depósito	Título	IPC	Situação
BR 11 2023 024064 6	19/05/2022	Método de tratamento de Doença Inflamatória Intestinal com uma terapia de combinação de anticorpos para IL-23 e TNF-ALFA	A61K 39/395	Estados Unidos JANSSEN BIOTECH, INC. Anuidade 2024 paga
BR 11 2023 009960 9	23/11/2021	Oligonucleotídeo, composição farmacêutica e método para tratar uma Doença Inflamatória Intestinal	A61P 1/04	Reino Unido INDEX PHARMACEUTICALS Anuidade 2024 paga

Pedido	Depósito	Título	IPC	Situação
BR 11 2023 000394 6	06/07/2021	Composto, composição farmacêutica, métodos para tratar atividade visual prejudicada, Retinopatia Diabética, Edema Macular Diabético, Oclusão da veia da Retina, Angioedema hereditário, Diabetes, Pancreatite, hemorragia cerebral, Nefropatia, Cardiomiopatia, Neuropatia, Doença Inflamatória Intestinal, Artrite, Inflamação, Choque séptico, Hipotensão, Câncer, Síndrome do desconforto respiratório do adulto, Coagulação intravascular disseminada, Coagulação sanguínea durante cirurgia de circulação extracorpórea ou sangramento de cirurgia pós-operatória em um mamífero, para tratar Angioedema hereditário, Uveíte, Uveíte posterior, Edema Macular úmido relacionado à idade, Edema Macular Diabético, Retinopatia Diabética e Oclusão da veia da retina em um mamífero, para tratar Retinopatia Diabética em um mamífero e método para tratar Edema Macular diabético em um mamífero, e, composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo	A61K 47/02	Estados Unidos MERCK SHARP & DOHME LLC Anuidade 2024 paga
BR 11 2022 025667 1	23/06/2021	Métodos de tratamento da Doença Inflamatória Intestinal com anticorpos TL1A	A61K 39/395	Estados Unidos PFIZER INC. Anuidade 2024 paga
BR 11 2022 023489 9	20/05/2021	Método de tratamento de Doença Inflamatória Intestinal com uma terapia de combinação de anticorpos para IL-23 e TNF-ALFA	A61K 39/00	Estados Unidos JANSSEN BIOTECH, INC. Anuidade 2024 paga
BR 11 2022 017560 4	11/03/2021	Método para tratar doença inflamatória intestinal I	A61K 35/28	Austrália MESOBLAST INTERNATIONAL SÀRL Anuidade 2024 paga
BR 11 2022 018022 5	11/03/2021	Método para tratar Doença Inflamatória Intestinal II	A61K 9/00	Austrália MESOBLAST INTERNATIONAL SÀRL Anuidade 2024 paga
BR 11 2022 002612 9	21/08/2020	Oligonucleotídeo, composição farmacêutica e método para tratar uma Doença Inflamatória Intestinal	C12N 15/117	Reino Unido INDEX PHARMACEUTICALS AB Anuidade 2024 paga
BR 10 2020 009660 5	14/05/2020	Fitoterápico obtido a partir do extrato seco das folhas de <i>Piper umbellatum</i> L. e seu uso para tratamento de doença inflamatória intestinal	A61K 36/67	Brasil Fundação Universidade Federal de Mato Grosso Anuidade 2024 paga
BR 11 2021 021234 5	24/04/2020	Composição farmacêutica que compreende extrato misto de rizoma de <i>Coptis</i> e <i>Schizonepeta tenuifolia</i> como ingrediente ativo para prevenção ou tratamento de Doença Inflamatória Intestinal	A61K 36/718	República da Coréia HELIXMITH CO., LTD. (KR) Arquivada em 2024
BR 11 2021 015088 9	04/02/2020	Combinações terapêuticas e composições para o tratamento de Doença Inflamatória Intestinal	A61K 31/52	Organização Européia de Patentes DSM IP ASSETS B.V./ ACADEMISCH ZIEKENHUIS GRONINGEN/ RIJSUNIVERSITEIT GRONINGEN Anuidade 2024 paga

Pedido	Depósito	Título	IPC	Situação
BR 11 2021 015101 0	04/02/2020	Combinações terapêuticas e composições para o tratamento de Doença Inflamatória Intestinal (II)	A61K 31/525	Organização Europeia de Patentes DSM IP ASSETS B.V. / ACADEMISCH ZIEKENHUIS GRONINGEN / RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN Anuidade 2024 paga
BR 11 2021 000991 4	09/08/2019	Medicamento para tratamento de Doença Inflamatória Intestinal	A61K 31/497	Japão OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. Anuidade 2024 paga
BR 11 2021 026278 4	23/07/2019	Composições farmacêuticas, composições alimentícias, usos de uma composição, método de tratamento da Doença Inflamatória Intestinal e método para inibir a inflamação	A61K 35/747	República da Coreia IL DONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. Anuidade 2024 paga
BR 11 2020 019128 0	22/03/2019	Formulação farmacêutica de liberação em trato gastrointestinal inferior, formulação de liberação modificada, e composição farmacêutica adequada para administração oral para tratamento de uma Doença Inflamatória Intestinal	A61K 9/16	Estados Unidos PALATIN TECHNOLOGIES, INC. Anuidade 2024 paga
BR 11 2020 016401 1	08/03/2019	Uso de anticorpos ANTI-IL-36R para o tratamento de Doença Inflamatória Intestinal	C07K 16/28	Estados Unidos BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Arquivada em 2024
BR 11 2020 015526 8	18/02/2019	Agente terapêutico para Doença Inflamatória Intestinal	A61K 31/513	Japão DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED Arquivada em 2022
BR 11 2020 015016 9	25/01/2019	Composições farmacêuticas, métodos de tratamento da Doença Inflamatória Intestinal, de inibição da infecção microbiana no intestino e de aceleração ou melhora da cicatrização de feridas	A61K 38/00	Estados Unidos GENENTECH, INC. Anuidade 2024 paga
BR 11 2020 013111 3	11/01/2019	Métodos de tratamentos da Doença de Alzheimer, de Esclerose Múltipla, de Pulpite, de Doença Inflamatória Intestinal e de Lesão Medular	A61K 31/194	Estados Unidos METIMEDI PHARMACEUTICALS CO., LTD. Anuidade 2024 paga
BR 10 2019 000359 6	08/01/2019	Método in vitro para monitoramento da progressão de uma Doença Inflamatória Intestinal, uso da combinação dos receptores de superfície CD3/CD8/CD62L de linfócitos t e kit para monitoramento da progressão de uma Doença Inflamatória Intestinal	G01N 33/554	Brasil Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein Anuidade 2024 paga
BR 11 2019 013574 0	04/01/2018	LISOZIMA MICROBIANA OU UMA COMPOSIÇÃO, MÉTODO DE PREVENÇÃO, ALÍVIO OU TRATAMENTO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL OU DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL, E, MÉTODO DE MELHORA DA SAÚDE INTESTINAL EM SERES HUMANOS	A61K 38/47	ORGANIZAÇÃO EUROPÉIA DE PATENTES NOVOZYMES A/S Anuidade 2024 paga
BR 11 2019 012865 4	20/12/2017	COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE EXTRATO DE INDIGO PULVERATA LEVIS OU FRAÇÃO DO MESMO COMO INGREDIENTE EFICAZ PARA PREVENIR OU TRATAR A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	A61K 36/70	REPÚBLICA DA CORÉIA SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL / DONG-A ST CO., LTD. Arquivada em 2021
BR 12 2021 001789 1	26/01/2016	USO DE PROTEOGLICANO 4 (PGR4) COMO UM AGENTE ANTI-INFLAMATÓRIO ASSOCIADO A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	-	LUBRIS LLC (US) / RHODE ISLAND HOSPITAL (US) Arquivada em 2023

Pedido	Depósito	Título	IPC	Situação
BR 11 2016 007474 2	09/10/2014	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	A61K 39/40	Estados Unidos CEDARS-SINAI MEDICAL CENTER Anuidade 2024 paga
BR 11 2015 028338 1	16/05/2014	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO OU DE AUXÍLIO NO DIAGNÓSTICO E DE TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	C12Q 1/68	Estados Unidos GENENTECH, INC. Arquivada em 2018
BR 11 2015 023140 3	14/03/2014	PROTEÍNAS DE FUSÃO, MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DA PROTEÍNA DE FUSÃO, COMPOSIÇÕES, ÁCIDO NUCLEICO, VETOR, CÉLULA HOSPEDEIRA, MÉTODOS DE PRODUÇÃO DE UMA PROTEÍNA DE FUSÃO, DE TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL, DE INIBIÇÃO DA INFECÇÃO MICROBIANA, DE TRATAMENTO DA LESÃO RENAL, PARA ACELERAR OU MELHORAR A CICATRIZAÇÃO, PARA A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO CARDIOVASCULAR, PARA TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA E PARA TRATAMENTO DA ENDOTOXEMIA	C07K 14/54	Estados Unidos GENENTECH, INC. Anuidade 2024 paga
BR 11 2015 001884 0	30/07/2013	COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL PARA PROMOVER A SAÚDE MUSCULOESQUELÉTICA EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL (IBD), SEU USO, E FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, FORMULAÇÃO NUTRICIONAL, FORMULAÇÃO DE ALIMENTAÇÃO POR TUBO, SUPLEMENTO ALIMENTAR, ALIMENTO FUNCIONAL OU PRODUTO DE BEBIDA	A23L 33/00	ORGANIZAÇÃO EUROPÉIA DE PATENTES SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. Data da concessão: 01/12/2020 Anuidade 2024 paga
BR 11 2015 025296 6	05/04/2013	USO DE PIDOTIMOD PARA O TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	A61K 45/06	POLICHEM S.A. (LU) Arquivada em 2019
BR 11 2013 009185 1	18/10/2011	USO DE MEXIPROSTIL NO TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E/OU DE SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL	A61K 31/5575	Itália Cosmo Technologies Ltd Arquivada em 2017
PI 0908665- 0	18/05/2009	MÉTODO PARA A DETERMINAÇÃO DA EFICÁCIA DE UM ANTAGONISTA DE INTEGRINA BETA7 PARA O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBO INFLAMATÓRIO	G01N 33/68	Estados Unidos GENENTECH INC Arquivada em 2020
PI 0808495- 5	07/03/2008	DERIVADOS DE ÁCIDO 2-SUBSTITUÍDO-3-FENILPROPIÔNICO E SEU USO NO TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	C07C 321/20	Estados Unidos Albireo AB Arquivada em 2018
PI 0807635- 9	22/02/2008	MÉTODOS PARA DETECÇÃO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	C12Q 1/68	Estados Unidos Genentech, Inc. Indeferida em 2017
PI 0706971- 5	05/02/2007	AGENTE TERAPÊUTICO PARA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL CONTENDO COMO INGREDIENTE ATIVO DERIVADO DE 2-AMINA-1,3-PROPANEDIOL, OU MÉTODO PARA TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	A61K 31/137	Japão KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. Arquivada em 2016
PI 0614875- 1	22/08/2006	USO DE COMPOSTOS DE COMPLEXO DE FERRO (III) PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA TRATAMENTO ORAL DE ESTADOS DE DEFICIÊNCIA DE FERRO EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL CRÔNICA	A61K 33/26	ORGANIZAÇÃO EUROPÉIA DE PATENTES Vifor (International) AG Arquivada em 2018
BR 12 2017 003375 1	05/06/2002	USOS DE UM ANTICORPO ANTI-TNF ALPHA HUMANO ISOLADO PARA A FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBO, DOENÇA ARTRÍTICA OU DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM UM INDIVÍDUO HUMANO	-	ABBVIE BIOTECHNOLOGY LTD. Desistência do pedido em 2019

Fonte: Autoria própria.

A partir do quadro 1 é possível observar que dos 35 depósitos de patentes realizados no INPI, 1 patente foi concedida, 20 depósitos encontram-se com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI, ou seja, não foram analisadas para a concessão, mas os depositantes estão em dia com as anuidades, e desses dois depósitos são brasileiros, 12 depósitos foram arquivados, 1 depósito foi indeferido e um depósito teve a desistência por parte do depositante. Ou seja, 21 depósitos que estão quites com o INPI são internacionais. Dos depósitos brasileiros, um é de uma Universidade (Universidade Federal de Mato Grosso) e o outro de um renomado hospital do país (Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein). Já os depósitos internacionais, a maioria foi feita por indústrias farmacêuticas internacionalmente renomadas. E a única patente concedida foi depositada pela SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. e trata de um suplemento alimentar para pacientes com DII que pode ser administrado por sonda ou oralmente.

Dos 20 depósitos que se encontram com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI, os Estados Unidos têm maior número de depósitos (9 depósitos), a Organização Européia de Patentes, tem três depósitos de patente e uma patente concedida, o Reino Unido, a Austrália e o Brasil têm dois depósitos cada um e a República da Coreia e o Japão têm um depósito cada um. Dos depositantes com maior número de depósitos destacam-se: a JANSSEN BIOTECH, INC, a INDEX PHARMACEUTICALS, a MESOBLAST, a GENENTECH, INC e esse grupo DSM IP ASSETS B.V./ACADEMISCH ZIEKENHUIS GRONINGEN/RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN, todos com dois depósitos cada um.

No *Patenscope* (<https://patentscope.wipo.int/search/pt/advancedSearch.jsf>), base de dados internacional de abrangência mundial da WIPO, com a expressão “*inflammatory bowel disease*” houve 196,518 depósitos entre 2015-2024, sendo os Estados Unidos o país que fez mais depósitos (69.618 depósitos), a NOVARTIS AG foi a maior depositante com 3.666 depósitos e o IPC A61K foi o que apareceu mais vezes nos documentos (148.270 documentos).

Já a partir do levantamento de patentes sobre Doenças Inflamatórias Intestinais no INPI utilizando-se como a expressão “Doença Inflamatória Intestinal” no campo do título e resumo separadamente foram obtidas 43 depósitos de patentes entre 1997 e 2021. No quadro 2 tem-se os códigos, as datas de depósito, os títulos, os códigos IPC relacionados à cada depósito de patente dessa busca, além do depositante, país e situação da patente no INPI em 2024.

Quadro 2- Levantamento de patentes, utilizando-se a expressão de busca “Doenças Inflamatórias Intestinais”, obtidas do site de buscas do INPI

Pedido	Depósito	Título	IPC	Situação
BR 11 2023 010730 0	22/12/2021	COMPOSIÇÕES E MÉTODOS QUE USAM PELO MENOS UMA CEPA DE STAPHYLOCOCCUS CARNOSUS TERAPÊUTICA OU PROFILATICAMENTE	A61K 35/74	Estados Unidos SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. Anuidade de 2024 paga
BR 11 2022 017110 2	26/02/2021	COMPOSIÇÕES E USO DAS MESMAS	A61K 31/00	Austrália BENEVOLENTAI CAMBRIDGE LIMITED Anuidade de 2024 paga
BR 11 2022 013957 8	14/01/2021	INIBIDORES PEPTÍDICOS DO RECEPTOR DE INTERLEUCINA-23, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, POLINUCLEOTÍDEO, VETOR, E USO DOS MESMOS	C07K 7/08	Estados Unidos JANSSEN BIOTECH, INC. / PROTAGONIST THERAPEUTICS, INC. Anuidade de 2024 paga
BR 11 2022 013628 5	08/01/2021	MÉTODOS PARA TRATAR DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS COM ANTAGONISTAS DE INTEGRINA ALPHA-4 BETA-7	A61K 38/04	Estados Unidos PROTAGONIST THERAPEUTICS, INC. Arquivada em 2024
BR 10 2020 016486 4	13/08/2020	NANOEMULSÃO COMPREENDENDO DESIDROEPIANDROSTERONA (DHEA) E SEU USO NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS	A61K 31/56	Brasil UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – USP Anuidade de 2024 paga
BR 11 2022 000328 5	09/07/2020	INIBIDORES PEPTÍDICOS DO RECEPTOR DE INTERLEUCINA-23 E SEU USO PARA TRATAR DOENÇAS INFLAMATÓRIAS	C07K 7/56	Estados Unidos PROTAGONIST THERAPEUTICS, INC. Arquivada em 2023
BR 10 2020 010934 0	29/05/2020	USO DE CANTIN-6-ONA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS	A61K 36/185	Brasil FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO Anuidade de 2024 paga
BR 10 2020 009640 0	14/05/2020	FITOTERÁPICO OBTIDO A PARTIR DO EXTRATO SECO PADRONIZADO DA INFUSÃO DAS FOLHAS DE COPAIFERA MALMEI HARMS E SEU USO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS E EPISÓDIOS DIARREICOS	A61K 36/48	FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO Anuidade de 2024 paga
BR 11 2021 026278 4	23/07/2019	COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, COMPOSIÇÕES ALIMENTÍCIAS, USOS DE UMA COMPOSIÇÃO, MÉTODO DE TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E MÉTODO PARA INIBIR A INFLAMAÇÃO	A61K 35/747	REPÚBLICA DA CORÉIA IL DONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. Última anuidade paga foi em 2023
BR 11 2021 000025 9	03/07/2019	USO DE UM AGENTE QUE REDUZ OS EFEITOS DE UMA CEPA DE B. FRAGILIS, COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO O REFERIDO AGENTE, COMPOSIÇÃO DE VACINA E SEU USO	A61K 39/39	Estados Unidos ARTIZAN BIOSCIENCES, INC. Arquivada em 2024
BR 11 2020 019979 6	29/03/2019	COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS	A61K 35/74	Estados Unidos SERES THERAPEUTICS, INC. Anuidade de 2024 paga
BR 11 2019 020911 5	07/04/2018	USOS DE COMPOSTOS 2'-FUCOSILACTOSE NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS	A61K 31/70	Estados Unidos CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER Anuidade de 2024 paga
BR 11 2019 002140 0	19/04/2017	COMPOSTO DA FÓRMULA I, COMPOSTO DA FÓRMULA II, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E MÉTODO DE TRATAMENTO DE PELO MENOS UMA DE UMA DOENÇA INTESTINAL MEDIADA IMUNE E UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA	A61K 31/00	Índia CELLIX BIO PRIVATE LIMITED Arquivada em 2024

Pedido	Depósito	Título	IPC	Situação
BR 11 2018 016458 5	09/02/2017	USO DE CEPAS BACTERIANAS PERTENCENTES À ESPÉCIE LACTOBACILLUS KEFIRI EM PEDIATRIA PARA GERAR E/OU MANTER UM ESTADO DE HOMEOSTASE	C12N 1/20	Itália PROBIOTICAL S.P.A./ HULKA S.R.L. Arquivada em 2022
BR 10 2016 025155 9	27/10/2016	ADELMIDROL	A61K 31/164	Itália EPITECH GROUP S.P.A. Indeferida em 2023
BR 11 2018 004069 0	01/09/2016	COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA, PREPARAÇÃO DE ENEMA COMPREENDENDO NICLOSAMIDA, FORMULAÇÃO DE ENEMA, USO DE NICLOSAMIDA E KIT	A61K 38/00	Estados Unidos FIRST WAVE BIO, INC. Anuidade de 2024 paga
BR 11 2018 000691 2	15/07/2016	INIBIDORES PEPTÍDICOS DO RECEPTOR DE INTERLEUCINA-23 E SEU USO PARA TRATAR DOENÇAS INFLAMATÓRIAS	A61K 38/20	Estados Unidos PROTAGONIST THERAPEUTICS, INC. Arquivamento em 2024
BR 11 2017 022823 8	29/04/2016	COMPOSIÇÃO PARA USO	A61K 31/395	Itália PROBIOTICAL S.P.A. Arquivada em 2023
BR 10 2015 018211 2	30/07/2015	CONJUGADO POLIMÉRICO DE SULFATO DE CONDROITINA E ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO, PROCESSO DE OBTENÇÃO E USO	A61K 47/36	Brasil UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS Anuidade de 2024 paga
BR 11 2017 001971 0	28/07/2015	?MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA DIAGNOSTICAR E TRATAR DISTÚRBIOS INFLAMATÓRIOS INTESTINAIS?	C07K 14/54	Estados Unidos NOGRA PHARMA LIMITED Arquivada em 2018
BR 11 2016 020053 5	26/03/2015	MÉTODOS DE PREVISÃO DA REAÇÃO DE PACIENTES QUE SOFREM DE DISTÚRBO INFLAMATÓRIO, DE PREVISÃO DA CAPACIDADE DE REAÇÃO DE PACIENTES, DE IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES QUE SOFREM DE DISTÚRBO INFLAMATÓRIO E DE SEU TRATAMENTO, USOS DE KIT E KITS	A61K 39/00	Estados Unidos GENENTECH, INC. Arquivada em 2018
BR 12 2020 014755 5	07/11/2014	USO DE CLINOPTILOLITA NA PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO OU MEDICAMENTO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS, BEM COMO COMPOSIÇÃO OU MEDICAMENTO QUE A COMPREENDE	-	GLOCK HEALTH GMBH (Áustria) Anuidade de 2024 paga
BR 11 2015 028338 1	16/05/2014	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO OU DE AUXÍLIO NO DIAGNÓSTICO E DE TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	C12Q 1/68	Estados Unidos GENENTECH, INC. Arquivada em 2018
BR 11 2014 024590 8	04/04/2013	COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E SEUS USOS	C07D 401/14	Estados Unidos AMGEN INC. Arquivada em 2018
BR 10 2012 025132 9	02/10/2012	COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA NANOMÉTRICA E SEUS USOS	A61K 9/51	Brasil UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL Data da concessão: 29/12/2020
BR 11 2013 031762 0	15/06/2012	PROTEÍNAS SOLÚVEIS PARA UTILIZAÇÃO COMO TERAPÊUTICOS	C07K 19/00	Estados Unidos NOVARTIS AG Arquivada em 2017
PI 1103505-6	06/07/2011	INICIADORES, MÉTODO E KIT PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DOENÇA DE CROHN E DA RETOCOLITE ULCERATIVA ATRAVÉS DA MARCAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA PARA AS PROTEÍNAS B-CATENINA E RETINOBLASTOMA	G01N 33/53	Brasil Universidade Federal do Rio de Janeiro Arquivada em 2020
BR 11 2012 027093 1	22/04/2011	PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE INFECÇÃO GASTROINTESTINAL EM MAMÍFEROS	A61K 35/74	Estados Unidos CHR. HANSEN A/S Arquivada em 2019

Pedido	Depósito	Título	IPC	Situação
BR 11 2012 025164 3	01/04/2011	COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E SEUS USOS	C07D 401/14	Estados Unidos AMGEN INC. Arquivada em 2017
BR 11 2012 016982 3	14/01/2011	BACTÉRIA DE ÁCIDO LÁTICO RECOMBINANTE DE GRAU ALIMENTÍCIO E COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA	A61K 35/74	França INSTITUT PASTEUR / INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (I.N.S.E.R.M.)/ INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE POUR L'AGRICULTURE, L'ALIMENTATION ET L'ENVIRONNEMENT/ UNIVERSITÉ PARIS CITÉ Data da concessão: 09/02/2021 Anuidade de 2024 paga
BR 11 2012 010759 3	05/11/2010	USO DE UM COMPOSTO INIBIDOR DE HIF-1a PROLIL HIDROXILASE NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DA COLITE	C07D 401/06	Estados Unidos AERPIO THERAPEUTICS INC. Data da concessão: 28/12/2021 Última anuidade paga em 2022
BR 11 2012 031095 0	31/08/2010	MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE ASIATICOSIDE ALTAMENTE PURA A PARTIR DE CENTELLA ASIATICA DE UM MÉTODO PARA SEU USO		Índia INDUS BIOTECH PRIVATE LIMITED Data da concessão: 05/05/2020 Anuidade de 2024 paga
PI 0923832-8	29/12/2009	USO DE UM PEPTÍDEO TIPO APL PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS E DIABETES TIPO 1	A61K 38/17	Cuba Centro de Ingeniería Genética Y Biotecnología Data da concessão: 24/09/2019 Anuidade de 2024 paga
PI 0924481-6	17/07/2009	USO DE UMA BETA DEFENSINA DE MAMÍFERO, E, MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA	A61K 38/17	ORGANIZAÇÃO EUROPEIA DE PATENTES Novozymes Adenium Biotech A/S Arquivada em 2018
PI 0901298-2	06/04/2009	DERIVADOS FTALIMÍDICOS DE COMPOSTOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDE E/OU MODULADORES DE TNF-(ALFA), PROCESSO DE SUA OBTENÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E SEUS USOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS	C07D 209/48	Brasil Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho Indeferida em 2020
PI 0812729-8	13/06/2008	MATERIAIS E MÉTODOS PARA TRATAMENTO E DIAGNÓSTICOS DE DISTÚRBIOS ASSOCIADOS COM ESTRESSE OXIDATIVO	A61K 31/136	Estados Unidos JAY PRAVDA Arquivada em 2019
PI 0706971-5	05/02/2007	AGENTE TERAPÊUTICO PARA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL CONTENDO COMO INGREDIENTE ATIVO DERIVADO DE 2-AMINA-1,3-PROPANEDIOL, OU MÉTODO PARA TRATAMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	A61K 31/137	Japão KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. Arquivada em 2017

Pedido	Depósito	Título	IPC	Situação
PI 0617057- 9	30/08/2006	ANTICORPO ISOLADO, TOXINA ESPECÍFICA PARA RECEPTOR DE FATOR DE NECROSE TUMORAL 25 (TNFR25), MÉTODO PARA ATIVAR O RECEPTOR DE FATOR DE NECROSE TUMORAL 25 (TNFR25), MÉTODO PARA INIBIR A SINALIZAÇÃO DO RECEPTOR DE FATOR DE NECROSE TUMORAL 25 (TNFR25) NUMA CÉLULA, VACINA ANTITUMORAL, MÉTODO PARA IMUNIZAR UM PACIENTE CONTRA TUMOR, MÉTODO PARA TRATAR CÂNCER NUM PACIENTE, MÉTODO PARA TRATAR E/OU PREVENIR INFLAMAÇÃO INTESTINAL, COMPOSIÇÃO TERAPÊUTICA PARA A FACILITAÇÃO DE UM TRANSPLANTE DE ÓRGÃO, MÉTODO PARA TRANSPLANTAR UM TECIDO DE UM DOADOR PARA UM HOSPEDEIRO, MÉTODO PARA INIBIR A EXPRESSÃO CLONAL DE UMA POPULAÇÃO DE CÉLULAS T CD8 COGNATAS, MÉTODO PARA TRATAR E/OU PREVENIR INFLAMAÇÃO PULMONAR, ANTAGONISTA DE TNFR25 ISOLADO, COMPOSIÇÃO E VETOR DE EXPRESSÃO	C07K 16/28	Estados Unidos University Of Miami Arquivada em 2011
PI 0608853- 8	06/03/2006	COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE MICROGRÂNULOS DE RIFAXIMINA GASTRORRESISTENTES	A61K 9/16	Itália ALFASIGMA S.P.A. Data da concessão: 19/05/2020 Anuidade de 2024 paga
PI 0516661- 6	24/11/2005	EPITOPOS ANTIGÊNICOS DA INTERLEUCINA-21, ANTICORPOS RELACIONADOS E SEU USO NO CAMPO MEDICINAL	C07K 7/00	Itália GIULIANI INTERNATIONAL LIMITED Arquivada em 2010
PI 0412380- 8	07/07/2004	COMPOSTOS DE BENZENOSSULFONILAMINO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM ESSES COMPOSTOS	C07D 413/12	Estados Unidos Novartis AG Arquivada em 2012
PI 0109294- 4	16/03/2001	ÉSTER POLISSACARÍDICO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO DO ÉSTER POLISSACARÍDICO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS ÉSTERES POLISSACARÍDICOS	A61K 31/715	Itália Eurand Pharmaceuticals LTD Arquivada em 2005
PI 9813811- 1	22/12/1998	COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO MICELAS QUE COMPREENDEM GLICOCORTICOSTERÓIDE LIPOFÍLICO E APENAS UM ÚNICO TENSOATIVO	A61K 9/107	Suécia Astrazeneca AB Arquivada em 2007
PI 9710654- 2	11/04/1997	PROTÉINAS TRIFOLIADAS INTESTINAIS	A61K 39/00	Estados Unidos The General Hospital Corporation Indeferido em 2009

Fonte: Autoria própria.

De acordo com o quadro 2 observa-se que dos 43 depósitos de patentes realizados no INPI, 4 patentes foram concedidas, sendo uma patente Brasileira (BR 10 2012 025132 9, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul), uma patente da Índia (Br 2012 031095 0), uma patente da França (Br 11 2012 016982 3) e outra dos Estados Unidos (entretanto, essa patente dos EUA a Br 11 2012 010759 3, parou de pagar a anuidade em 2022, mas ainda não foi arquivada pelo INPI), 13 depósitos encontram-se com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI, ou seja, não foram analisadas para a concessão, mas os depositantes

estão em dia com as anuidades, e desses quatro depósitos são brasileiros, 22 depósitos foram arquivados, 1 depósito foi indeferido e um depósito parou de pagar a anuidade mas ainda não foi arquivado.

Dos 13 depósitos que se encontram com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI, os Estados Unidos têm maior número de depósitos (8 depósitos), o Brasil tem cinco depósitos, a Austrália e a Áustria têm um depósito cada um. Quanto ao depositante com maior número de depósitos, destaca-se a Genentech, Inc com três depósitos. Todos os demais depositantes cujos depósitos estão com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI, todos apresentam apenas um pedido cada um.

Na mesma base de dados, porém com a expressão “*Inflammatory Bowel Diseases*” houve 259.748 depósitos entre 2015-2024, sendo os Estados Unidos o país com mais depósitos (93.651 depósitos), a NOVARTIS AG o depositante com maior número de depósitos (4.255 depósitos) e o IPC que mais apareceu nos depósitos foi o A61K (193.961 depósitos).

Considerando-se em conta o código alfanumérico IPC (*International Patent Classification*) dos depósitos com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI e das patentes concedidas, o quadro 3 resume as informações.

Quadro 3: IPC dos depósitos com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI e das patentes concedidas

IPC	Significado
A23L 33/00	Modificação das qualidades nutritivas dos alimentos; Produtos dietéticos; Preparação ou tratamento dos mesmos
A61K 9/00	Preparações medicinais caracterizadas por forma física especial
A61K 9/16	Preparações medicinais caracterizadas por forma física especial: aglomerados; granulados; microgrânulos
A61K 9/51	Preparações medicinais caracterizadas por forma física especial: nanocápsulas
A61K 31/00	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos
A61K 31/52	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: Purinas, por exemplo, adenina
A61K 31/56	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: Compostos contendo sistemas de anéis ciclopenta[a]hidrofenantreno; Seus derivados, por exemplo, esteroides
A61K 31/70	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: Carboidratos; Açúcares; Seus derivados
A61K 31/194	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: contendo dois ou mais grupos carboxila, por exemplo, ácido succínico, maléico ou ftálico
A61K 31/497	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: contendo anéis heterocíclicos adicionais
A61K 31/525	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: Isoaloxazinas, por exemplo, riboflavinas, vitamina B2
A61K 31/704	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos: Carboidratos; Açúcares; Derivados dos mesmos; Compostos tendo radicais sacarídeos ligados a compostos não-sacarídeos mediante ligações glicosídicas; ligados a um composto carbocíclico, p. ex. ploridzin; ligados a um anel carbocíclico condensado, p. ex. senosídeos, tiocolquicosídeos, escina, daunorubicina, digitoxina;

IPC	Significado
A61K 35/28	Preparações medicinais contendo materiais ou seus produtos de reação com constituição indeterminada: Medula óssea; Células-tronco hematopoéticas; Células-tronco mesenquimais de qualquer origem, por exemplo, células-tronco derivadas de tecido adiposo
A61K 35/74	Preparações medicinais contendo materiais ou seus produtos de reação com constituição indeterminada: bactéria
A61K 35/747	Preparações medicinais contendo materiais ou seus produtos de reação com constituição indeterminada: Lactobacilos, por exemplo, <i>L. acidophilus</i> ou <i>L. brevis</i>
A61K 36/48	Preparações medicinais de constituição indeterminada contendo material de algas, líquenes, fungos ou plantas, ou seus derivados, por exemplo, medicamentos herbais tradicionais
A61K 36/67	Preparações medicinais de constituição indeterminada contendo material de algas, líquenes, fungos ou plantas, ou seus derivados, por exemplo, medicamentos herbais tradicionais
A61K 36/185	Preparações medicinais de constituição indeterminada contendo material de algas, líquenes, fungos ou plantas, ou seus derivados, por exemplo, medicamentos herbais tradicionais
A61K 38/00	Preparações medicinais contendo peptídeos
A61K 38/17	Preparações medicinais contendo peptídeos: de animais e humanos
A61K 38/47	Preparações medicinais contendo peptídeos: atuando em compostos glicosilados, por exemplo, celulases, lactases
A61K 39/00	Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos
A61K 39/40	Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos: bacteriana
A61K 39/395	Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos: Anticorpos; Imunoglobulinas; Soro imune, por exemplo, soro antilinfocítico
A61K 47/02	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos utilizados, por exemplo, veículos ou aditivos inertes; Agentes de direcionamento ou modificadores quimicamente ligados ao ingrediente ativo: compostos inorgânicos
A61K 47/36	Preparações medicinais caracterizadas pelos ingredientes não ativos utilizados, por exemplo, veículos ou aditivos inertes; Agentes de direcionamento ou modificadores quimicamente ligados ao ingrediente ativo: Polissacarídeos; Derivados dos mesmos, por exemplo, gomas, amido, alginato, dextrina, ácido hialurônico, quitosana, inulina, ágar ou pectina
A61P 1/04	Medicamentos para distúrbios do trato alimentar ou do sistema digestivo: Para úlceras, gastrite ou esofagite por refluxo, por exemplo, antiácidos, inibidores da secreção ácida, protetores da mucosa
C07K 7/08	Peptídeos com 12 a 20 aminoácidos em uma sequência totalmente definida; Derivados dos mesmos
C07K 14/54	Peptídeos com mais de 20 aminoácidos; Gastrinas; Somatostatinas; Melanotropinas; Derivados dos mesmos: Interleucinas (IL)
C07D 401/06	Compostos heterocíclicos contendo dois ou mais anéis heterocíclicos, com átomos de nitrogênio como os únicos heteroátomos do anel, pelo menos um dos anéis sendo um anel de seis membros com apenas um átomo de nitrogênio, ligados por uma cadeia de carbono contendo apenas átomos de carbono alifáticos
C12N 15/117	Mutação ou engenharia genética; DNA ou RNA relacionados à engenharia genética, vetores, como plasmídeos, ou seu isolamento, preparação ou purificação; Uso de hospedeiros para tal: Ácidos nucleicos com propriedades imunomoduladoras, por exemplo, contendo motivos CpG
G01N 33/554	Investigação ou análise de materiais por métodos específicos não cobertos por grupos, no qual o portador é uma célula biológica ou fragmento de célula, por exemplo, bactérias, células de levedura

Fonte: <https://www.wipo.int/classifications/ipc/en/>

Como é possível observar a partir do Quadro 3, a maioria dos documentos (77,42%) são a respeito de preparações medicinais para o tratamento das DII, assim como nos depósitos de patente do *Patenscope*, o que mostra que a maioria de depósitos e patentes na área da saúde são sobre medicamentos ou formulações medicamentosas como reporta Florêncio, Oliveira Junior & Abud (2020). Já 9,68% dos depósitos desse trabalho são de compostos peptídicos bioativos.

Para as patentes concedidas pelo INPI, os IPC encontram-se reunidos no Quadro 4.

Quadro 4: IPC das patentes concedidas

Patente	IPC	Prioridade unionista/depositante
BR 11 2015 001884 0	A23L 33/00	ORGANIZAÇÃO EUROPÉIA DE PATENTES SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A.
BR 10 2012 025132 9	A61K 9/51	Brasil UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
BR 11 2012 016982 3	A61K 35/74	França INSTITUT PASTEUR / INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (I.N.S.E.R.M.)/ INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE POUR L'AGRICULTURE, L'ALIMENTATION ET L'ENVIRONNEMENT/ UNIVERSITÉ PARIS CITÉ
BR 11 2012 010759 3	C07D 401/06	Estados Unidos AERPIO THERAPEUTICS INC.
BR 11 2012 031095 0	A61K 31/704	Índia INDUS BIOTECH PRIVATE LIMITED
PI 0923832-8	A61K 38/17	Cuba Centro de Ingeniería Genética Y Biotecnología
PI 0608853-8	A61K 9/16	Itália ALFASIGMA S.P.A.

Fonte: <https://www.wipo.int/classifications/ipc/en/>

Observa-se que para o total de patentes concedidas (7 patentes) se repete o resultado para os depósitos de patentes, a maioria (71,43%) apresentam IPC que representam de preparações medicinais para o tratamento das DII (BR 10 2012 025132 9 da Universidade Federal do Rio Grande do Sul do Brasil, BR 11 2012 016982 3 do Institut Pasteur/Institut National de La Sante et de La Recherche Medicale (I.N.S.E.R.M.)/Institut National de Recherche Pour L'Agriculture, L'Alimentation et L'Environnement/ Université Paris Cité da França, BR 11 2012 031095 0 da Indus Biotech Private Limited da Índia, PI 0923832-8 do Centro de Ingeniería Genética Y Biotecnología de Cuba e PI 0608853-8 da ALFASIGMA S.P.A. da Itália), assim como nos depósitos de patente do *Patenscope*, 14,28% apresentam IPC relacionado à uma formulação nutricional para alimentação enteral ou oral para suplemento alimentar de pacientes com DII (Br 2015 001884 0 da SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. da OEP) e 14,28% apresentam IPC relacionado à compostos heterocíclicos bioativos (BR 11 2012 010759 3 da AERPIO THERAPEUTICS INC. dos Estados Unidos, entretanto essa patente deixou de ter o pagamento da anuidade pelo depositante em 2022 e possivelmente será arquivada pelo INPI).

Buscando conhecer melhor as reivindicações dos depósitos com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI e da patente concedida brasileira, verificou-se que quanto a patente concedida (BR 10 2012 025132 9), a mesma trata de uma composição nanofarmacológica capaz de reconhecer uma fração do LDL, excipientes e, opcionalmente,

uma segunda molécula ativa, sendo útil na prevenção e no diagnóstico de doenças cuja fisiopatologia envolva a resposta imuno—inflamatória como, as DII e outras doenças. Levando-se em conta os depósitos de patentes, o depósito PI 0901298-2 refere-se a derivados ftalimídicos de compostos antiinflamatórios não-esteróide e/ou moduladores de TNF-<244>, bem como seus derivados para o tratamento de DII. Quanto ao depósito PI 1103505-6 trata-se do desenvolvimento de um kit que utiliza iniciadores específicos para realização de ensaio de marcação imuno-histoquímica em biópsias do cólon de pacientes com DII crônicas. Já o depósito BR 10 2015 018211 2 diz respeito ao conjugado polimérico de Sulfato de Condroitina e Ácido 5-aminosalicílico (5-ASA ou Mesalazina), seu processo de obtenção e uso como pró-fármaco uma vez que o conjugado atua como um dispositivo de liberação prolongada do 5-ASA para o tratamento de DII. Os depósitos BR 10 2020 009640 0, BR 10 2020 010934 0 e BR 10 2020 009660 5 tratam do desenvolvimento de um fitoterápico obtido a partir do extrato seco padronizado da infusão das folhas de *Copaifera malmei* Harms, da utilização de cantin-6-ona obtida do extrato metanólico do rizoma de *Simaba ferruginea* ou por síntese química e do desenvolvimento de um fitoterápico obtido a partir do extrato de folhas secas de *Piper umbellatum*, respectivamente e todos destinados ao tratamento de DII. Quanto ao depósito BR 10 2020 016486 4 refere-se à preparação de um medicamento na forma de uma nanoemulsão catiônica com o hormônio DHEA para o tratamento de DII. Com relação ao depósito BR 10 2019 000359 6 trata-se de um método in vitro para monitoramento da progressão de uma DII, em particular, da doença de Crohn, que compreende a quantificação da subpopulação linfocitária CD3+/CD8+/CD62L+ em uma amostra de sangue periférico de um paciente, ao uso da combinação dos ditos receptores de superfície de linfócitos T como um marcador biológico e a um kit para monitoramento da progressão de uma doença intestinal, tal como a doença de Crohn.

Sem fazer nenhum juízo de mérito ou valor dos depósitos, mas destacam-se os depósitos PI 1103505-6 e BR 10 2019 000359 6, que tratam de métodos de diagnósticos inovadores. Além disso, destaca-se também o depósito BR 10 2015 018211 2 que desenvolveu uma formulação conjugada inovadora que atua como um dispositivo de liberação prolongada do 5-ASA (ou Mesalazina), que é um medicamento muito utilizado no tratamento de DII.

Retomando o quantitativo de depósitos de patentes concedidas levantados da base de dados do INPI, que é o órgão responsável pelo registro e concessão de patentes no Brasil e o quantitativo de depósitos no *Patenscope*, que é uma base de dados global de patentes, com

acesso a pedidos internacionais (em mais de 30 países) do Tratado de Cooperação de Patentes (PCT), desenvolvida pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO), em coordenação com escritórios regionais e nacionais, o Brasil ainda tem um quantitativo que não se compara ao resto do mundo. Se for levado em conta alguns dos outros países que fazem parte do BRICS, na Rússia tem-se 3.139 documentos, na China tem-se 10.987 documentos, na Índia 15.272 documentos e na África do Sul tem 177.806 documentos. Com esses números fica clara a participação extremamente tímida do Brasil no cenário de patentes depositadas no INPI. Como foi observado na maioria dos depósitos tanto no INPI como no *Patenscope* o IPC mais usado foi o mesmo, mostrando que o foco da pesquisa em nível internacional é o mesmo que em nível nacional. Portanto, o motivo para tamanha diferença no quantitativo de patentes depositadas no Brasil, especialmente por depositantes brasileiros é o pouco incentivo e investimento em Pesquisa e Desenvolvidos no país.

De acordo com Silva Filho et al. (2023), a produtividade no Brasil é baixa, e tem crescido pouco ao longo das últimas décadas 2000-2010, e isso compromete o crescimento do país em longo prazo. Segundo os autores o PIB entre 1947-1980 era de 7,2%, já entre 1981-2021 o PIB caiu para 2,1% devido a sucessivas crises econômicas. Nesse ritmo para o PIB dobrar de valor seriam necessários períodos superiores a 86 anos. A conexão entre inovação e produtividade é claramente observável na economia. Novas tecnologias permitem uma combinação mais eficiente entre capital e trabalho. Em comparação com seus países vizinhos e outras nações de renda similar, o Brasil não investe pouco em inovação. Em 2019, o país destinou 1,21% do seu PIB para atividades de pesquisa e desenvolvimento (P&D)<sup>1</sup>. No entanto, diferentemente desses países, o Brasil tem o governo como principal investidor em inovação, com uma contribuição mais limitada do setor privado. Isso resulta em um descompasso entre o progresso técnico e as demandas da economia produtiva, refletido na baixa quantidade de patentes registradas por pesquisadores brasileiros, apesar de sua relevante participação em publicações científicas (Silva Filho et al., 2023). Aliado a isso, os pacientes com DII têm enfrentado dificuldades para ter acesso aos medicamentos de alto custo pelo SUS<sup>2</sup>. Dessa forma, fica evidente a urgente necessidade de investimento P&D em todas as áreas de

---

<sup>1</sup> Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI). Disponível em: <https://www.gov.br/mcti/pt-br>

<sup>2</sup> <https://amb.org.br/brasil-urgente/pacientes-com-doencas-intestinais-relatam-falta-de-remedios-de-alto-custo-do-sus/>

pesquisa, mas especialmente nas DII, para a descoberta de novos medicamentos, novas formas de se utilizar medicamentos já existentes, combinações destes medicamentos e a segurança de medicamentos de adultos em pacientes pediátricos, além da inovação no diagnóstico das doenças.

Com relação aos depósitos indeferidos, arquivados ou que tiveram o pagamento da anuidade descontinuado, que representam 48,72% dos depósitos e patente concedida. O elevado número de patentes arquivadas ou indeferidas no Brasil no campo das DII reflete uma combinação de fatores que envolvem desafios financeiros, técnicos e regulatórios. Muitas vezes, o arquivamento ocorre devido à incapacidade de os depositantes, especialmente pequenas empresas, universidades públicas e instituições de pesquisa, manterem o pagamento das anuidades ou obterem financiamento contínuo para o desenvolvimento da inovação. Além disso, falhas nas propostas de patentes, como a falta de originalidade ou insuficiência de dados técnicos, resultam em indeferimento. O complexo ambiente regulatório e o longo tempo de análise do INPI também contribuem para a desistência de muitos depositantes. Para reverter esse cenário, seria essencial o fortalecimento de políticas públicas que ofereçam suporte financeiro e técnico aos inovadores, simplificando processos e promovendo um ambiente mais favorável à inovação tecnológica no país.

Apesar do levantamento detalhado de patentes relacionadas a Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) no Brasil, a análise precisa ir além dos números para explorar o impacto prático dessa inovação no contexto da saúde pública. A escassez de patentes concedidas no país, especialmente em comparação com outras nações, revela uma lacuna importante na inovação tecnológica que pode afetar diretamente o tratamento de pacientes com DII. Sem o desenvolvimento de novas tecnologias, o Brasil permanece dependente de soluções internacionais, o que não só encarece o acesso a tratamentos, mas também retarda a implementação de avanços médicos essenciais. O baixo número de patentes também pode indicar uma falta de inovação no desenvolvimento de medicamentos e diagnósticos personalizados, áreas críticas para a melhoria do tratamento de DII, que exigem abordagens cada vez mais individualizadas.

Outro ponto crucial é a limitada integração entre os setores público e privado no Brasil, algo que poderia acelerar a pesquisa e o desenvolvimento de novas tecnologias. Em países com economias mais dinâmicas, a colaboração entre universidades, indústrias farmacêuticas e *startups* cria um ecossistema de inovação capaz de transformar avanços científicos em

soluções aplicáveis na prática clínica. No Brasil, essa colaboração ainda é insuficiente, refletindo-se no baixo número de patentes registradas e na pouca tradução de pesquisas acadêmicas em inovações patenteáveis. Incentivos fiscais, programas de financiamento compartilhado e políticas que facilitem a cooperação entre empresas e instituições de pesquisa são fundamentais para criar um ambiente mais favorável ao desenvolvimento de tecnologias focadas em DII e outras doenças crônicas.

Portanto, a falta de patentes não é apenas um indicador econômico, mas também um reflexo das limitações no progresso técnico que impactam diretamente os pacientes e o sistema de saúde. Melhorar a integração entre os setores público e privado, bem como fomentar políticas de incentivo à inovação, são passos cruciais para transformar o cenário de patentes no Brasil e garantir que o país esteja na vanguarda do tratamento de DII, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes e reduzindo a dependência de inovações estrangeiras.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O levantamento de patentes sobre DII no Brasil revela uma contribuição modesta do país no desenvolvimento de inovações tecnológicas para o tratamento e diagnóstico dessas condições. A baixa quantidade de patentes concedidas e o predomínio de depósitos arquivados ou indeferidos apontam para desafios estruturais no sistema de inovação brasileiro, incluindo a falta de investimento em P&D e a insuficiente integração entre o setor público e privado. Essa lacuna não apenas limita o avanço tecnológico, mas também impacta diretamente a saúde pública, uma vez que a ausência de inovações locais força o Brasil a depender de soluções internacionais, muitas vezes inacessíveis à maioria dos pacientes. É evidente que a melhoria desse cenário exige uma mudança estratégica, com políticas que incentivem a colaboração entre universidades, empresas e instituições de pesquisa, além de um ambiente regulatório mais ágil e favorável à inovação. O fortalecimento de subsídios para P&D em saúde e a criação de incentivos fiscais para empresas que investem em novas tecnologias são passos importantes para transformar o Brasil em um ator mais competitivo no cenário global de inovação em DII. Esses esforços não apenas estimulariam o desenvolvimento de novos tratamentos e diagnósticos, mas também garantiriam maior acessibilidade a terapias personalizadas, beneficiando os pacientes e o sistema de saúde como um todo. Portanto, é urgente que o Brasil amplie seus esforços em inovação tecnológica para

doenças crônicas como as DII, de modo a assegurar uma melhor qualidade de vida aos pacientes e reduzir a dependência de tecnologias estrangeiras.

## REFERÊNCIAS

- ATREYA, R. *et al.* Biomarkers for Personalizing IBD Therapy: The Quest Continues. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.22, p.1353–1364, 2024.
- BERNELL, O. *et al.* Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. **Annals of Surgery**, v.231, n.1, p.38-45, 2000.
- BOUHUYS, M. *et al.* Pediatric Inflammatory Bowel Disease. **Pediatrics**, v.151, n.1, p.e2022058037, 2023.
- CORNET, N. *et al.* Combined Advanced Targeted Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: An Extensive Update. **Inflammatory Bowel Diseases**, p.1–7, 2024.
- DINESEN, L.C. *et al.* The pattern and outcome of acute severe colitis. **Journal of Crohn's and Colitis**, v.4, n.4, p.431-437, 2010.
- FASANO, A. *et al.* Microbiota during pregnancy and early life: role in maternal–neonatal outcomes based on human evidence. **Gut Microbes**, v.16, n.1, p.2392009, 2024.
- FLORÊNCIO, M. N. S. *et al.* Desenvolvimento tecnológico da biotecnologia para a saúde no Brasil. **International Journal of Innovation**, v.8, n.3, p. 541-563, 2020.
- KUENZIG, M.E. *et al.* Insight Scope Pediatric IBD Epidemiology Group. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review. **Gastroenterology**, v.162, n.4, p.1147–1159.e4, 2022.
- PLICHTA, D.R. *et al.* Therapeutic opportunities in inflammatory bowel disease: mechanistic dissection of host-microbiome relationships. **Cell**, v.178, n.5, p.1041-1056, 2019.
- PROETTI, S. As pesquisas qualitativa e quantitativa como métodos de investigação científica: um estudo comparativo e objetivo. **Revista Lumen - Educação de base no Brasil**, v. 2 n. 4, p.1-23 2017.
- SARACINO, I.M. *et al.* The Bidirectional Link between Nutritional Factors and Inflammatory Bowel Diseases: Dietary Deficits, Habits, and Recommended Interventions—A Narrative Review. **Foods**, v.12, p.1-23, 2023.
- SEAH, D.; DE CRUZ, P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.43, n.4, p.482-513, 2016.
- SILVA FILHO, E.B. *et al.* Produtividade no Brasil: Evolução e canais de crescimento. In: Silva Filho, E.B.; Oliveira, J.M.; Araújo, B.C.P.O. Eficiência produtiva: análise e proposições para aumentar a produtividade no Brasil. Brasília, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), 2023. <http://dx.doi.org/10.38116/978-65-5635-061-5>

- SINGH, S. *et al.* AGA technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. **Gastroenterology**, v.158, n.5, p.1465-1496, 2020.
- THIA, K.T. *et al.* Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. **Gastroenterology**. v.139, n.4, p.1147-1155, 2010.
- TSAI, L. *et al.* Contemporary risk of surgery in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a metaanalysis of population-based cohorts. **Clinical Gastroenterol and Hepatology**, v.19, n.10, p.2031-2045, 2021.
- WANG, R. *et al.* Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019. **BMJ Open**, v.13, p.e065186, 2023.

# CAPÍTULO VII

## CREMES ANTI-INFLAMATÓRIOS TÓPICOS: UMA ALTERNATIVA EFICAZ E ACESSÍVEL PARA O ALÍVIO DE DORES E INFLAMAÇÕES

### TOPICAL ANTI-INFLAMMATORY CREAMS: AN EFFECTIVE AND AFFORDABLE ALTERNATIVE FOR PAIN AND INFLAMMATION RELIEF

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-7

Yasmim Elias Fernandes<sup>1</sup>

Luciana Batista Palma<sup>1</sup>

Max John de Souza Lemos<sup>1</sup>

Nycolle Karen Damasceno Araújo<sup>1</sup>

Sandra Elen Barros Veras<sup>1</sup>

Fabiano Queiroz da Silva<sup>1</sup>

Rodolfo de Melo Nunes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduando dos Cursos de Biomedicina e Farmácia da Faculdade Multiversa - Campus Fortaleza

<sup>2</sup> Doutor em Ciências Médicas. Professor adjunto e pesquisador da Unifametro/Unijaguaripe/Multiversa/UFC

#### RESUMO

A formulação de cremes anti-inflamatórios tópicos emergiu como uma alternativa eficaz para o alívio de dores e inflamações associadas a condições como artrite, lesões esportivas e dermatites. Este estudo focou no desenvolvimento de um creme utilizando salicilato de metila, mentol e cânfora, que oferecem propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e estimulantes da circulação. A preparação envolveu pesagem precisa, maceração e homogeneização dos ingredientes, seguida por testes de controle de qualidade avaliando pH, homogeneidade, textura e estabilidade. Os resultados mostraram que o creme apresentou pH neutro (~7), compatível com a pele, e distribuição uniforme dos ingredientes, sem separação de fases. A textura foi suave e fácil de aplicar, sem deixar resíduos oleosos, enquanto os testes de estabilidade confirmaram que a formulação manteve suas propriedades ao longo do tempo. A eficácia do creme foi comparável a produtos comerciais, com a vantagem adicional de menores custos de produção. Esses achados sugerem que o creme anti-inflamatório desenvolvido é uma opção viável e competitiva para o tratamento de dores e inflamações localizadas, proporcionando uma alternativa segura, eficiente e acessível aos produtos existentes no mercado.

**Palavras-chave:** Creme anti-inflamatório. Alívio da dor. Estabilidade da formulação.

#### ABSTRACT

The formulation of topical anti-inflammatory creams has emerged as an effective alternative for relieving pain and inflammation associated with conditions such as arthritis, sports injuries, and dermatitis. This study focused on developing a cream using salicylate of methyl, menthol, and camphor, which offer analgesic, anti-inflammatory, and circulation-stimulating properties. The preparation involved precise weighing, maceration, and homogenization of the ingredients, followed by quality control tests evaluating pH, homogeneity, texture, and stability. Results showed the cream had a neutral pH (~7), compatible with skin, and displayed uniform ingredient distribution with no phase separation. The texture was smooth and easy to apply, without leaving an oily residue, while stability tests confirmed that the formulation maintained its properties over time. The cream's effectiveness was comparable to commercial products, with the added advantage of lower production costs. These findings suggest that the developed anti-inflammatory cream is a viable and competitive option for treating localized pain and inflammation, providing a safe, efficient, and affordable alternative to existing products on the market.

**Keywords:** Anti-inflammatory cream. Pain relief. Formulation stability.



## 1. INTRODUÇÃO

A formulação de cremes anti-inflamatórios tópicos tem se destacado como uma alternativa eficaz para o alívio de dores e inflamações associadas a uma variedade de condições, como artrite, lesões esportivas, dermatites, eczema e dores musculares (JURCA et al., 2020). O uso de tratamentos tópicos oferece vantagens claras em relação às opções sistêmicas, como medicamentos orais ou injetáveis, uma vez que permite a aplicação direta na área afetada, proporcionando ação localizada. Além disso, a absorção dos ingredientes ativos pela pele reduz a necessidade de altas doses sistêmicas, o que diminui os efeitos colaterais, como distúrbios gástricos e hepáticos, comuns em medicamentos orais prolongados.

Entre os ingredientes mais utilizados, destacam-se o salicilato de metila, mentol e cânfora. O salicilato de metila, derivado do ácido salicílico, atua como um potente agente anti-inflamatório e analgésico, inibindo a produção de prostaglandinas, que são mediadoras da inflamação (HOANG et al., 2023). O mentol, por sua vez, proporciona uma sensação refrescante e alívio rápido, estimulando os receptores sensoriais da pele, enquanto a cânfora melhora a circulação sanguínea local e promove a recuperação muscular. A combinação desses ingredientes potencializa o efeito terapêutico, proporcionando alívio imediato e prolongado.

Cremes anti-inflamatórios também são amplamente utilizados por sua praticidade e menor invasividade, sendo indicados para uma ampla gama de pacientes, incluindo aqueles com condições crônicas ou que necessitam de tratamento prolongado. Comparados a medicamentos orais ou injetáveis, esses produtos tópicos são mais seguros, especialmente em termos de toxicidade acumulativa. Por isso, há uma crescente demanda por alternativas que combinem eficácia, segurança e custo acessível, especialmente em países em desenvolvimento onde o acesso a tratamentos avançados pode ser limitado.

Este estudo foca no desenvolvimento de um creme anti-inflamatório de alta eficácia, utilizando uma combinação de ingredientes ativos amplamente reconhecidos por suas propriedades terapêuticas. Além disso, o produto foi submetido a rigorosos testes de controle de qualidade, com o objetivo de garantir sua segurança, estabilidade e efetividade. O objetivo final é oferecer uma opção de tratamento acessível, eficaz e competitiva, que possa ser viável

tanto para o mercado de consumo quanto para uso clínico, superando as limitações de muitos produtos atualmente disponíveis no mercado (HOANG et al., 2023).

## 2. MATERIAL E MÉTODO

A produção do creme anti-inflamatório seguiu um protocolo rigoroso de preparação e controle de qualidade. Primeiramente, foram selecionados os ingredientes ativos com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antissépticas: salicilato de metila, mentol, cânfora e nipazol, além do creme aniônico como base emulsificante. A pesagem precisa dos ingredientes foi realizada utilizando uma balança de precisão para garantir a exatidão das proporções, conforme a tabela de pesagem.

### 2.1. INGREDIENTES E PROPORÇÕES:

- **Salicilato de Metila (5g):** Ativo analgésico e anti-inflamatório.
- **Mentol (2,5g):** Agente refrescante e analgésico leve.
- **Cânfora (2,5g):** Rubefaciente e anti-inflamatório.
- **Nipazol (0,05g):** Conservante antimicrobiano.
- **Creme Aniônico (50g):** Base emulsificante.

### 2.2. PROCEDIMENTO DE PREPARAÇÃO:

1. **Pesagem e Preparo dos Ingredientes:** Os ingredientes foram pesados individualmente. O mentol e a cânfora foram macerados usando gral e pistilo para aumentar sua superfície de contato e facilitar a homogeneização.
2. **Mistura dos Ingredientes Ativos:** O salicilato de metila foi inicialmente homogeneizado com o creme aniônico. A mistura foi transferida para o gral, onde o mentol e a cânfora triturados foram adicionados gradualmente, garantindo uma incorporação uniforme.
3. **Adição do Conservante:** O nipazol, previamente dissolvido em uma pequena quantidade de água desmineralizada, foi incorporado à mistura. A agitação contínua garantiu a homogeneização completa do produto.
4. **Homogeneização Final:** A mistura foi agitada até se obter uma consistência cremosa e homogênea, assegurando a distribuição uniforme dos ingredientes ativos no creme.

## 2.3. CONTROLE DE QUALIDADE:

Após a preparação, foram realizados testes para avaliar as propriedades físico-químicas do creme:

- **pH:** Verificado com fitas indicadoras, com resultado esperado de aproximadamente 7, compatível com o pH da pele.
- **Homogeneidade:** Testes mostraram uma distribuição uniforme dos ingredientes, sem grumos ou separação de fases.
- **Textura:** Avaliada para garantir uma aplicação suave e confortável na pele.
- **Estabilidade:** O creme foi submetido a condições controladas de temperatura e umidade para verificar a manutenção de suas propriedades ao longo do tempo.

Essa metodologia assegura a produção de um creme anti-inflamatório seguro e eficaz, com controle rigoroso em todas as etapas de desenvolvimento.

## 3. RESULTADOS

Tabela 1 – Principais Resultados Do Creme Anti-Inflamatório

	Critério	Resultado
1	pH	O creme tem pH neutro, compatível com a pele, minimizando o risco de irritações.
2	Homogeneidade	Os ingredientes estão distribuídos de forma uniforme, sem grumos ou separação de fases.
3	Textura	O creme possui uma textura suave, de fácil aplicação e não oleosa.
4	Estabilidade	O produto mantém suas propriedades físicas e químicas com o tempo.
5	Eficácia	O creme é eficaz no alívio de dores e inflamações e pode ser comparável a produtos comerciais.
6	Custo-benefício	O creme apresenta um custo de produção menor, mantendo a mesma qualidade dos concorrentes.

Fonte: Próprios autores, 2024.

Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 1. Após os testes de controle de qualidade do creme anti-inflamatório desenvolvido foram satisfatórios em todos os aspectos avaliados. O teste de pH mostrou que o produto apresentou um valor neutro, em torno de 7, o que o torna compatível com a pele humana, minimizando o risco de irritações cutâneas. Essa característica é fundamental para garantir a segurança do uso tópico, especialmente em pacientes com pele sensível.

Em relação à homogeneidade, foi observada uma distribuição uniforme dos ingredientes ativos na formulação, sem formação de grumos ou separação de fases. Isso garante que cada aplicação do creme tenha uma concentração consistente dos compostos terapêuticos, potencializando sua eficácia no tratamento das áreas afetadas.

A avaliação da textura revelou que o creme apresentou uma consistência suave, facilitando sua aplicação e absorção pela pele. A sensação de frescor proporcionada pelos ingredientes como o mentol foi perceptível, proporcionando alívio imediato e conforto ao usuário. Além disso, o creme não apresentou textura oleosa, o que favorece a sua utilização em diversas condições sem desconforto ao paciente.

Os testes de estabilidade demonstraram que a formulação manteve suas propriedades físico-químicas sob condições controladas de temperatura e umidade, sem alteração de cor, odor ou consistência ao longo do tempo. Isso sugere que o produto possui boa durabilidade e pode ser armazenado por períodos prolongados sem perda de eficácia.

Em comparação com produtos similares disponíveis no mercado, como o Gelol, a eficácia do creme desenvolvido mostrou-se equivalente, porém com o diferencial de um custo de produção mais acessível. Os resultados indicam que o creme anti-inflamatório formulado é uma opção viável e competitiva para alívio de dores musculares, inflamações e outras condições tratáveis com medicamentos tópicos.

## 4. DISCUSSÃO

Os resultados obtidos na formulação e nos testes de controle de qualidade do creme anti-inflamatório destacam a eficácia do produto como uma alternativa viável e acessível para o tratamento de dores e inflamações localizadas. O valor neutro de pH (em torno de 7) observado no produto foi um fator decisivo para a segurança dermatológica, garantindo que o creme seja adequado para todos os tipos de pele, minimizando o risco de irritações ou reações adversas. Cremes com pH desbalanceado frequentemente causam desconforto aos usuários, especialmente em pessoas com pele sensível. Portanto, o pH neutro proporciona uma vantagem significativa no uso prolongado e em diferentes faixas etárias, uma vez que o produto poderá ser aplicado repetidamente sem causar danos à barreira cutânea.

A homogeneidade da formulação também demonstrou ser um aspecto crucial para a eficácia do produto. A ausência de grumos ou separação de fases confirma que a mistura dos ingredientes ativos, como o salicilato de metila, mentol e cânfora, foi adequadamente

realizada, garantindo a distribuição uniforme dos compostos terapêuticos. Isso significa que a cada aplicação o usuário terá a mesma eficácia, o que é fundamental para assegurar um tratamento consistente ao longo do tempo. Produtos que apresentam problemas de homogeneidade podem ter eficácia reduzida, uma vez que os ingredientes ativos podem se concentrar em algumas partes da fórmula, comprometendo a performance geral do produto.

A avaliação da textura trouxe um importante diferencial em relação a outros produtos disponíveis no mercado. A suavidade e facilidade de aplicação do creme, associadas à sensação de frescor e alívio proporcionada pelo mentol, foram destacadas como fatores que promovem conforto ao usuário. Uma boa textura é fundamental para a aceitação do produto, já que cremes de uso tópico, especialmente os destinados ao alívio de dores e inflamações, precisam ser de fácil absorção para não deixar a pele com sensação oleosa ou pegajosa. A leveza da formulação facilita o uso repetido durante o dia, o que pode aumentar a adesão ao tratamento.

A estabilidade da formulação foi um ponto forte, comprovando que o creme mantém suas propriedades físicas e químicas mesmo quando submetido a variações controladas de temperatura e umidade. A manutenção da cor, odor e consistência ao longo do tempo sugere que o produto pode ser armazenado por períodos prolongados sem comprometer sua eficácia. Essa estabilidade torna o produto uma opção competitiva no mercado, já que cremes que perdem suas propriedades com o tempo podem levar à insatisfação dos consumidores e à redução de sua eficácia clínica. Além disso, a preservação dos princípios ativos, como o salicilato de metila e a cânfora, assegura que o produto entregue consistentemente os benefícios terapêuticos prometidos.

A comparação com produtos comerciais, como o Gelol, revela que o creme anti-inflamatório formulado oferece eficácia semelhante em termos de alívio de dores musculares, inflamações e desconfortos associados a condições como artrite e lesões esportivas. No entanto, o creme desenvolvido apresenta um custo de produção significativamente inferior, o que representa uma vantagem econômica importante, especialmente em contextos onde o acesso a produtos de alta qualidade é limitado. Isso abre a possibilidade de que o creme seja produzido em maior escala, oferecendo uma alternativa mais acessível aos consumidores, sem comprometer a qualidade ou a segurança do tratamento.

O impacto dos ingredientes ativos no resultado final foi claramente evidenciado. O salicilato de metila, conhecido por suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, age

diretamente no alívio da dor e da inflamação ao inibir a produção de prostaglandinas, substâncias que mediam a inflamação e a dor (CHOKSHI et al., 2021). O mentol, além de proporcionar uma sensação de frescor imediato, ajuda a mascarar a dor ao ativar os receptores sensoriais de frio na pele, promovendo uma sensação de alívio que também estimula a circulação local (MAKIBUCHI et al., 2023). A cânfora, por sua vez, desempenha um papel duplo, com suas propriedades rubefacientes e analgésicas leves, contribuindo para a recuperação muscular e a redução do inchaço (LI et al., 2023). Essa combinação de ingredientes atua de maneira sinérgica, potencializando os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos do creme.

Além disso, o produto foi testado diretamente pelos estudantes que participaram de sua formulação, o que proporcionou um feedback inicial sobre sua aplicação. Esses testes não indicaram reações adversas, o que reforça a segurança do produto, mesmo em uso prolongado. A sensação de leveza e o alívio imediato foram características reportadas pelos usuários, o que sugere que o creme tem um bom potencial de aceitação no mercado.

Entretanto, há margem para melhorias futuras. Embora o produto tenha alcançado resultados satisfatórios, estudos adicionais poderiam investigar o impacto de diferentes concentrações dos ingredientes ativos para otimizar ainda mais sua eficácia terapêutica. Além disso, pesquisas mais aprofundadas em populações com diferentes condições dermatológicas e tipos de pele ajudariam a expandir o espectro de uso do creme, garantindo sua eficácia e segurança em diversos contextos clínicos. Outro ponto a ser explorado é o aprimoramento da embalagem, visando tornar o produto mais acessível e inclusivo, além de facilitar seu uso em diferentes situações.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, os resultados demonstram que o creme anti-inflamatório desenvolvido é uma alternativa eficaz, segura e econômica para o alívio de dores e inflamações. Sua formulação cuidadosamente elaborada e os testes de controle de qualidade reforçam a viabilidade de sua comercialização, com potencial para competir com grandes marcas do mercado, mantendo-se acessível a uma ampla gama de consumidores.

## REFERÊNCIAS

CHOKSHI, R.; BENNETT, O.; ZHELAY, T.; KOZAK, J. A. NSAIDs Naproxen, Ibuprofen, Salicylate, and Aspirin Inhibit TRPM7 Channels by Cytosolic Acidification. *Frontiers in Physiology*, v. 12, art. 727549, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.727549>.

HOANG, D.; WONG, A.; OLYMPIA, R. Looking Back to Move Forward: The Current State of Research on the Clinical Applications of Camphor- and Menthol-Containing Agents. *Cureus*, v. 15, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.41426>.

JURCA, T.; JÓZSA, L.; SUCIU, R.; PALLAG, A.; MARIAN, E.; BÁCSKAY, I.; MUREȘAN, M.; STAN, R.; CEVEI, M.; CIOARĂ, F.; VICAS, L.; FEHÉR, P. Formulation of Topical Dosage Forms Containing Synthetic and Natural Anti-Inflammatory Agents for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Molecules*, v. 26, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26010024>.

LI, Z.; GAN, Y.; KANG, T.; ZHAO, Y.; HUANG, T.; CHEN, Y.; LIU, J.; KE, B. Camphor Attenuates Hyperalgesia in Neuropathic Pain Models in Mice. *Journal of Pain Research*, v. 16, p. 785-795, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/JPR.S398607>.

MAKIBUCHI, T.; YAMASHIRO, K.; ANAZAWA, S.; FUJIMOTO, T.; OCHI, G.; IKARASHI, K.; SATO, D. Assessing the Effects of the Topical Application of L-Menthol on Pain-Related Somatosensory-Evoked Potentials Using Intra-Epidermal Stimulation. *Brain Sciences*, v. 13, art. 918, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci13060918>.

# CAPÍTULO VIII

## O USO DA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO ESTÉTICO E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO

### THE USE OF BOTULINUM TOXIN IN AESTHETIC TREATMENT AND ITS MECHANISMS OF ACTION

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-8

Luan Brenner da Costa<sup>1</sup>

Lourdes Raiane de Oliveira<sup>2</sup>

Jurema Tereza Miranda Tomaz Severo<sup>3</sup>

Francine Martins Pereira<sup>4</sup>

Celeste Aparecida da Costa Ferreira e Figueiredo<sup>5</sup>

Camila Ferreira de Melo<sup>6</sup>

Ávylla Moreira de Oliveira<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Especialista em Enfermagem Estética - Núcleo de Especialização Ana Carolina Puga (NEPUGA); Especialista em Estratégia e Saúde da Família - Faculdade de Minas; Bacharel em Enfermagem - Centro Universitário Hermínio Ometto de Araras (FHO).

<sup>2</sup> Especialista em Biomedicina Estética - Núcleo de Especialização Ana Carolina Puga (NEPUGA); Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário de Formiga (UNIFOR).

<sup>3</sup> Biomédica Esteta - Faculdade Metropolitana Unidas (FMU).

<sup>4</sup> Doutora em Ciências Farmacêuticas - Universidade Estadual de Maringá (UEM).

<sup>5</sup> Biomédica - Universidade de Uberaba (UNIUBE).

<sup>6</sup> Especialista em Estética Avançada - Universidade Nove de Julho (UNINOVE); Enfermeira Esteta – ITA Educacional.

<sup>7</sup> Cirurgiã Dentista - Universidade Leão Sampaio (Unileão).

### RESUMO

O uso da toxina botulínica no Brasil tem se expandido significativamente nos últimos dez anos, abrangendo diversas áreas médicas e estéticas. Este artigo tem como objetivo explorar as aplicações da toxina botulínica, destacando os avanços, os desafios éticos, e as questões regulatórias associadas. Através de uma revisão bibliográfica, analisamos estudos e relatos clínicos que demonstram a eficácia da toxina botulínica em tratamentos que vão desde distúrbios neurológicos e espasticidade muscular até condições estéticas e psiquiátricas. A metodologia envolveu a seleção criteriosa de artigos, extraindo dados sobre eficácia, segurança, complicações e impactos econômicos. Os resultados indicam que a toxina botulínica tem se mostrado eficaz no tratamento de condições como hiperatividade vesical, dor miofascial, sialorreia, lesões esportivas, cicatrizes hipertróficas, e cefaleias crônicas. Além disso, a toxina tem potencial terapêutico emergente em áreas como saúde mental e ginecologia, e até mesmo na medicina veterinária. Apesar dos benefícios, o uso da toxina botulínica não é isento de riscos,

destacando-se a necessidade de aplicações feitas por profissionais treinados e de monitoramento rigoroso para evitar complicações.

**Palavras-chave:** Toxina botulínica. Aplicações terapêuticas. Saúde pública.

### ABSTRACT

The use of botulinum toxin in Brazil has expanded significantly in the last ten years, covering several medical and aesthetic areas. This article aims to explore the applications of botulinum toxin, highlighting advances, ethical challenges, and associated regulatory issues. Through a literature review, we analyzed studies and clinical reports that demonstrate the effectiveness of botulinum toxin in treatments ranging from neurological disorders and muscle spasticity to aesthetic and psychiatric conditions. The methodology involved the careful selection of articles, extracting data on efficacy, safety, complications and economic impacts. The results indicate that botulinum toxin has been shown to be effective in treating conditions such as bladder overactivity, myofascial pain, sialorrhea,

sports injuries, hypertrophic scars, and chronic headaches. Furthermore, the toxin has emerging therapeutic potential in areas such as mental health and gynecology, and even veterinary medicine. Despite the benefits, the use of botulinum toxin is not without risks, highlighting the need for

applications carried out by trained professionals and strict monitoring to avoid complications.

**Keywords:** Botulinum toxin. Therapeutic applications. Public health.

## 1. INTRODUÇÃO

A presente pesquisa pretende discutir o aumento do uso da Toxina Botulínica tipo A (TB-A) para realização de procedimentos estéticos no Brasil. Atualmente na sociedade a preocupação com a beleza e o rejuvenescimento vem sendo amplamente debatida entre mulheres e homens. O tratamento baseado na Toxina Botulínica ganha força, diante sua facilidade de aplicação e efeitos colaterais raramente relatados. O envelhecimento da pele é um processo biológico natural que se intensifica após os trinta anos. A pele tem importância fisiológica e social para o indivíduo (Piazza, 2011; Ribeiro, 2014).

O envelhecimento da pele ocorre por danos moleculares nas células epiteliais, existindo dois processos o envelhecimento intrínseco de natureza genética, como mudanças hormonais associadas à menopausa e extrínseco acúmulos de danos ao DNA, por exposições excessivas aos raios solares ultravioletas e fatores ambientais. A ascensão econômica das classes D, E, a participação crescente da mulher brasileira no mercado de trabalho, lançamentos de novos produtos, aumento da expectativa de vida, o que traz o desejo de prolongar a juventude, são os principais fatores que sustentam o crescimento de 10% ao ano no Brasil. Nem sempre as pessoas parecem estar dispostas a esperar pelos benefícios de um tratamento prolongado ou outra medida mais branda para melhorar a aparência (Barros; Bock, 2012; Santos, 2013).

No Brasil a Toxina Botulínica se tornou popular por ser um procedimento não cirúrgico e eficaz em correções e prevenções das quedas faciais, tendo como vantagem uma recuperação rápida e sem limitação aos pacientes. Em 1978, foi aprovado a injeção da Toxina Botulínica visando a melhoria no rejuvenescimento facial passando a ser utilizada na cosmética e nos anos dois mil, liberada no Brasil pela ANVISA para uso em rugas. Sua utilização tem aumentado, estimulando procedimentos não invasivos na estética (Ribeiro, 2014; Santos, 2013).

A Toxina Botulínica tipo A é uma neurotoxina produzida por uma bactéria anaeróbica, gerando assim uma paralisia muscular. As rugas são provocadas por contrações repetitivas de

músculos onde a toxina atua reduzindo a tensão muscular. Todo tratamento estético admite um risco, o profissional precisa ter conhecimento anatômico, muscular e subcutâneo pleno, sendo importante mãos hábeis; pois, mesmo sendo um procedimento simples seu uso requer cuidados e conhecimentos técnicos, devido aos riscos. (Ribeiro, 2014; Santos, 2013).

Atualmente com a multiplicidade de institutos formativos para a profissional estética, juntamente com as exigências dos órgãos regulatórios, temos um aumento da qualidade dos serviços prestados e maior quantidade de pessoas satisfeitas com os procedimentos realizados, contudo é indispensável o cumprimento dos protocolos de segurança para que se obtenha um resultado satisfatório (Barbosa; Brito, 2020).

Nesta revisão, o foco foi a descrição de princípios ativos, na utilização e nos mecanismos de ação da toxina botulínica aplicados na área estética, encontrados na literatura disponível. Dessa forma, a problemática desta pesquisa refere como a toxina botulínica tem sido aplicada na área estética e quais seus mecanismos de ação envolvidos.

O objetivo geral é discutir os mecanismos e ações da toxina botulínica aplicada na área estética; contudo os objetivos específicos consistem em analisar como a biotecnologia e os biofármacos têm sido utilizados; descrevendo princípios ativos da toxina botulínica aplicados além da discussão de uso.

Fora realizada uma revisão sistemática de literatura, nos principais sites de indexação científica nacionais e internacionais, *PubMed*, *Medline*, *Bireme*, *Liliacs* e *Scielo*, buscando artigos científicos, teses, dissertações e livros abordando o crescimento do uso do botox para tratamento antirrugas no Brasil. Foram utilizados os descritores “uso de botox para tratamento antirrugas e “antirrugas” no Brasil”, “uso de botox no Brasil”, “crescimento do uso de botox no Brasil”, “procedimentos estéticos brasileiros”, “tratamentos estéticos no Brasil”, “mecanismos de ação”. Foram adotados como critérios de exclusão os artigos que abordam cirurgia, temas não associados a tratamentos estéticos ou outros artigos de revisões, e técnicas *in vitro*, animais.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A vontade de atingir um padrão de beleza, com a aparência física e autoestima, leva as pessoas a buscarem, métodos menos onerosos e invasivos nas cirurgias plásticas. Atualmente, a Toxina Botulínica tipo A tornou-se, uma técnica para evitar os meios cirúrgicos. Carvalho *et al.* (2016) aponta que os tratamentos faciais podem ser feitos com toxina por bloquear a

junção neuromuscular e nas sinapses colinérgicas periféricas, provocando a paralisia muscular. A TB-A é o principal aliado nesse processo que, sendo empregada no tratamento facial, podendo atenuar rugas (Ribeiro, 2014; Gouveia; Ferreira; Sobrinho, 2020).

As expressões faciais são um indicador de estado emocional e beleza. Especialmente as linhas de expressão desempenham um papel importante na auto percepção e na percepção dos outros. As pessoas que se apresentam para tratamento estético muitas vezes têm preocupações em relação a múltiplas áreas e características faciais e procuram tratamentos não invasivos para obter uma aparência plena, sem olhar cansado, rugas e com características naturais. Os pacientes que procuram tratamento estético facial representam um grupo clinicamente heterogêneo, cada um apresentando um conjunto individual de necessidades percebidas (Barros; Bock, 2012).

O envelhecimento facial normalmente envolve perda progressiva de volume, perda óssea esquelética, diminuição da elasticidade da pele, danos à pele e ptose dos tecidos moles faciais. Na região periocular, isso pode causar uma aparência cansada ou irritada. A perda e a redistribuição de volume levam a uma aparência oca e esqueletizada do complexo sobancelha-pálpebra-bochecha. Os olhos podem parecerocos com bordas orbitais visíveis. A queda das sobancelhas e a deflação do volume em combinação com alterações na pele podem levar ao excesso de pele nas pálpebras (dermatocalase). Além disso, as linhas de expressão dinâmicas criadas pela musculatura facial mimética aumentam em número, tornam-se mais pronunciadas e podem levar a rugas estáticas profundas (Ribeiro, 2014).

Os músculos faciais estão envolvidos na expressão facial. É claro que eles também desempenham um papel em outras funções corporais importantes, como a comunicação verbal ou a alimentação. Nas últimas décadas, o número de pacientes interessados no rejuvenescimento facial tem aumentado. Seus métodos podem ser divididos em procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos. Os pacientes geralmente preferem métodos não cirúrgicos devido aos riscos. As injeções de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) são usadas por profissionais estetas para reduzir/mitigar rugas e para outras indicações cosméticas. Hoje, o uso da BoNT-A é bastante difundido no contexto de métodos estéticos minimamente invasivos (Santos, 2013; Piazza, 2011).

A toxina botulínica é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* e age bloqueando a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares. Esse bloqueio impede a contração muscular, levando a um relaxamento temporário dos músculos tratados. (Konda *et al.*, 2013).

Ela enfraquece e relaxa o músculo hiperativo em consequência da síndrome do neurônio motor superior, o que produz alterações biomecânicas no músculo, tornando-o mais suscetível ao alongamento e permitindo a restauração do equilíbrio muscular entre os músculos agonistas e musculares. , em parte antagonistas. Apresenta vantagens evidentes como: atuar na espasticidade independente de sua causa, ser eficaz no tratamento focal, ser um medicamento seguro e de fácil utilização. (Santos, 2013; Ribeiro, 2014).

O bacilo flagelado *Clostridium Botulinum* presente na TB-A gram-positivo, possui 8 variedades antigênicas de neurotoxinas A, B, C1, C2 esporuladas, anaeróbias obrigatórias, algumas encapsuladas. D, F e G. variedades A; B e E (raros F e G são as principais causas de doenças em humanos. A toxina botulínica é composta por uma cadeia pesada e uma leve ligadas por uma ponte dissulfeto. A toxina atinge o setor pré-sináptico, gânglios e junções neuromusculares, das sinapses colinérgicas periféricas A cadeia pesada é responsável pela entrada da toxina na célula nervosa mediada por receptores de membrana específicos. A cadeia leve é enzimaticamente ativa e, dependendo da variedade antigênica da toxina, produz, por diferentes mecanismos, alteração da célula nervosa. Processo de exocitose da acetilcolina (Ach), produzindo paralisia flácida e distúrbios autonômicos (Konda *et al.*, 2013).

A real eficácia da TB-A na espasticidade foi demonstrada pela primeira vez em 1990, através de um desenho cruzado randomizado, controlado e duplo-cego em pacientes com esclerose múltipla. Efeitos benéficos têm sido relatados em pacientes com espasticidade secundária a acidente vascular cerebral desde 1989. Em 2004, foi publicado o primeiro trabalho de longo prazo (54 semanas de acompanhamento) que avaliou a resposta da toxina botulínica tipo A nas extremidades superiores de pacientes com sequelas de acidente vascular cerebral, obtendo melhora significativa tanto no grau de espasticidade quanto na funcionalidade da extremidade superior, mantendo o perfil de segurança durante todo o período de observação (Nascimento *et al.*, 2021).

Descobriu-se que o enfraquecimento seletivo dos músculos da expressão facial com BoNT-A melhora a aparência das rugas sobrejacentes causadas pela atividade muscular. Desde que a primeira dose foi aprovada para uso estético, a evolução e a criatividade de seu uso têm sido rápidas e em constante mudança. O número de agentes aprovados e suas indicações aumentou, e são esperadas aprovações adicionais no futuro. Com o alto nível de satisfação dos pacientes, as injeções de toxina botulínica tipo A são os procedimentos não cirúrgicos

mais comuns nos Estados Unidos, confirmando seu papel integral na estética facial (Ribeiro, 2014).

O uso estético da BoNT-A é orientado por princípios gerais comuns a todos os 4 produtos, bem como pelas características únicas de cada um. O conhecimento da ciência e da inovação por trás desses diferentes agentes e da anatomia subjacente permite que os profissionais estetas ofereçam aos pacientes uma variedade de opções de tratamento. A avaliação individual do paciente, a seleção do local de injeção, a dosagem e o monitoramento são essenciais para obter resultados ideais. Com o tempo, houve uma mudança de paradigma em direção à neuromodulação com BoNT-A em vez de paralisia e uma evolução na base de pacientes em relação à idade, sexo e etnia, portanto, os profissionais que trabalham com este produto devem se dedicar ao aprendizado contínuo (Santos, 2013; Ribeiro, 2014).

Inicialmente a toxina botulínica tipo A, foi aprovada para o tratamento de linhas glabellares. Suas aplicações se expandiram para incluir o tratamento de rugas na testa, linhas periorbitais e linhas periorais. Ela atua inibindo a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, paralisando assim os músculos alvo e reduzindo o aparecimento de rugas (Barros; Bock, 2012).

As técnicas de administração evoluíram significativamente. *O Global Aesthetics Consensus Group* desenvolveu diretrizes atualizadas que enfatizam uma abordagem adaptada ao paciente. Isto inclui dosagem mais baixa para modular em vez de paralisar os músculos, e a combinação com preenchimentos de ácido hialurônico para melhores resultados. Estas diretrizes também sublinham a importância de considerar a diversidade dos pacientes, incluindo fatores como idade, etnia e gênero, para otimizar os resultados do tratamento (Piazza, 2011).

A segurança e eficácia do produto estão bem documentados. Os eventos adversos comuns incluem inchaço, hematomas localizados, dores de cabeça e desconforto no local de aplicação; contudo, geralmente são leves e transitórios. Recomenda-se uma abordagem diagnóstica integrativa para minimizar complicações e aumentar a satisfação do paciente. O aumento do uso da Toxina Botulínica Tipo A para procedimentos estéticos no Brasil é um reflexo de tendências globais mais amplas. Os avanços nas técnicas, combinados com fatores culturais e a influência das redes sociais, tornaram estes procedimentos mais populares do que nunca. À medida que o campo continua a evoluir, a adesão às diretrizes atualizadas e uma

abordagem centrada no paciente serão cruciais para garantir a segurança e eficácia contínuas destes tratamentos (Ribeiro, 2014).

A Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos (ASPS) relata que embora os procedimentos cirúrgicos para as sobrancelhas e olhos tenham mostrado um declínio significativo desde 2000, o uso da toxina botulínica tipo A (BoNT-A) aumentou aproximadamente 800% (7,0 milhões em comparação com 786.911 injeções). Muitas vezes ela é combinada com outros procedimentos, como preenchimentos e tratamentos cirúrgicos, para fornecer resultados ideais ao que a paciente procura (Barbosa; Brito, 2020).

Na parte inferior da face e pescoço, a toxina botulínica pode ser usada com sucesso para melhorar a textura da pele do pescoço e diminuir a atividade das fibras superficiais do músculo platíma, resultando em melhor contorno cervical do pescoço e da papada. Além disso, a aparência lisa e brilhante da pele causada pela diminuição da sudorese e da atividade das glândulas sebáceas, secundária à atrofia maciça das glândulas sudoríparas e sebáceas induzida neuroquimicamente, é uma das vantagens estéticas (Barbosa; Brito, 2020).

A duração de seu efeito é de 3 a 4 meses a 6 meses, dependendo de vários fatores: dose, concentração, técnica de injeção, resposta imunológica do paciente, entre outros. Foi demonstrado que após três meses de tratamento, as percentagens de resposta clínica sustentada foram aproximadamente: 50% para o Botox, 40% a 50% para o *Dysport* e 15% a 25% para o Xeomin. A área periocular é particularmente importante na transmissão da expressão facial e da emoção; Os delicados tecidos periorbitais e da testa apresentam alguns dos primeiros sinais de envelhecimento. O rejuvenescimento bem-sucedido requer uma combinação de modalidades minimamente invasivas para preencher rugas, melhorar a pigmentação e suavizar os músculos miméticos faciais sem mascarar a expressão facial (Fujita; Hurtado, 2021).

Estes procedimentos exigem repetição para manter a eficácia, que pode ser medida de duas maneiras: percepção do paciente e melhorias mensuráveis na aparência (Gouveia; Ferreira; Sobrinho, 2020).

A toxina é contraindicada em casos gestacionais, lactação, de doenças neuromusculares, infecção da área a ser injetada e uso de medicamentos que possam potencializar o efeito da toxina, como o magnésio. Pacientes alérgicos à albumina ou a qualquer componente do Botox em hipótese alguma são aptos a realizar o procedimento (Gouveia; Ferreira; Sobrinho, 2020).

A TB-A podem produzir desnervação transitória que se manifesta pela paralisia dos músculos inervados pelo sistema nervoso somático (músculo estriado) ou autônomo (glândulas exócrinas e músculo liso). Especificamente, a neurotoxina inibe a transmissão de potenciais de ação ao nível da junção neuromuscular da unidade motora e ao nível pré-ganglionar, onde é clivada por proteases específicas em dois fragmentos, que se unem de forma diferente através de pontes de bissulfito, adquirindo atividade enzimática e com capacidade de clivar proteínas endossômicas pré-sinápticas (por exemplo, SNAP-25) e evitando assim a união da membrana pré-sináptica com a membrana da vesícula pré-sináptica. Conseqüentemente, evita-se a liberação de acetilcolina no espaço sináptico, produzindo paralisia flácida do músculo ou impedindo o funcionamento da glândula exócrina correspondente. Além de inibir a liberação de acetilcolina, a neurotoxina botulínica também inibe a secreção de neurotransmissores como substância P, glutamato e norepinefrina (Fujita; Hurtado, 2021).

A simplicidade do tratamento torna-o uma excelente alternativa à avaliação cirúrgica, que não está isenta de riscos ou complicações. As diferentes neurotoxinas produzidas pelo *Clostridium botulinum* são extremamente potentes. A ação fisiológica específica e principal da toxina é uma paralisia flácida do músculo, uma atrofia que requer um tempo relativamente longo para recuperação (entre 2 e 6 meses). Essa paralisia prolongada é considerada ideal para tratamento. O resultado não é uma cura definitiva; o paciente necessita de doses repetidas de inoculação, determinadas pela resposta particular de cada caso à paralisia induzida. A capacidade da toxina botulínica de produzir paralisia muscular devido à desnervação química é utilizada como medicamento no tratamento de certas doenças neurológicas e como produto cosmético para o tratamento estético de rugas faciais.

A biotecnologia e os biofármacos têm desempenhado um papel significativo no avanço dos tratamentos estéticos, oferecendo opções mais eficazes e personalizadas para as necessidades dos pacientes. Essa interseção entre a biotecnologia e a estética tem resultado em uma ampla gama de produtos e procedimentos inovadores, que visam melhorar a aparência e promover o bem-estar (Fujita; Hurtado, 2021).

Uma das áreas em que a biotecnologia tem sido amplamente aplicada na estética é no desenvolvimento de biofármacos para o rejuvenescimento da pele e a correção de imperfeições. Os biofármacos são produtos derivados de organismos vivos ou seus componentes celulares, que são utilizados com finalidades terapêuticas ou estéticas. Nesse

contexto, substâncias como ácido hialurônico, toxina botulínica, peptídeos bioestimuladores de colágeno e fatores de crescimento têm sido utilizados com sucesso para tratar rugas, flacidez, manchas, cicatrizes e outras condições da pele (Santos *et al.*, 2022).

O ácido hialurônico, por exemplo, é uma substância naturalmente presente no organismo humano e desempenha um papel crucial na hidratação e sustentação da pele. Na estética, o ácido hialurônico é amplamente utilizado como preenchedor dérmico para suavizar rugas e restaurar o volume perdido com o envelhecimento. Ele também pode ser utilizado para aumentar os lábios, definir contornos faciais e corrigir assimetrias, entretanto o biofármaco mais utilizado no meio estético ainda é a toxina botulínica (Piazza, 2011); (Oliveira; Alves, 2023).

A utilização da biotecnologia e dos biofármacos na estética representa uma importante evolução no campo dos tratamentos cosméticos, oferecendo opções mais seguras, eficazes e personalizadas para os pacientes. No entanto, é fundamental que esses procedimentos sejam realizados por profissionais qualificados e éticos, que compreendam as características individuais de cada paciente e os princípios da prática segura e responsável (Oliveira; Alves, 2023).

As rugas, como outras doenças que envolvem a pele, têm uma etiologia multifatorial. O excesso de rugas ou rítidias da pele pode ser causado por desidratação geral, exposição excessiva ao sol, genética, expressões faciais, atrofia muscular, deficiências de ácidos graxos, desequilíbrios hormonais, deficiências de nutrientes e muitas outras causas. (Nascimento *et al.*, 2021).

Para a pessoa com estresse e aumento da contração muscular na testa, a toxina botulínica é um excelente tratamento. O excesso de rugas também pode ser um sinal de envelhecimento avançado ou agressivo, o que enfatiza a necessidade de utilizar ainda mais a mesoterapia, ao lado de terapias regenerativas, reposição hormonal natural, produtos nutricionais, uma dieta metabólica adequada e outras medidas médicas para a meia-idade (Konda *et al.*, 2013).

A toxina botulínica é um peptídeo relativamente termolábil composto por uma cadeia pesada (cadeia H) e uma cadeia leve (cadeia L) ligadas por uma ponte dissulfeto. A cadeia leve está associada a um átomo de zinco. Solúvel em água, inodora, insípida e incolor, pode ser inativada pelo calor a 85 graus Celsius por pelo menos cinco minutos ou fervendo por 10 minutos. Também pode ser inativado com formaldeído ou água sanitária e água com sabão

ou com os métodos usuais de purificação de água (cloração, aeração, etc.). O peso molecular da toxina pura é de cerca de 150.000 daltons (dependendo do tipo), mas naturalmente ela se liga a proteínas (que a protegem, por exemplo, da ação do suco gástrico) formando complexos de 900 ou mais kdaltons.

É fundamental ressaltar que a toxina botulínica apresenta algumas contraindicações e potenciais efeitos adversos, como fraqueza muscular temporária, assimetria facial, hematoma no local da aplicação e reações alérgicas. Portanto, uma avaliação cuidadosa do paciente e uma técnica precisa de aplicação são essenciais para minimizar esses riscos. (Bratz; Mallet, 2015).

No contexto terapêutico, a toxina botulínica é amplamente utilizada para tratar condições neurológicas, como distonia cervical, espasticidade muscular, blefaroespasmos e espasmo hemifacial. Essa neurotoxina age bloqueando a liberação de acetilcolina nas junções neuromusculares, resultando em relaxamento muscular e alívio dos sintomas associados a essas condições (Bratz; Mallet, 2015).

Apesar dos benefícios terapêuticos e estéticos, é importante reconhecer que o uso do botox também apresenta alguns desafios e preocupações. Por exemplo, existem considerações éticas relacionadas à pressão social pela aparência jovem e perfeita, bem como questões de segurança e consentimento informado dos pacientes. Além disso, o uso inadequado da toxina botulínica pode resultar em efeitos colaterais indesejados, como fraqueza muscular excessiva ou assimetria facial (Nascimento et al., 2021).

Portanto, do ponto de vista da saúde, é essencial que o uso do botox seja baseado em evidências científicas sólidas, orientado por diretrizes clínicas e realizado por profissionais de saúde qualificados e experientes. Uma abordagem ética e responsável é fundamental para garantir que os benefícios terapêuticos e estéticos da toxina botulínica sejam maximizados, enquanto os riscos potenciais são minimizados (Mady et al., 2021).

A toxina botulínica é geralmente vista como a substância biológica mais potente conhecida. No entanto, esta é apenas uma das suas características notáveis. (Fujita; Hurtado, 2021).

A última década foi marcada por um crescimento substancial e diversificação das aplicações da toxina botulínica no Brasil. A combinação de avanços científicos, regulamentação rigorosa e treinamento profissional adequado tem garantido que esta

poderosa ferramenta continue a melhorar a qualidade de vida de muitos brasileiros em diversas áreas da saúde.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A toxina botulínica, popularmente conhecida como botox, é uma substância amplamente utilizada na área da estética para tratamentos rejuvenescedores e correção de rugas faciais.

Com o aumento de profissionais estetas no país, houve um aumento significativo em venda e prática em consultório, permitindo que mais pessoas tenham acesso ao rejuvenescimento facial relacionadas as rugas dinâmicas de expressão, impossibilitando uma das sete quedas da face.

Avanços recentes de técnicas refinaram ainda mais o uso deste produto, garantindo segurança e eficácia ao tratamento.

O aumento do uso da Toxina Botulínica para procedimentos estéticos no Brasil faz parte de uma tendência global mais ampla de tratamentos estéticos não cirúrgicos. É necessário que o profissional que manje esta substância possua domínio pleno sobre diluição, mecanismos de ação, indicações e intercorrências, a fim de obter-se um resultado satisfatório na prática de uso clínico.

### REFERÊNCIAS

- ANVISA. **Resolução RDC nº 276, de 22 de setembro de 2019**. Brasília: ANVISA, 2019.
- BARBOSA, A. C. et al. Eficácia da toxina botulínica no tratamento de rugas faciais: uma revisão. **Revista Brasileira de Dermatologia**, v. 92, n. 3, p. 345-351, 2017.
- BARBOSA, Daniela Borges Marquez; BRITO, A. de S. A utilização da toxina botulínica tipo a para alcançar a estética facial. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 36, n. 71, p. 40-50, 2020.
- BARROS, C. M.; BOCK, P. M. Vitamina C na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Egitania Scientia**, n. 6, p. 157, 2012.
- BRAGA, L. M. et al. Mercado de toxina botulínica no Brasil: uma análise econômica. **Revista de Economia da Saúde**, v. 30, n. 4, p. 512-519, 2018.
- BRATZ, P. D. E.; MALLET, E. K. V. Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde. **Revista saúde integrada**, v. 8, n. 15-16, p. 1-11, 2015.

- CARVALHO, E. F. et al. Uso de toxina botulínica no tratamento de espasticidade pós-AVC. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 52, n. 2, p. 123-130, 2016.
- FUJITA, R. L. R.; HURTADO, C. C. N. Aspectos relevantes do uso da toxina botulínica no tratamento estético e seus diversos mecanismos de ação. **Saber Científico**. Porto Velho, v. 8, n. 1, p. 120-133, 2021.
- GOUVEIA, B. N.; FERREIRA, L. de L. P.; SOBRINHO, H. M. Rocha. O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 6, n. 16, p. 56-63, 2020.
- KONDA, D. et al. Mesotherapy: What is new? **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 79, n. 1, p. 127, 2013.
- MADY, K. K. dos S. et al. Uso da toxina botulínica tipo “a” como rejuvenescedor na estética facial: uma revisão de literature. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 12, p. 112299-112312, 2021.
- NASCIMENTO, C. G. do et al. O uso de toxina botulínica no tratamento de rugas dinâmicas. **Saúde Coletiva**. Barueri, v. 11, n. 60, p. 4714-4725, 2021.
- OLIVEIRA, L. S.; ALVES, C. C. Biomedicina estética e atuação do biomédico: Procedimentos realizados e versatilidade da profissão. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 12656-12667, 2023.
- PIAZZA, F. Fisiologia do envelhecimento cutâneo. In: PUJOL, A. P. **Nutrição Aplicada à Estética**. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2011.
- RIBEIRO, C. de J. **Cosmetologia aplicada a dermoestética**. 2.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2014.
- SANTOS, S. S. R. dos et al. O uso terapêutico da toxina botulínica. **Saúde Coletiva (Barueri)**, v. 12, n. 72, p. 9362-9371, 2022.
- SANTOS, T. J. **Aplicação da Toxina Botulínica em Dermatologia e estética e suas complicações**: revisão da Literatura. 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação em Dermatologia) – Núcleo Alfenas, 2013.

# CAPÍTULO IX

## CONSEQUÊNCIAS DO USO DE ESTEROIDES ANABÓLICOS ANDROGÊNICOS PARA A SAÚDE HUMANA

### CONSEQUENCES OF THE USE OF ANABOLIC ANDROGENIC STEROIDS FOR HUMAN HEALTH

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-9

Tatiana Pontes Vieira<sup>1</sup>

Ana Luise Almeida da Cunha<sup>1</sup>

Enzo Matthias de Almeida Chirico<sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina do Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS e da Universidade Estadual do Ceará – UECE.

#### RESUMO

**Introdução:** Motivados por um padrão de estética e performance esportiva, atletas e não atletas, aderem cada vez mais ao uso de esteroides anabólicos androgênicos (EAA) por seu potencial anabólico associados, principalmente, à construção de músculos e hipertrofia muscular. **Objetivo:** Realizar um levantamento bibliográfico acerca das consequências do uso de esteroides anabólicos androgênicos (EAA) para a saúde humana. **Método:** Foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Embase, LILACS e Medline, através do uso de descritores específicos, tendo sido incluídos estudos de revisão, caso-controle e ensaios clínicos, publicados entre 2028 e 2023. Foram excluídos artigos que fugissem da pergunta de pesquisa norteadora “quais efeitos deletérios dos Esteroides Anabólicos Androgênicos sobre a saúde humana?”, além de artigos duplicados e capítulos de livro. **Resultados:** Foram incluídos oito artigos nesta revisão que mostraram que o uso de EAA pode ter uma série de consequências negativas para a saúde, incluindo danos ao fígado, aumento do risco de doenças cardiovasculares, distúrbios psiquiátricos, problemas hormonais, efeitos colaterais estéticos e até mesmo dependência. Estas substâncias também podem afetar adversamente o sistema reprodutivo, aumentando o risco de infertilidade e diminuição da produção natural de testosterona. **Conclusão:** O uso indiscriminado de esteroides anabolizantes androgênicos pode resultar em uma série de efeitos colaterais físicos e psicológicos de longo prazo, comprometendo a qualidade de vida e a saúde geral dos usuários.

**Palavras chaves:** Andrógenos, Testosterona, Esteroides anabólicos.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Motivated by a standard of aesthetics and sports performance, athletes and non-athletes increasingly adhere to the use of anabolic androgenic steroids (AAS) due to their anabolic potential associated, mainly, with muscle building and muscular hypertrophy. **Objective:** To carry out a bibliographical survey on the consequences of the use of anabolic androgenic steroids (AAS) for human health. **Method:** A bibliographical search was conducted in the Embase, LILACS and Medline databases, using specific descriptors, including reviews, case-control studies and clinical trials, published between 2028 and 2023. Articles that deviated from the guiding research question “what harmful effects do Anabolic Androgenic Steroids have on human health?”, in addition to duplicate articles and book chapters. **Results:** Eight articles were included in this review that showed that the use of EAA can have a series of negative health consequences, including liver damage, increased risk of cardiovascular disease, psychiatric disorders, hormonal problems, aesthetic side effects and even dependency. These substances can also adversely affect the reproductive system, increasing the risk of infertility and decreasing natural testosterone production. **Conclusion:** The indiscriminate use of anabolic androgenic steroids can result in a series of long-term physical and psychological side effects, compromising the quality of life and general health of users.

**Keywords:** Androgens, Testosterone, Anabolic Steroids.



## 1. INTRODUÇÃO

O uso de Esteroides anabolizantes hormonais em atletas e fisiculturista começou no ano de 1950, ganhando maior repercussão nas olimpíadas após a década de 1960, devido ao desempenho feminino da seleção Alemã. Em 1974, o Comitê Olímpico proibiu o uso dos esteroides anabólicos androgênicos (EAA) pelos atletas. O contexto histórico do uso de andrógenos é importante para analisarmos que, mesmo tendo sido reprimido décadas atrás, seu uso não parou de crescer. Estudos realizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) mostraram um aumento de 45% na comercialização de EAA em 2021 em relação ao ano de 2019, com vendas ilegais sendo frequentes no Brasil (Ding *et al.*;2021).

O uso clínico do EAA está indicado para pacientes com hipogonadismo, caquéticos graves e outras condições relacionadas a perda de peso de proporções exacerbantes, com má absorção e distúrbios hormonais e metabólicos. Porém, motivados por um padrão de estética e performance esportiva, atletas e não atletas, com crescente número de usuários jovens, aderem uso de EAA por seu potencial anabólico, que são associados a construção de proteínas no músculo esquelético e nos ossos, sendo responsáveis também por produzirem características masculinas como crescimento dos pelos, o aprofundamento da voz, aumento da atividade de glândulas sebáceas e efeitos no SNC (Wenbo; Yan, 2023). Com o aumento subnotificado do uso de EAA para fins estéticos, ganho de massa muscular e melhora no desempenho esportivo, o Conselho Federal de Medicina vedou sua prescrição nestes casos, devido aos riscos inerentes ao seu uso, cujos efeitos são observados em tecidos reprodutivos, músculos, ossos, folículos capilares, pele, fígado, rins, sistema hematopoiético, sistema imunitário e sistema nervoso central (SNC) (Wenbo; Yan, 2023).

A morte prematura de fisiculturistas globalmente é frequentemente associada ao uso de EAA, gerando consequências que levam a morbidade e mortalidade prematura em fisiculturistas, entretanto ainda há um grande desconhecimento neste domínio por ter influências de numerosos fatores. Em 2021, foram registradas 24 mortes prematuras de profissionais fisiculturistas no mundo, além da aposentadoria de vários atletas com menos de 60 anos (Torrise *et al.*; 2020).

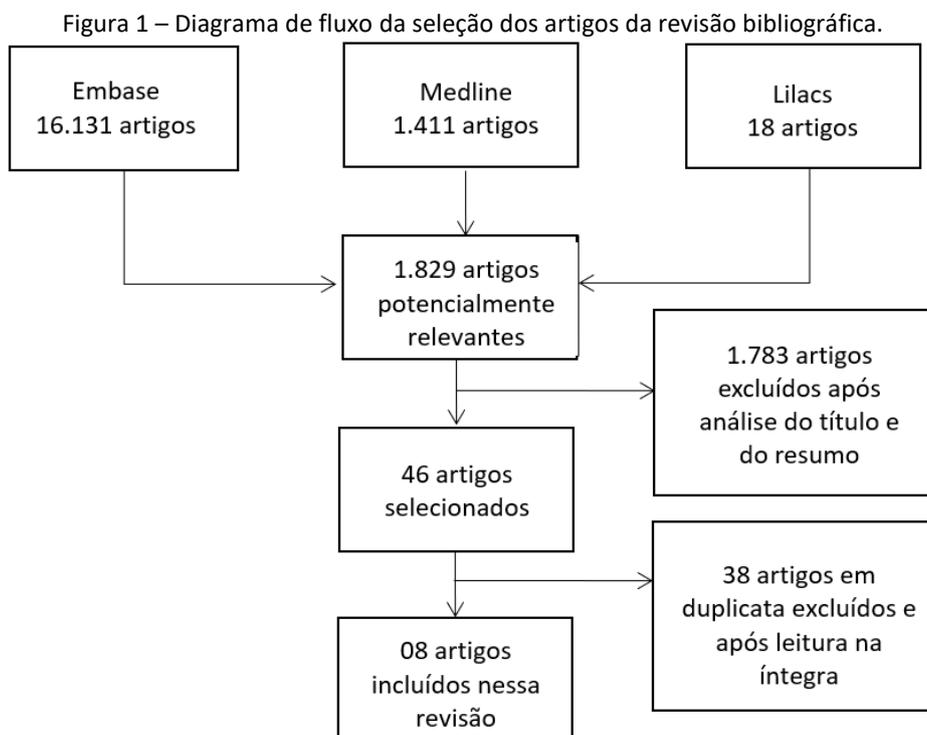
No fisiculturismo, não existe uma regulamentação tão minuciosa quanto ao uso de remédios e outras drogas para o alcance do corpo perfeito, o que leva os competidores à polifarmácia. A regulamentação é feita pela *International Fitness and Bodybuilding Federation*

(IFBB), sendo a última publicação do Código da Associação Mundial Antidopagem (WADA) em 2018, em que apenas 171 amostras foram encaminhadas para o teste antidopagem, dentre mais de 6.000 atletas competidores (Torrise *et al.*; 2020).

Dados como estes preocupam a população médica em geral, pois a saúde e segurança de usuários de EAA é uma questão de saúde pública pouco reconhecida e o crescimento do fisiculturismo mundialmente é relevante, além do uso de não atletas estarem cada vez maior na população brasileira, o que motivou o objetivo deste estudo, que foi realizar um levantamento bibliográfico acerca das consequências do uso de esteroides anabólicos androgênicos (EAA) para a saúde humana.

## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS, mediante a utilização dos descritores/palavras-chave “Steroids”, “Anabolic agents” e “Anabolic Steroid Abuse” e suas combinações. Foram incluídos para análise artigos científicos e relatos de caso publicados entre no período de 2018 a 2023, em português, inglês e espanhol, com temática pertinente ao objeto de estudo. Um total de 30 estudos foi criteriosamente selecionado para a elaboração desta revisão, cujo processo de seleção é ilustrado na Figura 01.



Fonte: Autoria própria.

## 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1. FISIOLÓGIA DA PRODUÇÃO DOS HORMÔNIOS

#### 3.1.1. Esteroides

A estrutura química dos esteroides é derivada do colesterol. Na biossíntese, podemos encontrar uma restrição quanto aos tecidos, pois são produzidos em sítios que têm grande quantidade de complexo enzimático P-450, responsável pelo processamento de moléculas de colesterol, sendo estes sítios comuns as glândulas adrenais e as gônadas. Podem ser classificados em andrógenos, estrógenos, corticosteroides e progestágenos. Os andrógenos e estrógenos são esteroides sexuais, sendo os femininos, produzidos principalmente no ovário. Já os andrógenos, são produzidos nos testículos e em menores quantidades nas adrenais, com funções de anabolismo proteico, crescimento e manutenção de características sexuais masculinas (Wenbo; Yan, 2023).

O principal hormônio produzido no testículo é a testosterona, seus efeitos no corpo são andrógenos e anabólicos, podendo atingir vários tecidos alvo andrógeno-dependentes, como exemplo, sistema nervoso central, coração, músculo, rim, fígado, sistema reprodutor, glândula pituitária anterior entre outros. O potencial anabólico da testosterona em várias condições metabólicas trouxe produtos que prolongam sua atividade biológica, com efeitos menos androgênicos e mais anabólicos, sendo estes chamados de esteroides androgênicos anabólicos. Estes são sintéticos derivados da testosterona e os anabolizantes são desenvolvidos por derivações dos grupos funcionais na tentativa de dissociar a ação androgênica da ação anabólica (Bond *et al.*, 2022).

#### 3.1.2. Andrógenos

Os efeitos dos hormônios andrógenos no corpo humano estão relacionados com a masculinização; sua ação começa desde a formação do feto, em que estimula o desenvolvimento dos ductos de Wolff e da genitália externa masculina. Na adolescência, os efeitos se manifestam pelo aumento dos testículos, genitália externa, das glândulas reprodutivas acessórias masculinas, aprofundamento da voz pelo aumento da laringe, crescimento de pelos, acne e agressividade (Wenbo; Yan, 2023).

O andrógeno mais importante secretado é a testosterona, produzidos nas células de Leydig nos testículos. Nos ovários e glândulas suprarrenais, são produzidos andrógenos mais fracos, sendo eles desidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona (Wenbo; Yan, 2023).

## 3.2. MECANISMOS FARMACOLÓGICOS

A década de 1990 testemunhou a ascensão do hormônio do crescimento (GH) como uma substância farmacológica amplamente utilizada para otimizar o desempenho, especialmente após o refinamento de sua forma recombinante. Ao elevar os níveis séricos de IGF-1, o hormônio do crescimento não apenas demonstrou seu conhecido efeito lipolítico, mas também exibiu efeitos anabólicos substanciais (Wenbo; Yan, 2023).

Os efeitos anabólicos primários do GH parecem ser mediados indiretamente pela conversão do GH em IGF-1 no fígado, desencadeando a via IGF-1-Akt-mTOR. Contudo, a administração de GH pode levar à resistência à insulina, associada aos riscos cardiovasculares decorrentes do aumento dos níveis de GH. A insulina, administrada concomitantemente, pode restaurar o transporte normal de glicose no músculo esquelético e atenuar os efeitos adversos da resistência à insulina induzida pelo GH. Além disso, a administração de testosterona demonstrou melhorar a resistência à insulina. Alguns atletas que fazem uso de GH parecem adicionar insulina para elevar os níveis séricos de IGF-1, evitando assim os efeitos colaterais decorrentes de níveis elevados de IGF-1 (Anawalt, 2019).

Estudos conduzidos com outros agentes anabolizantes e androgênicos, como trembolona, estanozolol e nandrolona, revelaram melhorias na composição corporal e na performance, tanto em roedores quanto em humanos. Acredita-se que a combinação de insulina e anabolizantes androgênicos induz ganhos musculares significativos que transcendem os efeitos isolados dos anabolizantes. De fato, a coadministração de testosterona e GH tende a aumentar a expressão do gene IGF-1 muscular, enquanto a insulina atua na redução da proteólise (Wenbo; Yan, 2023).

Diversos anabolizantes androgênicos compartilham características que influenciam o desempenho e a massa muscular: estímulo das células satélites e aumento do número mionuclear, resultando em maiores áreas mitocondriais e proporção nuclear-citoplasmática reduzida, o que pode potencializar a capacidade aeróbica máxima ( $VO_{2\text{máx}}$ ); incremento da síntese proteica; redução da proteólise; retenção de nitrogênio; aumento de glóbulos vermelhos, aumentando assim o fornecimento de oxigênio aos músculos (Wenbo; Yan, 2023).

De acordo com Wenbo e colaboradores (2023), os principais anabolizantes androgênicos esteroides (EAA) utilizados por atletas podem ser categorizados em três grupos:

1. Derivados de testosterona (testosterona, metiltestosterona, metandrostenolona, clorodehidrometiltestosterona, fluoximesterona, boldenona): estes compostos são

reconhecidos por induzir ganhos rápidos de força e massa muscular, embora apresentem uma alta taxa de aromatização. Devido à retenção de água associada à aromatização, são preferencialmente empregados em ciclos de volume para ganhos rápidos de massa.

2. Derivados de diidrotestosterona (estanozolol, oxandrolona, oximetolona, mesterolona, metenolona, drostanolona): esses compostos exibem uma afinidade considerável com o receptor androgênico, promovendo o desenvolvimento de força e massa muscular. Devido à sua estrutura, esses compostos não aromatizam para estrogênio, sendo comumente empregados em ciclos de corte e pré-competição.
3. Derivados de nandrolona (nandrolona, trembolona): apresentam níveis anabólicos elevados e são eficazes na promoção do crescimento muscular. No entanto, o uso desses agentes pode resultar em atividade progestogênica elevada. Eles são versáteis e empregados em ciclos tanto de volume quanto de corte.

É importante salientar que a memória celular pode perpetuar os efeitos dos anabolizantes androgênicos mesmo após a interrupção do uso. Estudos em roedores indicam que o aumento dos mionúcleos persiste por vários meses após a descontinuação do tratamento com EAA (Wenbo; Yan, 2023).

Segundo Anawalt (2019), existem duas abordagens principais para aumentar os níveis circulantes de EAA: administração direta de testosterona ou derivados sintéticos, ou administração de substâncias que aumentam a produção endógena de testosterona.

Dentre os medicamentos que aumentam a produção endógena de testosterona, estão aqueles que possuem atividade do hormônio luteinizante (LH), substâncias que aumentam as concentrações de LH e precursores da testosterona. A gonadotrofina coriônica humana (hCG) atua como um agonista do LH, estimulando a produção endógena de testosterona em homens, porém não em mulheres. Inibidores da aromatase e moduladores seletivos do receptor de estrogênio, como o clomifeno, aumentam o LH circulante, estimulando as células de Leydig a sintetizar testosterona. Além disso, altas doses de precursores de testosterona, como a desidroepiandrosterona, promovem a produção e concentração circulante de testosterona. Embora medicamentos que aumentam a produção endógena não sejam EAA, serão incluídos nesta revisão, pois seu uso indiscriminado pela população estudada, também influencia diretamente no resultado deste estudo (Wenbo; Yan, 2023).

A administração pode ser feita tanto por injeção intramuscular (IM) como por via oral. Na IM, são usados óleos para dissolver os EAA, além de compostos aromáticos como benzoato de benzoíla ou ácido benzílico, pois suas propriedades bacteriostáticas ajudam a aumentar a solubilidade dos óleos em EAA. Já a administração oral, são absorvidos pelo fígado, tendo o pico de concentrações séricas de 1 a 2 horas após a ingestão, a maior parte será metabolizada antes de deixar o fígado e reentrar na circulação. A biodisponibilidade oral, apesar de tentativas para aumentar frações ingeridas, não alcançou a meta de concentração esperada, permanecendo baixa no organismo humano (Wenbo; Yan, 2023).

### 3.3. EFEITOS ADVERSOS NO ORGANISMO

#### 3.3.1. Sistema reprodutivo

A utilização de esteroides anabolizantes androgênicos (EAA) induz um *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise, o que acarreta alterações na secreção de FSH e LH, resultando em quadros de infertilidade (Albano *et al.*, 2021). Durante o uso, é comum que muitos homens enfrentem períodos de infertilidade, uma vez que o uso crônico dessas substâncias suprime a espermatogênese, contribuindo para a redução do tamanho testicular (Bond; Smit; De Ronde, 2022). Além disso, é frequente relatos de diminuição da libido ou disfunção erétil em homens que utilizam EAA, sendo essa disfunção sexual possivelmente associada à ausência dos efeitos do estrogênio no cérebro. Em indivíduos do sexo masculino com níveis hormonais normais, a testosterona é convertida em estradiol por meio da aromatização, e os efeitos do estradiol no cérebro são cruciais para a manutenção da libido e da função sexual adequada. No entanto, muitos compostos EAA não possuem capacidade de aromatização. Além da amenorreia ou oligomenorreia e da infertilidade anovulatória, mulheres que fazem uso crônico de altas doses de EAA frequentemente apresentam clitoromegalia (Anawalt, 2019).

#### 3.3.2. Sistema cardiovascular

Os EAA administrados exogenamente têm sido correlacionados com uma ampla gama de complicações cardiovasculares, incluindo desde desordens lipídicas, hipertensão arterial, aceleração da aterosclerose, hipertrofia do ventrículo esquerdo, remodelação cardíaca anômala e fibrose, até arritmias e estados de hipercoagulabilidade (Liu; Wu, 2019). Dentre essas possíveis complicações adversas, os dados mais robustos referem-se à ocorrência de dislipidemia. Os esteroides anabolizantes têm demonstrado consistentemente uma

associação com redução das concentrações séricas de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) tanto em homens quanto em mulheres; notavelmente, os EAA alquilados, quando ingeridos por via oral, podem desencadear uma supressão profunda do colesterol HDL sérico (García-Arnés; García-Casares, 2022).

### 3.3.3. Sistema hepático

Os EAA são conhecidos por exercerem um impacto negativo sobre o funcionamento hepático. Especialmente, os derivados alquilados da testosterona demonstram hepatotoxicidade, especialmente quando administrados por via oral (Ding *et al.*, 2021). Além disso, esses fármacos também inibem o sistema de metabolização microssomal hepática, o que resulta em prolongamento das meias-vidas de diversos medicamentos e substâncias. Complicações hepáticas como peliose hepática, colestase, carcinoma hepatocelular e adenoma foram também relacionadas com a administração oral de derivados alquilados da testosterona (Bond; Smit; De Ronde, 2022).

### 3.3.4. Sistema musculoesquelético

A utilização de EAA parece exercer uma influência significativa sobre a massa muscular. A testosterona, ao se ligar aos receptores androgênicos, desencadeia um aumento na produção de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), uma redução na expressão de miostatina e a diferenciação de células mesenquimais pluripotentes em uma linhagem miogênica. Estes mecanismos estão implicados na promoção da síntese proteica, na diminuição da degradação proteica, na formação de novos miotúbulos, assim como no aumento do número de mionúcleos, resultando, conseqüentemente, no aumento da massa muscular, da força e da capacidade de exercício (Albano *et al.*, 2021).

### 3.3.5. Sistema urinário

Várias pesquisas ressaltam que a exposição prolongada aos andrógenos têm um efeito tóxico direto nos rins, especialmente nas células glomerulares, resultando em acúmulo de matriz mesangial, redução de podócitos e modificações estruturais (Albano *et al.*, 2021).

Alguns dos efeitos adversos dos esteroides anabólicos no rim incluem: risco de lesão renal aguda, nefropatia, formação de cálculos renais e alterações na função renal. Além disso, episódios de rabdomiólise têm sido observados em levantadores de peso que fazem o uso de anabolizantes com níveis elevados de CPK, creatinina e mioglobínúria, e relataram alguns casos de glomeruloesclerose focal segmentar (García-Arnés; García-Casares, 2022).

### 3.3.6. Efeitos neuropsiquiátricos

Muitos indivíduos que recorrem aos EAA com o intuito de aprimorar sua imagem corporal apresentam distúrbios neuropsiquiátricos prévios. Pesquisas evidenciam dificuldades no controle dos impulsos, manifestações de ansiedade, episódios de mania, irritabilidade, agressividade e, ocasionalmente, sintomas psicóticos, sendo mais prevalentes em usuários que adotam doses suprafisiológicas (García-Arnés; García-Casares, 2022). Existe um padrão dose-dependente dos EAA no cérebro, onde dosagens excessivamente elevadas desencadeiam sintomas maníacos mesmo em indivíduos normais. Aqueles que cessam o uso de EAA frequentemente experimentam períodos de depressão, ansiedade e diminuição da autoestima por semanas a meses. A síndrome de abstinência de EAA é possivelmente originada da contínua supressão da produção endógena de testosterona durante o período de recuperação, dos efeitos diretos da interrupção dos EAA na neurotransmissão cerebral e da perda de massa muscular, que é especialmente significativa para alguns homens. Esta síndrome leva alguns indivíduos a retomarem o uso de EAA após interrupção do consumo crônico (Anawalt, 2019).

### 3.3.7. Outros efeitos adversos

Ao aumentar a gordura subcutânea, os andrógenos podem desencadear o surgimento de acne em aproximadamente 50% dos usuários. Esta condição dermatológica pode se manifestar de forma grave, apresentando-se como acne conglobata e acne fulminante, predominantemente localizadas no tronco. Além disso, é possível observar o desenvolvimento de queloides, estrias e marcas de injeção na pele (García-Arnés; García-Casares, 2022).

Os andrógenos estimulam a eritropoiese, resultando em elevação do hematócrito e da hemoglobina, devido a uma maior sensibilidade à eritropoietina e uma supressão na expressão de hepcidina (Bond; Smit; De Ronde, 2022). O abuso de EAA tem sido consistentemente relacionado a um risco aumentado de trombose e é prejudicial para a saúde cardiovascular (Liu; Wu, 2019).

O uso prolongado de EAA também está correlacionado ao aumento da probabilidade de ruptura tendínea, decorrente de uma displasia das fibras colágenas (García-Arnés; García-Casares, 2022). As rupturas tendíneas dos membros superiores são consideravelmente mais

frequentes entre os usuários de EAA do que na população em geral (Bond; Smit; De Ronde, 2022).

## 4. CONCLUSÃO

No contexto do uso de esteroides anabólicos androgênicos, a pesquisa revela um panorama alarmante de consequências adversas para a saúde. Essas substâncias, embora possam inicialmente promover ganhos musculares e aumento da performance atlética, estão associadas a uma série de efeitos colaterais prejudiciais. Considerando desde danos orgânicos, como disfunção hepática e cardiovascular, até impactos psicológicos, como irritabilidade e depressão, os riscos superam em muito os benefícios percebidos. Além disso, o uso indiscriminado desses esteroides pode levar à dependência, agravando ainda mais os problemas de saúde física e mental dos usuários. Em última análise, o uso de esteroides anabólicos androgênicos representa uma séria ameaça à saúde pública e requer uma abordagem abrangente de educação, prevenção e tratamento para mitigar seus impactos negativos.

## REFERÊNCIAS

- Albano, G. D. et al. Adverse effects of anabolic-androgenic steroids: a literature review. **Healthcare (Basel)**, v. 9, n. 1, p. 97, 2021
- Anawalt, B. D. Diagnosis and Management of Anabolic Androgenic Steroid Use. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 7, p. 2490–2500, 11 fev. 2019.
- Bond, P.; Smit, D. L.; De Ronde, W. Anabolic–androgenic steroids: How do they work and what are the risks? **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 19 dez. 2022.
- Ding, J. B. et al. Anabolic-Androgenic Steroid Misuse: Mechanisms, Patterns of Misuse, User Typology, and Adverse Effects. **Journal of Sports Medicine**, v. 2021, p. 1–9, 10 dez. 2021.
- García-Arnés, J. A.; García-Casares, N. Doping and sports endocrinology: anabolic-androgenic steroids. **Revista Clínica Española (English Edition)**, v. 222, n. 10, p. 612–620, dez. 2022.
- Liu, J.-D.; Wu, Y.-Q. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. **Chinese Medical Journal**, v. 132, n. 18, p. 2229–2236, set. 2019.
- Torrise M; Pennisi G; Russo I, et al. Sudden cardiac death in anabolic-androgenic steroid users: a literature review. **Medicina (Kaunas)**. v. 56, n. 11, p. 587, 2020. doi:10.3390/medicina56110587

Wenbo Z, Yan Z. The uses of anabolic androgenic steroids among athletes; its positive and negative aspects- a literature review. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, v. 16, p. 4293-4305, 2023.

# CAPÍTULO X

## INTERCORRÊNCIAS X PREENCHIMENTOS FACIAIS COM ÁCIDO HIALURÔNICO

### INTERCURRENCIES X FACIAL FILLERS WITH HYALURONIC ACID

DOI: 10.51859/amplla.ama4369-10

Luan Brenner da Costa<sup>1</sup>

Kateri Tekakwitha Werlich<sup>2</sup>

Daiane Cristina dos Reis<sup>3</sup>

Tauana Palandri<sup>4</sup>

Katia Franciely da Silva Tiso<sup>5</sup>

Ariane Rafaela de Anajosa Silva<sup>6</sup>

Isabelly Freitas Dias<sup>7</sup>

Camila Virginia Vilela Borges<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Especialista em Enfermagem Estética pelo Núcleo de Especialização Ana Carolina Puga (NEPUGA); Especialista em Estratégia e Saúde da Família pela Faculdade de Minas (Facuminas); Bacharel em Enfermagem pela Fundação Hermínio Ometto de Araras (FHO); Docente do Curso de Pós-graduação em Aromoterapia da Faculdade Metropolitana.

<sup>2</sup> Especialista em Farmácia Estética pelo Núcleo de Especialização Ana Carolina Puga (NEPUGA); Bacharel em Farmácia pela Universidade Estácio de Sá.

<sup>3</sup> Especialista em Saúde Estética Avançadas pela Faculdade Gianna Beretta; Bacharel em Enfermagem pela Faculdades Integradas de Jaú (FIJ).

<sup>4</sup> Especialista em Patologista Clínica e Biomedicina Estética pela Universidade Estácio de Sá; Bacharel em Biomedicina pela Universidade Estácio de Sá.

<sup>5</sup> Tecnóloga em Estética e Cosmetologia pela Faculdades Integradas de Fernandópolis (FEF).

<sup>6</sup> Especialista em Farmácia Estética pelo Núcleo de Especialização Ana Carolina Puga (NEPUGA); Bacharel em Farmácia pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).

<sup>7</sup> Especialista em Enfermagem Estética pelo Núcleo de Especialização Ana Carolina Puga (NEPUGA); Bacharel em Enfermagem pela Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS).

<sup>8</sup> Especialista em Biomedicina Estética Avançada, Tricologia e Ortomolecular pela Faculdade Iguazu; Especialista em Dermatologia Facial pela Faculdade UniBF; Bacharel em Estética e Cosmética e Biomedicina pelo Centro Universitário ETEP; Bacharel em Administração pela Faculdade Arnaldo.

## RESUMO

A aplicação de materiais de preenchimento como alternativa às intervenções cirúrgicas estéticas para corrigir defeitos da pele facial, como rugas ou imperfeições, é uma prática cada vez mais exigida pelos pacientes no dia a dia da consulta. Existem diferentes materiais capazes de devolver à pele aquele volume perdido ao longo dos anos. O ácido hialurônico é o material de preenchimento mais utilizado pelos profissionais estetas, pois tem grande sucesso por ser eficaz e versátil, além de ser um produto seguro, pois suas possíveis complicações são mínimas. O objetivo geral desta pesquisa é analisar as principais intercorrências em preenchimentos faciais com ácido hialurônico. A

pesquisa incluiu uma revisão abrangente da literatura e a análise de estudos de caso. Os resultados mostraram que, embora as complicações sejam raras, elas podem ocorrer e incluem reações alérgicas, infecções, hematomas, nódulos e, em casos extremos, necrose cutânea. Conclui-se que o ácido hialurônico é um material seguro e eficaz para preenchimentos faciais, mas, como qualquer procedimento estético, não está isento de riscos. A compreensão das possíveis complicações e a adoção de medidas preventivas são essenciais para garantir a segurança e a satisfação dos pacientes. Esta pesquisa contribui para o aprimoramento das práticas estéticas, fornecendo informações valiosas para profissionais e pacientes sobre como minimizar os riscos

associados aos preenchimentos faciais com ácido hialurônico.

**Palavras-chave:** Ácido Hialurônico. Preenchimento Facial. Intercorrência. Estética.

## ABSTRACT

The application of filler materials as an alternative to aesthetic surgical interventions to correct facial skin defects, such as wrinkles or imperfections, is a practice increasingly required by patients in their daily consultations. There are different materials capable of restoring the volume lost over the years to the skin. Hyaluronic acid is the filler material most used by aesthetic professionals, as it is highly successful because it is effective and versatile, in addition to being a safe product, as its possible complications are minimal. The general objective of this research is to analyze the main complications in

facial fillers with hyaluronic acid. The research included a comprehensive literature review and case study analysis. The results showed that although complications are rare, they can occur and include allergic reactions, infections, bruises, nodules and, in extreme cases, skin necrosis. It is concluded that hyaluronic acid is a safe and effective material for facial fillers, but, like any aesthetic procedure, it is not without risks. Understanding possible complications and adopting preventative measures are essential to ensure patient safety and satisfaction. This research contributes to the improvement of aesthetic practices, providing valuable information for professionals and patients on how to minimize the risks associated with facial fillers with hyaluronic acid.

**Keywords:** Hyaluronic Acid. Facial Filler. Complication. Aesthetics.

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, o uso de preenchedores faciais à base de ácido hialurônico (AH) tem se consolidado como uma das principais técnicas no campo da dermatologia estética. Esse procedimento não cirúrgico, que visa corrigir imperfeições, restaurar volumes perdidos e proporcionar uma aparência rejuvenescida, tem atraído um número crescente de pacientes em busca de resultados naturais e seguros. O AH, substância naturalmente presente no organismo humano, destaca-se pela sua biocompatibilidade e capacidade de promover hidratação e sustentação da pele (Gonçalves, 2019). Esta pesquisa aborda a crescente popularidade dos preenchimentos faciais com AH, as suas aplicações e benefícios, bem como os avanços científicos e tecnológicos que têm impulsionado essa prática no Brasil.

A popularidade dos preenchimentos faciais com AH pode ser atribuída a vários fatores. Primeiramente, os resultados imediatos e a recuperação rápida são aspectos altamente valorizados pelos pacientes, em contraste com os procedimentos cirúrgicos mais invasivos. Além disso, o avanço nas técnicas de aplicação e a melhora na qualidade dos produtos disponíveis no mercado têm contribuído para a segurança e eficácia do tratamento. Segundo Silva e Lopes (2020), o aperfeiçoamento das técnicas de injeção e o desenvolvimento de formulações de AH mais estáveis e duradouras têm permitido resultados cada vez mais satisfatórios e personalizados, adaptados às necessidades específicas de cada paciente.

Outro aspecto relevante é a ampliação das indicações terapêuticas do AH. Inicialmente utilizado para o preenchimento de rugas e sulcos, o AH tem sido empregado em uma variedade de procedimentos, incluindo a volumização de áreas específicas, como lábios e maçãs do rosto, e a redefinição dos contornos faciais (Martins; Ribeiro, 2017). Estudos recentes indicam que o AH também pode ser útil na melhoria da textura da pele e na correção de cicatrizes de acne, ampliando ainda mais o seu espectro de aplicação (Ferreira; Silva; Martins, 2021). Esse amplo leque de aplicações reforça a versatilidade e a importância do AH na dermatologia estética moderna.

No contexto brasileiro, a crescente demanda por procedimentos estéticos reflete tendências observadas globalmente, mas também apresenta particularidades. A busca pela estética facial no Brasil está fortemente influenciada por questões culturais e sociais, onde a aparência jovem e saudável é altamente valorizada (Souza; Lima, 2016). Além disso, o acesso cada vez maior a informações sobre procedimentos estéticos, aliado à popularização dos mesmos, tem contribuído para a disseminação e aceitação do uso de preenchedores faciais entre diferentes faixas etárias e classes sociais (Pereira, 2019). A regulamentação e fiscalização adequadas por órgãos competentes, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), garantem a segurança dos produtos e procedimentos realizados no país.

Entretanto, apesar dos benefícios e da popularidade crescente dos preenchimentos faciais com AH, é crucial considerar os potenciais riscos e complicações associadas ao seu uso. Complicações como reações alérgicas, infecções e resultados insatisfatórios podem ocorrer, especialmente quando o procedimento não é realizado por profissionais qualificados e experientes (Costa; Pereira; Lopes, 2018). A formação contínua e a atualização dos profissionais de saúde, bem como a educação dos pacientes sobre as possibilidades e limitações dos tratamentos, são fundamentais para a minimização desses riscos e para a maximização dos benefícios estéticos e terapêuticos.

Diante desse panorama, este trabalho tem como objetivo explorar de forma detalhada os preenchimentos faciais com AH, abordando seus mecanismos de ação, aplicações clínicas, vantagens e desvantagens, e os avanços recentes na área. A análise foi fundamentada em uma revisão abrangente da literatura científica nacional e internacional, destacando as contribuições e os desafios específicos do contexto brasileiro. Com isso, pretende-se oferecer uma visão crítica e informada sobre o papel do AH na dermatologia estética contemporânea,

contribuindo para o aprimoramento das práticas clínicas e para a promoção da saúde e bem-estar dos pacientes.

O objetivo geral desta pesquisa é discutir os impactos, eficácia e segurança dos preenchimentos faciais com AH, analisando suas aplicações estéticas, os resultados clínicos obtidos e os possíveis efeitos adversos em pacientes.

Para a elaboração desta pesquisa adotou-se uma metodologia de revisão bibliográfica qualitativa. Esta metodologia permitiu uma análise aprofundada e crítica das informações existentes sobre o tema, contribuindo para a construção de um conhecimento consolidado e atualizado. Desta forma, foi realizada uma busca nas principais bases de dados científicas, como PubMed, Scielo, Google Scholar e Web of Science. Utilizaram-se termos de busca em português e inglês, como "preenchimentos faciais com ácido hialurônico", "ácido hialurônico em estética facial", "segurança de preenchimentos faciais" e "satisfação do paciente com preenchimentos faciais". A busca foi limitada aos artigos publicados nos últimos dez anos para garantir a atualidade das informações.

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pele, o maior órgão do corpo, com 1,7 m<sup>2</sup> de superfície média, é facilmente acessível e um dos melhores indicadores de saúde. Supõe 15-20% da massa corporal e fornece ao corpo humano (Bohjanen, 2014): proteção contra efeitos ambientais, continuação das estruturas do corpo (por exemplo, tecidos e órgãos) e substâncias vitais do corpo (especialmente fluidos extracelulares), impedindo a desidratação, termorregulação, sensibilidade e síntese e armazenamento da vitamina D.

A pele é composta por uma camada celular superficial, a epiderme, que cria uma camada externa protetora resistente e uma camada basal (profunda) de tecido conjuntivo regenerativo pigmentado, a derme (Bohjanen, 2014).

A epiderme é um epitélio estratificado queratinizado, uma superfície externa resistente composta de queratina (proteína fibrosa) sobreposta a uma camada pigmentada e com capacidade regenerativa chamada camada basal ou profunda. A camada externa cai continuamente ou é removida por fricção, sendo substituída por novas células da camada basal. Esse processo renova a epiderme de todo o corpo a cada 25-45 dias. É uma camada avascular, não possui sangue ou vasos linfáticos e é nutrida através dos vasos da derme subjacente (Kamizato, 2014).

A pele é inervada por terminações nervosas aferentes sensíveis ao toque, irritação (dor) e temperatura. A maioria desses nervos está localizada na derme, mas alguns penetram na epiderme (Bohjanen, 2014).

A derme é formada por uma camada densa de fibras entrelaçadas de colágeno e elastina. Essas fibras fornecem o tom à pele e são responsáveis por sua firmeza e resistência. A distribuição predominante das fibras de colágeno determina as linhas de tensão características da pele e rugas da pele. A camada profunda da derme contém folículos capilares, juntamente com seus músculos eretores lisos e glândulas sebáceas. A contração dos músculos eretores do cabelo explica a ereção capilar, causando o que conhecemos como "arrepios", comprimindo as glândulas sebáceas e ajudando a secretar seu produto oleoso na superfície da pele (Bohjanen, 2014).

Tecido subcutâneo ou fáscia superficial, localizado entre a derme e a fáscia profunda subjacente, composto por tecido conjuntivo frouxo e gordura. Ele contém as partes mais profundas das glândulas sudoríparas, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos cutâneos. Constitui o principal estoque de gordura do corpo, portanto sua espessura pode variar bastante, dependendo do estado nutricional e das diferentes partes do corpo do mesmo indivíduo. Participa da termorregulação, funciona como isolante, retendo o calor no centro do corpo. Também fornece um preenchimento que protege a pele da compressão causada por proeminências ósseas, como nas nádegas (Kamizato, 2014).

A fáscia profunda é uma camada de tecido conjuntivo denso e organizado, desprovido de gordura, que envolve a maior parte do corpo, profundamente na pele e no tecido subcutâneo (Bohjanen, 2014).

O processo de envelhecimento da pele provoca perdas de vascularização, reprodução celular (fibroblastos), fibras colágenas e elásticas e, fundamentalmente, AH, o que leva à desidratação e falta de volume. Os preenchimentos de AH evoluíram nas últimas duas décadas para satisfazer necessidades clínicas específicas, como forte capacidade de projeção e adaptabilidade ao dinamismo facial. Como resultado, representam atualmente o tratamento de escolha para o rejuvenescimento do terço médio da face em todas as faixas etárias, oferecendo a possibilidade de um tratamento não invasivo, com resultados imediatos e mínimo tempo de inatividade (Martins; Ribeiro, 2017).

O uso do ácido hialurônico reticulado (AHR) de origem não animal é reconhecido mundialmente para a correção de rugas e dobras cutâneas, bem como para aumentar o

volume da região facial, com alta eficácia e segurança, evitando assim complicações e reduzindo o tempo de recuperação dos pacientes em comparação com o uso de tecido adiposo ou outros materiais sintéticos. AHR é reabsorvido ao longo do tempo. Este processo de reabsorção e redistribuição ocorre na derme.

O HA é um polissacarídeo linear composto por unidades dissacarídicas repetidas de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina, com peso molecular aproximado de 2 a 6 x 10<sup>6</sup> Da, embora tenha sido encontrado HA com menor peso molecular em locais inflamatórios e de remodelação tecidual. Possui a mesma estrutura simples e é quimicamente homogêneo em todos os tecidos e em todas as espécies, o que o torna um polissacarídeo ideal para uso na estética. Também é biossintetizado por algumas bactérias. É um componente universal da matriz extracelular, com elevada compatibilidade biológica, que apoia o funcionamento das células e tecidos (Gonçalves, 2019).

É um componente importante do tecido extracelular que está envolvido na manutenção da estrutura e função correta dos tecidos. Proporciona volume, lubrifica e beneficia a integridade, mobilidade e proliferação celular; também retém grande quantidade de água. Os tecidos móveis são lubrificados com AH; nesse sentido, processos que requerem mobilidade celular e reorganização tecidual são acompanhados por níveis elevados de AH. Da mesma forma, contribui para a embriogênese, cicatrização de feridas e morfogênese molecular. A sua propriedade mais importante é o seu comportamento reológico e o seu elevado grau de viscosidade e elasticidade que facilita todas as suas funções (Martins; Ribeiro, 2017).

O AH envolve as células durante a proliferação ou migração e durante processos inflamatórios. É sintetizado na membrana celular de várias células e depois extrudado para o exterior. Enzimas específicas, como as hialuronidases, degradam-no. Na medicina é utilizado em Oftalmologia, Traumatologia, Uroginecologia, Terapia Celular, bem como, na Estética. Nesta última especialidade, é injetado na pele para preencher a área da derme papilar, imediatamente abaixo da ruga ou depressão, a fim de dar volume e hidratar os tecidos. Neste momento, o AH de origem não animal é sintetizado em laboratório através de fermentação bacteriana, o que reduz o seu risco antigênico e a sua capacidade de produzir reações de hipersensibilidade. Para aumentar o seu efeito duradouro, o HA pode ser estabilizado (reticulado) ligando as moléculas entre si (Gonçalves, 2019; Taylor et al., 2019).

O processo de reticulação que ocorre pela adição de um componente de reticulação (éter diglicidílico de butanodiol, BDDE) ao AH original, torna-o um gel mais resistente à hidrólise enzimática que ocorre nos tecidos, e ainda lhe confere um aumento nas suas propriedades reológicas (viscosidade e elasticidade) e numa maior capacidade de elevação, o que confere à área implantada uma maior duração de correção no local do implante.

O AH é composto por unidades repetidas de ácido D-glucurônico e N-acetilglucosamina, formando uma cadeia longa e flexível que pode ligar-se a uma quantidade significativa de água. Esta capacidade de retenção de água é fundamental para manter a hidratação e o volume da pele (Needle, 2018). Além disso, o AH é biocompatível e biodegradável, o que significa que é bem tolerado pelo organismo e se decompõe naturalmente ao longo do tempo, sendo reabsorvido sem causar danos.

A viscoelasticidade do AH permite que ele se adapte facilmente ao movimento facial, oferecendo resultados naturais e suaves. Esta propriedade é especialmente importante em áreas do rosto que são frequentemente movimentadas, como ao redor dos olhos e da boca. O AH também possui a capacidade de estimular a produção de colágeno, o que contribui para a melhoria da estrutura e elasticidade da pele a longo prazo (Funt; Pavicic, 2015).

Quando injetado na pele, o AH atua como um preenchedor, ocupando espaços entre as células e atraindo moléculas de água, o que resulta em um efeito de volumização e hidratação imediatos. Este processo não só melhora a aparência de rugas e sulcos, mas também promove uma pele mais suave e jovem. O AH também ajuda na regeneração da matriz extracelular e no suporte estrutural da pele, o que contribui para a manutenção dos resultados ao longo do tempo (Kang *et al.*, 2018; Laviano *et al.*, 2020).

Os preenchimentos faciais com AH são usados para uma variedade de fins estéticos. As principais aplicações incluem a correção de rugas e linhas de expressão, como os sulcos nasogenianos e as linhas de marionete. Além disso, o AH é frequentemente utilizado para o aumento de volume em áreas como lábios, bochechas e contorno mandibular, proporcionando um aspecto mais jovem e harmônico ao rosto (Shirley, 2013).

Outra aplicação importante dos preenchimentos com AH é a melhoria da qualidade da pele através da hidratação profunda. Estudos mostram que injeções de AH podem melhorar a textura e a elasticidade da pele, além de reduzir a aparência de cicatrizes de acne e outras imperfeições. Os efeitos dos preenchimentos faciais com AH são geralmente imediatos, com uma melhora visível na aparência das áreas tratadas. A durabilidade dos resultados, pode

variar de 6 a 18 meses, dependendo do tipo de produto utilizado, da área tratada e das características individuais do paciente, como idade, tipo de pele e estilo de vida (Trevissan; Silva, 2016; Bortoli *et al.*, 2019).

Os preenchimentos de AH demonstraram ser altamente eficazes em vários tratamentos de rejuvenescimento facial. Por exemplo, um estudo que avaliou três novos preenchimentos resilientes de AH demonstrou uma melhoria significativa nas rugas dinâmicas, com eficácia comparável à dos produtos existentes. Outro estudo focado no aumento do queixo descobriu que os preenchimentos de AH melhoraram significativamente a retrusão do queixo, com altas taxas de melhoria estética sustentadas ao longo de 48 semanas. Além disso, o rejuvenescimento facial total usando uma variedade de preenchimentos de AH mostrou que 92,1% dos participantes experimentaram pelo menos alguma melhora em relação ao valor basal após seis meses (Rzany *et al.*, 2019).

O perfil de segurança dos enchimentos de HA é geralmente favorável. Em um estudo que avaliou a segurança dos preenchimentos de AH para tratamento facial total em pacientes asiáticos, a maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados, como dor e hematomas, e foram resolvidos em um curto período. Da mesma forma, outro estudo descobriu que os preenchedores de AH com diferentes anestésicos locais (mepivacaína vs. lidocaína) eram igualmente seguros, sem relatos de eventos adversos clinicamente significativos. Além disso, um estudo sobre o uso de preenchimentos de AH para fins estéticos reconstrutivos relatou uma baixa incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, como hematoma e dor no local da injeção (Kaufman-Janette *et al.*, 2022; Taylor *et al.*, 2019).

A satisfação dos pacientes com os preenchimentos de AH, é notavelmente alta. Em um estudo sobre a combinação de toxina botulínica tipo A e preenchimentos de AH para rejuvenescimento facial total, 96,5% dos indivíduos ficaram pelo menos satisfeitos com o resultado estético em três semanas, e 92,9% permaneceram satisfeitos em seis meses. Outro estudo com foco no realce labial e perioral em indivíduos de pele negra constatou que 85% dos indivíduos ficaram satisfeitos com os resultados do tratamento (Huang; Tsai, 2020).

Além disso, um estudo sobre o uso de preenchimentos de AH para aumento do queixo relatou que 87 a 98% dos indivíduos ficaram satisfeitos com a melhora do perfil do queixo durante uma semana. No geral, os preenchimentos de AH são eficazes, seguros e associados à alta satisfação do paciente em vários tratamentos de rejuvenescimento facial. Essas descobertas são apoiadas por vários estudos, que demonstram consistentemente os

benefícios dos preenchimentos de AH na melhoria da estética facial com efeitos adversos mínimos (Kopera *et al.*, 2018).

Embora os preenchimentos com AH sejam considerados seguros, existem possíveis complicações. As reações adversas podem incluir inchaço, hematomas, vermelhidão e, raramente, infecções. Em casos extremos, a injeção de AH em um vaso sanguíneo pode levar à necrose tecidual. É crucial que os profissionais que realizam esses procedimentos sejam altamente qualificados e sigam práticas assépticas rigorosas para minimizar esses riscos (Kang *et al.*, 2018). O manejo das complicações pode incluir a aplicação de gelo, uso de anti-inflamatórios e, se necessário, a administração de hialuronidase para dissolver o AH e aliviar quaisquer obstruções ou irregularidades (Lemke; Wolf, 2014).

O AH desempenha um papel fundamental na manutenção da hidratação e elasticidade da pele, devido à sua capacidade de reter grandes quantidades de água. Essa característica faz com que o AH seja uma substância ideal para uso em preenchedores faciais, pois permite restaurar o volume e suavizar rugas e linhas de expressão. Além disso, por ser uma substância naturalmente presente no organismo humano, o risco de reações alérgicas ou adversas é significativamente reduzido, o que contribui para a segurança e popularidade dos procedimentos que utilizam esse material (Alves; Carvalho, 2021). A biocompatibilidade do AH é um dos fatores que mais atraem pacientes para esses tratamentos, especialmente aqueles que buscam resultados naturais e minimamente invasivos.

A evolução das técnicas de aplicação de AH também tem sido um fator crucial para o aumento de sua popularidade. Inicialmente, o AH era utilizado principalmente para o preenchimento de rugas e sulcos nasogenianos. Contudo, com o aprimoramento das técnicas de injeção, como o uso de cânulas em vez de agulhas, tornou-se possível tratar uma variedade maior de áreas faciais, como lábios, maçãs do rosto e contornos faciais (Silva *et al.*, 2018). Além disso, o desenvolvimento de novas formulações de AH, mais estáveis e com diferentes níveis de viscosidade, permitiu que os profissionais pudessem adaptar os tratamentos às necessidades específicas de cada paciente, oferecendo resultados mais personalizados e naturais (Oliveira; Mendes, 2019).

A segurança dos preenchedores faciais com AH é amplamente reconhecida, mas é essencial que os procedimentos sejam realizados por profissionais qualificados. Estudos têm mostrado que, embora o AH seja considerado seguro, complicações podem ocorrer, especialmente quando a técnica de aplicação não é adequada ou quando o produto é utilizado

de forma imprópria (Ferreira *et al.*, 2019). Complicações como edema, hematomas, infecções e até mesmo necrose são relatadas na literatura, embora sejam relativamente raras. A formação contínua e a atualização dos profissionais de saúde são essenciais para minimizar esses riscos e garantir a segurança dos pacientes (Costa; Souza, 2020).

No Brasil, a regulamentação rigorosa dos produtos de AH pela ANVISA tem sido fundamental para garantir a segurança dos procedimentos estéticos. A ANVISA controla a importação, fabricação e distribuição desses produtos, exigindo que cumpram padrões de qualidade rigorosos. Essa fiscalização contribui para a confiança dos pacientes nos tratamentos realizados no país, além de garantir que apenas produtos seguros e eficazes sejam utilizados (Pereira; Lima, 2019). A regulamentação também ajuda a coibir a prática de procedimentos estéticos por profissionais não qualificados, um problema que ainda persiste em algumas regiões.

O aumento da demanda por procedimentos estéticos no Brasil está intimamente ligado a fatores culturais e sociais. A valorização da aparência jovem e saudável é um aspecto profundamente enraizado na sociedade brasileira, o que motiva muitas pessoas a buscarem tratamentos que possam melhorar sua autoestima e confiança (Souza; Santos, 2018). Além disso, a influência das redes sociais e de personalidades públicas que frequentemente compartilham suas experiências com tratamentos estéticos tem desempenhado um papel importante na popularização dos preenchedores faciais com AH. Essa exposição midiática não apenas aumenta a demanda, mas também ajuda a desmistificar esses procedimentos, tornando-os mais acessíveis e aceitáveis para o público em geral (Nascimento; Oliveira, 2020).

O perfil dos pacientes que buscam preenchedores faciais com AH é bastante diversificado. Enquanto a maioria dos pacientes são mulheres, há um crescente interesse por parte dos homens em tratamentos estéticos. Homens, muitas vezes, buscam resultados discretos que melhorem sua aparência de maneira sutil, sem alterar significativamente suas características faciais (Martins; Silva, 2021). Além disso, há uma variação significativa na faixa etária dos pacientes, com jovens adultos buscando tratamentos preventivos e pacientes mais velhos procurando restaurar volumes perdidos e suavizar sinais de envelhecimento.

A versatilidade do AH é um dos seus maiores trunfos. Inicialmente utilizado para o preenchimento de rugas e sulcos, o AH passou a ser empregado em uma série de outras aplicações, como a volumização dos lábios, a elevação das maçãs do rosto e a redefinição do contorno da mandíbula (Ribeiro; Almeida, 2017). Além disso, o AH tem se mostrado eficaz na

melhoria da textura da pele e na correção de cicatrizes de acne, ampliando ainda mais seu leque de aplicações (Costa; Vieira, 2018). Essa ampla gama de usos permite que os profissionais personalizem os tratamentos de acordo com as necessidades específicas de cada paciente, proporcionando resultados que vão além do rejuvenescimento facial.

Os avanços tecnológicos também têm desempenhado um papel significativo na melhoria dos resultados dos preenchedores faciais com AH. Novas tecnologias, como o uso de dispositivos de imagem tridimensional para planejamento de procedimentos e a utilização de anestésicos locais avançados, têm contribuído para aumentar a precisão e o conforto dos tratamentos (Santos; Gomes, 2019). Essas inovações permitem que os profissionais planejem e executem os procedimentos com maior precisão, resultando em resultados mais uniformes e previsíveis, além de reduzir o desconforto e o tempo de recuperação dos pacientes.

A ciência por trás dos preenchedores de AH também tem avançado significativamente. Pesquisas recentes têm se concentrado na modificação das moléculas de AH para aumentar sua durabilidade e reduzir a absorção pelo corpo ao longo do tempo. Esses estudos têm levado ao desenvolvimento de preenchedores mais duradouros e eficazes, que mantêm os resultados estéticos por períodos mais longos (Fernandes; Pereira, 2020). Essas inovações são particularmente importantes para pacientes que desejam manter os resultados dos tratamentos por mais tempo, reduzindo a necessidade de sessões de retoque frequentes.

Apesar dos benefícios e avanços, é crucial que os pacientes sejam bem informados sobre as possibilidades e limitações dos tratamentos com AH. A educação dos pacientes desempenha um papel vital na gestão das expectativas e na minimização dos riscos. Profissionais de saúde devem fornecer informações claras e compreensíveis sobre o que pode ser alcançado com o tratamento, bem como sobre os cuidados necessários antes e depois do procedimento (Silva; Lopes, 2020). Isso inclui discutir possíveis complicações e a necessidade de manutenção dos resultados ao longo do tempo.

A abordagem multidisciplinar no uso de preenchedores faciais é uma tendência crescente na prática estética. A colaboração entre diferentes profissionais permite uma avaliação mais abrangente das necessidades dos pacientes e a criação de planos de tratamento mais completos e eficazes. Essa colaboração é particularmente importante em casos complexos, onde múltiplas técnicas podem ser necessárias para alcançar os resultados desejados. Além disso, a presença de uma equipe multidisciplinar aumenta a segurança do procedimento e a capacidade de lidar com possíveis complicações.

No cenário brasileiro, a disponibilidade de preenchedores faciais de AH tem aumentado significativamente. O mercado brasileiro de estética é um dos maiores do mundo, e a demanda por produtos de alta qualidade tem incentivado a importação e o desenvolvimento de novos produtos (Ferreira; Santos, 2019). Empresas nacionais e internacionais têm investido na produção e distribuição de preenchedores de AH no país, garantindo uma ampla variedade de opções para os profissionais de saúde e seus pacientes. Isso permite que os tratamentos sejam mais acessíveis, com uma gama de preços e opções que atendem diferentes segmentos da população.

O futuro dos preenchedores faciais com AH parece promissor, com constantes inovações e descobertas científicas. Pesquisas estão sendo conduzidas para desenvolver novas formas de AH, que ofereçam resultados mais naturais e duradouros. Além disso, há um interesse crescente em explorar o uso do AH em conjunto com outras tecnologias estéticas, como lasers e ultrassons, para melhorar ainda mais os resultados dos tratamentos (Lopes; Araújo, 2021). Essas combinações podem potencializar os efeitos de rejuvenescimento e oferecer soluções mais completas para os pacientes.

A prática ética e responsável é um aspecto essencial na administração de preenchedores faciais com AH. É imperativo que os profissionais de saúde sigam rigorosos padrões éticos e legais para garantir a segurança e o bem-estar dos pacientes. Isso inclui obter consentimento informado, fornecer informações precisas e transparentes sobre os procedimentos e seguir todas as normas de segurança e higiene (Gonçalves; Lima, 2018). A violação desses princípios pode resultar em consequências graves, tanto para os pacientes quanto para os profissionais envolvidos.

Finalmente, a educação continuada é um componente vital para a prática segura e eficaz de procedimentos com AH. À medida que novas técnicas e produtos são desenvolvidos, é crucial que os profissionais de saúde permaneçam atualizados com as últimas pesquisas e práticas recomendadas. Participar de workshops, conferências e cursos de formação contínua permite que os profissionais expandam seus conhecimentos e habilidades, garantindo que possam oferecer os melhores cuidados possíveis a seus pacientes (Martins; Souza, 2020). Além disso, a troca de experiências e conhecimentos entre profissionais é fundamental para o crescimento da prática estética no Brasil e no mundo.

Os preenchimentos faciais com AH oferecem uma solução eficaz e segura para o rejuvenescimento facial, com resultados imediatos e de longa duração. As propriedades

únicas do AH, incluindo sua capacidade de retenção de água e biocompatibilidade, fazem dele uma escolha ideal para diversas aplicações estéticas. No entanto, a realização dos procedimentos deve ser feita por profissionais qualificados para garantir segurança e eficácia. O contínuo desenvolvimento de técnicas e produtos relacionados ao AH promete avanços significativos nos procedimentos estéticos, ampliando ainda mais as possibilidades de tratamento.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, exploramos detalhadamente o uso de preenchedores faciais com AH na dermatologia estética, ressaltando tanto suas vantagens quanto suas limitações. Foi observado que, nos últimos anos, esses procedimentos se consolidaram como uma alternativa popular e eficaz para pacientes que buscavam melhorias estéticas sem a necessidade de intervenções cirúrgicas invasivas. A rápida recuperação, associada aos resultados imediatos e naturais, fez com que esses tratamentos fossem altamente valorizados. A compatibilidade do AH com o corpo humano, somada à sua capacidade de hidratação e sustentação da pele, contribuiu significativamente para a confiança dos pacientes nesse tipo de procedimento.

Os avanços tecnológicos e científicos também desempenharam um papel crucial na melhoria das técnicas de aplicação e na qualidade dos produtos disponíveis. Com o desenvolvimento de novas formulações de AH, que se mostraram mais estáveis e duradouras, foi possível alcançar resultados mais personalizados e satisfatórios, adaptados às particularidades de cada paciente. Esses avanços não apenas ampliaram o espectro de aplicações do AH, como também permitiram seu uso em áreas específicas do rosto, como lábios e maçãs do rosto, além de possibilitar a melhoria da textura da pele e a correção de cicatrizes de acne.

No contexto brasileiro, constatou-se que a busca por procedimentos estéticos está fortemente ligada a fatores culturais e sociais, onde a aparência jovem e saudável é altamente valorizada. A popularização desses procedimentos nas redes sociais e o maior acesso à informação contribuíram para a crescente demanda por preenchedores faciais entre diferentes faixas etárias e classes sociais. Além disso, a regulamentação rigorosa por órgãos como a ANVISA garantiu a segurança dos produtos e procedimentos realizados no país, aumentando a confiança dos consumidores.

O estudo também destacou a importância de considerar os riscos e complicações potenciais associados ao uso de AH em preenchimentos faciais. Complicações como reações alérgicas, infecções e resultados insatisfatórios foram observadas, especialmente quando os procedimentos não foram realizados por profissionais qualificados. Isso reforçou a necessidade de formação contínua e atualização dos profissionais de saúde, bem como a educação dos pacientes sobre as possibilidades e limitações dos tratamentos, como medidas essenciais para minimizar riscos e maximizar os benefícios estéticos e terapêuticos.

Este estudo considera que os preenchimentos faciais com AH desempenharam um papel significativo na evolução da dermatologia estética contemporânea, oferecendo uma ampla gama de possibilidades de tratamento e benefícios para os pacientes. No entanto, o compromisso com a segurança e a qualidade dos procedimentos deve ser uma prioridade contínua, assegurando resultados satisfatórios e promovendo o bem-estar dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, R.; CARVALHO, P. Propriedades e aplicações do ácido hialurônico na dermatologia estética. **Revista Brasileira de Dermatologia**, v. 96, n. 2, p. 221-230, 2021.
- BOHJANEN, K. Estrutura e funções da pele. In: SOUTOR, C.; HORDINSKY, M. **Dermatologia Clínica**. Porto Alegre, RS: AMGH, 2014.
- BORTOLI, M. M. de *et al.* Durability and Effectiveness of Hyaluronic Acid Fillers: A Review. **Dermatologic Surgery**, v. 45, n. 4, p. 555-563, 2019.
- COSTA, D. S.; PEREIRA, G. F.; LOPES, M. M. Complicações associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. **Revista de Dermatologia Estética**, v. 29, n. 3, p. 230-240, 2018.
- COSTA, D.; SOUZA, M. Complicações associadas ao uso de preenchedores de ácido hialurônico: uma revisão de literatura. **Revista de Estética Avançada**, v. 15, n. 4, p. 89-98, 2020.
- FERNANDES, L.; PEREIRA, J. Inovações no desenvolvimento de preenchedores faciais: foco no ácido hialurônico. **Brazilian Journal of Cosmetic Surgery**, v. 5, n. 1, p. 33-41, 2020.
- FERREIRA, J. A.; SILVA, E. R.; MARTINS, F. P. Aplicações terapêuticas do ácido hialurônico em dermatologia. **Dermatology Research and Practice**, v. 2021, n. 2, p. 56-69, 2021.
- FERREIRA, P.; SANTOS, E. O mercado de produtos estéticos no Brasil: tendências e oportunidades. **Revista Brasileira de Negócios e Estética**, v. 9, n. 3, p. 67-76, 2019.

- FERREIRA, R. *et al.* Segurança e eficácia dos preenchedores faciais: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 26, n. 3, p. 182-190, 2019.
- FUNT, D.; PAVICIC, T. Dermal Fillers in Aesthetics: An Overview of Adverse Events and Treatment Approaches. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 8, p. 205-212, 2015.
- GONÇALVES, C.; LIMA, S. Ética e responsabilidade em procedimentos estéticos. **Revista de Ética em Saúde**, v. 14, n. 1, p. 11-19, 2018.
- GONÇALVES, L. M. Ácido hialurônico: uma revisão sobre suas aplicações em dermatologia estética. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 5, p. 550-560, 2019.
- GUTOWSKI, K. A. Hyaluronic Acid Fillers: Science and Clinical Uses. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 43, n. 8, p. 489-496, jul. 2016.
- HUANG, S.; TSAI, T. Safety and Effectiveness of Hyaluronic Acid Fillers With Lidocaine for Full-Face Treatment in Asian Patients. **Journal of Drugs in Dermatology (JDD)**, v. 19, n. 9, p. 836-842, 2020.
- KAMIZATO, K. K. **Técnicas estéticas faciais**. São Paulo: Saraiva Educação, 2014.
- KANG, S. *et al.* Clinical Analysis of Hyaluronic Acid Filler Complications and Management in Asian Population. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 4, p. 559-564, 2018.
- KAUFMAN-JANETTE, J. *et al.* Patient Comfort, Safety, and Effectiveness of Resilient Hyaluronic Acid Fillers Formulated With Different Local Anesthetics. **Dermatologic Surgery**, v. 48, p. 1065-1070, 2022.
- KOPERA, D. *et al.* Treatment of facial lipoatrophy, morphological asymmetry, or debilitating scars with the hyaluronic acid dermal filler Princess® FILLER. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 11, p. 621-628, 2018.
- LAVIANO, A. *et al.* Hyaluronic Acid Fillers: Insights into Their Mechanisms of Action in Facial Aesthetics. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 40, n. 2, p. 163-170, 2020.
- LEMKE, L.; WOLF, D. Safe Injection Techniques and Management of Filler Complications. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 133, n. 6, p. 1395-1401, 2014.
- LOPES, F.; ARAÚJO, M. Combinação de tecnologias no tratamento estético: uma revisão. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 102-110, 2021.
- MARTINS, A. B.; RIBEIRO, C. T. Evolução das técnicas de preenchimento facial com ácido hialurônico. **Revista Brasileira de Dermatologia**, v. 92, n. 7, p. 801-811, 2017.
- MARTINS, J.; SILVA, F. Perfil dos pacientes que procuram preenchedores faciais: uma análise demográfica. **Revista Brasileira de Dermatologia Estética**, v. 11, n. 2, p. 85-93, 2021.

- MARTINS, L.; SOUZA, R. A importância da educação continuada para profissionais de estética. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 44, n. 4, p. 12-21, 2020.
- NASCIMENTO, A.; OLIVEIRA, P. O impacto das redes sociais na popularização dos procedimentos estéticos. **Revista de Comunicação e Estética**, v. 8, n. 1, p. 23-31, 2020.
- NEEDLE, S. Anatomy of Facial Aging and the Role of Hyaluronic Acid Fillers in Rejuvenation. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 17, n. 4, p. 527-532, 2018.
- OLIVEIRA, M.; MENDES, G. Avanços nas formulações de ácido hialurônico para preenchimento facial. **Brazilian Journal of Aesthetic Medicine**, v. 7, n. 4, p. 98-105, 2019.
- PEREIRA, F.; LIMA, A. Regulamentação e fiscalização de produtos de ácido hialurônico no Brasil. **Revista Brasileira de Direito e Saúde**, v. 15, n. 2, p. 45-52, 2019.
- PEREIRA, H. M. Impacto das redes sociais na popularização dos procedimentos estéticos. **Journal of Aesthetic and Cosmetic Dermatology**, v. 4, n. 1, p. 45-54, 2019.
- RIBEIRO, S.; ALMEIDA, M. Uso de ácido hialurônico em volumização facial: uma revisão atualizada. **Revista Brasileira de Cirurgia Estética**, v. 12, n. 2, p. 155-164, 2017.
- RZANY, B. *et al.* Efficacy and Safety of 3 New Resilient Hyaluronic Acid Fillers, Crosslinked With Decreased BDDE, for the Treatment of Dynamic Wrinkles: Results of an 18-Month, Randomized Controlled Trial Versus Already Available Comparators. **Dermatologic Surgery**, 2019.
- SANTOS, A.; GOMES, R. Tecnologias em estética facial: novos dispositivos e técnicas. **Journal of Aesthetic Innovation**, v. 10, n. 3, p. 112-120, 2019.
- SHIRLEY, M. L. Comprehensive Review of Hyaluronic Acid Fillers: Applications, Results, and Adverse Effects. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 6, p. 117-124, 2013.
- SILVA, A. *et al.* Desafios e complicações no uso de ácido hialurônico. **Revista Brasileira de Dermatologia Clínica**, v. 21, n. 1, p. 59-68, 2018.
- SILVA, B.; LOPES, J. Educação do paciente sobre preenchedores faciais: um guia prático. **Revista Brasileira de Comunicação em Saúde**, v. 17, n. 3, p. 34-43, 2020.
- SOUZA, D. R.; LIMA, C. A. A busca pela estética facial no Brasil: uma análise cultural e social. **Revista Brasileira de Sociologia da Estética**, v. 21, n. 2, p. 98-110, 2016.
- SOUZA, E.; SANTOS, D. Aspectos culturais e a busca pela estética no Brasil. **Revista de Estudos Culturais e Estéticos**, v. 14, n. 2, p. 101-110, 2018.

TAYLOR, S. *et al.* Lip and Perioral Enhancement With Hyaluronic Acid Dermal Fillers in Individuals With Skin of Color. **Dermatologic Surgery**, 2019.

TREVISSAN, M.; SILVA, R. F. Hyaluronic Acid Fillers in Dermatology: A Review of Their Applications and Long-term Benefits. **International Journal of Dermatology**, v. 55, n. 5, p. 511-518, 2016.

# CAPÍTULO XI

## COMPROMETIMENTOS NA FUNÇÃO RENAL OCACIONADOS PELO USO DE CIGARROS

### IMPAIRMENT IN RENAL FUNCTION CAUSED BY CIGARETTE USE

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-11

Marlon Araújo dos Santos<sup>1</sup>  
Maycon Araújo dos Santos<sup>2</sup>  
Wellington dos Santos Alves<sup>3</sup>  
Joiciely Gomes Rocha<sup>4</sup>  
Emily Miranda Gomes<sup>5</sup>  
Elen dos Santos Araújo<sup>6</sup>  
Luana de Moura Monteiro<sup>7</sup>

<sup>1,4,5,6</sup> Graduando (a) do Curso de Fisioterapia na Universidade Estadual do Piauí - UESPI

<sup>2</sup> Químico pela Universidade Estadual do Piauí - UESPI

<sup>3</sup> Doutor em Ciências da Reabilitação pela Universidade Nove de Julho (UNINOVE) e professor adjunto IV da Universidade Estadual do Piauí – UESPI

<sup>4</sup> Mestre em Fisioterapia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e professora de dedicação exclusiva da Universidade Estadual do Piauí – UESPI

#### RESUMO

O tabagismo é reconhecido como uma importante causa de perda de saúde, associado ao desenvolvimento de uma ampla gama de doenças crônicas, como doenças respiratórias, cardiovasculares e neoplásicas. Nesse sentido, apresenta-se como um fator de risco significativo para doença renal crônica progressiva, disfunção e insuficiência renal. Dessa forma, o objetivo dessa revisão é avaliar as principais alterações na função renal ocasionadas pelo uso de cigarros. Assim, o presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Utilizando os descritores e operadores booleanos, foram identificados 271 estudos nas bases de dados Pubmed e Medline. Com a utilização dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra final desse trabalho foi composta por 11 estudos. Nesse contexto, examinamos os principais impactos na função renal causados pelo consumo de cigarros. Como resultado dessa pesquisa, constatou-se que a doença renal crônica, a presença de proteínas na urina e a redução da eficiência renal foram os principais efeitos observados. Contudo, outras alterações renais foram encontradas nessa revisão, embora com menor evidência na literatura, sendo elas o aumento do risco de morbidade vascular e não vascular, além da Nefropatia por IgA. Portanto, as principais alterações na função renal ocasionadas pelo uso de cigarros foram a doença renal crônica, proteinúria e o declínio da função renal.

**Palavras-chave:** Tabagismo. Cigarro. Disfunção Renal.

#### ABSTRACT

Smoking is recognized as an important cause of health loss, associated with the development of a wide range of chronic diseases, such as respiratory, cardiovascular, and neoplastic diseases. In this sense, it is a significant risk factor for progressive chronic kidney disease, renal dysfunction and failure. Thus, the objective of this review is to evaluate the main changes in renal function caused by the use of cigarettes. Thus, the present study is an integrative review of the literature. Using Boolean descriptors and operators, 271 studies were identified in the Pubmed and Medline databases. Using the inclusion and exclusion criteria, the final sample of this study consisted of 11 studies. In this context, we examined the main impacts on kidney function caused by cigarette smoking. As a result of this research, it was found that chronic kidney disease, the presence of proteins in the urine, and reduced kidney efficiency were the main effects observed. However, other renal alterations were found in this review, although with less evidence in the literature, such as increased risk of vascular and nonvascular morbidity, in addition to IgA nephropathy. Therefore, the main changes in renal function caused by the use of cigarettes were chronic kidney disease, proteinuria, and decline in renal function.

**Keywords:** Smoking. Cigarette. Renal Dysfunction.

## 1. INTRODUÇÃO

O tabagismo é reconhecido como uma importante causa de perda de saúde, associado ao desenvolvimento de uma ampla gama de doenças crônicas, como doenças respiratórias, cardiovasculares e neoplásicas. Estima-se que a taxa de mortalidade seja aproximadamente duas vezes maior entre os fumantes em comparação aos não-fumantes. Ademais, o tabagismo é um dos principais fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis a nível global e a principal causa evitável de morbidade e mortalidade, responsável por aproximadamente 6 milhões de mortes anualmente, além de estar associado a mais de 50 tipos de doenças (Cardoso *et al.*, 2021).

Nesse sentido, o tabagismo se configura como um elemento de risco para o surgimento da doença renal crônica (DRC) em indivíduos com diabetes. Existe controvérsia entre estudos sobre se o tabagismo representar um fator de risco independente para a DRC. Sendo a DRC um crescente problema de saúde pública global, especialmente nos países em desenvolvimento, onde a incidência da doença está aumentando rapidamente devido ao aumento simultâneo da diabetes mellitus (DM) e hipertensão. Embora, fatores de risco tradicionais, como a idade avançada, seja frequentemente associado ao desenvolvimento da doença renal crônica (Xia *et al.*, 2017)

Além disso, apresenta-se como um fator de risco significativo para doença renal crônica progressiva, disfunção e insuficiência renal. À vista disso, um estudo realizado em camundongos revelou que a expressão da nefrina, essencial para a função do glomérulo renal, foi drasticamente reduzida no grupo exposto ao tabagismo seguido de infarto do miocárdio, sugerindo uma exacerbada deterioração renal. Para mais, o tabagismo induziu a expressão de IL-6 e TNF- $\alpha$  nos rins, enquanto houve uma alteração na expressão do marcador fibrótico FN, implicado na progressão da aterosclerose vascular. Os mecanismos subjacentes aos efeitos do tabagismo na saúde são complexos e incluem inflamação, geração de ROS (Espécies Reativa de Oxigênio) e RNS (Espécies reativa de Nitrogênio), que em concentrações elevadas podem desencadear danos oxidativos nos tecidos, contribuindo para o desenvolvimento de doenças crônicas (KOBESSY *et al.*, 2017).

Contudo, os mecanismos pelos quais o tabagismo compromete a função renal e possivelmente neutraliza os efeitos protetores dos IECA (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina) ainda são amplamente desconhecidos. No entanto, há indicações de que o

tabagismo pode interferir no efeito benéfico desses medicamentos ao aumentar o estresse oxidativo, sugerindo assim que a cessação do tabagismo pode, em parte, restaurar os benefícios protetores dos IECA observados em não fumantes (Roehm *et al.*, 2017). Dessa forma, o objetivo dessa revisão é avaliar as principais alterações na função renal ocasionadas pelo uso de cigarros.

## 2. METODOLOGIA

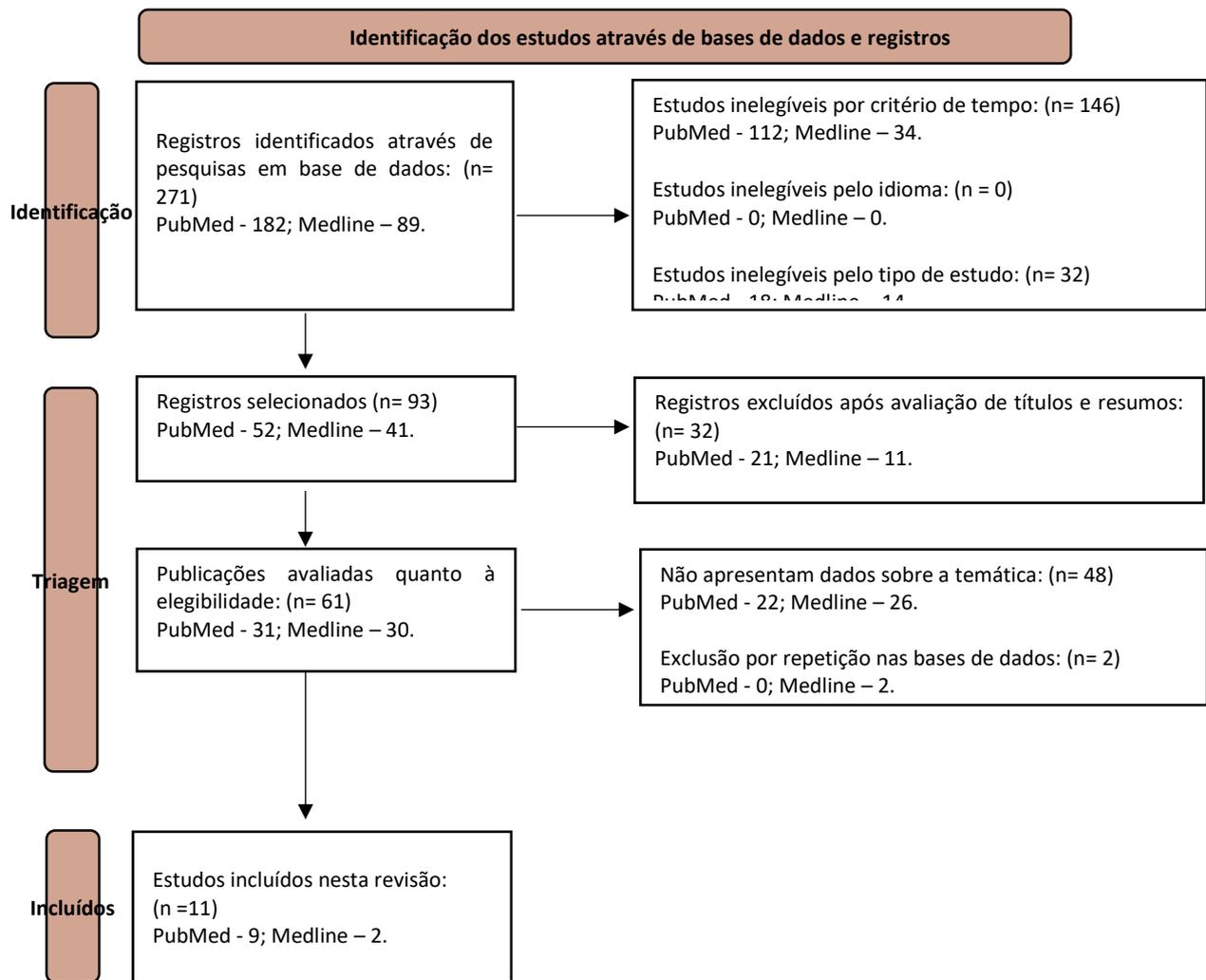
O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, centrado na seguinte questão norteadora: “Quais os comprometimentos renais são ocasionados pelo uso de cigarros”. Diante disso, o levantamento bibliográfico foi realizado nas seguintes bases de dados PubMed (*National Library of Medicine*) e Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*).

Com isso, a busca foi realizada no mês de julho de 2024, com os descritores e operadores booleanos “Renal Insufficiency AND Renal Insufficiency, Chronic AND Smoking AND Cigarette”. Dessa forma, os critérios de inclusão adotados para a seleção dos artigos foram: estudos completos, artigos publicados entre 2014 a 2024, encontrados nos idiomas: português, inglês e espanhol. A exclusão foi mediante estudos que não abordassem diretamente a temática abordada, artigos que não responderam à questão norteadora e estudos de revisão tradicional, sistemática e integrativa.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a utilização dos descritores e operadores booleanos, inicialmente foram identificados 271 estudos nas bases de dados Pubmed e Medline. Após aplicar o filtro para incluir apenas estudos publicados entre 2014 e 2024, restaram 125 artigos, seguindo a mesma quantidade com a filtragem de estudos nos idiomas inglês, português e espanhol. Após excluir revisões, 93 trabalhos foram selecionados para uma análise, sendo descartados 32 após a leitura de títulos e resumos, destinando 61 artigos para uma avaliação detalhada, obtendo assim uma amostra final de 11 estudos (figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos baseado no protocolo PRISMA



Quadro 1: Estudos dispostos por ordem de publicação.

	Autor/Ano	Objetivo	População e amostra	Tipo de Cigarro	Alteração renal
1	Yang <i>et al.</i> , 2015.	Investigar a associação dos polimorfismos dos genes da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) e da ECA2, e as interações entre esses polimorfismos dos genes e o tabagismo, com a suscetibilidade à doença renal terminal.	683 pacientes com DRT (368 mulheres e 315 homens).	Cigarro Convencional.	O polimorfismo da ECA, juntamente com interações com o tabagismo, aumenta o risco de desenvolver doença renal terminal. Isso sugere que os polimorfismos no gene da ECA podem identificar fumantes mais suscetíveis a essa condição grave.

	Autor/Ano	Objetivo	População e amostra	Tipo de Cigarro	Alteração renal
2	Hall <i>et al.</i> , 2016.	Avaliar a relação entre tabagismo e função renal em participantes do Jackson Heart Study, uma grande coorte afro-americana.	O estudo incluiu 3.648 participantes afro-americanos inscritos inicialmente, dos quais 422 eram fumantes atuais, 659 eram ex-fumantes e 2.567 nunca fumaram.	Cigarro Convencional.	O tabagismo atual está associado a um maior risco de declínio na função renal em comparação com não fumantes. A exposição diária ao cigarro também mostra uma relação dose-dependente com esse risco aumentado. Além disso, fumantes atuais apresentaram níveis elevados de PCR, indicando possível contribuição da inflamação para a disfunção renal.
3	Ohkuma <i>et al.</i> , 2016.	Examinar as relações entre tabagismo, cessação do hábito de fumar e a prevalência de doença renal crônica (DRC), taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) baseada em creatinina e cistatina C, e excreção urinária de albumina em pacientes com diabetes tipo 2.	e2.770 pacientes japoneses do sexo masculino com diabetes tipo 2 com idade $\geq$ 20 anos.	Cigarro convencional.	A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) baseada em creatinina aumentou com o aumento do tabagismo, ao passo que a TFGe baseada em cistatina C diminuiu.
4	Staplin <i>et al.</i> , 2016.	Investigar a relevância do tabagismo para a maior morbidade e mortalidade em uma grande coorte de pacientes com DRC moderada a avançada.	9.270 participantes com DRC.	Cigarros Convencional.	Fumar aumenta significativamente os riscos de morbidade vascular e não vascular e de mortalidade em pacientes com DRC.
5	Roehm <i>et al.</i> , 2017.	Explorar o efeito hipotético do tabagismo para atenuar a proteção renal relacionada aos IECA foi mediado pelo aumento do estresse oxidativo mediado por angiotensina II.	108 fumantes e 108 não fumantes com DRC não diabética em estágio 2 com hipertensão primária.	Cigarro Convencional.	O tabagismo pode aumentar a atividade da enzima conversora de angiotensina II renal, mesmo com uso de inibidores da enzima (IECA), resultando possivelmente em uma taxa mais alta de excreção urinária de albumina em fumantes contínuos em comparação com não fumantes ao longo de cinco anos.
6	Yoon <i>et al.</i> , 2018.	Avaliar o impacto do tabagismo na função renal de doadores de rim.	612 doadores.	Cigarro convencional.	Doadores vivos com qualquer história de tabagismo possuem risco aumentado de declínio da função renal e os fumantes apresentaram maior percentual de declínio da função renal após a cirurgia.
7	Choi <i>et al.</i> , 2019.	Investigar se o hábito de fumar aumenta o risco de doença renal terminal.	23.232.091 1 participantes que foram submetidos a pelo menos um exame de saúde entre 2009 e 2012.	Cigarro Convencional.	O tabagismo está fortemente associado a um aumento do risco de desenvolvimento de doença renal crônica terminal (DRCT) na população adulta em geral. Tanto fumantes atuais quanto ex-fumantes apresentam um risco significativamente elevado em comparação com não fumantes.

	Autor/Ano	Objetivo	População e amostra	Tipo de Cigarro	Alteração renal
8	Ito <i>et al.</i> , 2020.	Realizar um estudo de coorte retrospectivo utilizando 8 anos de dados obtidos no projeto para identificar o efeito do tabagismo no aparecimento recente de DRC.	4.540 adultos (1.123 fumantes e 3.417 não fumantes).	Não especificado.	O hábito de fumar demonstrou aumentar significativamente o risco de desenvolvimento de doença renal crônica (DRC), especialmente através do desenvolvimento de proteinúria, em uma população japonesa inicialmente sem histórico de DRC, sendo mais marcante entre os participantes mais jovens.
9	Jo <i>et al.</i> , 2020.	Determinar a relação entre tabagismo e DRC entre adultos saudáveis de meia-idade.	A idade média dos participantes foi de 52 anos, com 47,6% sendo do sexo masculino. Entre os participantes, 551 (6,4%) tinham diabetes e 1.255 (14,5%) tinham hipertensão.	Não especificado.	Chances maiores de ocorrência de DRC entre adultos saudáveis de meia-idade.
10	Molino <i>et al.</i> , 2021.	Investigar as supostas associações do uso de álcool, cigarro, cigarro eletrônico e maconha com função renal e proteinúria entre adolescentes e adultos jovens (AYA) com doença renal crônica (DRC) de início pediátrico inscritos no Chronic Kidney Disease in Children (CKiD).	441 participantes $\geq 16$ anos.	Cigarro convencional.	O uso de cigarros foi associado a maior proteinúria (proporção proteína/creatinina na urina).
11	Wang <i>et al.</i> , 2021.	Investigar se o tabagismo tem efeito na progressão de pacientes com IgAN (Nefropatia por IgA).	1.239 pacientes com IgAN.	Cigarro convencional.	O tabagismo é um fator de risco significativo para a progressão da IgAN.

Nesse contexto, examinamos os principais impactos na função renal causados pelo consumo de cigarros. Como resultado dessa pesquisa, constatou-se que a doença renal crônica, a presença de proteínas na urina e a redução da eficiência renal foram os principais efeitos observados. Além disso, o cigarro tradicional foi o principal item utilizado, havendo em certos estudos análise para determinar a quantidade de maços-ano consumidos, embora não se mencione a concentração específica de substâncias químicas contidas no produto.

Nesse contexto, os estudos de Yang *et al.* (2015) identificou que além do polimorfismo da ECA juntamente com suas interações com o tabagismo, pode aumentar significativamente o risco de desenvolvimento da DRC, sugerindo que os polimorfismos no gene da ECA podem servir como marcadores para identificar fumantes com maior susceptibilidade a essa condição.

Nesse viés, Choi *et al.* (2019) descobriu uma associação significativa entre o tabagismo e um aumento no risco de casos incidentes de Doença Renal Crônica Terminal (DRCT) na população adulta em geral, tanto atuais quanto ex-fumantes apresentaram um maior risco de desenvolver DRCT em comparação com não fumantes. Por mais, observou que o risco de DRCT variava de acordo com a quantidade diária de tabagismo, tempo de tabagismo e anos-maço. Fruto desse estudo, houve uma observação em que para cada indicador quantitativo de tabagismo, o risco de desenvolver essa doença aumentou numa dose-resposta, sendo mais notável em participantes do sexo masculino.

Em consonância, Ito *et al.* (2020) e Jo *et al.* (2020) destacaram que o tabagismo está intrinsecamente associado ao aumento do risco de DRC. Ito *et al.* (2020) constatou que o tabagismo está relacionado com o aparecimento de DRC, especialmente quando há desenvolvimento de proteinúria, e que essa associação é mais marcante em pessoas mais jovens, enfatizando também que cessação precoce é uma ótima medida preventiva. Em outra perspectiva, Jo *et al.* (2020) demonstrou que o tabagismo atual está associado a um aumento no risco de desenvolvimento da DRC em indivíduos de meia-idade sem histórico prévio da doença, e que a interrupção do tabagismo por mais de 20 anos reduz esse risco.

Por outro lado, em relação à proteinúria, observou-se que a Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe) aumentou nos indivíduos tabagistas, enquanto os níveis de Cistatina C diminuíram (Ohkuma *et al.*, 2016). Segundo Yamada *et al.* (2015), nesses pacientes são observados um aumento da hiperfiltração glomerular e é esperado uma redução sérica de creatinina devido uma redução da massa muscular. Já para Molino *et al.* (2021) mesmo em indivíduos apresentam baixo consumo de cigarros, há uma contribuição para o desenvolvimento de proteinúria.

Outrossim, diversos mecanismos patológicos promovidos pelo tabagismo já foram descritos, como o estresse oxidativo, que está associado à redução e declínio progressivo na taxa de filtração glomerular, que foram identificados em pacientes com DRC não diabética associada à hipertensão primária. Para mais, o hábito de fumar pode aumentar os níveis de angiotensina II, corroborando para o aumento do estresse oxidativo nos rins e reduzindo os efeitos dos IECA, sendo também verificado uma taxa mais alta de excreção urinária de albumina em fumantes contínuos em comparação com não fumantes (Roehm *et al.*, 2017)

Em continuidade, o uso de cigarros também foi um fator associado com o declínio da função renal e aumento da inflamação em fumantes, com a presença de proteína C reativa

(Hall *et al.*, 2016). Outrossim, devido as circunstâncias do uso de cigarros, mesmo com cessação do hábito de fumar, doadores renais possuem risco de apresentarem declínio da função renal (Yoon *et al.*, 2018). Contudo, outras alterações renais foram encontradas nessa revisão, embora como menor evidência na literatura, sendo elas o aumento do risco de morbidade vascular e não vascular (Staplin *et al.*, 2016), além da Nefropatia por IgA, que a forma mais prevalente da glomerulonefrite primária e umas principais causas da doença renal terminal (Wang *et al.*, 2021).

## 4. CONCLUSÃO

Portanto, as principais alterações na função renal ocasionadas pelo uso de cigarros foram a doença renal crônica, proteinúria e o declínio da função renal. Os estudos sugerem que tanto os ex-fumantes como os atuais estão suscetíveis a desenvolverem comprometimentos nesse sistema, ressaltando a importância urgente da cessação do tabagismo.

## REFERÊNCIAS

- CARDOSO, Thais Carolina Alves *et al.* Aspectos associados ao tabagismo e os efeitos sobre a saúde. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e11210312975-e11210312975, 2021.
- CHOI, Hong Sang *et al.* Smoking and risk of incident end-stage kidney disease in general population: A Nationwide Population-based Cohort Study from Korea. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 19511, 2019.
- HALL, Michael E. *et al.* Cigarette smoking and chronic kidney disease in African Americans in the Jackson Heart Study. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 6, p. e003280, 2016.
- ITO, Kenji *et al.* The role of cigarette smoking on new-onset of chronic kidney disease in a Japanese population without prior chronic kidney disease: Iki epidemiological study of atherosclerosis and chronic kidney disease (ISSA-CKD). **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 24, p. 919-926, 2020.
- JO, Wonji *et al.* Association of smoking with incident CKD risk in the general population: a community-based cohort study. **PLoS One**, v. 15, n. 8, p. e0238111, 2020.
- KOBEISSY, Firas *et al.* Acute exposure to cigarette smoking followed by myocardial infarction aggravates renal damage in an in vivo mouse model. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2017, n. 1, p. 5135241, 2017.

- MOLINO, Andrea R. *et al.* The association of alcohol, cigarette, e-cigarette, and marijuana use with disease severity in adolescents and young adults with pediatric chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology**, v. 36, n. 8, p. 2493-2497, 2021.
- OHKUMA, Toshiaki *et al.* Effects of smoking and its cessation on creatinine-and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. **Hypertension Research**, v. 39, n. 10, p. 744-751, 2016.
- ROEHM, Bethany *et al.* Cigarette smoking attenuates kidney protection by angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic chronic kidney disease. **American Journal of Nephrology**, v. 46, n. 4, p. 260-267, 2017.
- STAPLIN, Natalie *et al.* Smoking and adverse outcomes in patients with CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP). **American Journal of Kidney Diseases**, v. 68, n. 3, p. 371-380, 2016.
- WANG, Siqing *et al.* Cigarette smoking may accelerate the progression of IgA nephropathy. **BMC nephrology**, v. 22, p. 1-8, 2021.
- YAMADA, Yuichi *et al.* Different association of cigarette smoking with GFR estimated from serum creatinine and that from serum cystatin C in the general population. **Clinical and experimental nephrology**, v. 19, p. 669-677, 2015.
- YANG, Hsin-Yi *et al.* Impact of interaction of cigarette smoking with angiotensin-converting enzyme polymorphisms on end-stage renal disease risk in a Han Chinese population. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 16, n. 1, p. 203-210, 2015.
- YOON, Y. E. *et al.* Impact of cigarette smoking on living kidney donors. In: **Transplantation Proceedings**. Elsevier, 2018. p. 1029-1033.
- XIA, Jia *et al.* Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 32, n. 3, p. 475-487, 2017.

# CAPÍTULO XII

## LOMBALGIA E MEDICINA: PERSPECTIVAS DE TRATAMENTOS MÉDICOS

### LOW BACK PAIN AND MEDICINE: PERSPECTIVES OF MEDICAL TREATMENTS

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-12

Cristhiano Charles de Castro Bezerra Filho<sup>1</sup>  
Clara Rischele de Sousa Viana<sup>1</sup>  
Giovana Vizo Fernandez Donato<sup>1</sup>  
Heitor Souza da Rocha Araújo<sup>1</sup>  
André Filipe Sampaio Romão<sup>1</sup>  
Paulo Cesar Cordeiro Santos<sup>1</sup>  
Havandécio Rodrigues de Matos Júnior<sup>1</sup>  
Ian Santana Reis<sup>1</sup>  
Laura Maria Santos Martins<sup>2</sup>  
Andryelle Freire Cavalcanti<sup>2</sup>  
Lorena Augusta de Alcântara Silva Sampaio<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduando(a) do curso de medicina da Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF

<sup>2</sup> Graduanda do curso de psicologia da Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF

<sup>3</sup> Médica pela Escola Baiana De Medicina (1996), Pós-graduada em Clínica Médica (Obras Sociais e Assistenciais Irmã Dulce - Hospital Santo Antônio) em 1999 e Oncologia (Hospital Sírrio-Libanês) em 2004, além de Mestre em Ciências da Saúde e Biológica pela Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) em 2020 e Professora efetiva do Curso de Medicina da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF).

#### RESUMO

Lombalgia refere-se a dor na coluna lombar, podendo ser causada por um extenso grupo de entidades nosológicas. É compreendida como a principal causa musculoesquelética de incapacidade em pessoas menores que 45 anos, o que repercute no contexto social e laboral dos pacientes. Embora a maioria dos casos desse tipo de dor seja autolimitado, existe risco de recorrência dos fenômenos álgicos e de cronificação. O tratamento para essa condição é notadamente clínico, requerendo conhecimento dos profissionais de medicina para um adequado manejo. A fim de melhor atender aos médicos, o objetivo desse estudo é compreender as abordagens terapêuticas disponíveis para o tratamento da lombalgia.

**Palavras-chave:** Lombalgia. Assistência Médica. Resultado do Tratamento.

#### ABSTRACT

Low back pain refers to pain in the lumbar spine and can be caused by an extensive group of nosological entities. It is understood as the main musculoskeletal cause of disability in people under 45 years of age, which has repercussions on the social and work context of patients. Although most cases of this type of pain are self-limited, there is a risk of recurrence of pain phenomena and chronic pain. Treatment for this condition is notably clinical, requiring knowledge from medical professionals for adequate management. In order to better serve doctors, the objective of this study is to understand the therapeutic approaches available for the treatment of low back pain.

**Keywords:** Low Back Pain. Medical Assistance. Treatment Outcome.

## 1. INTRODUÇÃO

Lombalgia consiste em um termo que se designa dor na coluna lombar, a qual pode ser desencadeada por diferentes entidades nosológicas, podendo ser alterada por transtornos mentais. Sua importância epidemiológica e clínica ressalta-se por ser a principal causa musculoesquelética de incapacidade, em países industrializados, em pessoas menores de 45 anos, podendo repercutir no absentismo no âmbito trabalhista, especialmente por cronificação da dor (Imamura *et al.*, 2001; Martins *et al.*, 2016).

A dor depende não somente de estímulo a fibras A delta e a fibras C, mas também de componentes comportamentais, emocionais e cognitivos que estão associados às condições do indivíduo, motivo pelo qual a dor lombar pode ter diversas origens (Vlaeyen; Crombez, 2020).

Sob essa ótica, a lombalgia pode ser classificada: em específica, em que há presença de dor associado a outros sintomas cujos mecanismos específicos são de origem espinhal ou não espinhal, por exemplo hérnia de disco, fraturas, tumor e espondiloartrite axial, além de doenças de quadril, prostatite, endometriose e sistêmicas, respectivamente; e inespecífica, a qual a dor lombar é acompanhada ou não de dores nas pernas, sem que haja uma explicação causal nociceptiva evidente, sendo produto da interação de fatores biológicos e psicossociais, o que significa provável comprometimento dos componentes orgânicos e subjetivos, por isso é diagnosticada pela exclusão de outras causas evidentes (Chiarotto; Koes, 2022; Desconsi, 2019)

Embora a maioria dos quadros de lombalgias agudas evoluam com remissão completa, existem fatores de risco para cronificação que devem ser considerados durante a terapêutica desses pacientes, sendo: risco ocupacional caracteriza-se por trabalhos que envolvam levantamento de peso superior à competência física ou posições que auxiliam no desenvolvimento do processo algico; psicológicos, especialmente histeria, quadros conversivos e depressão; e condições de vida, como obesidade e fumo (Imamura *et al.*, 2001; Martins *et al.*, 2016).

Dessa maneira, as condições dolorosas, a exemplo das lombalgias, ecoam na assistência de saúde, demandando conhecimentos médicos acerca da fisiopatologia e, sobretudo, do manejo clínico alívio da dor, além de minimização de riscos comumente associados. Nessa perspectiva, torna-se fundamental o reconhecimento precoce de condições

mais graves da dor lombar baixa, a fim de evitar consequências drástica, como a perda de mobilidade, especialmente considerando que, na maioria dos casos, seu tratamento é clínico (Martins *et al.*, 2016).

Destarte, inferindo-se primordialidade de compartilhar conhecimento acerca de terapêuticas disponíveis para o controle da dor dessas condições, o presente capítulo visa visibilizar abordagens médicas à disposição para o tratamento das lombalgias, com a finalidade de auxiliar médicos para que possam oportunizar um atendimento integral e efetivo a pacientes com essas condições.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. FISIOPATOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DA LOMBALGIA NO BRASIL

A lombalgia é uma condição incapacitante em que há uma manifestação dolorosa na região entre os últimos arcos costais e as pregas glúteas inferiores, podendo ocasionalmente irradiar e apresentar complicações neurológicas associadas aos membros inferiores. Conforme o período de duração da dor, pode ser classificada em *lombalgia aguda* quando se inicia repentinamente e permanece por menos de seis semanas; *lombalgia subaguda* quando os sintomas permanecem por seis a doze semanas; e *lombalgia crônica* quando ocorre durante um período a partir de doze semanas (Hartvigsen *et al.*, 2018; Souza *et al.*, 2019).

Dados obtidos através do estudo *Global Burden of Disease Diseases, Injuries, and Risk Factors* (GBD - *Carga Global de Doenças, Lesões e Fatores de Risco*, em português) permitem concluir que a lombalgia é a principal causa de anos vividos com incapacidade, principalmente devido ao crescimento populacional associado ao envelhecimento. A nível global, no ano de 2020, havia 619 milhões de pessoas afetadas pela lombalgia, representando um aumento de 60,4% em comparação aos dados iniciais de 1990. Considerando-se a taxa de prevalência padronizada por idade por 100 mil indivíduos, dentre as regiões analisadas, houve destaque para a Europa Central, Europa Oriental e Australásia, as quais apresentaram, respectivamente, 12.800, 11.200 e 11.100 casos por 100 mil habitantes (Ferreira *et al.*, 2023). O estudo permitiu, ainda, constatar uma maior taxa de prevalência entre as mulheres, embora essa diferença fosse mais acentuada na faixa etária superior a 75 anos. Em 2020, os principais fatores de risco para anos de vida com incapacidade devido à lombalgia foram os fatores ergonômicos ocupacionais (22%), tabagismo (12,5%) e IMC elevado (11,5%). Nesse sentido, os grupos

sociais mais afetados, respectivamente, foram homens com 50 a 69 anos, adultos jovens (15 a 49 anos) do sexo masculino e mulheres com 50 a 69 anos (Ferreira *et al.*, 2023).

No cenário brasileiro, no ano de 2017, havia cerca de 25 milhões de pessoas que apresentavam lombalgia, um aumento de 26,82% em relação a 1990. A taxa de prevalência por 100 mil habitantes foi de aproximadamente 11.924, o que representa um acréscimo de 26,83% em comparação a 1990. Para todas as faixas etárias, os estados com maior e menor taxas de prevalência por 100 mil indivíduos foram, respectivamente, Rio Grande do Sul (13.370) e Amapá (10.104). Um fato importante a ser ressaltado é que o Rio Grande do Sul também foi a unidade federativa a apresentar maior quantidade de estudos acerca desta limitação. (David *et al.*, 2020).

A coluna lombar possui uma capacidade de estabilização devido ao funcionamento conjunto de estruturas como ossos, músculos, discos intervertebrais e ligamentos, com o objetivo principal de manter íntegros a medula espinhal e os nervos. Entretanto, a progressão de condições degenerativas, a realização de atividades cotidianas e hábitos de postura estacionários levam à crescente debilitação do complexo ligamentar posterior. Assim, perde-se tal propriedade, acarretando o surgimento da instabilidade e, por conseguinte, da lombalgia (Hauser *et al.*, 2022).

A lombalgia pode ser classificada como não específica ou específica, sendo esta última subclassificada em causas espinhais ou não espinhais. Para a maioria das pessoas, a lombalgia pode se apresentar de forma inespecífica, quando não é possível identificar com exatidão a fonte nociceptiva. Ademais, a dor lombar costuma estar associada à dor em outras regiões corporais e a um conjunto de fatores biofísicos, psicológicos e socioeconômicos, incorrendo em um efeito ampliado que dificulta a resposta aos tratamentos (Hartvigsen *et al.*, 2018).

Dentre os sintomas neurológicos associados à dor lombar, pode-se enfatizar a radiculopatia e a estenose espinhal lombar. A primeira se manifesta pela fraqueza, perda de sensibilidade ou de reflexos em uma raiz nervosa específica e pode ocorrer concomitantemente à dor radicular, também conhecida por dor ciática. Ambas estão frequentemente interligadas à ocorrência de hérnia de disco com inflamação local. A estenose espinhal lombar, por sua vez, possui como características centrais o desconforto ao caminhar ou ao permanecer de pé por longos períodos, irradiando para um ou para ambos os membros inferiores. Normalmente, apresenta melhora no repouso ou na flexão lombar e se origina de

processos degenerativos, tais como a osteoartrite facetária, a hipertrofia do ligamento amarelo e o abaulamento dos discos (Hartvigsen *et al.*, 2018).

Ademais, existem outras causas patológicas específicas que também apresentam correlação com a lombalgia, a exemplo de fratura vertebral, espondiloartrite axial, malignidade, infecções e síndrome da cauda equina (Hartvigsen *et al.*, 2018).

- a) Fratura vertebral: Estudos evidenciam o considerável impacto que as fraturas vertebrais têm para o bem-estar geral, uma vez que repercutem na permanência da dor lombar por alguns anos, além de maior risco de mortalidade.
- b) Espondiloartrite axial: trata-se de uma doença inflamatória crônica que acomete principalmente jovens entre 20 a 40 anos de idade e engloba danos estruturais nas articulações sacroilíacas ou na coluna vertebral. Geralmente, se apresenta com rigidez lombar matinal que apresenta melhora com a realização de exercícios e piora com o repouso.
- c) Malignidade: a lombalgia é comum em pessoas que apresentam metástases vertebrais, especialmente os adenocarcinomas (mama, pulmão, próstata, tireoide e gastrointestinal).
- d) Infecções espinhais: alguns exemplos são a espondilodiscite, a osteomielite vertebral, o abscesso epidural e infecção facetaria. Esses tipos de infecções são recorrentes em pacientes com distúrbios imunossupressores e pessoas que fazem uso de drogas intravenosas.
- e) Síndrome da cauda equina: ocorre, especialmente, como consequência da hérnia de disco e invasão por neoplasias malignas, apresentando com retenção urinária ou fecal e incontinência por transbordamento.

## 2.2. PROPEDEÚTICA MÉDICA DA LOMBALGIA

Em decorrência da multifatorialidade, a anamnese apresenta-se como importante aliado na investigação clínica dessa condição, especialmente considerando que a origem algica pode estar relacionada a diferentes órgãos e sistemas, não somente restrita a coluna lombar, por isso, torna-se necessário abordar os aspectos psicoafetivos e socioprofissionais (Chiarotto; Koes, 2022; Martins *et al.*, 2016, Kreiner *et al.*, 2020). Nesse contexto, a anamnese deve conter:

- a) Raça, idade e sexo: incidências diferentes de patologias em grupos específicos (Martins *et al.*, 2016).
- b) Surgimento da dor: sintomatologia súbita insinua hérnia de disco, em contrapartida, insidiosas, condições neurodegenerativas (Martins *et al.*, 2016).
- c) Qualidade: dores lancinantes associadas a parestesia relacionam-se a condições radiculares; dores sem a preservação dos trajetos dermatoméricos associadas a descrição de punição ou sofrimento sugerem origem psicogênica; a dor profunda e mal delimitada é normalmente descrita para lombalgia (Martins *et al.*, 2016).
- d) Localização e Irradiação: difusa ou apresenta localização exata, bem como se há irradiação para algum membro, já que irradiada até do joelho sugere condições associadas a componentes da coluna, mas, se for abaixo do joelho, condições radiculares (Martins *et al.*, 2016).
- e) Fatores desencadeante de melhora ou piora: se a dor piora com repouso e melhora com a movimentação, há indicação de espondiloartropatias; se for o contrário, sugere condição mecânico-degenerativa, mas, se for constante e intensidade crescente, patologia de origem infecciosa ou tumoral (Martins *et al.*, 2016).
- f) Intensidade;
- g) Frequência;
- h) Presença de perda de peso ou febre: verificação de sintomas de infecções ou tumores (Martins *et al.*, 2016).
- i) Impacto nas atividades diárias: considerando especialmente os aspectos sociopsicológicos associados ao campo profissional a partir das consequências do diagnóstico e tratamento (Martins *et al.*, 2016).
- j) Antecedentes pessoais e familiares;
- k) Tratamento farmacológico atual e prévio.

O exame físico deve ser iniciado, necessariamente, por exame geral, a fim de verificar a presença de alterações em outros sistemas, em que o paciente deve, se possível, estar desnudo. Posteriormente, o exame da coluna deve ser realizado com cautela, objetivando reduzir o tempo e desconfortos. Assim, deve-se analisar postura, palpação de estruturas musculares, ósseas e articulares, bem como verificação de amplitude e limitações de mobilidade, a fim de encontrar as áreas dolorosas e os pontos de gatilho, além de inferir

suspeita de fatores que podem causar a lombalgia específica. (Chiarotto; Koes, 2022; Martins *et al.*, 2016). Nesse contexto, realiza-se:

- a. **Inspeção:** verificando-se as partes posterior e lateral, a fim de verificar, respectivamente, desvios no plano sagital e hiperlordose ou retificação de lordose (Chiarotto; Koes, 2022; Martins *et al.*, 2016).
- b. **Mobilização:** verificar a amplitude dos movimentos e suas limitações, ou para comprovar a suspeita de fatores que podem causar a lombalgia específica, a exemplo de flexão anterior, extensão e flexão lateral da coluna. Em caso de suspeita de hérnia de disco, pode-se realizar o teste de elevação da perna, em que, com paciente em decúbito dorsal, demonstrado na Figura 1, a dor provocada seja ipsilateral ou contralateral ao membro erguido representam positivos, sendo, respectivamente, altamente sensível e específico (Chiarotto; Koes, 2022; Martins *et al.*, 2016).
- c. **Palpação:** o paciente deve estar em decúbito ventral, com um travesseiro sob o abdome, visando a redução da lordose e melhor palpação dos componentes musculares, apófises espinhais e espaços distais (Chiarotto; Koes, 2022; Martins *et al.*, 2016).
- d. **Exame neurológico:** avaliação de motricidade, sensibilidade e reflexos. As raízes L4, L5 e S1 são avaliadas a partir de suas funções, sendo, respectivamente, força da flexão da coxa, dorsiflexão do pé e marcha nas pontas do pé. Outros testes podem ser utilizados, a exemplo de Laségue (paciente em decúbito dorsal, com elevação do membro inferior, desde que joelho estendido, é positivo na presença de dor entre 30 a 70 graus de extensão, conforme Figura 1), que indica compressão radicular L5 ou S1; de Estiramento Femoral (paciente em decúbito dorsal e joelho fletido com elevação da coxa cima da cama, é positivo na presença de dor, como exemplificado na Figura 2), o qual dor na parte anterior da coxa sugere compressão radicular L3 ou L4 e dor na face medial da perna, raiz L4; e de Babinski (positivo ao ocorrer flexão do hálux à estimulação látero-medial da região plantar em direção ao primeiro pododáctilo com material parcialmente pontiagudo, como ilustrado na Figura 3), a fim de diferenciar quadros de compressão radicular, presentes em hérnias discais, de neuropatia periférica ou compressões tronculares (Chiarotto; Koes, 2022; Martins *et al.*, 2016).

Figura 1: Manobra de Laségue

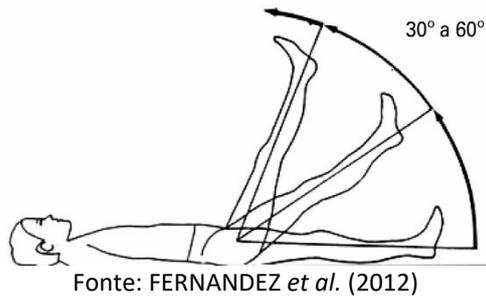


Figura 2: Manobra de Estiramento Femoral



Figura 3: Sinal de Babinski



Outrossim, podem ser utilizados exames de imagens, a exemplo de Raio X, Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética, os quais, especialmente o último, permitem a visualização da anatomia da coluna vertebral, a fim de descartar alterações estruturais. Nessa perspectiva, tais exames devem ser evitados em pacientes com lombalgia inespecífica, uma vez que não apresentam melhor prognóstico para a conduta terapêutica. Todavia, podem ser utilizados na presença de déficit neurológico ou em dor lombar constante (Chiarotto; Koes, 2022).

Por fim, caso não haja achados para uma lombalgia específica, entende-se que a lombalgia é inespecífica, e realiza-se uma avaliação psicológica com o intuito de comprová-la. Escalas de ansiedade e depressão e questionários de catastrofização são alguns exemplos de questionários que podem ser utilizados nesse processo (Knezevic *et al.*, 2021).

## 2.3. ABORDAGENS MÉDICAS PARA A TERAPÊUTICA DE LOMBALGIA

A lombalgia ocorre devido a diversas causas e apresenta aspectos multifatoriais que podem influenciar a experiência de dor do paciente, o que exige intervenções multidisciplinares, sendo obrigação médica orientar os pacientes acerca da necessidade de integração de um tratamento multiprofissional. Destaca-se que, em aproximadamente 85% dos casos, a dor não é atribuída à patologia ou dano neurológico, indicando a necessidade de abordagens médicas para uma visão além da farmacologia e da cirurgia (Brazil *et al.*, 2004).

### 2.3.1. Abordagens medicamentosas

O manejo medicamentoso deve ser condizente com os princípios de tratamento da dor proposta pela OMS. Isto significa respeito à via de administração menos invasiva possível, as prescrições devem seguir horários, a fim de não somente tratar, mas também prevenir da manifestação álgica, com tratamento individualizado, sendo necessária constantes reavaliações da escada da dor, devendo o tratamento farmacológico seguir uma lógica entre intensidade dolorosa e classes medicamentosas indicadas (Brazil *et al.*, 2004; D’Alessandro; Pires, 2020)

Nessa perspectiva, pelo princípio da Escada Analgésica, o primeiro degrau corresponde a dor leve, utilizando-se analgésicos simples e anti-inflamatórios; o segundo degrau, a dor moderada, utilizando-se opioides fracos, em associação à medicação do primeiro degrau; o terceiro, dor grave, utilizando-se opioides fortes, associado ou não aos analgésicos simples e anti-inflamatórios. A utilização de medicação adjuvante, a exemplo de antidepressivos, anticonvulsivantes e corticoides, pode ser feita em qualquer degrau. Dessa maneira, o tratamento medicamento das lombalgias pode ser feito a partir de analgésicos, anti-inflamatórios, miorrelaxantes, opióides e antidepressivos (D’Alessandro; Pires, 2020; Martins *et al.*, 2016).

- a) Analgésicos: a maior parte dos pacientes serão beneficiados pelos efeitos dos analgésicos simples, isto é, não opioides, a exemplo de paracetamol e dipirona. A utilização de opioides, como codeína, deve ser reservada em casos de maior gravidade e por curto período. Destaca-se que o paracetamol apresenta efeito sinérgico quando utilizado com opioides, o que reduz a concentração de ambos com efeito analgésico semelhante, em comparação a opioides em doses superiores (Brazil *et al.*, 2004; Martins *et al.*, 2016).
- b) Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): podem ser utilizados isolados ou em associação a outros analgésicos. Em decorrência de sua ação em ciclo-oxigenase (COX), os efeitos colaterais gastrointestinais e renais devem ser considerados durante a terapêutica. Ressalta-se que são indicados para o início das atividades físicas dos pacientes que, embora desencadeiem da dor inicial, consiste em uma das bases do tratamento não medicamentoso (Brazil *et al.*, 2004; Martins *et al.*, 2016).

- c) Miorrelaxantes: podem ser utilizados na presença de espasmos musculares, em combinação a anti-inflamatórios (Brazil *et al.*, 2004; Martins *et al.*, 2016).
- d) Antidepressivos: em especial os tricíclicos, são utilizados em doses baixas, de 10 a 20 mg), em pacientes com lombalgia, na presença ou ausência de depressão associada. Os efeitos analgésicos são independentes dos efeitos antidepressivos, sendo indispensáveis na presença de distúrbio de sono, o qual pode contribuir para o aumento da sensação dolorosa. Além disso, são indicados no tratamento de pacientes com sensibilização central, nesse caso, prescritos por períodos prolongados para pacientes com dores crônicas (Brazil *et al.*, 2004; Martins *et al.*, 2016).

### 2.3.2. Abordagens não medicamentosas

Os tratamentos com agulhamento a seco e acupuntura podem ser realizados por profissionais médicos, sendo comprovadamente eficaz principalmente nos casos de dor miofascial. A síndrome da dor miofascial é um distúrbio de dor localizada caracterizada pela presença de pontos gatilhos nos músculos ou na fáscia, os quais são altamente sensíveis, causando dor à palpação e resposta de contração local. Essa técnica consiste na inserção de uma agulha fina no músculo, que rompe mecanicamente o tecido muscular, aumentando a circulação, diminuindo a inflamação local e reduzindo a sensibilização à dor (Dach; Ferreira, 2023).

As intervenções educativas oferecidas aos pacientes são recomendadas pela OMS e, geralmente, esclarecem a experiência da dor lombar, estratégias de autocuidado para recuperação e bem-estar geral e conselhos ergonômicos. Em relação a pacientes com dor lombar crônica é, particularmente, importante enfatizar os benefícios de permanecer fisicamente ativo e de se envolver ou retornar as atividades diárias. Essas medidas educativas devem ser baseadas em uma avaliação biopsicossocial e não são totalmente padronizadas (Brazil *et al.*, 2004; Frasson, 2016).

A termoterapia é recomendada pelo Ministério da Saúde para lombalgias em pacientes com todos os tipos de dor (nocicepitiva, neuropática ou mista), sendo indicada a aplicação de calor superficial (Frasson, 2016). Nesse contexto, podem ser utilizadas bolsas térmicas ou de água quente, com temperatura que variável entre 40º a 42º, por 20 minutos; aparelhos de

irradiação infravermelho; e equipamentos de ondas curtas, por emissão de radiação eletromagnética de alta frequência (PORZIO, 2000; LOPES, 2022).

O repouso é eficaz, mas não pode ser muito prolongado, em decorrência da ação prejudicial da inatividade sobre o aparelho locomotor. Dessa forma, deve-se aconselhar ao paciente que, quando possível, deve realizar atividades físicas e deambulação. Normalmente, o posicionamento em repouso, principalmente nas hérnias discais, é feito com o corpo em decúbito dorsal, com joelhos fletidos a 90° e os pés apoiados no leito, objetivando a retificação da coluna lombar, chamada de posição de Zassirchon. Nesta posição, a pressão sobre os discos intervertebrais e a musculatura paravertebral lombar reduz. A duração, em média, deve ser de três a quatro dias e, no máximo, de cinco a seis dias. No entanto, a duração é variável dependendo do tipo da doença e da intensidade da dor (Brazil *et al.*, 2004; D'alessandro; Pires, 2020; Frasson, 2016).

Eletroterapia consiste na utilização de correntes elétricas, na maioria das vezes, de baixa intensidade, a fim de promover efeitos analgésicos, relaxantes e fortalecimento de musculatura. Nesse sentido, a Neuroestimulação Elétrica Transcutânea (TENS) e a corrente interferencial podem ser utilizadas na terapêutica de lombalgias, especialmente pelo efeito anestésico considerável, eficácia e baixo custo (Mimore *et al.*, 2020).

Além disso, os profissionais médicos devem indicar tratamentos que são realizados por outros profissionais, como a atividade física regular, as terapias psicológicas - terapia cognitiva comportamental, terapia comportamental operante – massagem, terapia manipulativa espinhal, pilates e fisioterapia. Essas abordagens podem ser utilizadas em pacientes que apresentam associação entre dores nocicepitiva, neuropática ou mista (Brazil *et al.*, 2004; D'alessandro; Pires, 2020; Frasson, 2016).

## 2.4. PROGNÓSTICO

Em decorrência da multifatorialidade de causas para a lombalgia, seu diagnóstico precoce e adequado é retardado pelos sintomas inespecíficos, além de difícil associação da sintomatologia com os resultados dos exames de imagem. No entanto, a presença de alterações radiológicas simples, a exemplo de escoliose, representa um preditor prognóstico positivo. Em relação aos preditores diagnósticos negativos, tem-se: alterações do sono, em decorrência da dor, e sinais de compressão medular, a exemplo de hipoestesia, astenia e

limitação da elevação do membro inferior em extensão (Sweetman; Heinrich; Anderson, 1996; Martins *et al.*, 2016).

A lombalgia apresenta curso benigno, nas condições agudas, em que ocorre uma acentuada diminuição da sensação álgica e da incapacidade nas primeiras seis semanas, cursando com baixa redução desses componentes até em um ano, isto é, pode haver presença de níveis mínimos de dor e incapacidade em um ano. Em casos de dor persistente, embora haja melhora nas primeiras semanas, superiormente a esse período, a atenuação da sintomatologia é considerada baixa, o que significa que os pacientes podem experimentar níveis moderados de dor e incapacidade (Costa, 2012; Pengel, 2003).

Além disso, existe evidência de qualidade moderada em relação as expectativas de pacientes com lombalgia com o resultado no campo trabalhista, isto é, houve desfechos positivos estatisticamente relacionadas a melhores resultados nessa dimensão, a exemplo de retomada de suas atividades laborais. Todavia, com relação à recuperação, limitações funcionais e intensidade da dor, há evidências de baixa qualidade para os desfechos. Todavia, é compreendido que uma parcela dos pacientes pode evoluir com dor crônica incapacitante, a qual pode apresentar difícil manejo terapêutico (Hayden *et al.*, 2019; Martins *et al.*, 2016).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em decorrência da multiplicidade de causas e fatores associados, a lombalgia demanda abordagem médica individualizada, a partir de adequada propedêutica, a fim de promover a melhor terapêutica, isto é, não somente inibindo o processo doloroso, mas, sobretudo, prevenindo as manifestações dolorosas. Para o tratamento medicamentoso adequado, os médicos devem seguir os princípios da Organização Mundial da Saúde, especialmente considerando a Escada Analgésica, objetivando promover o melhor efeito anestésico, considerando a seleção da classe medicamentosa pela intensidade dolorosa do paciente, à medida que reduz efeitos colaterais e iatrogenias, por prescrições indevidas.

Tratamentos não medicamentos podem e devem ser inseridos na terapêutica, porquanto contribuem processo de vivência, adaptação e manejo da dor. Nesse contexto, intervenções educativas, a exemplo de ações de autocuidado, aconselhamento ergonômico e incentivo a atividades físicas, devem ser estimuladas ainda no início do processo de cuidado.

Além disso, modalidades como agulhamento a seco, termoterapia e eletroterapia podem ser utilizadas como modalidades sinérgicas do tratamento álgico, objetivando a

promoção do melhor processo anestésico possível, desde que não ofereçam risco iatrogênico aos pacientes. Destaca-se, ademais, que, para o adequado manejo da dor, é indispensável abordagem multiprofissional à medida que contribui para a integração multidimensional dos aspectos dolorosos e individuais dos pacientes.

Infere-se, destarte, que é possível a integração de diversos métodos de manejo da dor das lombalgias, requerendo conhecimento médico adequado, com o intuito de que essas abordagens possam ser efetivadas no contexto individual de cada paciente. De outro modo, não é somente necessário que os profissionais de medicina estejam aptos a tratar os sintomas da dor, mas, sobretudo, possam reconhecer e integrar a subjetividade do fenômeno álgico e a multiprofissionalidade, junto ao paciente, para que seja possível a melhor abordagem analgésica.

## AGRADECIMENTOS

Os pesquisadores agradecem à Liga Acadêmica Multidisciplinar para o Estudo da Dor (LAMED), vinculada à Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), pelas construções epistêmicas acerca da dor que propiciaram o desenvolvimento deste trabalho. Enquanto pesquisadores e membros dessa liga, desejamos que essa pesquisa seja apreciada pela comunidade acadêmica e que possa servir de inspiração para os futuros ligantes da LAMED.

## REFERÊNCIAS

BRAZIL, A. V. *et al.* Diagnóstico e tratamento das lombalgias e lombociatalgias. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 44, p. 419-425, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/33bmVkrT4rXNw6TRTBKDtPm/?format=html#ModalH owcite>. Acesso em: 24 jun. 2024.

CHIAROTTO, A.; KOES, B. W. Nonspecific low back pain. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 18, p. 1732-1740, 2022. Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2032396?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2032396?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). Acesso em: 10 mai. 2024.

COSTA, L. C. M. *et al.* The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. **Cmaj**, v. 184, n. 11, p. E613-E624, 2012. Disponível em: <https://www.cmaj.ca/content/184/11/E613.short>. Acesso em: 15 jul. 2024.

D’ALESSANDRO, M. P.; PIRES, C. T. Manual de cuidados paliativos. São Paulo: **Hospital Sírio-Libanês/Ministério da Saúde**, 2020.

- DACH, F.; FERREIRA, K. S. Treating myofascial pain with dry needling: a systematic review for the best evidence-based practices in low back pain. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 81, n. 12, p. 1169–1178, 1 dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777731>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- DAVID, C. N. *et al.* The burden of low back pain in Brazil: estimates from the Global Burden of Disease 2017 Study. **Population Health Metrics**, v. 18, n. S1, p. 12, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12963-020-00205-4>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- DESCONSI, M. B., *et al.* Tratamiento de pacientes con dolor lumbar crónico inespecífico por fisioterapeutas: un estudio transversal. **Fisioter Pesq**, v. 26, n. 1, p. 15-21, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-2950/17003626012019>. Acesso em 10 jul. 2024.
- FERNANDEZ, J. S. *et al.* Correlação do sinal de Lasègue e manobra da elevação da perna, retificada com os achados cirúrgicos em pacientes com ciatalgia portadores de hérnia discal lombar. **Coluna/Columna**, v. 11, p. 32-34, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/coluna/a/zm6d9vPdpp6DzRTnz4Gbmvh/?lang=pt#>. Acesso em 15 jul. 2024.
- FERREIRA, M. L. *et al.* Global, regional, and national burden of low back pain, 1990–2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet Rheumatology**, v. 5, n. 6, p. e316–e329, jun. 2023. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00098-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00098-X). Acesso em: 15 mai. 2024.
- FRASSON, V. B. Dor lombar: como tratar. **OPAS/OMS–Representação Brasil**, v. 1, n. 9, 2016. Disponível em: [https://www.rets.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/arquivos/biblioteca/fasciculo\\_9.pdf](https://www.rets.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/arquivos/biblioteca/fasciculo_9.pdf). Acesso em 24 jun. 2024.
- HARTVIGSEN, J. *et al.* What low back pain is and why we need to pay attention. **The Lancet**, v. 391, n. 10137, p. 2356–2367, jun. 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X). Acesso em: 15 mai. 2024.
- HAUSER, R. A. *et al.* Lumbar instability as an etiology of low back pain and its treatment by prolotherapy: A review. **Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 35, n. 4, p. 701–712, 4 jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/BMR-210097>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- HAYDEN, Jill A. *et al.* Individual recovery expectations and prognosis of outcomes in non-specific low back pain: prognostic factor review. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2019. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011284.pub2/abstract>. Acesso em: 15 jul. 2024.

- IMAMURA, S. T. *et al.* Lombalgia. **Revista de medicina**, v. 80, p. 375-390, 2001. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/70000>. Acesso em: 20 mai. 2024.
- KNEZEVIC, N. N., *et al.* Low back pain. **The Lancet**, v. 398, p. 78-92, 2021. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00733-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00733-9/abstract). Acesso em: 10 jul. 2024.
- LOPES, G. L. T. **LOMBALGIA CRÔNICA: ESTRATÉGIA CONJUNTA ENTRE MEDICINA GERAL E FAMILIAR E MEDICINA FÍSICA E REABILITAÇÃO**. 2022. Dissertação de Mestrado. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/102493>. Acesso em: 16 jul. 2024.
- MARTINS, M. A. *et al.* Clínica Médica [2.ed. ampl. rev.], v.5. BARUERI: **Manole**, 2016.
- MIMORE, C. F. *et al.* Utilização do tens e da corrente interferencial no tratamento de lombalgia. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 16, n. 45, p. 302-310, 2020. Disponível em: <http://revista.unilus.edu.br/index.php/ruep/article/view/1181>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- MORAES, B. **Babinski Na Arte**. 2017. Disponível em: <https://semiobloguneb.wordpress.com/author/brunamoraessemio/>. Acesso em: 16 jul. 2024.
- PENGEL, L. H. M. *et al.* Acute low back pain: systematic review of its prognosis. **Bmj**, v. 327, n. 7410, p. 323, 2003. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/327/7410/323.full>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- PIRES, R. A. M; DUMAS, F. V. L. Lombalgia: revisão de conceitos e métodos de tratamentos. **Universitas: ciências da saúde**, v. 6, n. 2, p. 159-168, 2008. Disponível em: <https://www.publicacoes.uniceub.br/cienciasaude/article/download/718/631>. Acesso em: 10 mai. 2024.
- PORZIO, F. Use of thermomagnetic bandages and belts in cervical and lumbar pain syndromes. Experimental study with double blind method versus placebo. **La Clinica Terapeutica**, v. 151, n. 3, p. 149-153, 2000. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00424343/full>. Acesso em: 16 jul. 2024.
- SALLUM, A. M. C., *et al.* Dor aguda e crônica: revisão narrativa da literatura. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, p. 150-154, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/9XWXXkgJMWrrj7KRdDDxLpZtt/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 10 mai. 2024.
- SOUZA, I. M. B. *et al.* Prevalence of low back pain in the elderly population: a systematic review. **Clinics**, v. 74, p. e789, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e789>. Acesso em 15 mai. 2024.

SWEETMAN B. J; HEINRICH I; ANDERSON J. A. D. Low back pain prognosis. **Journal Of Orthopaedic Rheumatology**, v. 9, p 157-164, 1996. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01767900/full>. Acesso em 10 jul. 2024.

VLAEYEN, J. W. S.; CROMBEZ, G. Behavioral Conceptualization and Treatment of Chronic Pain. **Annu Rev Clin Psychol**, v. 16, p. 187-212, 2020. Disponível em <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095744>. Acesso em: 10 jul. 2024.

# CAPÍTULO XIII

## TESTAMENTO VITAL: QUAIS OS DILEMAS BIOÉTICOS DO PROFISSIONAL MÉDICO NO CONTEXTO DE FIM DE VIDA?

### LIVING WILL: WHAT ARE THE BIOETHICAL DILEMMA OF MEDICAL PROFESSIONALS IN THE CONTEXT OF THE END OF LIFE?

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-13

Tatiana Moreira Lopes<sup>1</sup>

Sofia Rase Chaves<sup>2</sup>

Guilherme Pinto Dantas<sup>3</sup>

Thomaz Camilo Milhazes Castello Branco<sup>4</sup>

Bruna Sobral Nogueira<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Graduanda em medicina, Estácio de Sá IDOMED Vista Carioca, Avenida Presidente Vargas nº1111 - Centro, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro.

<sup>2</sup> Graduanda em medicina, Estácio de Sá IDOMED Vista Carioca, Avenida Presidente Vargas nº1111 - Centro, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro.

<sup>3</sup> Graduando em medicina, Estácio de Sá IDOMED Vista Carioca, Avenida Presidente Vargas nº1111 - Centro, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro.

<sup>4</sup> Graduando em medicina, Estácio de Sá IDOMED Vista Carioca, Avenida Presidente Vargas nº1111 - Centro, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro.

<sup>5</sup> Graduanda em medicina, Estácio de Sá IDOMED Vista Carioca, Avenida Presidente Vargas nº1111 - Centro, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro.

## RESUMO

Nos últimos tempos, o aumento da expectativa de vida, impulsionado pelos avanços na medicina e melhores condições de vida, trouxe à tona novos desafios, como o surgimento de doenças crônicas e terminais. Essas condições podem gerar dilemas éticos sobre os cuidados de pacientes terminais, já que, em muitos casos, as decisões de tratamento são feitas por familiares ou representantes legais. Três práticas relacionadas ao fim da vida são discutidas: distanásia (prolongamento da vida a todo custo), eutanásia (interrupção do sofrimento com consentimento do paciente) e ortotanásia (morte natural com alívio de sintomas). Nesse contexto, as Diretivas Antecipadas de Vontade (DAVs) surgem como um importante instrumento para garantir que os desejos do paciente sejam respeitados quando ele não puder mais expressar sua vontade. Esse documento, também conhecido como Testamento Vital, busca preservar a autonomia do paciente, orientando os profissionais de saúde sobre os tratamentos que ele deseja ou não receber. Embora as DAVs tenham sido introduzidas em vários países, no Brasil ainda não há legislação específica sobre o tema, sendo

reguladas pela Resolução CFM nº 1.995/2012. O respeito à autonomia do paciente, assim como os princípios da bioética, como beneficência, não maleficência e justiça, são essenciais nesse processo, garantindo uma abordagem humanizada e ética no cuidado de pacientes terminais.

**Palavras-chave:** Expectativa de vida. Doenças terminais. Dilemas éticos. Diretivas Antecipadas de Vontade (DAVs). Autonomia.

## ABSTRACT

In recent times, the increase in life expectancy, driven by advances in medicine and better living conditions, has brought to light new challenges, such as the emergence of chronic and terminal diseases. These conditions can generate ethical dilemmas regarding the care of terminally ill patients, since, in many cases, treatment decisions are made by family members or legal representatives. Three practices related to the end of life are discussed: dysthanasia (prolongation of life at all costs), euthanasia (interruption of suffering with the patient's consent) and orthothanasia (natural death with relief of



symptoms). In this context, Advance Directives (ADVs) emerge as an important instrument to ensure that the patient's wishes are respected when he or she can no longer express his or her wishes. This document, also known as the Living Will, seeks to preserve the patient's autonomy, guiding health professionals about the treatments they want or do not want to receive. Although DAVs have been introduced in several countries, in Brazil there is still no specific legislation on the subject,

being regulated by CFM Resolution No. 1,995/2012. Respect for patient autonomy, as well as the principles of bioethics, such as beneficence, non-maleficence and justice, are essential in this process, ensuring a humanized and ethical approach to the care of terminally ill patients.

**Keywords:** Life expectancy. Terminal illnesses. Ethical dilemmas. Advance Directives (ADVs). Autonomy.

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos tempos, o mundo tem visto um aumento da expectativa de vida por consequência dos avanços da medicina, de melhores condições de vida e também de maior acesso aos cuidados de saúde. Esse aumento pode estar associado com o surgimento de doenças crônicas e terminais. As doenças crônicas são condições de longa duração, muitas vezes incuráveis, que demandam cuidados contínuos ao longo da vida e podem ter um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Diante da terminalidade da vida, principalmente frente a uma doença de caráter incurável, dilemas éticos podem surgir entre profissionais de saúde, pacientes e seus familiares na condução do cuidado do enfermo. Até recentemente, pacientes portadores de doença terminal não podiam decidir o tipo de tratamento que desejavam nas fases finais da doença, quando não podiam mais exercer sua autonomia. As decisões acerca de seu tratamento ficavam a cargo de seu representante legal ou familiares, contudo, apesar dos avanços tecnológicos, para esses pacientes diversas medidas terapêuticas apenas prolongavam seu processo de morte.

No que se refere ao processo de morrer do indivíduo em fase terminal, três práticas foram classificadas e são reconhecidas usualmente: distanásia, eutanásia, e ortotanásia. A distanásia tem objetivo de retardar, a todo custo, a morte inevitável valendo-se da obstinação terapêutica, e assim, prolongando o sofrimento do indivíduo. A “boa morte”, ou também chamada de eutanásia, se destina a evitar o prolongamento do sofrimento até o fim da vida do paciente, que este por sua vez, decide ativamente sobre sua morte. E a ortotanásia é o processo natural de morrer, onde o paciente recebe o cuidado necessário visando aliviar ou eliminar suas dores e sofrimento.

Com o objetivo de preservar a autonomia do paciente na tomada de decisão para os cuidados de fim de vida, diferentes países passaram a incorporar as “diretivas antecipadas de

vontade” à sua legislação. Seu objetivo é individualizar os cuidados, procedimentos e tratamentos aos quais a pessoa deseja ou não ser submetida quando, afetada por doença grave, estiver impossibilitada de manifestar livremente sua vontade.

É notório que o conhecimento acerca de tal temática ainda é escasso e muito pouco se tem discutido sobre o tema. Assim, faz-se necessário uma abordagem a tal instituto e suas consequências legais e, principalmente, éticas no cenário médico legal atual, demonstrando sua importância. O presente trabalho busca compreender a legalidade e aplicabilidade do Testamento Vital (TV) ou Diretivas Antecipadas de Vontade (DAVs) na sociedade brasileira, e os dilemas bioéticos envolvidos na relação médico-paciente. Revisando, portanto, a adoção do TV em países onde existe previsão na legislação com intuito de verificar a capacidade de sua aplicação pelo ordenamento ético e jurídico, diante da falta de legislação específica no Brasil.

## 2. CONTEXTUALIZAÇÃO

É inegável que a última fase da vida é conflituosa, controversa e complexa, na qual a figura central é o indivíduo e o seu íntimo processo de morrer. Com o passar dos anos, inúmeros avanços na gestão do bem-estar de pacientes terminais foram alcançados, prolongando a vida de muitas pessoas. No entanto, a medicina deparou-se com a dificuldade de aumentar a longevidade sem prolongar o sofrimento. A euforia com a maior expectativa da vida conflita com problemas éticos concomitantes que surgem ao longo do tempo, principalmente na área da saúde. A realização de intervenções terapêuticas sem conhecimento do paciente, quando impossibilitado de decidir, e autorizadas por familiares ou decididos por médicos, envolve a perda da dignidade do indivíduo, uma vez que impedido de tomar suas próprias decisões este não pode exercer sua autonomia.

Nesse cenário, a dignidade e a autonomia do indivíduo emergem como elementos guias, cruciais na tomada de decisão de forma autônoma, onde a dignidade humana deve ser respeitada. Para tanto, o paciente deve ser valorizado e envolvido plenamente no processo decisório.

Nesse sentido surge a ideia do Testamento Vital, um documento público, normalmente, lavrado no cartório, com diretrizes antecipadas de vontade. Para sua validade uma pessoa deve realizá-lo em uma situação de lucidez mental e de total autonomia para

decidir sobre si, para que seja levado em conta quando, por causa de complicações de uma doença terminal prévia, já não for possível expressar sua vontade.

O conceito de autonomia refere-se, então, à perspectiva de que cada ser humano deve ser verdadeiramente livre, dispondo das condições mínimas para se auto-realizar. No plano da relação clínica com o doente, todas as intervenções precisam de consentimento informado, livre e esclarecido, sendo esta condição considerada como um imperativo de ética profissional. Assim, o médico e outros profissionais de saúde têm o dever de informar, em linguagem acessível, os fatos que são relevantes para o doente decidir em plena consciência.

O objetivo das Diretivas Antecipadas de Vontade ou Testamento Vital, é justamente dar orientação ao médico de quais tratamentos o paciente aceita ou não receber se, em algum momento, estiver incapacitado para se expressar livremente.

O tema foi inicialmente abordado em 1969, sendo os Estados Unidos da América (EUA) o primeiro país a utilizar o termo “living will”, através do advogado e defensor dos direitos humanos, Luiz Kutner, para denominar um documento em que o paciente manifesta de forma escrita sua recusa em não se submeter a determinados tratamentos quando fosse comprovado que seu estado era caso de terminalidade ou estado vegetativo, com objetivo de reduzir sofrimento e humanizar a assistência. (DADALTO, 2013, HASSEGAWA, 2019)

Atualmente países como Alemanha, Argentina, Áustria, Bélgica, Estados Unidos da América (EUA), França, Holanda, Hungria, Inglaterra, México, Porto Rico, Portugal, União Europeia e Uruguai apresentam legislações específicas sobre diretivas antecipadas. Apesar das especificidades da legislação de cada país foi possível notar que existem semelhanças nas orientações de condutas relacionadas à aplicação das diretivas antecipadas como, principalmente, o direito ao respeito da autonomia do paciente. É importante ressaltar que as legislações pesquisadas também mencionam o direito à objeção de consciência por parte dos profissionais de saúde e a insenção de discriminação no acesso aos cuidados de saúde devido à posse ou não de um documento de DAV. (COGO; LUNARDI, 2018)

No Brasil, as DAVs só foram introduzidas em 2012 mas, na esfera jurídica brasileira, ainda não foram notadamente regulamentadas. Assim, o Conselho Federal de Medicina(CFM)editou a Resolução CFM 1.995/2012, que dispõe sobre o assunto visando adequar a conduta médica frente às DAVs. Diante de um paciente que se encontra incapaz de comunicar-se, ou de expressar-se de maneira livre, o médico levará em consideração suas Diretivas Antecipadas de Vontade. Nesse caso, é importante salientar que essa resolução

segue tratando as DAVs como sinônimo de Testamento Vital. Como ainda não há legislação sobre o tema, somando-se ao desconhecimento de muitos profissionais médicos, o tema pode gerar insegurança jurídica e desrespeito a aplicação do TV.

Percebe-se assim que, os dois principais objetivos das DAVs são garantir ao paciente que seus desejos serão atendidos no momento de terminalidade da vida e proporcionar ao médico um respaldo legal para a tomada de decisões em situações conflituosas.

Entretanto, a manifestação de vontade do paciente encontra limites na objeção de consciência do médico, na proibição de disposições contrárias ao ordenamento jurídico, em disposições que já estejam superadas pela medicina e, também, em conflitos familiares.

### 3. DISCUSSÃO

É necessário abordar que o conceito de "testamento vital", embora muito utilizado, não seria o mais adequado, uma vez que "testamento" por definição é o ato pelo qual a vontade de alguém é declarada para o caso de morte, com eficácia de reconhecer, transmitir ou extinguir direitos. Trata-se de uma "esfera jurídica, de forma unilateral, irrevogável, com disposições patrimoniais e extrapatrimoniais e que produz efeitos post mortem". Um indivíduo com total discernimento acerca dos tratamentos aos quais deseja ou não ser submetido quando impossibilitado de manifestar sua vontade, não deveria receber a mesma denominação. Dessa forma, no Brasil, passou a ser denominado de "Diretivas Antecipadas de Vontade do paciente terminal" (DAVs), proposta que vem sendo mais aceita e defendida pelos bioeticistas.

A evolução da medicina permitiu alcançar um avanço tecnológico e medicamentoso capaz de prolongar a vida mesmo de uma pessoa com uma doença terminal. Contudo, surge o dilema de se manter vivos, a todo custo, indivíduos que já não querem ou não podem mais viver.

A vida é compreendida como um valor relevante, por outro lado, a liberdade também é um valor considerável. É nesse sentido que surge a importância da discussão a respeito das Diretivas Antecipadas da Vontade (DAVs) ou do Testamento Vital, que podem minimizar esses conflitos.

Nesse sentido, a bioética tem papel de extrema importância na discussão do tema, pois tem o objetivo de indicar os limites e as finalidades na intervenção do homem sobre a vida através de seus quatro princípios: a beneficência, não maleficência, justiça e a autonomia.

A autonomia é o pressuposto fundamental da ética, caracterizado pela capacidade de pensar, decidir e agir, de modo livre e independente, além de expressar a capacidade humana de dar-se suas próprias leis, ou ainda, "o poder exercido com absoluta independência do sujeito", como também, "a capacidade de pensar, decidir e agir com base em tal pensamento e decisão, de modo livre e independente". Assim, ter autonomia é ser dotado da capacidade de autolegislar-se segundo a sua própria liberdade.

Contudo, como seria possível decidir com absoluta independência, e exercer a autonomia total, se estamos cercados a todo instante por informações e sofremos influência de diferentes fatores?

O conceito de "autonomia total" é um ponto importante na decisão sobre as DAVs. Existem diversas limitações para a autonomia humana que podem impedir a existência de uma autonomia irrestrita, como por exemplo, a cultura, religião, valores familiares e a própria lei que podem afetar a autonomia de uma pessoa na hora de tomar decisões. Portanto, é necessário levar em consideração essas limitações e buscar um equilíbrio entre a autonomia individual e outros valores éticos importantes.

Respeitar a autonomia do paciente pressupõe acatar que o indivíduo deve decidir sobre seu plano de vida, a partir de suas crenças e valores, mesmo quando opostos aos dominantes da sociedade.

Ao se discutir sobre o respeito às DAVs, outros dois dos princípios fundamentais frequentemente citados são os princípios da beneficência e da não-maleficência.

O princípio da beneficência refere-se à obrigação ética de maximizar o benefício e minimizar o prejuízo. O profissional deve ter a maior convicção e informação técnica possíveis que assegurem ser o ato médico benéfico ao paciente. Além disso, é preciso avaliar a utilidade do ato, pesando benefícios versus riscos e/ou custos. A "beneficência" obriga o profissional de saúde a ir além da "Não Maleficência" (não causar danos intencionalmente) e exige que ele contribua para o bem estar dos pacientes. Neste contexto, os profissionais de saúde devem considerar as instruções do testamento vital para garantir que o paciente receba os cuidados apropriados de acordo com suas preferências e valores, evitando tratamentos invasivos, dolorosos ou que possam resultar em sofrimento desnecessário.

O princípio da Não Maleficência consiste em não fazer nenhuma ação que traga um malefício intencional ao próximo. É um dever profissional, que deve ser seguido, pois o não

comprimento pode resultar numa situação de má-prática ou prática negligente da medicina, complementando o princípio da Beneficência.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o conceito ampliado de saúde como bem estar global da pessoa, no seu aspecto físico, mental, social e espiritual, incluindo a fase de terminalidade. Nos últimos anos, frente ao desenvolvimento tecnológico na área médica, ganha força a maior preocupação com a saúde e o bem estar do paciente, valorizando-se a condição humana. (MARTIN, 1998, p.190).

Um dos termos que se equipara a esse conceito é o da “ortotanásia”, que consiste em uma série de ações que visam proporcionar o melhor cuidado do paciente, com alívio de sintomas e a redução do sofrimento, sem praticar procedimentos invasivos, dolorosos e inúteis do ponto de vista curativo.

No Brasil, o conceito de ortotanásia é regulamentado por meio da Resolução de CFM, número 1.805, de 2006, e caminha lado a lado com os cuidados paliativos. Nesse contexto, as DAVs podem ser aliados na garantia da melhor assistência ao paciente, contribuindo para a humanização do processo de morte.

“Na fase terminal de enfermidades graves e incuráveis é permitido ao médico limitar ou suspender procedimentos e tratamentos que prolonguem a vida do doente, garantindo-lhe os cuidados necessários para aliviar os sintomas que levam ao sofrimento, na perspectiva de uma assistência integral, respeitada a vontade do paciente ou de seu representante legal” (Res. 1.805/2006 CFM).

Contudo, o princípio bioético da Sacralidade da Vida, defendido por muitas religiões e indivíduos, afirma que a vida é um presente de Deus ao ser humano, e que este não dispõe absolutamente da vida, mas deve preservá-la, resguardá-la desde a concepção até a morte natural. Deve-se, portanto, buscar a todo custo prolongá-la e respeitar o assim chamado finalismo intrínseco da natureza, ou os desígnios divinos, sem tentar opor-se.

Nesses termos, seja por questões religiosas ou por tradição hipocrática, considera-se que a vida deve ser priorizada, independentemente dos sofrimentos aos quais o paciente será submetido. Seria considerado imoral a omissão proposital de condutas médicas capazes de mudar o cenário clínico do paciente e acelerar o percurso natural da vida. Tal princípio bioético se aproxima do conceito de distanásia, onde a ação ou intervenção médica não beneficia o paciente em fase terminal da doença, mas, ao contrário, provoca um prolongamento inútil e sofrido do processo do morrer.

A defesa do princípio da Sacralidade da Vida, coloca em risco o respeito às DAVs, e a autonomia do paciente. Decidir pela recusa de tratamentos que prolongam a vida de forma artificial, em circunstâncias onde o indivíduo não deseja ser mantido vivo, entra em conflito com a ideia de que a vida deve ser protegida a todo custo. Esse dilema pode ser a causa para que profissionais médicos indiquem objeção de consciência ao manter os investimentos na manutenção de vida do paciente.

Legalmente, o médico não está obrigado a acatar as decisões da Resolução CFM 1.995/2012, e o artigo 5º, parágrafo II da Constituição Federal, 1998, garante a liberdade de descumprir a DAV uma vez que “ninguém será obrigado a fazer ou deixar de fazer nada, senão em virtude de lei”.

O código de Ética Médica define que o profissional pode descumprir a DAV caso as solicitações do paciente (ou do seu representante) não estejam de acordo com os preceitos ditados pelo referido código. Mesmo assim, o médico registra, em prontuário, as vontades que lhe forem comunicadas diretamente pelo atendido.

A falta de legislação que regule as DAVs cria insegurança para o paciente, por não ter a certeza de que sua vontade será respeitada, e para o profissional, que receia ser responsabilizado juridicamente por respeitar a DAV, sob risco de ser responsabilizado civilmente, ou por não respeitar a DAV, descumprimento normas ético-legais da Resolução no 1995/2012.

Em casos de objeção de consciência para o cumprimento das DAVs por razões legais, religiosas, morais ou éticas, o médico deverá justificar sua recusa e encaminhar o paciente a outro profissional para que cumpra as disposições do documento. A recusa imotivada e injustificada não será aceita em hipótese alguma (BORASCHI, 2007)

Outro ponto de suma importância que deve ser abordado é a questão familiar no que se refere a tomada de decisão e o processo de elaboração de testamento vital. Nesse sentido, surgem conflitos, discussões e reflexões sobre as condutas e decisões relacionadas aos cuidados no final da vida, especialmente quando a família se opõe à decisão do paciente ou à melhor alternativa identificada pelos médicos, se o paciente expressa, por exemplo, sua vontade de não receber quimioterapia, esta deve ser respeitada.

No entanto, o problema surge quando a família se recusa a aceitar a decisão. Quando o paciente se torna incapaz de tomar decisões, a família passa a obter o direito legal de responder pelo doente e pode, portanto, exigir que tratamentos e procedimentos sejam

realizados, o que cria uma situação difícil, pois há questões legais envolvidas. Portanto, os hospitais devem ter profissionais preparados à disposição, para tentar amenizar o conflito de vontades, e assim, criar um diálogo claro entre médico e família quando forem informar da existência das DAVs.

A Bioética na relação médico-paciente, sustenta a participação conjunta na tomada de decisões, pois o avanço tecnológico trouxe uma desproporção entre os conhecimentos técnicos adquiridos e os aspectos humanísticos e éticos na formação do profissional médico, tornando imprescindível uma relação intersubjetiva entre o paciente e o profissional da saúde.

O médico deve sempre cumprir a vontade manifestada do paciente por meio de diretiva antecipada, levando em conta os princípios da beneficência e da não maleficência, sob pena de incorrer em responsabilização ética e civil, pelo descumprimento de uma obrigação que lhe é imposta juridicamente, qual seja preservar a autonomia e a dignidade da pessoa humana (VINCENZI, 2018).

Nota-se dessa forma a importância da bioética que busca justamente evitar tensões e equilibrar o respeito à vida com o respeito à autonomia e às escolhas pessoais, desde que estejam dentro dos limites éticos e legais estabelecidos.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após uma análise aprofundada sobre a importância das DAVs (Diretiva Antecipada de Vontade), é possível concluir que essa ferramenta legal desempenha um papel fundamental na garantia da autonomia e do respeito à vontade do indivíduo em relação aos cuidados de saúde que deseja receber ou recusar em situações futuras de incapacidade.

As DAVs oferecem uma forma de expressão clara e legalmente reconhecida das preferências de cada pessoa, permitindo que suas decisões sejam respeitadas mesmo quando não estiverem mais em condições de expressá-las diretamente. Além disso, as DAVs promovem o diálogo entre pacientes, familiares e profissionais de saúde, contribuindo para a construção de um sistema de cuidados mais humanizado e centrado no indivíduo. Em um contexto em que as decisões médicas podem ser complexas e difíceis, as DAVs emergem como uma poderosa ferramenta de empoderamento e respeito aos direitos e desejos dos pacientes.

Ademais, as DAVs não apenas oferecem benefícios aos indivíduos, mas também trazem vantagens para o sistema de saúde como um todo. Ao possibilitar que as pessoas expressem suas preferências antecipadamente, as DAVs auxiliam os profissionais de saúde a

tomar decisões embasadas e éticas, em conformidade com os desejos dos pacientes. Isso reduz a possibilidade de conflitos e dilemas éticos no momento crucial de tomar decisões sobre tratamentos invasivos, prolongamento da vida ou cuidados paliativos.

Além dos aspectos legais e práticos, a importância da DAV também se destaca no contexto da bioética. A bioética busca promover a reflexão e a análise ética das questões relacionadas à vida, saúde e dignidade humana. Nesse sentido, as DAVs se alinham perfeitamente aos princípios bioéticos de justiça, autonomia, beneficência e não maleficência.

Ao permitir que os indivíduos expressem suas vontades antecipadamente, a DAV respeita sua justiça e autonomia, reconhecendo que cada pessoa tem o direito de decidir sobre seus próprios cuidados de saúde. Além disso, buscam o benefício do paciente, assegurando que as decisões tomadas sejam consistentes com seus valores e desejos, evitando assim tratamentos desnecessários e potencialmente prejudiciais.

As DAVs também ajudam a evitar conflitos éticos, uma vez que estabelece um registro legalmente válido das preferências do paciente, facilitando a tomada de decisões por parte dos profissionais de saúde.

Dessa forma, se mostra como um instrumento essencial no âmbito da bioética, promovendo a dignidade, a autonomia e a tomada de decisões informadas e éticas no campo dos cuidados de saúde.

## REFERÊNCIAS

ALBERS, Gwenda ; PASMÁN, H Roeline. Does health status affect perceptions of factors influencing dignity at the end of life?. Pubmed, 2012. Disponível em: Albers G, Pasman HR, Deliens L, de Vet HC, Onwuteaka-Philipsen BD. Does health status affect perceptions of factors influencing dignity at the end of life?J Pain Symptom Manage [Internet]. 2013[acesso em 2023 mai 07];45(6):1030-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141880>. Acesso em: 07 maio 2023.

BORASCHI, Andrea ; MANCONI, Luigi . A RESPONSABILIDADE CIVIL DO MÉDICO QUANDO DO DESCUMPRIMENTO DAS DIRETIVAS ANTECIPADAS DE VONTADE. Mondadori Bruno, 2007. Disponível em: RODOTÀ, S. La legge i dilemmi dela libertà. In: BORASCHI, A.; MANCONI, L. (Coords.). Il dolore e la politica: accanimento terapeutico, testamento biologico, libertà di cura. Milano: Mondadori Bruno, 2007.. Acesso em: 09 abr. 2023.

CHEHUEN NETO, José Antonio et al. Testamento vital: o que pensam profissionais de saúde?. Revista bioética, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/ZS7ghnfbMX9gXf7xY4Bn6vD/?format=pdf &lang=pt>. Acesso em: 04 abr. 2023.

- COMO, Silvana; LUNARDI, Valéria. DIRETIVAS ANTECIPADAS: UMA ANÁLISE DOCUMENTAL NO CONTEXTO MUNDIAL. Scielo, 2018. Disponível em: COGO, S. B.; LUNARDI, V. L. DIRETIVAS ANTECIPADAS: UMA ANÁLISE DOCUMENTAL NO CONTEXTO MUNDIAL. Texto & Contexto - Enfermagem, v. 27, n. 3, 6 ago. 2018.. Acesso em: 26 abr. 2023.
- DADALTO, Luciana. Distorções acerca do testamento vital no Brasil: (ou o porquê é necessário falar sobre uma declaração prévia de vontade do paciente terminal). Revista de Bioética y Derecho, 2013. Disponível em: <https://scielo.isciii.es/pdf/bioetica/n28/articulo5.pdf>. Acesso em: 31 mar. 2023.
- DADALTO, Luciana; TUPINAMBÁS, Unai ; GRECO, Dirceu Bartolomeu . Diretivas antecipadas de vontade: um modelo brasileiro. Revista Bioética, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/SzZm7jf3WDTczJXfVfF7GL/?format=pdf &lang=pt>. Acesso em: 07 abr. 2023.
- DIAS MEIRELLES MOREIRA, Márcia Adriana et al. Testamento vital na prática médica: compreensão dos profissionais. Revista Bioética, 2017. Disponível em: [https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista\\_bioetica/article/view/1309/1630](https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/1309/1630). Acesso em: 31 mar. 2023.
- HOLT, Gregory E. et al. An Unconscious Patient with a DNR Tattoo. The new england journal of medicine, 2017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc1713344>. Acesso em: 25 abr. 2023.
- MABTUM, Matheus et al. Diretivas antecipadas de vontade como dissentimento livre e esclarecido e a necessidade de aconselhamento médico e jurídico. scielo, 2015. Disponível em: MABTUM, MM., and MARCHETTO, PB. Diretivas antecipadas de vontade como dissentimento livre e esclarecido e a necessidade de aconselhamento médico e jurídico. In: O debate bioético e jurídico sobre as diretivas antecipadas de vontade [online]. São Paulo: Editora UNESP; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2015, pp. 89-131. ISBN 978-85-7983-660-2. Available from SciELO Books. Acesso em: 31 mar. 2023.
- MENDES, Matheus et al. Testamento Vital: Conhecimentos e Atitudes de Alunos Internos de um Curso de Medicina. Revista Brasileira de Educação Médica, 2019. Disponível em: MENDES, M. V. G. et al. Testamento Vital: Conhecimentos e Atitudes de Alunos Internos de um Curso de Medicina. Revista Brasileira de Educação Médica, v. 43, n. 2, p. 25–31, jun. 2019.. Acesso em: 09 maio 2023.
- NETO, Chehuen et al. Testamento vital: o que pensam profissionais de saúde?. Revista Bioética, 2015. Disponível em: CHEHUEN NETO, J. A. et al. Testamento vital: o que pensam profissionais de saúde? Revista Bioética, v. 23, n. 3, p. 572–582, dez. 2015.. Acesso em: 10 abr. 2023.
- SILVA, J et al. Conhecimento de estudantes de medicina sobre o testamento vital. Revista Bioética, 2015. Disponível em: SILVA, J. A. C. DA et al. Conhecimento de estudantes de

medicina sobre o testamento vital. Revista Bioética, v. 23, n. 3, p. 563–571, dez. 2015..  
Acesso em: 03 maio 2023.

VINCENZI, Vanessa; PROVIN, Alan. A RESPONSABILIDADE CIVIL DO MÉDICO QUANDO DO  
DESCUMPRIMENTO DAS DIRETIVAS ANTECIPADAS DE VONTADE. Revisa Juris  
UniToledo, 2018. Disponível em: (Revista Juris UniToledo, Araçatuba, SP, v. 03, n. 04,  
p.03-24, out./dez. 2018)  
[http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/documentacao\\_e\\_divulgacao/doc\\_biblioteca/bibli\\_servicos\\_produtos/bibli\\_boletim/bibli\\_bol\\_2006/Rev-Juris-UNITOLEDO\\_v.3\\_n.4.01.pdf](http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/documentacao_e_divulgacao/doc_biblioteca/bibli_servicos_produtos/bibli_boletim/bibli_bol_2006/Rev-Juris-UNITOLEDO_v.3_n.4.01.pdf). Acesso em: 09 abr. 2023.

REGO, Sergio; PALÁCIOS, Marisa; SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo. Bioética para profissionais da  
saúde. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2009.

# CAPÍTULO XIV

## PANORAMA DAS PATENTES RELACIONADAS AO AUTISMO NO BRASIL: IMPLICAÇÕES PARA A INOVAÇÃO

### OVERVIEW OF PATENTS RELATED TO AUTISM IN BRAZIL: IMPLICATIONS FOR INNOVATION

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-14

Maíra Ribeiro Guimarães Caetano <sup>1</sup>

Geoffroy Roger Pointer Malpass <sup>2</sup>

Mariangela Torreglosa Ruiz Cintra <sup>2</sup>

Ana Claudia Granato Malpass <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Mestrado profissional em Inovação Tecnológica. Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM

<sup>1</sup> Docentes do Programa de Mestrado profissional em Inovação Tecnológica. Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM

#### RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista é uma condição de desenvolvimento marcada por dificuldades na interação social, interesses restritos e comportamentos repetitivos. Nesse estudo foi feito um levantamento de patentes sobre autismo no INPI e os dados obtidos foram analisados através de uma pesquisa quanti e qualitativa. Conclui-se a partir desse estudo que, apesar da importância da temática ainda existem poucos patentes depositadas no Brasil. Das patentes encontradas 70,83% são patentes com depositantes internacionais, e dessas uma patente dos Estados Unidos a Br 11 2013 018898 7, que trata de formulações à base de ácido 2-glicil-2-metilpropil-glutâmico e análogos do mesmo para o tratamento do autismo, obteve a concessão pelo INPI. Já das patentes brasileiras (7 patentes), duas foram indeferidas pelo INPI e uma foi arquivada. Tendo ainda quatro patentes com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI.

**Palavras-chave:** TEA. Patentes. Inovação.

#### ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a developmental condition marked by challenges in social interaction, confined interests, and repetitive behaviors. This study involved a comprehensive survey of patents related to ASD registered with the National Institute of Industrial Property (INPI) in Brazil, employing both quantitative and qualitative research methodologies. The findings indicate a relatively low number of patent filings in Brazil concerning ASD, underscoring a significant gap in innovation. Notably, 70.83% of the patents identified are held by international entities. A prominent example includes a patent from the United States (BR 11 2013 018898 7), which focuses on formulations using 2-glycyl-2-methylpropyl-glutamic acid and its analogs for treating ASD and has been granted by the INPI. Among the Brazilian patents, two were rejected, one was archived, and four are still under review by the INPI.

**Keywords:** ASD. Patents. Innovation.

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com a *American Psychiatric Association* (2024), o Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição de desenvolvimento complexa, caracterizada por dificuldades contínuas na interação social, interesses restritos e comportamentos repetitivos. Embora o autismo seja considerado uma condição permanente, o nível de comprometimento no funcionamento varia significativamente entre os indivíduos. Os primeiros sinais desse transtorno podem ser observados por pais, cuidadores ou pediatras antes da criança completar um ano de idade. No entanto, é comum que os sintomas se tornem mais evidentes por volta dos dois ou três anos. Em algumas situações, esses sinais podem ser sutis e só se tornam notáveis quando a criança começa a frequentar a escola, momento em que suas dificuldades em comparação com seus colegas se tornam mais evidentes.

O fenótipo do autismo, ou seja, as características observáveis do transtorno, abrange uma ampla gama de traços cognitivos e comportamentais, que se manifestam de maneira atípica em relação à norma de desenvolvimento. A origem do TEA é complexa, resultando da interação de fatores genéticos e ambientais, com forte influência da epigenética. Estima-se que mais de 800 genes e diversas síndromes genéticas estejam associados ao TEA (Genovese & Butler, 2024), o que ressalta a complexidade do diagnóstico e tratamento dessa condição.

Quanto à prevalência, a *World Health Organization* (WHO) estima que cerca de 1 em cada 100 crianças em todo o mundo seja diagnosticada com TEA<sup>1</sup>. Nos Estados Unidos, os dados do CDC (Centers for Disease Control and Prevention) apontam uma prevalência ainda maior, com 1 a cada 36 crianças diagnosticadas<sup>2</sup>. Na Europa, a taxa é similar à mundial, com 1 a cada 100 pessoas sendo afetadas<sup>3</sup>. No Brasil, embora não existam dados concretos sobre a prevalência do TEA, são utilizados os números do CDC como referência, entretanto o governo brasileiro incluiu a patologia no censo nacional realizado em 2020. Alguns estudos estimam que cerca de 1,5 milhões de pessoas possui TEA no Brasil (Sukiennik et al., 2022).

Ao se discutir inovação na área da saúde, frequentemente pensa-se no desenvolvimento de novos medicamentos (Florêncio, Oliveira Junior & Abud, 2020). Contudo, no caso do TEA, é necessária uma abordagem integrada que consiga alinhar diagnóstico e

---

<sup>1</sup> World Health Organization

<sup>2</sup> <https://www.autismspeaks.org>

<sup>3</sup> <https://www.autismeurope.org/about-autism/prevalence-rate-of-autism/>

tratamento de forma personalizada, levando em consideração as necessidades individuais de cada paciente. Nesse sentido, as tecnologias assistidas surgem como uma inovação relevante, desempenhando um papel crucial na vida de pessoas com TEA. Essas tecnologias têm seu potencial ampliado quando integradas à inteligência artificial (IA), permitindo diagnósticos mais precisos e tratamentos mais adaptados.

Um estudo recente de Iannone & Giansanti (2024), destaca a criação de dispositivos voltados para reabilitação, adaptação e assistência, revelando as várias aplicações, os desafios e o potencial dessas tecnologias para melhorar a vida cotidiana de indivíduos com TEA. Além disso, o uso da IA para enfrentar desafios relacionados à aprendizagem, interação social e educação personalizada é um avanço significativo. As terapias assistidas por computador, robôs e tecnologias autogeridas, que utilizam IA, facilitam o desenvolvimento de habilidades essenciais para a vida diária e o aprendizado de conceitos cognitivos, proporcionando maior autonomia para as pessoas com TEA.

Ainda de acordo com Iannone & Giansanti (2024), existem estudos que investigam a influência da intensidade e duração dos tratamentos em crianças com TEA que recebem serviços de Análise do Comportamento Aplicada (ABA). Esses estudos analisam o impacto das variáveis de tratamento em vários domínios, como desempenho acadêmico, habilidades adaptativas, cognição, função executiva, linguagem, habilidades motoras e interação social. Os resultados destacam a importância da dosagem adequada do tratamento, fornecendo insights sobre seus efeitos diferenciados em cada área. Além disso, o uso de tecnologias como softwares sintetizadores de fala e "cabeças virtuais" também foi estudado, mostrando que ferramentas baseadas em IA têm facilitado o treinamento de habilidades relacionadas à fala e aprimorado as interações sociais de crianças com TEA.

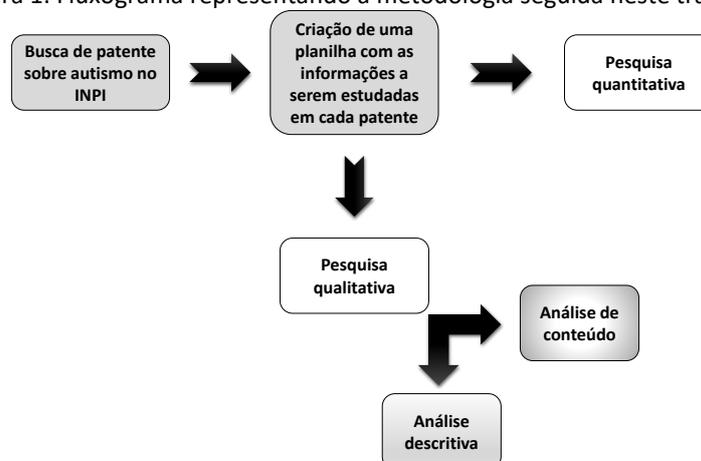
Dado o aumento significativo de casos de TEA no Brasil e no mundo, este trabalho tem como objetivo analisar, sob o prisma da inovação, as patentes depositadas no INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial) relacionadas ao autismo. Essa análise busca identificar os depositantes, os países de origem das patentes, os temas abordados por elas e o status atual desses depósitos no INPI, a fim de fornecer uma visão clara sobre as inovações tecnológicas no tratamento e diagnóstico do TEA no contexto brasileiro.

## 2. METODOLOGIA

Para a realização deste estudo, foi efetuada uma busca na base de dados de patentes do INPI,<sup>1</sup> utilizando-se a palavra-chave 'autismo' com expressão exata. Todas as patentes encontradas foram selecionadas e organizadas em uma planilha e, posteriormente, analisadas por meio de uma abordagem quantitativa e qualitativa, com base no método descritivo. De acordo com Cyriaco et al. (2017), a pesquisa descritiva permite que 'os dados não sejam reduzidos a variáveis, mas sim gerem temas que podem ser observados e explorados como um todo'. Na planilha as patentes foram organizadas de modo a ter as informações sobre os depositantes, o país de origem das patentes, os títulos dessas patentes e o status atual desses depósitos no INPI

Além da análise quantitativa, a pesquisa qualitativa foi conduzida com o uso da análise de conteúdo dos resumos das patentes mais relevantes, seguindo o modelo sugerido por Cunha (2022), que enfatiza a relevância desse método quando é necessário examinar textos de forma sistemática, utilizando um sistema de categorias. Na análise de conteúdo as patentes foram categorizadas de acordo com as reivindicações apresentadas, que nesse caso se resumiram a duas categorias Medicamento/formulação farmacêutica e Diagnóstico, uma vez que as patentes selecionadas abordam apenas essas duas temáticas em seus resumos. Conforme Cunha (2022, pg.88), as abordagens quantitativa e qualitativa são complementares e essenciais para a compreensão aprofundada do fenômeno em estudo. O fluxograma (Figura 1) ilustra como se deu a metodologia desse trabalho.

Figura 1: Fluxograma representando a metodologia seguida neste trabalho



<sup>1</sup> <https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/LoginController?action=login>

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do levantamento de patentes sobre autismo no INPI foram obtidas 24 patentes depositadas entre 1996 e 2023. No quadro 1 tem-se os códigos, as datas de depósito, os títulos, os códigos IPC relacionados a cada patente, além do depositante, país e situação da patente no INPI em 2024.

Quadro 1- Levantamento de patentes obtidas do site de buscas do INPI

Pedido	Depósito	Título	IPC	Depositante (país) e Situação da patente no INPI
BR 10 2023 007678 5	24/04/2023	N-PALMITOILETANOLAMIDA E MELATONINA PARA USO NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E OUTROS TRANSTORNOS NEUROCOMPORTAMENTAIS SIMILARMENTE ACOMPANHADOS POR INQUIETAÇÃO, IRRITAÇÃO, TRANSTORNOS DO SONO E ESTEREOTIPIAS POTENCIAIS	A61K 31/164	EPITECH GROUP S.P.A. (ITALIA) EM DIA EM 2024, MAS SEM ANUIDADE
BR 11 2024 006432 8	03/10/2022	MÉTODOS E PRODUTOS PARA TRATAR INDIVÍDUOS COM DISTÚRBIOS DO ESPECTRO DO AUTISMO	A61K 31/519	NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LTD. (IL) (Estados Unidos) EM DIA EM 2024, MAS SEM ANUIDADE
BR 10 2022 018941 2	21/09/2022	N-PALMITOILETANOLAMIDA E ÁCIDO DOCOSA-HEXAENOICO PARA USO NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO E OUTRAS SÍNDROMES DEPRESSIVAS	A61K 31/164	EPITECH GROUP S.P.A. (ITALIA) EM DIA EM 2024, MAS SEM ANUIDADE
BR 10 2021 026830 1	30/12/2021	COMPOSIÇÃO DE FORMULAÇÃO FARMACEUTICA, XAROPE NANOTECNOLÓGICO PARA A TERAPEUTICA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO DO AUTISMO PRODUZIDA A PARTIR DE UMA NANOEMULSÃO ÓLEO/ÁGUA CONTENDO ÓLEO RICO EM CANABIDIOL	A61K 47/44	UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO (Brasil) Anuidade de 2024 paga
BR 10 2018 072757 5	05/11/2018	COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE AUTISMO	A61K 31/505	STALICLA SA (Estados Unidos) Arquivamento em 2022
BR 10 2017 021293 9	04/10/2017	KIT INFORMATIZADO POR SISTEMA OPERACIONAL DE SOFTWARE PARA AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE AUTISMO EM LACTENTES A PARTIR DO RASTREAMENTO OCULAR	G06F 3/01	UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE (Brasil) Anuidade de 2024 paga
BR 10 2017 020466 9	25/09/2017	BIOCURATIVO DE BIOCELULOSE E EXTRATO DE CURCUMA LONGA PARA APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS EM INDIVÍDUOS COM: AUTISMO, CÂNCER, DOENÇAS NEGLIGENCIADAS E PSORÍASE	A61K 31/12	UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE (Brasil) Última anuidade paga foi em 2021 e indeferida no mesmo ano*
BR 10 2017 019944 4	18/09/2017	AUXILIAR MÉDICO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE AUTISMO EM LACTENTES A PARTIR DO RASTREAMENTO OCULAR	G06F 3/01	UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE (Brasil) Anuidade de 2024 paga

Pedido	Depósito	Título	IPC	Depositante (país) e Situação da patente no INPI
BR 10 2017 019483 3	12/09/2017	KIT INSTRUMENTAL PARA AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO PRECOZE DE AUTISMO EM LACTENTES A PARTIR DA INTERAÇÃO SOCIAL POR IMAGENS FOTOGRÁFICAS VISUOS-TÁTIL	A61B 5/055	UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE (BR/RJ) Anuidade de 2024 paga
BR 11 2017 022184 5	28/03/2016	MEDICAMENTO PARA TRATAR AUTISMO E MEDICAMENTO PARA TRATAR TIQUE OU UM SINTOMA DE DISTÚRBO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO EM UM INDÍDUO	A61K 45/06	STEVEN HOFFMAN (Estados Unidos) Arquivada em 2023
BR 10 2015 000951 8	15/01/2015	ASSOCIAÇÃO DE UM ANTIBIÓTICO COM UM INIBIDOR DA RESISTÊNCIA BACTERIANA AO RESPECTIVO ANTIBIÓTICO E FLORATIL PARA CURA DO AUTISMO REGRESSIVO	A61K 31/165	ARION TECNOLOGIA BRASIL GESTÃO DE ATIVOS S/A (Brasil) Arquivada em 2018
BR 11 2016 009040 3	21/10/2014	MÉTODO PARA TRATAR HIPERPERMEABILIDADE INTESTINAL, MÉTODO PARA TRATAR DIABETES, MÉTODO PARA TRATAR AUTISMO, MÉTODO PARA TRATAR FIBROMIALGIA, MÉTODO PARA TRATAR PELO MENOS UMA DOENÇA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT E MÉTODO PARA TRATAR HIPERGLICEMIA	A61K 38/34	STEVEN HOFFMAN (Estados Unidos) Última anuidade paga foi em 2021 e indeferida no mesmo ano*
BR 11 2015 026533 2	23/05/2014	USOS DE MENTOL, LINALOL E/OU ICILINA, BEM COMO COMPOSIÇÃO DESTES, NO TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DAS DESORDENS DO AUTISMO	A61K 31/045	SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A. (Estados Unidos) anuência de 2024 paga
BR 11 2015 012506 9	26/11/2013	TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO USANDO ÁCIDO GLICIL-L-2-METILPROLIL-L-GLUTÂMICO	A01N 43/46	NEUREN PHARMACEUTICALS LIMITED (NZ) (Estados Unidos) Última anuidade paga foi em 2021 e indeferida no mesmo ano*
BR 11 2015 001642 1	25/07/2013	TRIAGEM, DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE AUTISMO E OUTROS DISTÚRBIOS DE DESENVOLVIMENTO	C12Q 1/68	THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (Estados Unidos) Patente arquivada em 2017
BR 10 2012 029382 0	19/11/2012	USO DE PELO MENOS UM POLIFENOL DA FAMÍLIA DOS ESTILBENOS E MÉTODO PARA PREVENÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE AUTISMO EM UM MAMÍFERO DESCENDENTE	A61K 31/05	Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Brasil) Última anuidade paga foi em 2021 e indeferida no mesmo ano
BR 11 2013 027554 5	27/04/2012	USOS DE COMPOSTOS NO TRATAMENTO DE MAL DE ALZHEIMER, DOENÇA DE HUNTINGTON, AUTISMO E OUTROS DISTÚRBIOS	A61K 38/07	NORTHWESTERN UNIVERSITY (Estados Unidos) Última anuidade paga foi em 2021 e indeferida no mesmo ano*
BR 12 2021 017215 3	27/01/2012	TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO EMPREGANDO ÁCIDO GLICIL-L-2-METILPROLIL-L-GLUTÂMICO	-	NEUREN PHARMACEUTICALS LIMITED (NZ) (Estados Unidos) Última anuidade paga foi em 2021

Pedido	Depósito	Título	IPC	Depositante (país) e Situação da patente no INPI
BR 11 2013 018898 7	27/01/2012	USO DE ÁCIDO GLICIL-L-2-METILPROLIL-L-GLUTÂMICO E ANÁLOGOS DO MESMO PARA O TRATAMENTO DE TRANSTORNOS DO ESPECTRO DO AUTISMO	A61K 31/41	NEUREN PHARMACEUTICALS LIMITED (NZ) (Estados Unidos) Concessão em 05/10/2021 Anuidade de 2024 paga
BR 11 2013 030376 0	26/05/2011	AGENTE DE MELHORAMENTO DE AUTISMO E CHÁ PARA MELHORAR AUTISMO	A61K 36/18	MICHIO TANI (JP) Última anuidade paga foi em 2015
PI 0613031- 3	13/07/2006	COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; USO DO COMPOSTO PARA A MANUFATURA DE UM MEDICAMENTO PARA TRATAR SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL, TRATAR DOR OU SÍNDROMES DOLOROSAS, TRATAR INCONTINÊNCIA URINÁRIA, TRATAR DEPRESSÃO, FIBROMIALGIA, ANSIEDADE, DISTÚRBIO DO PÂNICO, AGOROFobia, DISTÚRBIO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO, DISTÚRBIO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL, DISTÚRBIO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO, DISTÚRBIO OBSESSIVO COMPULSIVO, DISTÚRBIO DE ANSIEDADE SOCIAL, DISTÚRBIO DE ANSIEDADE GENERALIZADO, AUTISMO, ESQUIZOFRENIA, OBESIDADE, ANOREXIA NERVOSA, BULIMIA NERVOSA, SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE, DESCARGA VASOMOTORA, VÍCIO DE COCAÍNA E ÁLCOOL, DISFUNÇÃO SEXUAL, DISTÚRBIO DE LIMIAR DE PERSONALIDADE, SÍNDROME DE FIBROMIALGIA, DOR NEUROPATICA DIABÉTICA, SÍNDROME DE FADIGA CRÔNICA, SÍNDROME DE SHY DRAGER, SÍNDROME DE RAYNAUD, DOENÇA DE PARKINSON, E EPILEPSIA, MÉTODO DE PREPARAR UM COMPOSTO DA ESTRUTURA (A), E MÉTODO DE PREPARAR UM COMPOSTO DA ESTRUTURA (B)	C07C 215/64	WYETH (US) Última anuidade paga foi em 2011
PI 0408067- 0	02/03/2004	DISGNÓSTICO DE AUTISMO	G01N 33/68	Naghi Momeni (Suécia) Última anuidade paga foi em 2009
PI 9908392- 2	01/03/1999	USO DE ANTAGONISTAS DE D1/D5 PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS OBSESSIVOS COMPULSIVOS, DISTÚRBIOS SOMATOFÓRMICOS, DISTÚRBIOS DISSOCIATIVOS, DISTÚRBIOS DE ALIMENTAÇÃO, DISTÚRBIOS DE CONTROLE DE IMPULSOS E AUTISMO	A61K 31/55	Naghi Momeni (SE) (Suécia) Última anuidade paga foi em 2002
PI 9612552- 7	04/12/1996	Processo para tratamento de autismo	A61K 31/55	Eli Lilly and Company (US) (Estados Unidos) Indeferido em 2003

Fonte: Autoria própria.

Através do quadro 1 pode-se observar que das 24 patentes encontradas, 17 são patentes com depositantes internacionais e apenas sete são patentes com depositantes nacionais. Das patentes nacionais, seis têm como depositante Universidades Federais do país (uma da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, quatro da Universidade Federal

Fluminense e uma Universidade Federal Rural de Pernambuco) e uma patente em que o depositante é uma empresa (a Arion Tecnologia Brasil Gestão de Ativos S/A, sediada em Fortaleza, CE). Já as 17 patentes internacionais, 15 têm como depositantes Indústrias farmacêuticas renomadas internacionalmente ou empresas particulares e duas têm como depositantes Universidades, que são a University of California e a Northwestern University, ambas nos Estados Unidos.

Das 17 patentes internacionais, 12 tem como prioridade unionista (que é um direito do depositante de um pedido de patente ou desenho industrial, em um país membro da União de Paris, depositar o pedido em outros países e essa é prevista na Convenção da União de Paris e na Lei da Propriedade Industrial, no artigo 127, mas para isso o depositante deve comprovar o depósito original em outro país) os Estados Unidos, duas tem a Itália como prioridade unionista, outras duas tem a Suécia como prioridade unionista e uma tem como prioridade unionista o Japão.

Ou seja, das 24 patentes encontradas, 17 são de depositantes internacionais, com predominância de indústrias farmacêuticas renomadas, o que reflete a baixa competitividade nacional no desenvolvimento de tecnologias voltadas ao tratamento do autismo. Esse cenário evidencia a necessidade de maior investimento e incentivo à pesquisa e inovação no Brasil.

Quanto às reivindicações, 18 patentes apresentam medicamentos ou formulações farmacêuticas para tratar o autismo, cinco tratam de diagnóstico de autismo e apenas uma reivindica um tratamento não medicamentoso. Realmente de acordo com Florêncio, Oliveira Junior & Abud (2020) a maioria das patentes na área da saúde concentram-se em medicamentos. Curiosamente, o levantamento não revelou nenhuma patente relacionada a dispositivos de tecnologia assistiva, que têm mostrado um impacto significativo na vida de pessoas com TEA, conforme descrito por Iannone & Giansanti (2024). Esse dado sugere que a inovação no Brasil está concentrada principalmente em tratamentos farmacológicos, deixando de lado uma área promissora e necessária para melhorar a autonomia e inclusão social das pessoas com TEA. Isso destaca a importância de fomentar a pesquisa em tecnologias assistivas, que poderia proporcionar grandes avanços no manejo do autismo.

Quanto à situação dessas patentes junto ao INPI atualmente, das 24 patentes obtidas, uma teve a concessão da patente pelo INPI, que foi a patente BR 11 2013 018898 7 cujo depositante é a Neuren Pharmaceuticals Limited, uma empresa Neo Zelandens, com sede em vários países e no caso dessa patente teve prioridade unionista nos Estados Unidos. Oito

patentes estão com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI, ou seja, não foram analisadas para a concessão, mas os depositantes estão em dia com as anuidades e dessas quatro patentes são brasileiras e as outras três são dos Estados Unidos. Seis patentes foram indeferidas, sendo duas patentes brasileiras e quatro dos Estados Unidos. Quatro patentes foram arquivadas e dessas apenas uma é patente brasileira e as outras três são dos Estados Unidos. Ainda outras cinco patentes deixaram de pagar as anuidades, mas ainda não tiveram seus pedidos arquivados e dessas todas são patentes internacionais, sendo duas dos Estados Unidos, duas da Suécia e uma do Japão.

Levando-se em conta o código alfanumérico IPC (*International Patent Classification*) das patentes com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI, o quadro 2 resume as informações.

Quadro 2: IPC das patentes com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI

Pedido	IPC	Significado
BR 11 2024 006432 8	A61K 31/519	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânico sorto- ou peri-condensado com anéis heterocíclicos
BR 10 2023 007678 5	A61K 31/164	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos de um ácido carboxílico com um aminoálcool, por exemplo, ceramidas
BR 10 2022 018941 2	A61K 31/164	
BR 10 2021 026830 1	A61K 47/44	Preparações para fins médicos, odontológicos ou de higiene pessoal contendo óleos, gorduras ou ceras de acordo com dois ou mais grupos; Óleos, gorduras ou ceras naturais ou modificados naturalmente, por exemplo, óleo de rícino, óleo de rícino polietoxilado, cera de montan, lignite, goma-laca, breu, cera de abelha ou lanolina (glicerídeos sintéticos, por exemplo, triglicerídeos de cadeia média)
BR 10 2017 021293 9	G06F 3/01	Processamento elétrico de dados digitais de dispositivos de entrada ou dispositivos combinados de entrada e saída para interação entre o usuário e o computador
BR 10 2017 019944 4	G06F 3/01	
BR 10 2017 019483 3	A61B 5/055	Diagnóstico; Cirurgia; Identificação envolvendo ressonância magnética eletrônica (EMR) ou nuclear (NMR), por exemplo, imagem por ressonância magnética
BR 11 2015 026533 2	A61K 31/045	Preparações medicinais contendo ingredientes compostos hidroxilados ativos, por exemplo, álcoois; Seus sais, por exemplo, alcoolatos.
BR 11 2013 018898 7	A61K 31/41	Preparações medicinais contendo ingredientes ativos orgânicos que possuem anéis de cinco membros com dois ou mais heteroátomos no anel, sendo pelo menos um deles nitrogênio, por exemplo, tetrazol

Fonte: Autoria própria.

Observa-se que a maioria das patentes realmente apresentam IPC que descrevem preparações medicinais, i.e., medicamentos ou formulações farmacêuticas para o tratamento

de autismo. Apenas três patentes apresentam IPC que descrevem *softwares* para diagnóstico ou processos de diagnósticos de autismo.

Comparando-se o quantitativo de patentes sobre autismo depositadas no INPI e o quantitativo de patentes sobre o mesmo tema no *Patenscope* (utilizou-se como palavra-chave “autism”) considerando-se todos os países foi obtido no *Patenscope* um total de 54.681 patentes depositadas. Desse total, o país que mais depositou patentes foi os Estados Unidos com 21.340 patentes, o IPC que aparece no maior número de patentes foi o A61K que foi observado em 33.643, sendo que esse foi o mesmo IPC da maioria das patentes com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI. O período em que as patentes foram publicadas no *Patenscope* foi de 2015-2024, sendo que o pico máximo de publicações foi em 2022 com 3973 patentes depositadas. Esses dados foram levantados apenas para comparação do quantitativo de patentes depositadas no Brasil e no mundo sobre a mesma temática, destacando que o período obtido no INPI foi bem maior de 1996-2023. Os períodos não foram pré-selecionados nas buscas, em ambas as buscas todas as patentes depositadas foram selecionadas.

Comparando-se o Brasil com outros países do BRICS que tiveram patentes levantadas na busca no *Patenscope*, a Índia depositou 1.717 patentes e a China depositou 1.118 patentes. Desta forma fica claro que no Brasil existe um número aquém do que deveria de patentes sobre autismo depositadas no INPI.

Esses números são bastante negativos para o Brasil, pois a gestão de políticas públicas para a proteção da propriedade intelectual é um importante instrumento de apoio ao crescimento econômico do país, com impactos diretos na sociedade (Vasconcelos & Silva, 2018). Dessa forma, o país não tem competitividade internacional e a sociedade não colhe frutos do desenvolvimento econômico que o país poderia ter se o país investisse mais em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D).

Para aprofundar-se mais nas nove patentes com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI, foram analisados os resumos dessas patentes. O quadro 3 reúne os resumos dessas nove patentes.

Quadro 3: Resumos das patentes com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI

Pedido	Resumo
BR 10 2023 007678 5	A presente invenção se refere ao uso de N-palmitoiletanolamida (PEA) em associação com melatonina ou seus precursores naturais, no tratamento do transtorno do espectro do autismo (TEA) e outros distúrbios neurocomportamentais similarmente acompanhados por inquietação, irritabilidade, distúrbios do sono e estereotípias potenciais. Em particular, a presente invenção se refere ao uso de PEA em associação com melatonina no tratamento de TEA, em que a palmitoiletanolamida é administrada em associação com melatonina, ou triptofano (TRP), ou 5-hidroxitriptofano (5H-TRP), com a referida administração sendo separada, combinada ou simultânea.
BR 11 2024 006432 8	Métodos e produtos para tratar um indivíduo diagnosticado com um distúrbio do espectro do autismo, uma incapacidade intelectual, um distúrbio de ansiedade, um distúrbio de humor, um distúrbio de interação social, irritabilidade, agressão, comportamento autolesivo, hiperatividade, desatenção ou síndrome do X frágil ou neuroinflamação cerebral por administração de um comprimido ou líquido ou um ODT ou ODF sólido ou SMEDDS contendo um ticagrelor ou sal de ticagrelor ou combinação com um segundo agente que pode incluir um composto contendo íons de magnésio, um composto contendo íons de zinco, uma lisina ou sal de lisina, uma arginina ou sal de arginina, lecitina ou uma combinação dos mesmos, em que o ODT ou ODF ou SMEDDS libera >50% do ticagrelor ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e >50% do segundo agente dentro de 15 minutos.
BR 10 2022 018941 2	A presente invenção está relacionada ao uso de N-palmitoiletanolamida (PEA) em combinação com ácido docosa-hexaenoico (DHA) no tratamento do transtorno do espectro do autismo e outras síndromes depressivas. Em particular, a presente invenção está relacionada ao uso de N-palmitoiletanolamida (PEA) em combinação com ácido docosa-hexaenoico (DHA) no tratamento de doenças caracterizadas por níveis endógenos reduzidos de alopregnanolona.
BR 10 2021 026830 1	A presente patente de invenção descreve um processo de obtenção de uma nanoemulsão O/A obtida a partir de um óleo rico em canabidiol. A nanoemulsão é incorporada a um xarope simples para a produção de um xarope nanotecnológico com alta palatabilidade. Esse xarope pode ser utilizado para o tratamento do transtorno do espectro do autismo e suas comorbidades, pois se mostrou efetivo na reversão de comportamentos característicos da doença em modelo murino, após caracterização prévia da dita nanoemulsão, o que pode possibilitar a melhoria na qualidade de vida de indivíduos autistas.
BR 10 2017 021293 9	A presente invenção demonstra um produto caracterizado por um Kit diagnóstico para auxiliar, enquanto instrumento, na identificação precoce de autismo em lactentes entre 5 e 18 meses de idade. O campo da presente invenção localiza-se nos processos tecnológicos em Saúde Humana, indústria, física, tecnologia informação, conhecimento e comunicação e Biologia para a identificação precoce de indivíduos autistas. A tecnologia de rastreamento ocular, atual, não utiliza sistemas biológicos sensitivos da visão, bem como estímulos- resposta extracelulares sob a óptica da Saúde Humana para analisar e rastrear movimentos oculares específicos, fornecendo <i>feedback</i> do <i>déficit</i> na interação social em lactentes autistas. O presente invento desenvolve um kit diagnóstico para auxiliar, como instrumento, na identificação precoce de autismo em lactentes na faixa etária entre 5 e 18 meses, rastreando e analisando o déficit de interação social por meio de movimentos oculares anormais, diminuídos ou inexistentes durante o teste com o <i>software</i> . Também promove o avanço na área de Saúde Humana, através do Desenvolvimento do kit diagnóstico e analisa o déficit de interação social dos lactentes no processo do sistema biológico sensitivo da visão (movimentos oculares sacádico, fixação lenta e nistagmo rotatório), bem como as respostas aos estímulos extracelulares com uso da presente invenção
BR 10 2017 019944 4	A presente invenção demonstra um produto caracterizado por um <i>Software</i> para auxiliar, enquanto processo, na identificação precoce de autismo em lactentes entre 2 e 18 meses de idade. O campo da presente invenção localiza-se nos processos tecnológicos em Saúde Humana. A tecnologia de rastreamento ocular, atual, não utiliza sistemas biológicos sensitivos da visão, bem como estímulos-resposta extracelulares sob a óptica da Saúde Humana para analisar e rastrear movimentos oculares específicos, fornecendo <i>feedback</i> do <i>déficit</i> na interação social em lactentes autistas. Também promove o avanço na área de Saúde Humana, através do desenvolvimento do <i>Software</i> KitAus L@C e analisa o déficit de interação social dos lactentes por meio processo do sistema biológico sensitivo da visão (movimentos oculares sacádico, fixação lenta e nistagmo rotatório), bem como as respostas aos estímulos extracelulares com uso do kit.

Pedido	Resumo
BR 10 2017 019483 3	A presente invenção demonstra um produto caracterizado por um Kit diagnóstico para auxiliar, enquanto instrumento, na identificação precoce de autismo em lactentes entre 4 e 18 meses de idade. O campo da presente invenção localiza-se nos processos tecnológicos em Saúde Humana. A tecnologia de interação social, atual, não utiliza sistemas biológicos sensitivos da visão e tato, bem como estímulos-resposta, a partir de imagens fotográficas, extracelulares sob a óptica da Saúde Humana, fornecendo <i>feedback</i> do <i>déficit</i> na interação social em lactentes autistas. O presente invento desenvolve um kit diagnóstico (KitAus) para auxiliar, como instrumento, na identificação precoce de autismo em lactentes na faixa etária entre 4 e 18 meses, possibilitando analisar prejuízos de interação social por meio de imagens estáticas visual-tátil. Os lactentes devem ficar no colo do responsável durante o exame e as imagens ser apresentadas uma por vez respeitando a distância de 10-20 cm.
BR 11 2015 026533 2	A presente invenção refere-se a composições para o tratamento ou a prevenção de desordens do autismo, e as composições contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto selecionado do grupo que consiste em mentol, linalol, icilina e suas combinações. Também são apresentados os usos destes compostos na preparação de composições para o tratamento ou a prevenção de desordens do autismo.
BR 11 2013 018898 7	Essa invenção provê compostos, composições e métodos para tratamento de transtornos do espectro do autismo (ASD) empregando ácido 2-glicil-2-metilpropil-glutâmico (G-2-MePE) e análogos dos mesmos. Os transtornos de espectro do autismo incluem autismo, transtorno do autismo, síndrome de Asperger, transtorno desintegrativo da infância e transtorno invasivo do desenvolvimento sem outra especificação (PDD-NOS), síndrome do cromossomo X frágil e síndrome de Rett. As composições contendo compostos incluem formulações solúveis em água, micro-emulsões de água em óleo, emulsões grosseiras de água em óleo, cristais líquidos de água em óleo, nanocápsulas, comprimidos e géis administrados oralmente. Os compostos e composições dessa invenção podem ser administrados intravenosa, intraventricular ou oralmente e podem ser eficazes no tratamento da neurodegeneração, promoção da função neurológica, tratamento da atividade de crise nas doenças e outros sintomas de ASD e podem prolongar a vida nos animais incluindo os seres humanos que apresentam transtornos do espectro do autismo.

Fonte: Autoria própria.

Então para a análise de conteúdo dos resumos das nove patentes com situação de concessão ou com o processo de pedido de privilégio em andamento no INPI, reuniu-se as informações no quadro 4:

Quadro 4: Análise de conteúdo dos dados do quadro 2

Contagem de Frequência	Categorias	Unidades de Registro	Patentes
6	Medicamento/formulação farmacêutica	Uso de composto ou mistura de compostos bioativos para o tratamento de autismo	BR 10 2023 007678 5 BR 11 2024 006432 8 BR 10 2022 018941 2 BR 10 2021 026830 1 BR 11 2015 026533 2 BR 11 2013 018898 7
3	Diagnóstico	Método de diagnóstico de autismo	BR 10 2017 021293 9 BR 10 2017 019944 4 BR 10 2017 019483 3

Fonte: Autoria própria.

A partir da análise do Quadro 3 e da análise de conteúdo (Quadro 4), percebe-se que as patentes da categoria diagnóstico (BR 10 2017 021293 9, BR 10 2017 019944 4 e BR 10 2017 019483 3) apresentam algumas similaridades em seus resumos. Ao examinar o item “Detalhar a novidade e o efeito técnico alcançado” nos textos das patentes, nota-se semelhanças entre as patentes BR 10 2017 021293 9 e BR 10 2017 019944 4, conforme destacado no Quadro 3. Além disso, nos Quadros 1 e 3, observa-se que as datas de depósito dessas patentes são próximas e o depositante é o mesmo. Este trabalho não tem a intenção de julgar mérito ou reivindicações, função que cabe exclusivamente ao INPI no Brasil. No entanto, durante a análise de conteúdo dos resumos e a parte item “Detalhar a novidade e o efeito técnico alcançado” no texto das patentes, chamaram atenção similaridades nos textos, especialmente considerando que se referem ao mesmo depositante, com variações na faixa etária dos pacientes. No caso da patente BR 10 2017 019483 3, o produto se diferencia, embora também apresente semelhanças no texto. Isso se deve ao fato de que, para o *software* de diagnóstico operar (produto das patentes BR 10 2017 021293 9 e BR 10 2017 019944 4), provavelmente será necessário o uso de imagens (fotos ou gravações), o que pode sugerir uma conexão entre as três patentes. Vale ressaltar que podem existir diferenças nas implementações de uso dos softwares descritos nas patentes BR 10 2017 021293 9 e BR 10 2017 019944 4, até porque este estudo não se aprofundou em todos os detalhes das patentes, limitando-se a destacar semelhanças nas partes dos textos analisados (Resumo e “Detalhar a novidade e o efeito técnico alcançado”).

Quadro 5: Comparação entre um item dos textos das patentes BR 10 2017 021293 9, BR 10 2017 019944 4 e BR 10 2017 019483 3

Depositante	- UFF	UFF	UFF
Pedido	BR 10 2017 021293 9	BR 10 2017 019944 4	BR 10 2017 019483 3
Data do depósito	04/10/2017	18/09/2017	12/09/2017
“Detalhar a novidade e o efeito técnico alcançado”	O presente invento desenvolve um kit informatizado por sistema operacional de <i>software</i> para auxiliar, como instrumento, na identificação precoce de autismo em lactentes na faixa etária entre 5 e 18 meses, rastreando e analisando o déficit de interação social por meio de movimentos oculares anormais, diminuídos ou inexistentes durante o teste com software denominado KITAUSL@CBR 10 2017 01994	O presente invento desenvolve um Software, nomeadamente, KitAus L@C para auxiliar, como instrumento, na identificação precoce de autismo em lactentes na faixa etária entre 2 e 18 meses, rastreando e analisando o déficit de interação social por meio de movimentos oculares anormais, diminuídos ou presentes. Além de promover o avanço na área de Saúde Humana, permite-se auxiliar o diagnóstico de Autismo, analisando o déficit de	O presente invento desenvolve um kit diagnóstico (KitAus) para auxiliar, como instrumento, na identificação precoce de autismo em lactentes na faixa etária entre 4 e 18 meses, analisando a interação social por meio de imagens coloridas estáticas pré-selecionadas. O lactente deverá ficar no colo de seu responsável legal. Posteriormente será oportunizado o instrumento para que o manipule e escolha a imagem desejada. Todas as molduras com imagens devem ser

	<p>4. Além de promover o avanço na área de Saúde Humana, permite-se auxiliar o diagnóstico de Autismo através da aplicabilidade e usabilidade do Produto, analisando o déficit de interação social dos lactentes no processo do sistema biológico sensitivo da visão (movimentos oculares sacádico, fixação lenta e nistagmo rotatório), bem como as respostas aos estímulos extracelulares.</p>	<p>interação social dos lactentes no processo do sistema biológico sensitivo da visão (movimentos oculares sacádico, fixação lenta e nistagmo rotatório), bem como as respostas aos estímulos extracelulares.</p>	<p>oferecidas aos lactentes para análise do resultado final pelo Pediatra ou Neuropediatra. A aplicabilidade deve ocorrer em 03 períodos temporais com intervalos entre 2 e 3 meses para acompanhamento sistemático de Interação Social diminuída, presente ou ausente. Tal Instrumento auxilia na promoção do avanço na área de Saúde Humana, permite-se auxiliar o diagnóstico de Autismo através do Desenvolvimento do kit diagnóstico (KitAus), analisando o déficit de interação social dos lactentes no processo do sistema biológico sensitivo da visão e do tato, bem como as respostas aos estímulos extracelulares com uso do kit.</p>
--	--	---	--

Fonte: Autoria própria.

Já as patentes envolvendo a categoria Medicamento ou formulação farmacêutica utilizam compostos bioativos em diferentes formulações, como: N-palmitoiletanolamida associado com melatonina, seus precursores ou triptofano, ou 5-hidroxitriptofano; ticagrelor ou sal de ticagrelor ou combinação com íons de magnésio, um composto contendo íons de zinco, uma lisina ou sal de lisina, uma arginina ou sal de arginina, lecitina ou uma combinação dos mesmos; N-palmitoiletanolamida em combinação com ácido docosa-hexaenóico; nanoemulsão de óleo rico em canabidiol incorporada a um xarope simples produzindo um xarope nanotecnológico com alta palatabilidade; formulação contendo mentol, linalol, icilina e suas combinações e a formulação da única patente já concedida que envolve formulações a base de ácido 2-glicil-2-metilpropil-glutâmico e análogos do mesmo. Apesar da patente BR 11 2013 018898 7 ter sido concedida pelo INPI não foi encontrado nenhum contrato de transferência de tecnologia dessa patente, assim não é possível saber se o produto se encontra em uso. Dessa forma, não se sabe se o impacto tecnológico dessa patente é expressivo nacional e internacionalmente, já que a patente tem como prioridade unionista os Estados Unidos e foi depositada pela NEUREN PHARMACEUTICALS LIMITED.

A partir desse trabalho é possível verificar que poucos estudos que levam a pedido de patenteamento sobre autismo são desenvolvidos no Brasil. Isso pode ser reflexo do baixo investimento do país em P&D, pois esse é um dos principais motores da inovação. Países como

os Estados Unidos e China, que investem respectivamente 3,46% e 2,44% do PIB em P&D<sup>1</sup>, têm colhido os frutos desse investimento com um alto número de patentes depositadas, consolidando-se como líderes globais em inovação tecnológica. O Brasil, por outro lado, investe apenas 1,15% do PIB em P&D<sup>4</sup>, o que limita o desenvolvimento de novas soluções tecnológicas e reduz a competitividade internacional. Para reverter esse cenário, seria fundamental aumentar o financiamento governamental em áreas estratégicas, como a saúde, e criar incentivos para que as universidades e empresas invistam mais na pesquisa aplicada. Além disso, no Brasil observa-se um maior número de publicações de artigos científicos do que de patentes em uma mesma temática (Sousa et al., 2018). Quando se faz um comparativo do número de artigos publicados no *Web of Science* sobre autismo tem-se um total de 40 artigos entre 2011-2014, que é bem maior que o número de patentes depositadas no INPI, confirmando realmente que essa cultura é prevalente no país.

Assim pode-se dizer que esse estudo revelou que o Brasil ainda apresenta um número reduzido de patentes relacionadas ao autismo, especialmente quando comparado a outros países. Esse cenário destaca a necessidade de maior investimento em P&D e de políticas públicas que incentivem a inovação tecnológica, especialmente em áreas como tecnologias assistivas e tecnologias de diagnóstico precoce. Incentivar parcerias entre universidades e indústrias, além de criar programas de fomento à pesquisa aplicada, pode ser um caminho promissor para melhorar a competitividade do Brasil no cenário global de inovação. O fortalecimento do sistema de patentes no país é, portanto, um fator estratégico para impulsionar o desenvolvimento científico e tecnológico, com impactos diretos na qualidade de vida das pessoas com TEA

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir deste estudo, conclui-se que, embora a inovação na área do autismo seja de extrema importância, o número de patentes depositadas no INPI ainda é limitado. Cerca de 70,83% das patentes identificadas têm depositantes internacionais (Estados Unidos, Itália, Suécia e Japão), das quais apenas uma patente dos Estados Unidos, a BR 11 2013 018898 7, obteve concessão pelo INPI. Esta patente aborda formulações à base de ácido 2-glicil-2-metilpropil-glutâmico e seus análogos. No que se refere às patentes brasileiras (29,14%), duas foram indeferidas, uma foi arquivada e quatro ainda estão com o processo de pedido de

<sup>1</sup> <https://data.worldbank.org/indicator/GB.XPD.RSDV.GD.ZS>

privilégio em andamento no INPI. A baixa quantidade de patentes nacionais, em comparação com o cenário internacional, reflete a necessidade de maior investimento em pesquisa, desenvolvimento e inovação no Brasil, principalmente no campo da saúde.

Em estudos futuros pretende-se analisar como é o cenário mundial de patentes sobre autismo mais profundamente.

## REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2024. Disponível em: [https://www.psychiatry.org/patients-families/autism#:~:text=Autism%20Spectrum%20Disorder%20\(ASD\)%20is,restricted%20interests%2C%20and%20repetitive%20behavior](https://www.psychiatry.org/patients-families/autism#:~:text=Autism%20Spectrum%20Disorder%20(ASD)%20is,restricted%20interests%2C%20and%20repetitive%20behavior). Acesso em: 04/09/2024
- CYRIACO, A. F. F. et al. Pesquisa qualitativa: conceitos importantes e breve revisão de sua aplicação à geriatria/gerontologia. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 11, n. 1, p. 4-9, 2017.
- GENOVESE, A.C. et al. Behavioral and Psychiatric Disorders in Syndromic Autism. **Brain Science**, 14, 343, 2024.
- IANNONE, A. et al. Breaking Barriers—The Intersection of AI and Assistive Technology in Autism Care: A Narrative Review. **Journal of Personalized Medicine**, v.14, n.41, p.1-19, 2024.
- FLORÊNCIO, M. N. S. et al. Desenvolvimento tecnológico da biotecnologia para a saúde no Brasil. **International Journal of Innovation**, v.8, n.3, p. 541-563, 2020.
- SUKIENNIK R.; MARCHEZAN, J.; SCORNAVACCA, F. Challenges on diagnoses and assessments related to autism spectrum disorder in Brazil: a systematic review. **Frontiers in Neurology**, v.12, p.1-7, 2022.

# CAPÍTULO XV

## O FARMACÊUTICO NA PRESCRIÇÃO DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES PARA O ALÍVIO DA ANSIEDADE

### THE PHARMACIST IN PRESCRIBING FOOD SUPPLEMENTS TO RELIEVE ANXIETY

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-15

Samilla Barreto Lima <sup>1</sup>

Francisco Wanderlei Lima Silva <sup>2</sup>

Rodolfo de Melo Nunes <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduanda do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Vale do Jaguaribe (Unijaguaribe)

<sup>2</sup>Professor adjunto do curso de enfermagem, biomedicina e farmácia do Centro Universitário do Vale do Jaguaribe (Unijaguaribe)

<sup>4</sup>Doutor em Ciências Médicas. Professor adjunto e pesquisador da Unifametro/Unijaguaribe/UFC

#### RESUMO

A ansiedade é uma resposta psicológica e física a situações potencialmente relevantes, caracterizada pelo sofrimento antecipado de algo que muitas vezes nem chega a ocorrer. Esta pesquisa busca demonstrar o alívio dos sintomas de ansiedade por meio da ingestão de suplementos alimentares, destacando o papel essencial do farmacêutico na prescrição e acompanhamento farmacoterapêutico. Foi realizada uma revisão integrativa, com coleta de dados entre março e maio de 2024, nas bases de dados BVS, PubMed, LILACS e SCIELO. Nove artigos foram selecionados para discussão. Os estudos mostraram resultados promissores, com significativa melhora dos sintomas de ansiedade através do uso de suplementos alimentares, como DHA/EPA, curcumina, magnésio, triptofano, vitaminas do complexo B e vitamina D. O farmacêutico, com sua expertise em farmacologia e suplementação, deve prescrever e orientar sobre o uso correto dos suplementos, garantindo a segurança e eficácia dos tratamentos.

**Palavras-chave:** ansiedade; suplementos alimentares.

#### ABSTRACT

Anxiety is a psychological and physical response to potentially significant situations, characterized by the anticipation of something that often does not even happen. This research aims to demonstrate the relief of anxiety symptoms through the intake of dietary supplements, highlighting the essential role of pharmacists in prescribing and providing pharmacotherapeutic follow-up. An integrative review was conducted, with data collection between March and May 2024, from databases such as BVS, PubMed, LILACS, and SCIELO. Nine articles were selected for discussion. The studies showed promising results, with significant improvement in anxiety symptoms through the use of dietary supplements such as DHA/EPA, curcumin, magnesium, tryptophan, B-complex vitamins, and vitamin D. The pharmacist, with their expertise in pharmacology and supplementation, should prescribe and provide guidance on the correct use of supplements, ensuring the safety and efficacy of treatments.

**Keywords:** anxiety; food supplement.

## 1. INTRODUÇÃO

A sociedade atual vem alterando negativamente a forma psicológica de viver dos indivíduos, através do seu modo ansioso, estressante e consumista. Segundo a OMS, 1,4 bilhão de pessoas irão adquirir ansiedade ao longo de sua vida, e atualmente, 80% dos indivíduos de todas as idades já a possuem. As consequências dessa rotina acelerada estão presentes na saúde psicológica e emocional, pois o controle da formação de pensamentos foi danificado, prejudicando formas de se relacionar, manifestar criatividade, inteligência, e, sobretudo, levando a perda da vontade de viver (CURY, 2013).

Zaguiminani e Banaco (2005) descrevem a ansiedade como uma resposta psicológica e/ou física do indivíduo a determinadas situações potencialmente relevantes ou determinantes em sua vida. Em condições normais, trata-se de um fenômeno intrínseco ao ser humano, como por exemplo, a espera por algo que se almeja, todavia, em um grau maior, torna-se patológico. Nesse contexto, o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) pode ser desencadeado por diversas circunstâncias, como a Síndrome do Pensamento Acelerado (SPA), situações que sinalizem perigo futuro, exposição a eventos traumáticos e estresse (CURY, 2013).

A ansiedade é um verdadeiro sofrimento por antecipação a uma causa que, na maioria das vezes, sequer chega a acontecer e pode vir acompanhada dos seguintes sintomas: coração acelerado, sensação de nó na garganta, sudorese nas mãos, frio na barriga, falta de ar, entre outros (DUARTE, 2022).

Para o acompanhamento e tratamento de doenças mentais e psicológicas, é essencial, quando possível, contar com uma equipe multidisciplinar. Profissionais de diferentes áreas podem analisar os sintomas e sinais apresentados pelo paciente e correlacionar seus conhecimentos clínicos. A equipe geralmente inclui psicólogos, psiquiatras, farmacêuticos, neurologistas, psicopedagogos, entre outros, que atuam de acordo com suas áreas específicas (GAZONI, 2019).

O farmacêutico desempenha um papel relevante no tratamento da saúde mental e na redução dos seus sintomas. Seus serviços incluem acompanhamento farmacoterapêutico, prescrição de medicamentos conforme diretrizes, orientação sobre o uso racional de medicamentos, entre outros (Conselho Federal de Farmácia, 2013).

No que tange à prescrição farmacêutica, o profissional farmacêutico é habilitado e possui conhecimento científico para prescrever medicamentos e produtos, incluindo suplementos alimentares (Conselho Federal de Farmácia, 2018). Esses suplementos são compostos químicos que servem para suprir carências de nutrientes no organismo, complementando a alimentação (ZANIN, 2022)

Com base em estudos, um dos pilares para o alívio da ansiedade é a ingestão de suplementos alimentares, visto que nossa dieta comum frequentemente não fornece todos os nutrientes e minerais necessários para o bom funcionamento do corpo, especialmente os que atuam diretamente nos sítios de ação das substâncias que diminuem os sintomas da ansiedade. Suplementos alimentares contêm diversos compostos, incluindo triptofano, ômega 3, magnésio e vitaminas do complexo B, que são essenciais para aumentar a liberação do neurotransmissor serotonina, responsável pela sensação de bem-estar e, assim, pela redução da ansiedade (VALENTE, 2021).

Diante dos inúmeros casos de problemas psicológicos, o presente trabalho tem a função acadêmica de explicar sobre os suplementos alimentares e suas funções no organismo, demonstrando como ajudam na melhora dos sintomas da ansiedade. Além disso, buscou evidenciar a capacidade do farmacêutico de prescrever suplementos alimentares e instruir sobre como a simples implementação desses na dieta comum podem auxiliar na melhoria da qualidade de vida. Em um aspecto sociológico, acredita-se que a pesquisa possa chegar ao alcance da população acadêmica ou externa, e sirva de base para a tomada de decisões assertivas no uso dos suplementos.

## 2. MATERIAL E MÉTODO

A presente análise é uma revisão integrativa de caráter qualitativo, cujo objetivo é demonstrar a relevância social dos conhecimentos sobre o tema, facilitando a disseminação das informações, que estão disponíveis em plataformas de pesquisa.

Para desenvolver a revisão integrativa, foram seguidas várias etapas. Na primeira etapa, escolheu-se o tema, iniciando a investigação e elaboração do artigo. Em seguida, definiram-se os critérios de inclusão e exclusão para selecionar os documentos a serem analisados.

Caracterizou-se como critérios de inclusão: literaturas que disponibilizam links de acesso, de forma gratuita, com versão em português e inglês, que não ultrapassassem 9 anos

de publicação, que sejam ensaios clínicos ou estudos que abordassem como temática suplementos alimentares que comprovam o alívio dos sintomas da ansiedade. E os critérios de exclusão: artigos que não tenham links de acesso disponíveis de forma gratuita, artigos que tenham idioma diferente da língua portuguesa ou inglesa, artigos fora da temática abordada, artigos de revisão, relatos de casos e artigos repetidos.

Na etapa seguinte, todos os artigos e seus resultados foram analisados para serem inseridos no estudo. A coleta de dados foi realizada entre fevereiro e maio de 2024. Foram pesquisados artigos nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), utilizando os descritores "ansiedade" e "suplementos alimentares", conforme disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

A busca inicial resultou em 225 artigos (0 na PubMed, 0 na SCIELO, 7 na LILACS e 225 na BVS, incluindo os 7 da LILACS). Após aplicar os critérios de exclusão, restaram 9 artigos para a fase final. Foram excluídos artigos que não abordassem diretamente o tema, artigos duplicados, não gratuitos, revisões, relatos de casos, teses e dissertações.

Posteriormente, elaborou-se um fluxograma, representado na figura 1, mostrando todo o processo desde a identificação até a inclusão dos estudos, facilitando a compreensão dos leitores.

A análise e interpretação dos dados foram realizadas de forma organizada e resumida por meio da elaboração de um quadro distribuído com os seguintes itens: autor e anos, título, tipo de estudo, e resultados mais importantes.

Figura 1 - Fluxograma do processo de pesquisa para elaboração do Artigo.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024)

### 3. RESULTADOS

Posterior a fase inicial de sondagem dos dados, a cronologia seguida para montar o quadro foi: leitura e análise dos artigos escolhidos, tendo como base, os critérios de inclusão. Os artigos inclusos foram analisados severamente com finalidade de extrair as principais informações de cada resultado das investigações.

Em relação aos 9 artigos selecionados, foram analisados tópicos relacionados aos resultados de cada publicação escolhida.

Quadro 1 - Caracterização amostral conforme especificações das pesquisas selecionadas

Nº	AUTOR/ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS
01	WU, <i>et al.</i> , 2015.	A curcumina aumenta o DHA no cérebro: implicações para a prevenção de transtornos de ansiedade	Estudo Clínico, Teste in vivo.	A curcumina aumenta a síntese de DHA a partir de seu precursor, o ácido $\alpha$ -linolênico e elevou os níveis de enzimas envolvidas na síntese de DHA, no fígado e no tecido cerebral. O tratamento in vivo com curcumina e ALA reduziu o comportamento semelhante à ansiedade em roedores. Os dados indicam um aumento na síntese de DHA, o que resulta em um elevado teor de DHA no cérebro.
02	NETO, <i>et al.</i> , 2021.	A suplementação de DHA/EPA diminui o comportamento semelhante à ansiedade, mas não melhora o perfil metabólico em ratos machos obesos	Estudo experimental	A suplementação de DHA/EPA diminuiu os níveis de TNF- $\alpha$ no córtex pré-frontal com o CAF + DHA/EPA em comparação com o CAF sem suplementação, mostrando a capacidade do n-3 em reduzir esta citocina pró-inflamatória no córtex cerebral de animais obesos, o que sugere um efeito neuroprotetor de DHA/EPA.
03	LOPRESTI <i>et al.</i> , 2017.	A viabilidade e eficácia de um breve tratamento integrativo para adultos com depressão e/ou ansiedade: um ensaio clínico randomizado	Ensaio Clínico Controlado Randomizado	A terapia integrativa personalizada + suplementos nutricionais mostraram alterações nas pontuações totais da Escala de depressão ansiedade e estresse, em comparação com a terapia PI E TCC.
04	ZHU <i>et al.</i> , 2020.	A suplementação de vitamina D melhora a ansiedade, mas não os sintomas de depressão, em pacientes com deficiência de vitamina D.	Ensaio Clínico, estudo longitudinal	Nesse ensaio, A população clínica, não foi detectada nenhuma diferença significativa nos sintomas de depressão entre o grupo VD e o grupo controle tanto no início quanto no final do nosso estudo. Os escores de depressão e anedonia não mudaram significativamente entre os grupos VD e controle desde o início até o desfecho (todos $p > 0,05$ ). No entanto, houve uma diferença significativa no efeito temporal dos escores totais da Ansiedade (HAMA-14) entre os dois grupos, podendo assim, melhorar os sintomas da ansiedade, com o uso de VD após 6 meses.
05	SILVA <i>et al.</i> , 2016.	A sobrecarga de triptofano ativa regiões cerebrais envolvidas com cognição, humor e ansiedade	Estudo experimental e prospectivo, com animais, dados qualitativos e quantitativos	O estudo mostrou que o tratamento com dieta enriquecida com triptofano aumentou Fos-ir no córtex pré-frontal, núcleo accumbens, hipotálamo paraventricular, hipotálamo arqueado e ventromedial, substância cinzenta periaquedutal dorsolateral e dorsomedial e núcleo dorsal e mediano da rafe. Estas observações sugerem que as alterações fisiológicas e comportamentais que se seguem à administração de triptofano estão associadas à ativação de regiões cerebrais que regulam a cognição e as respostas relacionadas com o humor/ansiedade. No ensaio, O teste T de Student não pareado mostrou que o grupo que recebeu.

Nº	AUTOR/ ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS
06	SALLEH <i>et al.</i> , 2021.	Efeitos dos probiótico na ansiedade, estresse, humor e condicionamento físico de jogadores de badminton.	Estudo randomizado e controlado por placebo	O resultado do estudo foi concretizado através do teste T de student, onde mostrou a diferença dos dois grupos, o grupo que fez uso dos probióticos (GP) e o grupo do placebo (GC), onde após 6 semanas o grupo GP apresentou melhora de 16% e 20% nos níveis de ansiedade e estresse, respectivamente, em quanto no GC não foram detectadas alterações significativas nos jogadores.
07	FIELD <i>et al.</i> , 2022.	A suplementação com altas doses de vitamina B6 reduz a ansiedade e fortalece a supressão visual do ambiente	Ensaio clínico controlado	Os participantes receberam comprimidos de placebo de lactose, Vit B6 ou Vit b12, depois foram feitos os testes comparando os resultados grupos do placebo Vs Vit B6, e grupos do placebo Vs Vit B12. Os dados dos grupos B6 e placebo revelou uma redução altamente significativa na ansiedade no pós-teste, Isto foi impulsionado principalmente pela redução da ansiedade no grupo B6, enquanto a redução menor que ocorreu no grupo placebo não foi significativa. Em seguida, comparando o grupo B12 ao placebo, foi revelada uma redução significativa na ansiedade no pós-teste. Isto foi impulsionado principalmente por uma tendência de redução da ansiedade no grupo B12.
08	ODDOUX <i>et al.</i> , 2022.	Efeito de um suplemento dietético que combina peptídeos bioativos e magnésio no transtorno de adaptação à ansiedade: um ensaio clinico na pratica geral	Ensaio clínico controlado / Estudo Observaciona l	Nesse estudo, foi fornecido o suplemento alimentar ao paciente (1 caixa do suplemento alimentar contendo 60 comprimidos), que deveria tomar 2 comprimidos/dia do Dia 1 ao Dia 28 ± 2), suplemento chamado Magzen <sup>®</sup> composto por Magnésio, hidrolisado de proteína de peixe (Gabolysat <sup>®</sup> ) e vitamina B6. Os paciente possuíam entre 17 e 80 anos. Ao final do estudo, quando aplicada a escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton, obteve como resultado na população analisada, que 41,9% dos pacientes (39/93) atingiram o objetivo primário, que era a diminuição do escore, resumindo, 41,9% dos pacientes relataram apresentar uma melhora significava da ansiedade.
09	KIMBALL; MIRHOSS; RUCKLIDG E, 2018.	Análise de banco de dados de depressão e ansiedade em uma amostra comunitária – resposta a uma intervenção com micronutrientes	Estudo Observaciona l	Para analisar o resultado do seu estudo e saber se as melhorias na depressão e na ansiedade eram relacionadas ao programa de suplementação de nutrientes, foi utilizado os níveis séricos de 25(OH)D e vitamina B12. Foi comparado o nível das duas vitaminas entre os participantes, os que disseram estar grave/extremamente deprimido ou ansioso versus nenhum, leve, moderado depressão ou ansiedade no início do estudo. Quando Comparada a as mudanças entre o início do estudo e um ano nos participantes considerados deficientes com aqueles que atingiram níveis ideais de vitamina D e B12 no acompanhamento, aqueles que estavam gravemente / extremamente ansiosos ou deprimidos, foram encontrados tamanhos de efeito moderados em participantes que permaneceram abaixo dos níveis ideais de vitamina B12 (<450 pmol/L) e dos níveis séricos de 25(OH)D (<100). nmol/L). Já nos participantes que alcançaram vitamina B12 e 25(OH)D ideais no acompanhamento experimentaram melhorias significativas na depressão, ansiedade.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

## 4. DISCUSSÃO

A Conforme os estudos dos artigos científicos selecionados e apresentados no quadro acima, é possível observar uma concordância entre os autores sobre os benefícios dos suplementos alimentares na redução dos sintomas da ansiedade. Os resultados demonstram que a ação desses suplementos no organismo contribui significativamente para o alívio da ansiedade.

De acordo com Lopresti et al. (2017), em um ensaio clínico, a ingestão de suplementos alimentares combinada com acompanhamento psicológico reduziu significativamente os sintomas da ansiedade. No estudo, foram utilizados, em conjunto com a terapia psicológica, cápsulas de suplementos de óleo de peixe, complexo B, probióticos, magnésio em pó, açafreão e curcumina. Os resultados provaram que essas intervenções suplementares são necessárias e eficazes para o alívio e a diminuição dos sintomas.

Neto et al. (2018) corroboram os achados de Lopresti et al. (2017), destacando que o DHA/EPA, proveniente do óleo de peixe, alivia os sintomas da ansiedade ao reduzir as citocinas inflamatórias no córtex pré-frontal. Essas citocinas são liberadas em grandes quantidades em dietas ricas em gordura, justificando por que pessoas com obesidade podem apresentar maior liberação dessas substâncias, resultando em neuroinflamação. A diminuição das citocinas e o efeito neuroprotetor do DHA/EPA contribuem para a redução dos sintomas de ansiedade.

No mesmo contexto, Wu et al. (2017) afirmam que o DHA tem um efeito protetor no cérebro e sua ingestão pode sim diminuir sintomas. Porém, foi mostrado na pesquisa que o DHA precisa ter uma boa conversão, para que chegue uma quantidade suficiente ao cérebro e gere efeito. O estudo mostra que quando administrado o ALA (ácido alfa-linolênico) ou a curcumina sozinhos, não surgiu efeito que mostrasse relevância, mas quando administrados juntos ALA+curcumina a conversão de DHA foi melhor e resultou no alívio da ansiedade. Esses efeitos foram vistos com 3,5 semanas de dieta feita para alimentação dos ratos escolhidos para o estudo.

De acordo com Zhu et al. (2017), baixos níveis de vitamina D estão relacionados ao aumento dos sintomas de ansiedade. Em seu estudo, a ingestão oral de vitamina 25(OH)D (1.600 UI por dia) durante seis meses mostrou uma melhora significativa nos níveis de ansiedade em pacientes com deficiência dessa vitamina. Esse resultado foi obtido através da

Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton-14, que consistiu em perguntas aplicadas ao final da pesquisa.

Segundo Field et al. (2022), a suplementação de vitamina B6 reduziu significativamente os sintomas de ansiedade relatados pelos pacientes, especialmente em indivíduos com Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). O estudo, que durou 30 - 35 dias, sugere que a ansiedade pode estar ligada a uma disfunção do sistema GABA, e as vitaminas B12 e B6 têm efeito semelhante a drogas que modulam positivamente o receptor GABA, causando um efeito ansiolítico. O aumento nos níveis de GABA resultante da ingestão dos suplementos explica a redução dos níveis de ansiedade, pois houve um efeito de diminuição da excitação neural.

Acompanhando o método de Lopresti et al. (2017), no que se refere a suplementação conjunta de vários nutrientes, Kimball, Mirhoss e Rucklidge (2018) relata que em sua pesquisa de campo sobre a reposta a intervenção de micronutrientes no organismo, os suplementos eram distribuídos em pacotes diários contendo a fórmula multivitamínica e multimineral: Vital 2 Platinum, ácidos graxos ômega-3, vitamina C, vitamina B12, probióticos e gotas de vitamina D3, sendo a suplementação de vitamina D3 individualizada e sob supervisão médica. Porém, a vitamina B12 e vitamina D foi o foco do seu estudo, pois estão relacionadas com mudanças na saúde mental ao longo do tempo.

Continuando ainda sobre o estudo de Kimball, Mirhoss e Rucklidge (2018), foi analisado os níveis séricos de vitamina 25(OH)D e vitamina B12 e comparado com aqueles que tinham depressão/ansiedade e os que não tinham no início do estudo, e dosados os níveis depois de um ano de tratamento. Para os pacientes que possuíam depressão ou ansiedades extremas e mesmo depois da suplementação continuaram com deficiência de vitamina 25(OH)D e vitamina B12, onde foi considerada deficiência os valores de <50nmol/L e <148 pmol/L respectivamente, não tiveram mudança expressiva, já para aqueles que o atingiram o valor de >100nmol/L de vitamina 25(OH)D, e 450pmol/L de vitamina B12, houve melhorias significativas na depressão e ansiedade. Os tamanhos dos efeitos da suplementação foram maiores naqueles que estavam no grupo grave/extremo, e que possuíam um alto teor de vitamina B12 e 25(OH)D. Na regra geral, é considerado perigo de toxicidade da 25(OH)D acima de 100nmol/L, porém, nesse estudo, os resultados mostraram que mesmo ultrapassando esse valor, não houve toxicidade, podendo levar a crer que esse perfil de toxicidade pode ser ultrapassado, o que dá uma segurança maior no uso.

De acordo com Silva et al. (2016), e através da conclusão do seu estudo, o Triptofano é um importante precursor de serotonina, e o aumento do seus níveis diminuem os sintomas da ansiedade, pois a serotonina está presente em regiões que estão relacionadas com humor, cognição e comportamento, e seu aumento, através da ingestão de Triptofano melhora os níveis de bem estar. O teste T de Student não pareado que foi realizado nos participantes, mostrou que o grupo que recebeu a dieta enriquecida com triptofano obteve um aumento significativamente maior de células ativadas, quando comparado ao grupo que recebeu a dieta controle, principalmente nas seguintes regiões: córtex pré- frontal; núcleo accumbens; núcleo arqueado; hipotálamo paraventricular; hipotálamo ventromedial, Cinza periaquedutal dorsomedial, Cinza periaquedutal dorsolateral, Rafe mediana, Rafe dorsal, CA: Cornus Ammon e núcleo arqueado. As observações finais do estudo sugerem que as alterações fisiológicas e comportamentais que aconteceram devido a suplementação de triptofano ativaram regiões cerebrais que regulam a cognição e as respostas relacionadas com o humor/ansiedade.

Oddoux et al. (2022), em seu estudo, analisa o efeito de um suplemento dietético, chamado Magzen<sup>®</sup> composto por Magnésio, hidrolisado de proteína de peixe (Gabolysat<sup>®</sup>) e vitamina B6. Após o tratamento, que durou 28 dias, foi feita uma nova avaliação para medir o score atual de ansiedade nos pacientes. Como resultado pós-tratamento, foi comprovado uma redução de 50% no escore Ham-A (Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton), alcançada em 41,9% dos pacientes. Além disso, segundo a escala CGI (Clinical Global Impression, Improvement), 75,3% dos pacientes teve uma melhora muito significativamente na ansiedade, com efeitos colaterais limitados e um efeito rebote insignificante. Concluindo que o transtorno de adaptação com a ansiedade desse suplemento parece ser eficazmente controlada por uma solução alternativa e mais segura do que os benzodiazepínicos.

Os resultados dos estudos analisados destacam a importância da suplementação alimentar no manejo da ansiedade. Os suplementos como DHA/EPA, curcumina, magnésio, L-Triptofano, vitaminas do complexo B e vitamina D mostraram benefícios significativos na redução dos sintomas de ansiedade. A ação anti-inflamatória e neuroprotetora desses nutrientes é um mecanismo crucial para a melhora dos pacientes, sugerindo que a suplementação pode ser uma estratégia eficaz e complementar às terapias tradicionais.

A consistência dos resultados entre diferentes estudos reforça a necessidade de considerar a suplementação como parte do tratamento da ansiedade. Além disso, a pesquisa demonstra a importância de abordagens multidisciplinares que incluam não apenas

intervenções farmacológicas e psicoterapêuticas, mas também a nutrição como um componente integral para o bem-estar psicológico.

Nesse contexto, o farmacêutico desempenha um papel fundamental. Com seu conhecimento especializado em farmacologia e suplementação, o farmacêutico pode prescrever e orientar os pacientes sobre o uso adequado dos suplementos alimentares, monitorar possíveis interações com medicamentos e ajustar as dosagens conforme necessário. Além disso, o farmacêutico pode colaborar com outros profissionais de saúde, como médicos e nutricionistas, para desenvolver planos de tratamento integrados e personalizados, garantindo que todas as necessidades dos pacientes sejam atendidas de forma abrangente e seguras.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo apresenta a relevância dos suplementos alimentares na redução dos sintomas de ansiedade, destacando nutrientes como DHA/EPA, curcumina, magnésio, triptofano, vitaminas do complexo B e vitamina D. A ação anti-inflamatória e neuroprotetora desses nutrientes contribui significativamente para a melhora da saúde mental.

A abordagem multidisciplinar, que inclui a suplementação alimentar como complemento às terapias psicológicas e farmacológicas, mostrou-se eficaz. O farmacêutico desempenha um papel essencial nesse processo, oferecendo orientação sobre o uso adequado dos suplementos, monitorando a segurança e eficácia do tratamento, colaborando com outros profissionais de saúde para criar planos de tratamento integrados e personalizados e principalmente prescrevendo em seus consultórios terapias com suplementos na ansiedade.

A suplementação alimentar representa uma promissora estratégia de tratamento para a ansiedade, acessível e potencialmente benéfica para uma ampla população. A orientação qualificada por profissionais de saúde, especialmente farmacêuticos, é crucial para maximizar os benefícios e garantir a segurança dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

CURY, Augusto Jorge. ANSIEDADE – Como Enfrentar O Mal do Século – A Síndrome do Pensamento Acelerado. 1ª ed. São Paulo: Saraiva, 2014. 160 p. ISBN 978-85-02-21848-2.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. RESOLUÇÃO Nº 586 DE 29 DE AGOSTO DE 2013. Ementa: Regula a Prescrição Farmacêutica e dá outras providências. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/586.pdf>. Acesso em: 23 set. 2023.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. RESOLUÇÃO Nº 661, DE 25 DE OUTUBRO DE 2018, ART 01. Publicada resolução que dispõe sobre cuidado farmacêutico nos suplementos alimentares. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2018. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/noticias/10130-resolucao-cff-661-2018.html>. Acesso em: 23 set. 2023.

DUARTE, Lisiane. Sofrer por antecipação: 5 dicas práticas para evitar. *Psicotér*, 2022. Disponível em: <https://psicoter.com.br/sofrer-por-antecipacao-dicas/>. Acesso em: 22 set. 2023.

FIELD, David T.; CRACKNELL, Rebekah O.; EASTWOOD, Jessica R.; SCARFE, Peter; WILLIAMS, Claire M.; ZHENG, Ying; TAVASSOLI, Tereza. High-dose Vitamin B6 supplementation reduces anxiety and strengthens visual surround suppression. *Hum Psychopharmacol*, v. 37, n. 6, e2852, nov. 2022. DOI: 10.1002/hup.2852. PMID: 35851507; PMCID: PMC9787829. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9787829/>. Acesso em: 11 abr. 2024.

GAZONI, Vanessa. Farmacêutico se destaca no âmbito da saúde mental. *CRFMT*, 2019. Disponível em: <https://www.crfmt.org.br/farmaceuticos-se-destacam-nas-equipes-multidisciplinares-do-ambito-da-saude-mental/>. Acesso em: 22 set. 2023.

KIMBALL, Samantha M.; MIRHOSSEINI, Naghmeh; RUCKLIDGE, Julia. Database analysis of depression and anxiety in a community sample-response to a micronutrient intervention. *Nutrients*, v. 10, n. 2, 152, jan. 2018. DOI: 10.3390/nu10020152. PMID: 29385721; PMCID: PMC5852728. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852728/>. Acesso em: 15 mai. 2024.

NETO, João; JANTSCH, Jeferson; OLIVEIRA, Simone de; BRAGA, Matheus Filipe; CASTRO, Luís Felipe Dos Santos; DINIZ, Bruna Ferrary; MOREIRA, José Claudio Fonseca; GIOVENARDI, Marcia; PORAWSKI, Marilene; GUEDES, Renata Padilha. DHA/EPA supplementation decreases anxiety-like behaviour, but it does not ameliorate metabolic profile in obese male rats. *British Journal of Nutrition*, v. 128, n. 5, p. 964-974, set. 2022. DOI: 10.1017/. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/dhaepa-supplementation-decreases-anxietylike-behaviour-but-it-does-not-ameliorate-metabolic-profile-in-obese-male-rats/F36D308104EB09B5EB241529977C137D>. Acesso em: 16 abr. 2024.

ODDOUX, Sarah; VIOLETTE, Paul; CORNET, Jeanne; AKKOYUN-FARINEZ, Julie; BESNIER, Michel; NOËL, Antoine; ROUILLON, Frédéric. Effect of a dietary supplement combining bioactive peptides and magnesium on adjustment disorder with anxiety: A clinical trial in general practice. *Nutrients*, v. 14, n. 12, 2425, jun. 2022. DOI: 10.3390/nu14122425. PMID: 35745154; PMCID: PMC9228954. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9228954/>. Acesso em: 20 mai. 2024.

- SALLEH, Razali Mohamed; KUAN, Garry; AZIZ, Mohd Noorazlan Ab.; RAHIM, Mohamad Rahizam Abd.; RAHAYU, Tandiyo; SULAIMAN, Sulaiman; KUSUMA, Donny Wira Yudha; ADIKARI, A. M. G. C. P.; RAZAM, Muhammad Syafiq Mohd; RADHAKRISHNAN, Ammu K.; APPUKUTTY, Mahenderan. Effects of probiotics on anxiety, stress, mood and fitness of badminton players. *Nutrients*, v. 13, n. 6, 1783, 24 mai. 2021. DOI: 10.3390/nu13061783. PMID: 34073684; PMCID: PMC8225117. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8225117/>. Acesso em: 11 mai. 2024.
- SILVA, Luana C. A.; VIANA, Milena B.; ANDRADE, José S.; SOUZA, Melyssa A.; CÉSPEDES, Isabel C.; D'ALMEIDA, Vânia. Tryptophan overloading activates brain regions involved with cognition, mood and anxiety. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 89, n. 1, p. 273–283, jan. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/ghcnnMLTww7TwmkKNfg9KGr/?lang=en>. Acesso em: 12 abr. 2024.
- VALENTE, Simone. Ansiedade: como combater o mal do século usando suplementos alimentares. *Segs*, 2021. Disponível em: <https://www.segs.com.br/saude/297898-ansiedade-como-combater-o-mal-do-seculo-usando-suplementos-alimentares>. Acesso em: 24 set. 2023.
- WU, Aiguo; NOBLE, Emily E.; TYAGI, Ethika; YING, Zhe; ZHUANG, Yumei; GOMEZ-PINILLA, Fernando. Curcumin boosts DHA in the brain: Implications for the prevention of anxiety disorders. *Biochim Biophys Acta*, v. 1852, n. 5, p. 951-961, mai. 2015. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.12.005. Epub 27 dez. 2014. PMID: 25550171; PMCID: PMC4754352. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754352/>. Acesso em: 02 mai. 2024.
- ZANIN, Tatiana. Suplementos alimentares: O que são, para que servem e como usar. *Tua Saúde*, 2022. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/suplementos-alimentares/>. Acesso em: 24 set. 2023.
- ZAMIGNANI, Denis Roberto; BANACO, Roberto Alves. Um panorama analítico-comportamental sobre os transtornos de ansiedade. *Rev. bras. ter. comport. cogn.*, São Paulo, v. 7, n. 1, p. 77-92, jun. 2005. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1517-55452005000100009&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-55452005000100009&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 19 set. 2023.
- ZHU, Cuizhen; ZHANG, Yu; WANG, Ting; LIN, Yezhe; YU, Jiakuai; XIA, Qingrong; ZHU, Peng; ZHU, Dao-Min. Vitamin D supplementation improves anxiety but not depression symptoms in patients with vitamin D deficiency. *Brain Behav.*, v. 10, n. 11, e01760, nov. 2020. DOI: 10.1002/brb3.1760. Epub 18 set. 2020. PMID: 32945627; PMCID: PMC7667301. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7667301/>. Acesso em: 25 abr. 2024.

# CAPÍTULO XVI

## SAÚDE E AUTOESTIMA: ENSAIO TEÓRICO E REFLEXIVO

### HEALTH AND SELF-ESTEEM: A THEORETICAL AND REFLECTIVE ESSAY

DOI: 10.51859/amplla.ama4369-16

João Vitor Andrade <sup>1</sup>

Juliana Cristina Martins de Souza <sup>2</sup>

Fábio de Souza Terra <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Doutorando em Enfermagem. Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL

<sup>2</sup> Doutorando em Enfermagem. Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL

<sup>3</sup> Professor Associado do Departamento de Enfermagem. Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL

#### RESUMO

Esse estudo teve como objetivo explorar a relação entre saúde e autoestima, analisando como a autoestima elevada ou baixa pode impactar o bem-estar físico e mental de um indivíduo. Trata-se de uma análise teórica-reflexiva. A busca de artigos foi realizada em bases de dados como PubMed, LILACS e Google Scholar, utilizando descritores como "Adaptation, Psychological", "Self Concept" e "Health". Os artigos selecionados foram lidos integralmente para extrair informações pertinentes à relação entre saúde e autoestima. Estudos revisados indicam que pessoas com autoestima elevada tendem a adotar comportamentos de autocuidado e apresentam maior capacidade de enfrentamento emocional. Em contrapartida, a autoestima baixa está associada a problemas de saúde mental, como depressão e ansiedade, além de comportamentos de risco, como abuso de substâncias e negligência da saúde. A relação entre autoestima e saúde é diretamente proporcional. Indivíduos com autoestima alta demonstram melhores resultados de saúde, enquanto aqueles com autoestima baixa enfrentam riscos aumentados de problemas físicos e mentais.

**Palavras-chave:** Saúde. Adaptação Psicológica. Autoimagem.

#### ABSTRACT

This study aimed to explore the relationship between health and self-esteem, analyzing how high or low self-esteem can impact an individual's physical and mental well-being. It is a theoretical-reflective analysis. The search for articles was conducted in databases such as PubMed, LILACS, and Google Scholar, using descriptors like "Adaptation, Psychological", "Self Concept", and "Health". The selected articles were read in full to extract relevant information on the relationship between health and self-esteem. Reviewed studies indicate that individuals with high self-esteem tend to adopt self-care behaviors and exhibit greater emotional coping capacity. In contrast, low self-esteem is associated with mental health problems such as depression and anxiety, as well as risk behaviors like substance abuse and neglect of health. The relationship between self-esteem and health is directly proportional. Individuals with high self-esteem show better health outcomes, while those with low self-esteem face increased risks of physical and mental health problems.

**Keywords:** Health. Adaptation, Psychological. Self Concept.

## 1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (1946) define saúde como um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas como a ausência de doenças. Esse conceito ampliado reconhece que a saúde envolve múltiplas dimensões da vida, sendo influenciada por fatores sociais, emocionais e físicos que contribuem para a qualidade de vida de uma pessoa. Dessa forma, a saúde é uma condição multidimensional que reflete o equilíbrio entre aspectos biológicos, psicológicos e sociais (Andrade et al. 2020).

Dentro desse contexto, a autoestima se destaca como um componente importante, visto que, refere-se à avaliação subjetiva que uma pessoa faz de seu próprio valor. Sendo formada a partir das experiências de vida e das percepções individuais sobre si mesmo (Rosenberg, 1965).

Assim, uma autoestima alta pode facilitar o desenvolvimento de comportamentos saudáveis e promover o bem-estar emocional. Por outro lado, a autoestima baixa pode comprometer a capacidade de uma pessoa em lidar com situações desafiadoras, afetando diretamente outros componentes da saúde (Joaquín-Mingorance et al., 2019).

Estudos têm demonstrado que a autoestima exerce uma influência significativa na saúde física e mental. Pessoas com níveis elevados de autoestima geralmente apresentam maior capacidade de enfrentamento emocional, o que as ajuda a lidar melhor com o estresse e a adversidade. Além disso, essas pessoas são mais propensas a adotar comportamentos de autocuidado e a buscar atividades que promovam a saúde, como exercício físico e alimentação balanceada (Kapoor; Upadhyay; Saini, 2022; Kernis, 1995; Leite; Nogueira; Terra, 2015). Por outro lado, a autoestima baixa tem sido correlacionada com problemas de saúde mental, como depressão e ansiedade, além de comportamentos de risco, como o abuso de substâncias, baixa ou alta ingestão alimentar e a negligência com a saúde geral (Mann et al., 2004; Orth; Robins, 2022; Pelc et al., 2023).

A relação entre saúde e autoestima é complexa e diretamente proporcional (Kernis, 1995). Indivíduos com uma saúde mental e física estáveis tendem a ter uma autoestima alta, enquanto aqueles que enfrentam problemas de saúde muitas vezes experimentam uma diminuição em sua autoestima. Pesquisas sugerem que a autoestima alta está associada a melhores resultados de saúde e menor mortalidade, enquanto pessoas com baixa autoestima enfrentam um maior risco de doenças físicas e mentais (Orth; Robins, 2022; Pelc et al., 2023).

Além disso, a autoestima pode servir como um fator de proteção em situações de vulnerabilidade, como doenças crônicas, influenciando a forma como o indivíduo percebe e lida com sua condição de saúde (Joaquín-Mingorance et al., 2019; Kapoor; Upadhyay; Saini, 2022).

Embora haja uma literatura crescente sobre os efeitos da autoestima na saúde, ainda existem lacunas significativas para a compreensão plena dessa relação (Orth; Robins, 2022; Schmitt; Allik, 2005). A maioria dos estudos foca em aspectos isolados, como o impacto da autoestima na saúde mental ou física, sem explorar de forma abrangente as interações entre esses dois fatores. Assim, buscou-se, explorar criticamente a inter-relação entre saúde e autoestima, sem a intenção de saturar a literatura existente, mas sim oferecer uma análise reflexiva de parte dela.

## 2. MÉTODO

O presente estudo constitui-se em uma análise teórica-reflexiva acerca da relação entre autoestima e saúde. Devido ao caráter reflexivo, o estudo não envolveu a participação direta de seres humanos e, portanto, não exigiu submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

A busca de artigos e textos foi realizada nas línguas português, inglês e espanhol, utilizando os descritores "Adaptation, Psychological", "Self Concept", e "Health", extraídos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH), os quais foram cruzados com o operador booleano AND e OR. Os termos deveriam aparecer no título, ou resumo do estudo, e não foi aplicado nenhum recorte temporal, buscando maximizar o número de artigos relevantes sobre a relação entre autoestima e saúde.

As bases de dados utilizadas foram Google Scholar, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) via PubMed e a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A seleção dos artigos seguiu os critérios de relevância para a temática proposta, sendo inicialmente triados pelo título e resumo. Posteriormente, os artigos foram lidos integralmente, permitindo a identificação de conteúdo pertinentes ao objetivo do estudo.

A construção deste estudo reflexivo foi baseada na leitura cuidadosa dos artigos selecionados, com o objetivo de reunir as principais contribuições teóricas e empíricas que exploram a inter-relação entre autoestima e saúde. A organização e análise dos textos

permitiram desenvolver uma compreensão mais profunda sobre o papel da autoestima no bem-estar integral dos indivíduos.

As literaturas nacionais e internacionais serviram como base para este estudo, dada a relevância global da temática. A análise dos artigos possibilitou a construção de um arcabouço reflexivo sobre a relação entre saúde e autoestima, com o objetivo de promover uma visão crítica sobre o tema.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cada pessoa interpreta o mundo de uma forma, levando em consideração seus conhecimentos e suas vivências. Essa interpretação se inicia ainda na primeira infância e se amplia progressivamente com o desenvolvimento do indivíduo, sendo que esse processo de percepção e de desenvolvimento está diretamente relacionada a sua autoestima (Guimarães; Neto, 2015).

Por sua vez, a autoestima, palavra originada da junção do termo grego “AUTÓS” (a si mesmo) e do latim “AESTIMARE” (valorizar, apreciar), é definida como o julgamento positivo ou negativo referente a si mesmo. Caracterizando-se em uma avaliação universal do indivíduo sobre seu próprio valor (Branden, 2000; Rosenberg, 1965).

A concepção da palavra foi a partir dos estudos do psicólogo Stanley Standal, que sob orientação do psicólogo Carl Rogers, defendeu a tese intitulada “A necessidade de consideração positiva: uma contribuição para a teoria centrada-no-cliente” (Freire, 2006). Ressalta-se que William James, no século XIX, já conduzia pesquisas que relacionavam aspectos inerentes a autoestima, bem como outros pesquisadores anteriores a Standal; porém, com o uso de outras terminologias como por exemplo autoconceito e self (Freire, 2006; Rocha; Ingberman; Breus, 2011).

Destaca-se que na literatura existem muitas definições da autoestima. Inclusive pelo fato dessa temática ser objeto de estudo de muitas profissões e áreas, com destaque para as ciências humanas e sociais e para as ciências da saúde. Salientando-se que a definição da autoestima se dá por meio da forma como a pessoa se aceita, valoriza o outro e desenvolve expectativas (Schultheisz; Aprile, 2013).

Em virtude de a autoestima envolver a percepção do indivíduo, é possível realizar sua associação a quase todos os aspectos da experiência e do comportamento humano (Mann et al., 2004). Naturalmente o ser humano tende a ter uma autoestima elevada,

independentemente do fator cultura (Schmitt; Allik, 2005). Rosenberg (1965, p.9) corrobora tal argumentação, apontando que: “difícilmente se pode contestar que, geralmente, as pessoas preferem ter uma opinião favorável de si mesmas ao invés de uma opinião desfavorável”. Portanto, compreende-se que a presença da autoestima baixa tem forte associação às experiências traumáticas quanto a problemas comportamentais e psicológicos (Cortés; Justicia, 2008).

A partir dos seus valores, e com base no que pensa e sente, o indivíduo realiza uma autoavaliação, cujo somatório refere a autoestima da pessoa, podendo esta ser, positiva ou negativa (Schultheisz; Aprile, 2013). As ações, as atitudes e as experimentações do indivíduo, podem refletir em seu nível de autoestima, sendo a autoconfiança um importante componente que corrobora para melhores índices desse constructo, visto que, pode gerar na pessoa pensamento positivo, força para enfrentar desafios e desejo de ser feliz (Branden, 2000).

No seu processo existencial de construção enquanto sujeito, o indivíduo se percebe e adquire conhecimento sobre si, esse conhecimento com relação ao seu eu, é uma das caracterizações da autoestima (Vargas; Dantas; Gois, 2005). Outras caracterizações da autoestima, dizem respeito a intensidade com que a pessoa percebe aspectos indispensáveis de domínios particulares (Rocha; Inbergman; Breus, 2011).

O nível de autoestima se compõe da junção de vários elementos, logo, é factível a compreensão de que múltiplos fatores influenciam na autoestima dos indivíduos. Esses fatores por serem associados a vivência do sujeito, possuem relação aos aspectos físicos, psicológicos e emocionais (Guimarães; Neto, 2015; Jackman; Macphee, 2017). Dentre os fatores mais conhecidos, destacam-se o amor-próprio, a autoaceitação, a confiança em si e em outrem, a segurança, o equilíbrio, dentre outros. Ademais, chama-se atenção as condições sociodemográficas e clínicas dos indivíduos, fatores que também podem influenciar os níveis de autoestima (Orth; Robins, 2022).

Por ser uma temática amplamente estudada e pesquisada, houve o desenvolvimento de variadas Teorias da Autoestima. Logo, existem diversas definições do conceito autoestima, cada qual, com seus pressupostos e base teórica. O Quadro 1 apresenta alguns dos teóricos que descrevem definições, abordagens e limitações referentes ao tema, conforme Rocha (2002) e Terra (2010).

Quadro 1 - Autores e Teorias da Autoestima.

AUTOR	ABORDAGEM	DEFINIÇÃO	LIMITAÇÕES
Morris Rosenberg	Sociocultural	Atitude positiva ou negativa oferecida a um objeto particular, o "eu". Autoeficácia e valor.	A autoestima depende do meio, ou seja, a motivação pessoal é desvalorizada neste ponto de vista.
Nathaniel Branden	Humanista	Quatro pilares básicos sustentam a autoestima: integridade como pessoa, grau de consciência, autoaceitação e vontade de aceitar responsabilidades.	Trabalho mais filosófico que científico. Dirigido principalmente a leigos que procuram leituras de autoajuda.
Robert White	Psicodinâmica	Fenômeno evolutivo, a autoestima está atribuída a conceitos de competência e efetividade do Ego.	Baseada em pressupostos teóricos de estruturas da personalidade. Experimentalmente não pode ser avaliada.
Seymour Epstein	Cognitivo-experimental	Estrutura hierárquica fundamentada na organização cognitiva.	Discorre mais sobre o desenvolvimento da personalidade do que a autoestima.
Stanley Coopersmith	Comportamental	A autoestima depende da experiência e dos comportamentos. A palavra-chave é a aprendizagem.	Grande parte dos estudos ficaram limitados à infância e adolescência.
William James	Fundamenta-se na perspectiva histórica.	Associam-se a valores, competências e êxitos relativos a cada indivíduo.	Sustentado na introspecção.

Fonte: Rocha (2002) e Terra (2010).

Frente às várias teorias de autoestima, tanto as formas de avaliação do conceito quanto a classificação são diversificadas. Sendo encontrado na literatura duas formas amplamente difundidas e aceitas de classificação. Na primeira, a classificação da autoestima é na díade, baixa ou alta. A autoestima baixa, aponta para a insatisfação pessoal, desprezo por si e autorrejeição. Por sua vez, a autoestima alta, sinaliza a autovalorização, respeito próprio e sensação de satisfação (Vargas; Dantas; Gois, 2005).

Na segunda, a classificação se dá com base em três categorias: baixa, média e alta. Nessa classificação, a autoestima baixa se caracteriza no sentimento de inconformidade consigo, incapacidade, inadequação e incompetência. A autoestima alta é representada por sentimento de autoconfiança e de competência. Por sua vez, a autoestima média é o meio termo, tendo-se oscilação entre o sentimento de adequação e inadequação, de aprovação e autorrejeição simultaneamente (Branden, 2000; Rosenberg, 1965).

Frente a sua importância para o ser humano e necessidade de sua mensuração, Rosenberg (1965) sistematizou uma teoria e desenvolveu uma escala para avaliação da

autoestima. Essa escala, mesmo após quase 60 anos de sua criação, é amplamente utilizada e sobremodo efetiva na mensuração da autoestima (Orth; Robins, 2022; Schmitt; Allik, 2005). Enfatiza-se ainda que, de acordo com seu autor, a avaliação por meio da escala, se dá pela própria avaliação do indivíduo, por meio da expressão de atitude de aprovação ou de desaprovação em relação a si (Rosenberg, 1965).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com relação a autoestima e comportamentos em saúde, ratifica-se que a autoestima elevada tem forte associação a práticas positivas. Em contrapartida, a autoestima baixa, se associa a práticas negativas em saúde. Portanto, sinaliza-se que uma situação altamente estressante, como é o caso do diagnóstico de alguma doença ou processos semelhantes, podem afetar drasticamente os níveis de autoestima e, por conseguinte, a saúde global do indivíduo.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ANDRADE, J. V. et al. Abordagem à Espiritualidade por meio do questionário “FICA”: Uma experiência de capacitação com cuidadores de idosos. **Revista Longevidade**, 2020.

BRANDEN, N. **Autoestima: como aprender a gostar de si mesmo**. São Paulo: Saraiva, 2000.

CORTÉS, D. C.; JUSTICIA, F. J. Afrontamiento del abuso sexual infantil y ajuste psicológico a largo plazo. **Psicothema**, v. 20, n. 4, p. 509-515, 2008. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/727/72720400.pdf>

FREIRE, E. S. **Desenvolvimento de um instrumento de avaliação de resultados em psicoterapia baseado na teoria da mudança terapêutica de Carl Rogers**. 2006. 96 p. Tese (Doutorado) - Psicologia, Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2006. Disponível em: [https://gruposerbh.com.br/textos/teses\\_doutorado/tese01.pdf](https://gruposerbh.com.br/textos/teses_doutorado/tese01.pdf)

GUIMARÃES, A. P. M.; NETO, M. C. S. A formação do self e a dependência afetiva: uma revisão bibliográfica da abordagem centrada na pessoa. **Revista do NUFEN**, v. 7, n. 2, p. 48-77, 2015. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2175-25912015000200004](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2175-25912015000200004)

JACKMAN, D. M.; MACPHEE, D. Self-esteem and future orientation predict adolescents' risk engagement. **The Journal of Early Adolescence**, v. 37, n. 3, p. 339-366, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1177%2F0272431615602756>

JOAQUÍN-MINGORANCE, M. et al. Coping strategies and self-esteem in women with breast cancer. **Anales de Psicología/Annals of Psychology**, v. 35, n. 2, p. 188-194, 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.6018/analesps.35.2.336941>

- KAPOOR, A.; UPADHYAY, M. K.; SAINI, N. K. Relationship of eating behavior and self-esteem with body image perception and other factors among female college students of University of Delhi. **Journal of Education and Health Promotion**, v. 11, 2022. [https://doi.org/10.4103/jehp.jehp\\_855\\_21](https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_855_21)
- KERNIS, M. H. **Efficacy, Agency, and Self-Esteem**. New York: Plenum Press; 1995. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1280-0>
- LEITE, M. A. C.; NOGUEIRA, D. A.; TERRA, F. S. Evaluation of self-esteem in cancer patients undergoing chemotherapy treatment. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 23, p. 1082-1089, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0104-1169.0575.2652>
- MANN, M. M. et al. Self-esteem in a broad-spectrum approach for mental health promotion. **Health education research**, v. 19, n. 4, p. 357-372, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/her/cyg041>
- MANN, M. M. et al. Self-esteem in a broad-spectrum approach for mental health promotion. **Health education research**, v. 19, n. 4, p. 357-372, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/her/cyg041>
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS. **Constitution of the World Health Organization**. Geneva: WHO, 1946. Available from: <https://www.who.int/about/governance/constitution>
- ORTH, U.; ROBINS, R. W. Is high self-esteem beneficial? Revisiting a classic question. **American psychologist**, v. 77, n. 1, p. 5, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1037/amp0000922>
- PELC, A. et al. Low Self-Esteem and Life Satisfaction as a Significant Risk Factor for Eating Disorders among Adolescents. **Nutrients**, v. 15, n. 7, p. 1603, 2023. <https://doi.org/10.3390/nu15071603>
- ROCHA, G. V. M. **Análise da relação entre práticas parentais e o autoconceito de pré-escolares**. 2002. 96f. Dissertação (Mestrado em Psicologia). Programa de Pós-graduação em Psicologia da Infância e da Adolescência, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2002. Disponível em: [http://www.ppge.ufpr.br/teses/M07\\_salvador.pdf](http://www.ppge.ufpr.br/teses/M07_salvador.pdf)
- ROCHA, G.V. M.; INGBERMAN, Y. K.; BREUS, B. Análise da relação entre práticas parentais e o autoconceito de pré-escolares. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 13, n. 1, p. 87-106, 2011. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1517-55452011000100007](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-55452011000100007)
- ROSENBERG, M. Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES) [Database record]. **APA PsycTests**, 1965. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/t01038-000>
- SCHMITT, D. P.; ALLIK, J. Simultaneous administration of the Rosenberg Self-Esteem Scale in 53 nations: exploring the universal and culture-specific features of global self-esteem.

- Journal of personality and social psychology**, v. 89, n. 4, p. 623, 2005. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0022-3514.89.4.623>
- SCHMITT, D. P.; ALLIK, J. Simultaneous administration of the Rosenberg Self-Esteem Scale in 53 nations: exploring the universal and culture-specific features of global self-esteem. **Journal of personality and social psychology**, v. 89, n. 4, p. 623, 2005. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0022-3514.89.4.623>
- SCHULTHEISZ, T. S. V.; APRILE, M. R. Autoestima, conceitos correlatos e avaliação. **Revista Equilibrio Corpo e Saúde**, v. 5, n. 1, p. 36-48, 2013. Disponível em: <https://revista.pgsskroton.com.br/index.php/reces/article/view/22/19>
- TERRA, F. S. **Avaliação da ansiedade, depressão e autoestima em docentes de Enfermagem de universidades pública e privada**. 2010. 258f. Tese (Doutorado em Enfermagem Fundamental) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto, SP, 2010. Disponível em: <https://doi/10.11606/T.22.2011.tde-16052011-160607>
- VARGAS, T. V. P.; DANTAS, R. A. S.; GOIS, C. F. L. A autoestima de indivíduos que foram submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. **Revista da Escola Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 20-27, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0080-62342005000100003>

# CAPÍTULO XVII

## FANTASMAS DA EUGENIA

### EUGENIA'S GHOSTS

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-17

José Anselmo Nunes Brasil<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Doutor em Sociologia, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas- Uncisal.

#### RESUMO

O objetivo deste artigo é uma reflexão sobre a eugenia e difusão da esterilização como técnica de controle para problemas sociais. Não devemos esquecer, como afirma Stepan (1985, p.383), *que a engenia foi um movimento científico mundial com resultados científicos e sociais particulares, com características próprias de cada localidade*. O que não ficou no passado, podendo ressurgir de diversas maneiras e momentos históricos. Japão em 2024 o governo declarou inconstitucional uma lei eugênica que permitiu milhares de esterilizações forçadas entre os anos de 1948 e 1996. No Brasil no dia 22 de maio de 2024 foi aprovado no Senado um projeto que permite a castração química voluntária para condenados reincidentes por crimes sexuais. Estaríamos nos aqui no Brasil alimentando o renascer da eugenia na atualidade?

**Palavras-chave:** Eugenia. Esterilização. Castração compulsória.

#### ABSTRACT

The objective of this article is a reflection on eugenics and the dissemination of sterilization as a control technique for social problems. We must not forget, as Stepan (1985, p.383) states, *that engineering was a worldwide scientific movement with particular scientific and social results, with characteristics specific to each location*. What was not left in the past and can resurface in different ways and historical moments. In Japan, in 2024, the government declared unconstitutional a eugenic law that allowed thousands of forced sterilizations between 1948 and 1996. In Brazil, on May 22, 2024, a project was approved in the Senate that allows voluntary chemical castration for those convicted of repeat crimes. sexual. Are we here in Brazil fueling the rebirth of eugenics today?

**Keywords:** Eugenics. Sterilization. Compulsory castration.

## 1. ESTERILIZAÇÃO E EUGENIA

As técnicas cirúrgicas e químicas capazes de provocar a esterilização masculina e feminina tão conhecidas como métodos contraceptivos, não foram criadas com intenções diretas de contracepção, de planejamento familiar ou controle da natalidade, mas resultaram de idéias e experiências de cirurgiões em medicina experimental, no século XIX, as quais foram utilizadas e difundidas por médicos adeptos da eugenia e do neomalthusianismo.

O uso clínico da vasectomia somente foi iniciado, por volta de 1890, quando cirurgiões em conjunto com operação de próstata realizavam também a oclusão dos deferentes. Ochsner realizou tais operações em 1897 e relatou no *Jornal da Associação Médica Americana*, em 22 de abril de 1899 (Davis, 1980, p.53),(Thomas,1982, p.139).

Esse desenvolvimento das técnicas de esterilização masculina e feminina, fruto da medicina experimental da metade do século XIX e início do XX, foi simultâneo ao desenvolvimento de experiências científicas no campo da genética, as quais deram origem a diversas teorias que interpretaram certos tipos de doenças e comportamentos humanos, tais como embriaguez, ilegitimidade, insanidade, tuberculose, debilidade mental, criminalidade, como decorrentes do fator biológico genético cuja solução se propunha à esterilização.

Das diversas teorias e escolas que interpretaram o comportamento humano segundo a genética, destacam-se a poligenia<sup>1</sup> da escola etnológica-biológica de Paul Broca, o monogenismo<sup>2</sup> enquadrando certo evolucionismo<sup>3</sup>, de Wallace, Mandell e Darwin, teorias genéticas de Lamarck, a escola histórica representada por Gobineau<sup>4</sup>. Todas essas teorias já faziam parte do imaginário racista europeu e americano, de fins do século XIX e início do XX,

---

<sup>1</sup> A poligenia explicava a superioridade da raças brancas e a inferioridade dos negros e índios, como espécies distintas, pelas diferenças físicas de seus corpos. Ver MARQUES, V.R.B. *A medicalização da raça. Médicos, educadores e discurso eugênico*. Editora da UNICAMP, Campinas,1994, p. 34.

<sup>2</sup> É a crença evolucionista de que a evolução da espécie se realizaria em uma só raça homogênea e que a miscigenação promovia a degeneração racial. Idem, p.35.

<sup>3</sup> O evolucionismo é um conjunto de teorias influenciada tanto pela biologia quanto pelo pensamento social sobre a crença do progresso humano de Tugort, Adam Smith, Comte, Marx, Taylor, Spencer entre outros. Wallace, por exemplo, estaria mais influenciado pela lei do progresso que pela crença da evolução de uma só raça homogênea como queria Darwin. Portanto, existem diversos evolucionismos. Idem, p.34 e 35.

<sup>4</sup> Joseph Arthur de Gobineau, que era adepto da idéia da raça como determinante dos triunfos e derrotas da história, foi a fonte das concepções racistas no progresso humano difundidas pela sociedade ocidental, no final do século XIX. Idem, p.36.

antes mesmo de Francis Galton, que configurou a eugenia como ciência, publicar seus trabalhos sobre a ciência da eugenia<sup>1</sup>, em 1865, “Talento e Caráter Hereditário”<sup>2</sup>.

A intenção de Galton não era de limitar a natalidade e a família, mas aconselhar o celibato aos indivíduos com possibilidade de ter problemas hereditários. O mérito de Galton estava em coletar e interpretar dados criando esquemas de análise matemática e estatística, para proporcionar evidências para todo tipo de hipótese. Por isso, coletou dados de estudantes, soldados e internos em prisões, hospitais e asilos, os quais foram interrogados, medidos, testados e observados<sup>3</sup>.

No entanto, antes de qualquer prova científica das teorias eugênicas e mesmo aprovação legal da esterilização, estas já eram realizadas por médicos nos reformatórios, manicômios e prisões, como meios de impedir a propagação dos genes “defeituosos” da espécie humana. Em 1897, por exemplo, o médico Ochsner indicava a vasectomia para criminosos perigosos e, em 1899 o dr. H.D. Sharp, no Reformatório Jeffersonville, Indiana, faz experiências com vasectomia para curar hábitos de masturbação<sup>4</sup>.

No estudo de Greer (1987) alguns dados sobre esterilização nos Estados Unidos são ilustrativos do modo como os médicos eugenistas agiam. No estado de Kansas, em 1898, o dr. F. Hoyt, do Instituto Estadual para Crianças Retardadas, tinha feito 58 castrações, 44 em meninos e 14 em garotas. No estado de Indiana, o já mencionado dr. Sharp, diretor do Reformatório Jeffersonville, relata que tinha realizado, em 1899, 236 vasectomias sem anestesia geral ou local. Em ambos os estados, Kansas e Indiana, a lei que permitia tal procedimento médico eugênico somente fora aprovada em 1903<sup>5</sup>.

A primeira lei americana permitindo esterilização eugênica data de 1896, no estado de Connection, e em muitos outros estados leis foram aprovadas e revogadas em curtos

---

<sup>1</sup> Francis Galton definia a eugenia como o estudo dos instrumentos sob controle social que podem melhorar ou piorar as qualidades raciais físicas e mentais das gerações futuras. GREER, G. *Sexo e destino. A política da fertilidade humana*. Tradução de Alfredo Barcellos, Editora Rocco, Rio de Janeiro, 1987, p. 286.

<sup>2</sup> Mais detalhes sobre estas teorias eugênicas ver: MARQUES, V.R.B., op. cit p.32-44. Ver também: BIZZO, N.M.V. Eugenia: quando a biologia faz falta ao cidadão. *Cadernos de Pesquisa*, Fundação Carlos Chagas, São Paulo, n.93, Fev, 1995, p.38-52.

<sup>3</sup> GREER, G., op. cit., p. 286.

<sup>4</sup> ANDRADE, R. *Métodos contraceptivos*. DANC, 1983, p. 238 e 239; RODRIGUES NETTO JR, N. Contracepção cirúrgica masculina: Vasectomia. In: Wlademar D. P. de Carvalho, Nelson Rodrigues Netto Jr. *Esterilização e planejamento familiar*. São Paulo, 1982, p. 131.

<sup>5</sup> GREER, G., op. cit., p. 289 e 290.

intervalos de tempo, chegando em 1918, no total, vinte e dois estados que tinham lei de esterilização eugênicas nos Estados Unidos<sup>1</sup>.

Em alguns estados americanos a lei favoreceu tais práticas médicas eugênicas. Na Carolina do Norte, por exemplo, de julho de 1933 a junho de 1947, foram realizadas 1901 esterilizações eugênicas em 407 homens e garotos negros e brancos; 164 destes tinham menos de 20 anos de idade, e os métodos utilizados foram a vasectomia e a castração; nas mulheres foram 1194 esterilizações; mais da metade delas, 770 tinha menos de 20 anos de idade<sup>2</sup>.

Outros países na Europa também estabeleceram leis e efetuaram milhares de esterilizações eugênicas como a Alemanha, a Suécia, a Dinamarca e a Suíça, em 1928, primeiro país europeu a estabelecer lei de esterilização eugênica<sup>3</sup>.

No entanto, como ressalta Greer (1987), foi nos Estados Unidos e na Inglaterra, depois de 1930, onde ocorreu a cooperação dos eugenistas e malthusianos para o desenvolvimento do controle da natalidade em todo mundo, difundindo-se os meios de contracepção, inclusive, das técnicas cirúrgicas de esterilização para fins demográficos.

O discurso eugênico foi gradativamente incorporando outros argumentos com justificativas democráticas e demográficas. Cabe lembrar que o discurso eugênico não apenas agradava os conservadores e radicais a maneira de Hitler com idéias de melhoramento da espécie humana, mas também agradou socialistas e comunistas além de feministas. Por exemplo, na Inglaterra, o comunista J.B.S. Haldane e o socialista George Bernard Shaw, os ativistas sindicais e intelectuais Sidney James e Beatrice Webb, o escritor Herbert George Wells e Julian Huxley e a feminista Margareth Sanger foram defensores de programas e práticas eugênicas como esterilização<sup>4</sup>.

No caso específico das feministas que, no início do século XX, adotaram o controle da natalidade como lema político visando os direitos e emancipação da mulher, chegaram a negociar tanto com neomalthusianos como também aceitaram a lógica eugenista propondo

---

<sup>1</sup> Idem, p. 290.

<sup>2</sup> Idem, p. 304.

<sup>3</sup> STEPAN, N.L. *The hour of eugenics. Race, gender, and nation in Latin America*. Cornell University Press, Ithaca, New York, 1991, p.30.

<sup>4</sup> GREER, G., op cit., p.306; BIZZO, N.M.V.O Paradoxo social-eugênico, genes e ética. *Revista USP*, São Paulo, n.24, dez/jan/fev, 1994/95, p.36; BERQUÓ, E.S. Refletindo sobre as questões populacionais neste final de século. *Novos Estudos CEBRAP*, n.55, nov, 1999, p. 77.

a limitação da natalidade de portadores de doenças hereditárias, para os indivíduos que já tivessem filhos com má formação e aos pobres, oferecendo incentivos financeiros a todos que se submetessem à esterilização por meios científicos e inofensivos<sup>1</sup>.

Tanto no caso inglês como no americano, os eugenistas tinham realizado pesquisas e criado instituições ou mesmo cátedras em universidades inglesas e americanas sobre eugenia. Por exemplo, fundaram a Sociedade Eugênica, criaram os laboratórios biométricos e de eugenia na University College, o Comitê de Investigação de População pioneiro em demografia, o Comitê para aprovação de lei de esterilização, etc. Nos Estados Unidos, criaram o Centro de Registros Eugênicos de Nova York, cursos de eugenia nas universidades de Columbia, Cornell, Brown, Wisconsin e North-Western; em 1921 realizaram a Primeira Conferência Nacional de Controle da Natalidade da qual participaram diversos cientistas e acadêmicos; a Fundação de Melhoria Humana, hoje chamada Associação para Esterilização Voluntária - AVS, em Pasadena, em 1927, cuja finalidade era analisar a eficácia dos programas de esterilização na Califórnia, onde seis mil pessoas foram esterilizadas; e mesmo a International Planned Parenthood Federation – IPPF, que somente foi fundada em 1952. Esta instituição já tinha sido idealizada por Margareth Sanger na década de 1930<sup>2</sup>.

Quando na década de 1930 o governo Britânico resolveu mudar de opinião e aprovar o planejamento familiar, os eugenistas participaram da questão criando o Conselho Nacional de Controle da Natalidade, tendo como participantes o major Leonard Darwin, C.P. Blacker, Julian Huxley, o médico Lord Horder, que assumiu, em 1935, a presidência da Sociedade Eugênica Inglesa<sup>3</sup>.

No caso americano, houve semelhante participação dos eugenistas na questão do controle da natalidade, inclusive Lotha Stoddart e CC Little foram diretores da Liga Americana de Controle da Natalidade criada por Margareth Sanger<sup>4</sup>.

Contudo, apesar da competência profissional dos eugenistas, pioneiros na manutenção de estatísticas sobre população humana, o que reforçou o movimento pelo

---

<sup>1</sup> BERQUÓ, E. S. Idem, *ibid.* Segundo Stepan a relação do neomalthusianismo, eugenia e movimento de mulheres é um assunto que ainda não foi estudado para o Brasil, principalmente para o começo do século. STEPAN, N.L. Eugenesia, genética y salud pública: el movimiento eugenésico brasileño y mundial. *Revista Latinoamericana de História de las Ciencias y la Tecnología – QUIPU*, México, vol.2, n.3, sep/dez, 1985, p. 365, citação 37.

<sup>2</sup> GREER, G., *op cit.*, p. 287-292 e 349.

<sup>3</sup> Idem, p. 296 e 347.

<sup>4</sup> Idem, p. 349.

controle da natalidade em todo o mundo foi apoio de financiadores das gigantescas corporações como Ford, Mellon, Dupont, Standard Oil, Rockefeller, Shell<sup>1</sup>.

Com apoio financeiro garantido das corporações mencionadas, eugenistas e neomalthusianos passaram a financiar e testar projetos e campanhas de controle da natalidade, como a pílula em Porto Rico e, em meados da década de 60, na Colômbia, uma campanha de esterilização lançada pelo Conselho Populacional, fundado por Frederick Osborn em 1952<sup>2</sup>.

Mas, nos Estados Unidos, a atuação da entidade eugênica a Association for Voluntary Sterilization, Inc. – AVS – foi fundamental para se adotar a esterilização. Em 1964, a AVS realizou cento e dez conferências sobre o tema nos Estados Unidos. Ao final de 1966, o Departamento de Saúde, Educação e Bem-estar e o Departamento de Defesa anunciaram seu apoio à esterilização como um método de planejamento familiar, a ser promovido em programas governamentais. Prontamente, legisladores na Califórnia, Connecticut, Delaware, Geórgia, Illinois, Iowa, Louisiana, Maryland, Ohio, Tennessee, Mississippi, Carolina do Norte e Virgínia propuseram um corte na assistência social, a menos que as mães com dois filhos ilegítimos ou mais se submetessem à esterilização<sup>3</sup>.

Recentemente nos Estados Unidos, a questão da esterilização continua a ser destinada às mães que vivem da assistência social e que tenham mais do que um número determinado de filhos. Mas, chegou-se ao extremo de ser realizada histerectomia (retirada do útero como meio de esterilização definitiva) para impedir até a possibilidade de fecundação artificial.

O combate aos abusos de esterilização e histerectomia nos Estados Unidos foi iniciado em 1964, depois que duas jovens irmãs negras de 12 e 14 anos denunciaram à justiça que tinham sido esterilizadas sem o consentimento delas e de seus pais. Em resposta, o governo americano decretou, em 1974, norma proibindo a realização de histerectomia para fins de esterilização e estabeleceu procedimentos precisos para o consentimento cirúrgico: formulário fornecido pelo próprio governo, no qual estavam listados com linguagem de fácil compreensão a natureza, os riscos e as conseqüências do procedimento, como também a

---

<sup>1</sup> Idem, ibid.

<sup>2</sup> Idem, ibid.

<sup>3</sup> Idem, p.354.

inclusão de outros métodos anticoncepcionais; prazo de 30 dias entre a assinatura de consentimento e a cirurgia para que a pessoa evite decisões impensadas<sup>1</sup>.

Atualmente poucos países no mundo são incondicionalmente contrários à esterilização, entre esses estão a Birmânia, a Arábia Saudita, a Somália, a Espanha e a Turquia. Em alguns países existe legislação explícita estabelecendo critérios para a esterilização como Japão, países Escandinavos, a Iugoslávia (Eslovênia e Croácia), Panamá e Cingapura. Mas ainda existem muitos países que não têm definida sua legislação sobre esterilização como alguns da América Latina, da África de influência francesa e países com sistema jurídico originário do direito inglês como Austrália, Canadá, Índia, Bangladesh, China, Sri Lanka, Malásia, República da Coreia do Sul, Europa Ocidental, Bélgica e França <sup>2</sup>. E são nesses países com legislação indefinida sobre esterilização que as instituições eugênicas que se transformaram em neomalthusianas, como a Marie Stopes International, interferem difundindo a esterilização voluntária. Um bom exemplo de atuação dessa instituição é o caso da França.

Recentemente, em setembro de 2000, a Fundação Marie Stopes Internacional, organização não governamental britânica, depois que tentou propaganda da vasectomia na França foi recusada pelos jornais franceses, sob alegação de que poderia ofender os católicos. No entanto, essa fundação colocou anúncio na Internet dirigido aos franceses oferecendo a vasectomia por 300 dólares. O anúncio traz a imagem do imperador Napoleão com a mão dentro da braguilha das calças e o título: *Dois séculos mais tarde ele ainda os tem à mão*. No texto ressaltam-se características da vasectomia como método seguro e de rápida realização, destacando que alguns homens melhoraram sua libido pós-cirurgia e que em vários países da Europa e Estados Unidos milhares de homens tinham realizado a vasectomia. E destaca, “não deixe que a fronteira lhe desencoraje. Para tanto, basta o cidadão francês fazer contato por telefone ou pela Internet para marcar o procedimento. Dessa maneira, a Fundação Marie Stopes Internacional vinha realizando a vasectomia ao ritmo de uma por dia”<sup>3</sup>.

Hoje em dia, principalmente depois da experiência do nazismo alemão, a eugenia ficou relegada ao segundo plano, tendo sido superada pelo discurso neomalthusiano. Mas, não

---

<sup>1</sup> BARROSO, C. Esterilização feminina: liberdade e opressão. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, n.18, 1984, p. 178.

<sup>2</sup> PAPAEO, C.C. *Aborto e contracepção: a atualidade e complexidade da questão*. *Renovar*, Rio de Janeiro, 1993, p. 220-223.

<sup>3</sup> Revista Veja. Turismo da vasectomia. Ano 33, n.36, 6 de setembro de 2000, p. 108.

devemos esquecer, como afirma Stepan (1985, p.383), *que a engenia foi um movimento científico mundial com resultados científicos e sociais particulares, com características próprias de cada localidade*. Portanto, podendo ressurgir de diversas maneiras e momentos históricos em questões sobre genética como, por exemplo, a divulgação recente de resultados do projeto genoma, o qual tem levado a imprensa a divulgar informações fantasiosas sobre genética como se os genes fossem os responsáveis por todo nosso ciclo biológico da vida e da morte, fazendo ressurgir preocupações eugênicas como eliminação de doenças hereditárias e várias outras terapias genéticas, ou mesmo o sonho de produção de indivíduos biologicamente perfeitos quando, na verdade, a função dos genes é também determinada pela influência social e ambiental<sup>1</sup>.

## 2. O DISCURSO MÉDICO EUGÊNICO BRASILEIRO E A ESTERILIZAÇÃO

Idéias e projetos para esterilização de mulheres e homens no Brasil como meio de melhoria da raça foram propostos nas três primeiras décadas do século XX, quando o pensamento médico passou a explicar os problemas do país por meio de discurso que insidia sobre a raça. Nessa época, as idéias e teorias eugênicas modelaram a ciência, o pensamento social e as políticas<sup>2</sup>.

Nesse momento o Brasil era tomado por um novo nacionalismo que tinha como base a rápida expansão de uma economia de exportação centrada na agroindústria cafeeira, na

---

<sup>1</sup> O Projeto Genoma reacendeu toda uma série aspirações eugenistas do século passado, como a possibilidade de manipular os genes para evitar doenças e comportamentos indesejados na sociedade, trazendo grande polêmica para a comunidade científica mundial. Ver críticas a respeito da questão em: MEYER, D., EL-HANI, C.N. O papel da ética na pesquisa básica. *Revista da USP*, n.24, dez/fev, 1994/95, p.10-19; ZATZ, M. Os dilemas éticos do mapeamento genético. *Revista da USP*, n.24, dez/fev, 1994/95, p.20-27; BIZZO, N.M.V., op cit., 1994/95, p. 28-37; FROTA-PESSOA, O. Quem tem medo da eugenia? *Revista da USP*, n.24, dez/fev, 1994/95, p.38-45; GOLLOP, T. R. O descompasso entre o avanço da ciência e da Lei. *Revista da USP*, n.24, dez/fev, 1994/95, p.54-59. Ver entrevista com o biólogo francês Jacques Testart, responsável pelo primeiro bebe de proveta na França: “Para biólogo, busca pelo novo transpõe ética” Folha de São Paulo, Domingo, 28 de janeiro de 2001, p.A15; JONES, S. O que a genética não pode fazer. *Revista Veja*, p.142-146.

<sup>2</sup> Segundo Stepan, as elites brasileiras se interessaram pelas teorias raciais como chamamento da ciência do melhoramento racial com o fim do trabalho escravo, concentrando na ciência uma ferramenta para análise social e profilaxia social. A eugenia era uma ciência muito atrativa para uma elite convencida do poder da Ciência para criar “ordem e progresso”, por isso agradou a uma classe médica crescente que se promoveu em peritos da vida social. STEPAN, N.L. Eugenesia, genética y salud pública: el movimiento eugenésico brasileño y mundial. *Revista Latinoamericana de História de las Ciencias y la Tecnología – QUIPU*, México, vol.2, n.3, sep/dez, 1985, p.361.

urbanização e ascensão de novos grupos de profissionais de classe média que aspiravam reformar a política oligárquica tradicional e lançar o Brasil como um poder no mundo<sup>1</sup>.

Durante este período, de 1900 a 1930, parte do segmento médico favorável a eugenia pensa e entende a nação como raça antes de critérios econômicos ou culturais. A raça era a causa de sucessos e fracassos econômicos e culturais do país. A população brasileira era entendida como uma “raça em formação” cujo bom resultado dependeria de um aprimoramento biológico, de possível mutação que levaria a um processo contínuo de saneamento (melhoramento racial)<sup>2</sup>.

Na verdade, o que aspiravam os médicos juntamente com intelectuais e cientistas brasileiros, no início do século XX, era a construção de uma nova imagem para o país, considerado como máximo de degeneração típica de uma nação tropical radicalmente mestiça, nas teorias de Buckle, Lê Bom, Gobineau, Vochas de La Pouje e no darwinismo social europeu e americano, para uma imagem própria brasileira a partir das teorias eugenista. Portanto, o que médicos e cientistas brasileiros buscaram foram vias para reinterpretar a conformação social e climatológica, para darem a si mesmos uma imagem mais otimista do Brasil<sup>3</sup>.

E de modo muito particular, os eugenista brasileiros modificaram a imagem da população brasileira. Do darwinismo social que adotara a suposta diferença entre as raças e sua natural hierarquia, com ênfase negativa na miscigenação, passou-se ao evolucionismo social substituindo-se a noção de que as raças humanas não permanecem estacionadas, mas em constante evolução e aperfeiçoamento<sup>4</sup>.

Assim, as dúvidas negativas acerca da constituição racial do Brasil deram lugar a uma interpretação otimista e racista do problema social. Foi neste contexto que a tese de

---

<sup>1</sup> Idem, *ibid.*

<sup>2</sup> SCHWARCZ, L.M. *O espetáculo das raças. Cientistas, instituições e questão racial no Brasil - 1870-1930*. Companhia das Letras, São Paulo, 1993, p.209,232 e 234.

<sup>3</sup> STEPAN, N.L., *op. cit.*, 1985, p.369.

<sup>4</sup> SCHWARCZ, L.M., *op. cit.*, p.18. Sobre as características da eugenia brasileira, Romero (1995) afirma que era um misto de Lamarck (a transmissão dos caracteres adquiridos) e de Mendel (aplicabilidade da lei da herança genética aos homens). Como explica Stepan (1985, p.361), o que era novo no lamarckismo no início do século XX era sua associação com a eugenia, um termo introduzido por Galton em 1883 para se referir à necessidade de melhorar a herança humana, isto é, a possibilidade de um melhoramento e regeneração social que poderia ocorrer a longo prazo. Para mais explicações sobre características do discurso médico eugênico brasileiro, consultar os também: MARQUES, V.R.B., *op cit.*, p.23-95.

embranquecimento começou a adquirir significado mais positivo e a tomar a forma de um movimento eugênico, o qual permitiu valoração positiva das contribuições dos mulatos e não a dos negros na cultura brasileira e na vida social. Da percepção negativa de ser a miscigenação a causa de degeneração da população brasileira passou-se para uma imagem positiva daquela como opção de sua regeneração racial, porque trazia consigo meios naturais de um embranquecimento contínuo da população<sup>1</sup>.

E a saída para o embranquecimento da nação amadurece nos anos 1920, tendo como chave para um futuro brasileiro de grandeza a higiene pública e a criação do saneamento identificando eugenia com a higiene. Esse olhar médico eugênico que dividiu a população entre doentes e sãos, entre regeneráveis e não regeneráveis, impondo a esses dois grupos medidas absolutamente diversas, resultou da interpretação da assistência à saúde do doutor Renato Kehl, principal divulgador da obra do fundador da eugenia Francis Galton no Brasil, na década de 1920<sup>2</sup>.

Foi esse discurso médico eugênico que problematizou temas que inquietavam o conjunto da nação como saúde da força de trabalho na economia do café, a necessidade de atrair imigrantes brancos, o estado de ignorância e de enfermidade da população na cidade e no interior do país, anunciando uma nova prática médica que abandona o indivíduo para tratar da comunidade<sup>3</sup>.

De modo geral, a eugenia positiva estava associada, direta ou indiretamente, com a legislação social de bem estar infantil relacionada à saúde materna, enfermidades e leis concernentes à família entre as décadas de 1920 e 1940.

Para se ter uma idéia dos aspectos positivos das preocupações dos eugenistas brasileiros, no primeiro congresso eugenista em 1929 os temas foram: matrimônio e eugenia, educação eugênica<sup>4</sup>, proteção da nacionalidade, tipos raciais, a importância de arquivos genealógicos, imigração japonesa, campanha antivenéreas e a proteção da maternidade e da criança<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup> STEPAN, N.L., op. cit., 1985, p.373.

<sup>2</sup> SCHWARCZ, L. M., op. cit., p. 232.

<sup>3</sup> STEPAN, N. L., op. cit.,1985, p. 371-372.

<sup>4</sup> Sobre educação eugênica consultar: BIZZO, N.M.V., op. cit.,1995, p.38-52; MARQUES, V.R.B., op. cit., p.97-138.

<sup>5</sup> STEPAN, N.L., op. cit., 1985, p. 359.

Entre 1920 e 1930, os médicos eugenistas também promoveram semanas antiálcool por acreditar que o alcoolismo, enfermidade social, era causado por condições hereditárias que levavam ao crime, delinqüência juvenil, a prostituição e as enfermidades mentais<sup>1</sup>. Organizaram , ainda, competições para as famílias eugênicas oferecendo prêmios e dinheiro às crianças que fossem encontradas sãs por herança. Mesmo a popularização da puericultura e o novo interesse de bem-estar infantil no Brasil em 1920 também estavam associados à eugenia<sup>2</sup>. Por exemplo, em 1924, no primeiro Congresso Brasileiro para Proteção da Criança, discutiu-se higiene infantil e os problemas eugênicos de ilegitimidade e delinqüência juvenil. E mesmo a mulher, para a eugenia significava uma maternidade digna, com especial atenção à saúde materno e cuidado infantil<sup>3</sup>.

Os eugenistas também trouxeram temas revolucionários para o Brasil, como o aborto, o controle da natalidade e a esterilização. O doutor Renato Kehl propôs ainda medidas eugênicas negativas para evitar a decadência da nação, da “raça”, tais como regulação do casamento, a segregação e a esterilização como meios de evitar a propagação dos anormais e deficientes, ou seja, impedir a propagação de viciados e doentes que se supunham transmissíveis como tuberculosos, epiléticos, loucos e alcoólatras, etc<sup>4</sup>. Como afirma Kehl, *após a experiência vitoriosa de era das epidemias era hora de lançar mão da esterilização compulsória*<sup>5</sup>.

Outros médicos também foram favoráveis à esterilização. Em 1920, o doutor Manuel T. Neves Jr. apresentou tese à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, defendendo a

---

<sup>1</sup> Para maiores informações sobre eugenia e psiquiatria consultar: CUNHA, M.C.P. *O espelho do mundo. Juquery, a história de um asilo*. Editora Paz e Terra, Rio de Janeiro, 1986; REIS, J.R F. Higiene mental e ugenia: o projeto de “regeneração nacional” da Liga Brasileira de Higiene Mental (1920-1930). *Tese de Mestrado*, IFCH-UNICAMP, Campinas, 1994. Do mesmo autor ver também: “De pequenino é que se torce o pepino”: a infância nos programas eugênicos da Liga Brasileira de Higiene Mental”. *História, Ciências, Saúde: Manguinhos*, Fundação Oswaldo Cruz, Casa de Oswaldo Cruz, vol.VII, n.1, mar/jun, 2000,p.135-157.

<sup>2</sup> Para informações sobre a puericultura consultar: LOYOLA, A . A cultura pueril da puericultura. *Novos Estudos CEBRAP*, v.2, n.1, 1983,p.40-46. Também sobre a influencia médico nas questões sociais, como por exemplo do menor, consultar: CORRÊA, M. Antropologia e medicina legal. Variações em torno de um mito. In: *Caminhos cruzados. Linguagem, antropologia e ciências naturais*. Editora Brasiliense, São Paulo, 1982, p.53-63. Da mesma autora ver: *As ilusões da liberdade. A Escola Nina Rodrigues e a Antropologia no Brasil*. BP:EDUSP, Bragança Paulista, 1998.

<sup>3</sup> STEPAN, N.L., op. cit.,1985,p.364 e 365.

<sup>4</sup> Segundo STEPAN (1985) a psiquiatria, os legistas e os criminologistas encamparam o discurso eugênico porque este associava interesses comuns de combate de enfermidades mentais e patologia social como o crime, delinqüência, prostituição e alcoolismo.

<sup>5</sup> Apud SCHWARCZ, L.M., op. cit., p.234; STEPAN, N.L., op. cit.,1985, p.365.

esterilização de anormais como fator eugênico, para o aperfeiçoamento físico, moral e intelectual da raça. Em 1929, o doutor Deusdedit Alves escreveu na Gazeta Clínica defendendo a esterilização dos anormais e dos mórbidos transmissores e incuráveis. Nessa categoria ele incluiu os criminosos<sup>1</sup>. Consta também que na cidade de São Paulo os doutores Luciano Gualberto e Morais de Barros, catedráticos da Faculdade de Medicina de São Paulo, aplicavam em suas pacientes a esterilização<sup>2</sup>.

Contudo, a sociedade médica brasileira se opôs à esterilização e ao aborto, por razões eugênicas ou não. Nesta ocasião foi muito importante a atitude generalizada em favor da natalidade por parte dos médicos, que se baseava na questão de despovoamento do território, no estado da enfermidade da população e sua baixa taxa de reprodução, as quais eram percebidas como fatores que impediriam o Brasil de ser uma nação forte e poderosa. Nestas circunstâncias o controle da natalidade era percebido não como meio de eugenizar, senão como meio de extinguir a raça<sup>3</sup>.

O reconhecimento da eugenia pelos médicos, na verdade, viabilizou a criação de novos espaços de atuação social desses profissionais, já que a função do médico epidemiologista tinha sido amenizada, deslocada do centro de atuação. Portanto era como eugenista que os médicos recuperavam o seu papel e influência social<sup>4</sup>.

Depois de 1930 a complexidade do movimento eugenista sobreviveu e seus pressupostos práticos (a higiene pública, a proteção das mães, a legislação do trabalho e o controle da imigração) correspondem à complexidade e ideologia políticas do período de Vargas no Brasil. A formação de um novo Departamento de Saúde Nacional em 1934, a criação de nova legislação de seguridade social, o cuidado que pôs no bem-estar da criança, as restrições ao trabalho das mulheres e da criança, a atenção que se pôs à saúde das mães, não se pode entender independente da história da eugenia no Brasil<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup> ANTUNES, J.L.F. *Medicina, leis e moral. Pensamento médico e comportamento no Brasil (1870-1930)*. Editora UNESP, São Paulo, 1999 p.231 e 232.

<sup>2</sup> ROMERO, M. Do bom cidadão: as normas médicas em São Paulo: 1889-1930. *Dissertação de Mestrado, USP*, 1995 p.148.

<sup>3</sup> STEPAN, N.L., op. cit., 1985, p.366.

<sup>4</sup> SCHWARCZ, L.M., op. cit., p.236.

<sup>5</sup> STEPAN, N.L., op. cit., 1985, p. 378. Sobre as políticas dirigidas à família neste período, consultar: VILHENA, C.P.S. Práticas eugênicas, medicina social e família no Brasil republicano. *Revista da Faculdade de Educação da USP, São Paulo*, v.19, n.1, jan/jun, 1993, p. 79-96.

No meio médico, até os anos 60, prevalecia a idéia de que a melhoria da raça era o principal objetivo da Higiene e Saúde Pública, aparecendo ainda a eugenia no próprio conceito da medicina do Código de Ética Médica de 1965. Neste código de conduta moral da classe médica, a medicina aparece definida como uma profissão que, entre outras finalidades, existe para a melhoria da espécie humana:

*(...) em face do que dispõe o art. 1. Do novo Código de Ética, que reconhece à medicina, entre outros fins o de colaborar para o aperfeiçoamento da espécie e melhoria dos padrões de saúde e de vida da coletividade (...)*<sup>1</sup>.

Também a questão da miscigenação da população, que nunca saiu do imaginário cultural brasileiro, voltou a ser mencionada em setembro de 2000, quando o pesquisa comandada pelo geneticista Sérgio Danilo Pena, da Universidade Federal de Minas Gerais, tenta comprovar através de exame genético as origens raciais da população brasileira<sup>2</sup>.

Desse modo desde as três primeiras décadas do século XX, a classe médica iniciou o debate sobre a possível utilização da esterilização como meio complementar às práticas eugênicas. A esterilização foi percebida como meio de evitar a propagação de criminosos, loucos e outros tipos de “anormais”, técnica que contribuiria para o aprimoramento da espécie humana. Na verdade, a classe médica passava a discutir questões sociais segundo idéias e teorias eugênicas que nunca se apagou na tentativa de encontrar soluções para o destino da população do país, da raça, para a qual entre as diversas soluções apresentava-se a esterilização.

Tal proposta de esterilização eugênica não ficou no passado. Em 1977 o assunto voltou a ser destaque quando o médico e deputado pernambucano Inocêncio de Oliveira apresentou projeto de lei determinando a vasectomia compulsória para criminosos sexuais violentos. Durante dois meses o projeto tramitou na Câmara Federal, mas o próprio deputado desistiu da lei alegando sua inexperiência política, por ser seu primeiro mandato<sup>3</sup>.

Desde 12 de janeiro de 1996 que a LEI Nº 9.263<sup>4</sup> do governo de Fernando Henrique Cardoso e Ministro, que regulamenta o Planejamento Familiar no Brasil, legalizou a

---

<sup>1</sup> FEIGUN, D. Normas jurídicas e fertilidade no Brasil. *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Estatística, Faculdade de Higiene e Saúde Pública da USP, São Paulo, 1970, p.34.

<sup>2</sup> Revista Veja. Quem somos nós?. 20 de setembro de 2000, p.102-114.

<sup>3</sup> ANTUNES, J.L.F., op. cit., p.229.

<sup>4</sup> Presidência da República. Decreto da LEI Nº 9.263, DE 12 DE JANEIRO DE 1996.

esterilização com fins contraceptivos, porém tendências de eugenismo não desapareceram. No dia 22 de maio de 2024 foi aprovado no Senado um projeto que permite a castração química voluntária para condenados reincidentes por crimes sexuais. O Projeto é de autoria do deputado federal Alfredo Gaspar do partido União/Alagoas, cuja justificativa é o combater a violência contra a mulher<sup>1</sup>.

Concluindo, o que nos interessa nesta questão da eugenia é que a esterilização é instrumento técnico que se apresenta para sociedade brasileira no início do século XX, apesar de opiniões opostas contrárias e a favor do procedimento. Portanto, tanto houve influência médica eugênica em questões que foram aceitas e consideradas positivas como a higiene pública, a proteção das mães e da infância via legislação do trabalho, o controle da imigração, como também medidas negativas como a regulação dos casamentos, o controle da natalidade e a esterilização eugênica compulsória.

Enquanto no Japão agora em 2024 o governo declarou inconstitucional uma lei eugênica, que permitiu milhares de esterilizações forçadas entre os anos de 1948 e 1996<sup>2</sup>, estamos nós no Brasil alimentando o renascer da eugenia na atualidade?

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, R.P. *Métodos contraceptivos*. DANC, p.198-253, 1983.

ANTUNES, J.L.F. *Medicina, leis e moral. Pensamento médico e comportamento no Brasil (1870-1930)*. Editora UNESP, São Paulo, 1999 p.231 e 232.

ASSESSORIA. Projeto de castração química do deputado Alfredo Gaspar avança na Câmara. O Alagoano, 04/07/2024. < <https://oalagoano.com.br/noticias/2024/07/04/6461->

---

< [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9263.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9263.htm) > Acesso em 24/07/2024.

<sup>1</sup> ASSESSORIA. Projeto de castração química do deputado Alfredo Gaspar avança na Câmara. O Alagoano, 04/07/2024. < <https://oalagoano.com.br/noticias/2024/07/04/6461-projeto-de-castracao-quimica-do-deputado-alfredo-gaspar-avanca-na-camara> > Acesso em 22/07/2024.; BORGES, Beatriz. Comissão do Senado aprova projeto que permite castração química para reincidentes em crimes sexuais. g1,22/05/2024.<<https://g1.globo.com/politica/noticia/2024/05/22/comissao-do-senado-aprova-projeto-que-permite-castracao-quimica-para-reincidentes-em-crimes-sexuais.ghtml> > Acesso em 20/06/2024.

<sup>2</sup> O GLOBO/AFP. Japão declara inconstitucional lei que forçou esterilização de 16 mil pessoas para 'evitar descendência de má qualidade'. O Globo/AFP,03/07/2024.

<<https://oglobo.globo.com/mundo/noticia/2024/07/03/japao-declara-lei-que-forcou-esterilizacao-de-16-mil-pessoas-para-evitar-descendencia-de-ma-qualidade-inconstitucional.ghtml> > Acesso em 22/-7/2024.

projeto-de-castracao-quimica-do-deputado-alfredo-gaspar-avanca-na-camara >  
Aceso em 22/07/2024

BARROSO, C. Esterilização feminina: liberdade e opressão. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, n.18,1984.<<https://www.scielo.br/j/rsp/a/JMFSk6DkY3MVQRThkJhw9WJ/?format=pdf&lang=pt> >

Aceso em 18/07/2024.

BERQUÓ,E.S. Refletindo sobre as questões populacionais neste final de século. *Novos Estudos CEBRAP*, n.55, nov, 1999.

BORGES, Beatriz. Comissão do Senado aprova projeto que permite castração química para reincidente sem crimes sexuais. g1,22/05/2024.<<https://g1.globo.com/politica/noticia/2024/05/22/comissao-do-senado-aprova-projeto-que-permite-castracao-quimica-para-reincidentes-em-crimes-sexuais.ghtml> >  
Acesso em 20/06/2024.

CARVALHO, Waldemar D. P. de; NETTO JR Nelson Rodrigues. Simpósio Internacional da Fertilidade Conjugal, março, São Paulo,p.139-140,1980.

---

\_\_\_\_\_. *Esterilização e planejamento familiar*. São Paulo, 1982.

CORRÊA, M. Antropologia e medicina legal. Variações em torno de um mito. In: *Caminhos cruzados. Linguagem, antropologia e ciências naturais*. Editora Brasiliense, São Paulo, p.53-63, 1982.

\_\_\_\_\_. *As ilusões da liberdade. A Escola Nina Rodrigues e a Antropologia no Brasil*. BP:EDUSP, Bragança Paulista, 1998.

CUNHA, M.C.P. *O espelho do mundo. Juquery, a história de um asilo*. Editora Paz e Terra, Rio de Janeiro, 1986.

BIZZO, N.M.V. Eugenia: quando a biologia faz falta ao cidadão. *Cadernos de Pesquisa*, Fundação Carlos Chagas, São Paulo,n.93, Fev,1995,p.38-52.<[https://sgmd.nute.ufsc.br/content/sgmd-resources-conselheiros/ebook/medias/pdf/Eugenia\\_quando%20a%20biologia%20faz%20falta%20ao%20cidad%C3%A3o.compressed.pdf](https://sgmd.nute.ufsc.br/content/sgmd-resources-conselheiros/ebook/medias/pdf/Eugenia_quando%20a%20biologia%20faz%20falta%20ao%20cidad%C3%A3o.compressed.pdf) > Acesso em 20/07/2024.

CUNHA, M.C.P. *O espelho do mundo. Juquery, a história de um asilo*. Editora Paz e Terra, Rio de Janeiro, 1986.

FEIGUN, D. Normas jurídicas e fertilidade no Brasil. *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Estatística, Faculdade de Higiene e Saúde Pública da USP, São Paulo, 1970.

FOLHA de São PAULO.“Para biólogo, busca pelo novo transpõe ética” Folha de São Paulo, Domingo,28 de janeiro de 2001,p.A15.

- FROTA-PESSOA, O . Quem tem medo da eugenia? *Revista da USP*, n.24,dez/fev, 1994/95.  
< <https://www.usp.br/revistausp/24/05-oswaldo.pdf> > Acesso 12/05/2024.
- GOLLOP, T. R. O descompasso entre o avanço da ciência e da Lei. *Revista da USP*,n.24, dez/fev,1994/95. < <https://www.revistas.usp.br/revusp/article/view/27024/28798> > Acesso em 10/06/2024.
- GREER,G. *Sexo e destino. A política da fertilidade humana*. Tradução de Alfredo Barcellos, Editora Rocco, Rio de Janeiro,1987.
- JONES, S. O que a genética não pode fazer. *Revista Veja*,p.142-146.
- LOYOLA, A . A cultura pueril da puericultura. *Novos Estudos CEBRAP*, v.2, n.1, 1983,p.40-46.
- MARQUES, V.R.B. *A medicalização da raça. Médicos, educadores e discurso eugênico*. Editora da UNICAMP, Campinas,1994.
- MEYER,D., EL-HANI,C.N. O papel da ética na pesquisa básica. *Revista da USP*, n.24, dez/fev, 1994/95.
- O GLOBO/AFP. Japão declara inconstitucional lei que forçou esterilização de 16 mil pessoas para 'evitar descendência de má qualidade. *O Globo/AFP*,03/07/2024.  
<<https://oglobo.globo.com/mundo/noticia/2024/07/03/japao-declara-lei-que-forcou-esterilizacao-de-16-mil-pessoas-para-evitar-descendencia-de-ma-qualidade-inconstitucional.ghtml> > Acesso em 22/-7/2024
- PAPALEO, C.C. *Aborto e contracepção: a atualidade e complexidade da questão*. *Renovar*, Rio de Janeiro,1993.
- PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto da LEI Nº 9.263, DE 12 DE JANEIRO DE 1996.  
< [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9263.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9263.htm) > Acesso em 24/07/2024.
- REVISTA VEJA. Quem somos nós? 20 de setembro de 2000, p.102-114.
- ROMERO,M. Do bom cidadão: as normas médicas em São Paulo: 1889-1930. *Dissertação de Mestrado*, USP, 1995 p.148.
- REIS, J.R F. Higiene mental e uugenia: o projeto de “regeneração nacional” da Liga Brasileira de Higiene Mental (1920-1930). *Tese de Mestrado*, IFCH-UNICAMP, Campinas, 1994.
- \_\_\_\_\_. “De pequenino é que se torce o pepino”:a infância nos programas eugênicos da Liga Brasileira de Higiene Mental”. *História, Ciências, Saúde: Manguinhos*, Fundação Oswaldo Cruz, Casa de Oswaldo Cruz, vol.VII, n.1, mar/jun, 2000,p.135-157.  
< <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/Z76pr6qNqLGf3nFN54GQnKQ/#> > Acesso em 20/07/2024.

RODRIGUES NETTO JR, N. Contracepção cirúrgica masculina: Vasectomia. In: Wlademar D. P. de Carvalho, Nelson Rodrigues Netto Jr. *Esterilização e planejamento familiar*. São Paulo, 1982

STEPAN, N.L. Eugenesia, genética y salud pública: el movimiento eugenésico brasileño y mundial. *Revista Latinoamericana de História de las Ciencias y la Tecnología – QUIPU*, México, vol.2, n.3, sep/dez, 1985

\_\_\_\_\_. *The hour of eugenics. Race, gender, and nation in Latin America*. Cornell University Press, Ithaca, New York, 1991.

SCHWARCZ, L.M. *O espetáculo das raças. Cientistas, instituições e questão racial no Brasil - 1870-1930*. Companhia das Letras, São Paulo, 1993

VILHENA, C.P.S. Práticas eugênicas, medicina social e família no Brasil republicano. *Revista da Faculdade de Educação da USP, São Paulo*, v.19, n.1, jan/jun, 1993, p. 79-96.

ZATZ, M. Os dilemas éticos do mapeamento genético. *Revista da USP*, n.24, dez/fev, 1994/95

# CAPÍTULO XVIII

## PERFIL DOS ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS EM MINAS GERAIS DE 2014 A 2023

### PROFILE OF ACCIDENTS CAUSED BY VENOMOUS ANIMALS IN MINAS GERAIS FROM 2014 TO 2023

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-18

Cláudia Maria Ferreira <sup>1</sup>

Carla Alcon Tranin <sup>2</sup>

Lara dos Santos Silva <sup>3</sup>

João Vitor Andrade <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Enfermagem. Centro Universitário de Viçosa - UNIVIÇOSA

<sup>2</sup> Doutoranda pelo Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Viçosa - UFV. Docente do Centro Universitário de Viçosa - UNIVIÇOSA.

<sup>3</sup> Mestre em Ciências da Saúde. Universidade Federal de Viçosa - UFV. Docente do Centro Universitário de Viçosa - UNIVIÇOSA.

<sup>4</sup> Doutorando e Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL.

#### RESUMO

O objetivo deste estudo foi traçar o perfil epidemiológico dos acidentes por animais peçonhentos em Minas Gerais entre 2014 e 2023. Trata-se de um estudo quantitativo, utilizando dados secundários do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponíveis no TABNET/DATASUS-MG. Foram analisados dados sociodemográficos das vítimas, município de residência e a espécie envolvida nos acidentes. Durante o período analisado, registraram-se 452.880 acidentes, com maior prevalência entre homens e na faixa etária de 20 a 29 anos. A cor/etnia parda foi predominante entre as vítimas, e a maioria possuía ensino fundamental incompleto. A Macrorregião Norte foi a mais afetada, e os escorpiões foram os principais responsáveis pelos incidentes, com uma tendência de crescimento ao longo dos anos. O perfil epidemiológico evidencia desigualdades sociais, especialmente relacionadas à escolaridade e cor/etnia, destacando a vulnerabilidade de grupos específicos. Esses dados sublinham a importância de intervenções regionais, educacionais e preventivas para mitigar os riscos associados aos acidentes com animais peçonhentos no estado.

**Palavras-chave:** Animais Peçonhentos. Monitoramento Epidemiológico. Meio Ambiente e Saúde Pública. Sistemas de Informação em Saúde.

#### ABSTRACT

The objective of this study was to outline the epidemiological profile of accidents involving venomous animals in Minas Gerais between 2014 and 2023. This is a quantitative study, using secondary data from the Notifiable Diseases Information System (SINAN), available in TABNET/DATASUS-MG. Sociodemographic data of the victims, municipality of residence, and the species involved in the accidents were analyzed. During the analyzed period, 452,880 accidents were recorded, with a higher prevalence among men and individuals aged 20 to 29. Brown-skinned individuals were predominant among the victims, and most had not completed elementary school. The Northern Macroregion was the most affected, and scorpions were the main culprits, with a growing trend over the years. The epidemiological profile highlights social inequalities, especially related to education and race/ethnicity, emphasizing the vulnerability of specific groups. These findings underscore the importance of regional, educational, and preventive interventions to mitigate the risks associated with accidents involving venomous animals in the state.

**Keywords:** Venomous Animals. Epidemiological Surveillance. Environment and Public Health. Health Information Systems.

## 1. INTRODUÇÃO

Os animais peçonhentos representam uma preocupação para a saúde pública, devido à capacidade de inocular veneno em suas vítimas, resultando em graves consequências clínicas. Esses animais incluem serpentes, aranhas, escorpiões, lacraias, abelhas, vespas, marimbondos e arraias, todos dotados de glândulas venenosas que, conectadas a dentes, ferrões ou agulhões, permitem a injeção direta do veneno (Machado, 2016; Sallum; Paranhos, 2010).

Tais acidentes são, frequentemente, subestimados, apesar de sua relevância, especialmente em países com desigualdades regionais acentuadas. Os envenenamentos provocados por esses animais podem gerar desde reações locais até complicações sistêmicas graves, como insuficiência renal, necroses extensas e, em alguns casos, óbito (Sallum; Paranhos, 2010; Salomão; Luna; Machado, 2018).

No Brasil, país de dimensões continentais com ecossistemas diversos e uma população distribuída em áreas rurais e urbanas, os acidentes por animais peçonhentos são um problema recorrente. As características geográficas e climáticas variáveis contribuem para a maior exposição da população a esses animais, especialmente em áreas rurais e de mata. Além disso, as disparidades socioeconômicas e o acesso desigual aos serviços de saúde dificultam o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, agravando os impactos desses acidentes (Théry; Mello-Théry, 2023).

Especificamente em Minas Gerais, estado que combina áreas urbanas densamente povoadas e regiões rurais e montanhosas, a incidência de acidentes por animais peçonhentos é elevada. A vasta extensão territorial e a diversidade ambiental do estado (Théry; Mello-Théry, 2023), aumentam a exposição da população a espécies peçonhentas, contribuindo para a maior frequência de ataques. A variabilidade na resposta a esses acidentes está diretamente relacionada à disponibilidade de unidades de saúde e de antivenenos em áreas remotas, evidenciando a necessidade de uma vigilância epidemiológica mais eficaz e ágil (Oliveira et al., 2018).

Nesse contexto, os sistemas de notificação, como o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), são essenciais para o monitoramento e gestão dos acidentes por animais peçonhentos. A alimentação constante e precisa desses sistemas por parte dos profissionais de saúde permite a identificação de padrões de incidência, a análise dos fatores

de risco e a implementação de medidas preventivas. Esses dados podem subsidiar a formulação de políticas públicas, direcionamento de recursos e desenvolvimento de estratégias de controle e prevenção, especialmente em regiões mais afetadas (Brasil, 2019; Medeiros et al., 2022).

Conhecer o perfil das vítimas desses acidentes, assim como as espécies mais frequentes envolvidas, é fundamental para entender os fatores que contribuem para a maior vulnerabilidade de certos grupos populacionais, além de orientar ações preventivas específicas. Identificar padrões sociodemográficos e os principais animais responsáveis pelos acidentes também contribui para aprimorar as condutas terapêuticas e aumentar a efetividade do manejo clínico.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo traçar o perfil epidemiológico dos acidentes por animais peçonhentos em Minas Gerais no período de 2014 a 2023.

## 2. MÉTODO

Trata-se de um estudo quantitativo, com dados secundários extraídos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), disponível no sistema TABNET/DATASUS-MG. Foram considerados os dados referentes aos ataques pro animais peçonhentos no estado de Minas Gerais, no período de 2014 a 2023, captou-se dados sociodemográficos das vítimas, município de residência (para catalogação da macrorregião de saúde) e espécie envolvida no acidente.

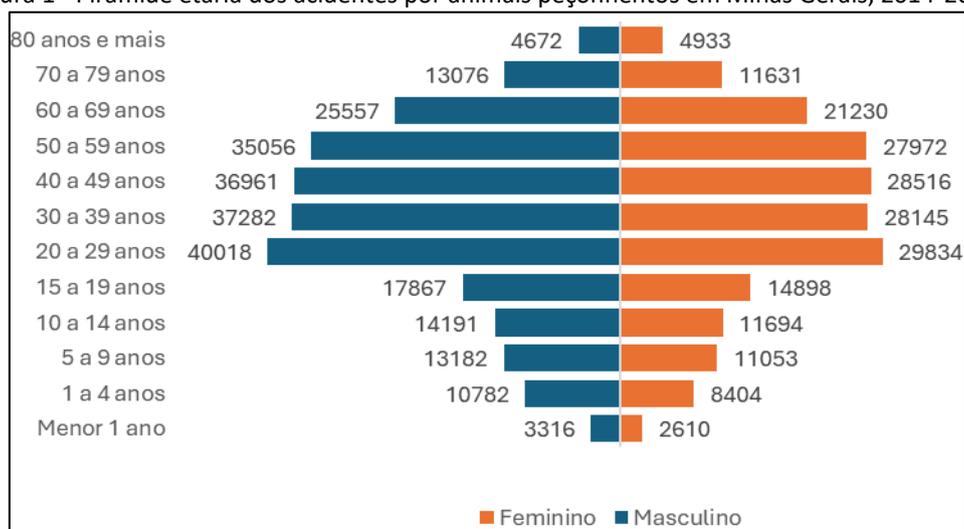
A análise dos dados foi realizada utilizando o Microsoft Excel 2019, por meio de técnicas estatísticas descritivas, incluindo cálculos de frequência para determinar os tipos de acidentes e sua distribuição ao longo do tempo, além da distribuição percentual para compreender a proporção de acidentes atribuídos a diferentes tipos de animais peçonhentos. A análise de localização foi utilizada para avaliar a distribuição geográfica dos acidentes em Minas Gerais. Adicionalmente, aplicou-se o teste do qui-quadrado, por meio do software IBM SPSS Statistics versão 25, para verificar a associação entre as variáveis em estudo, adotando um nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos.

Por se tratar de dados públicos e de livre acesso, não foi necessária a submissão do estudo ao comitê de ética, respeitando-se todas as normativas éticas aplicáveis à pesquisa com dados secundários.

### 3. RESULTADOS

No período estudado, foram registrados 452.880 acidentes com animais peçonhentos. Desses, 55,6% (251.960) ocorreram em indivíduos do sexo masculino, enquanto 44,4% (200.920) foram em indivíduos do sexo feminino. A faixa etária com a maior incidência de acidentes em ambos os sexos foi de 20 a 29 anos, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Pirâmide etária dos acidentes por animais peçonhentos em Minas Gerais, 2014-2023.



Fonte: Autoria própria.

A frequência de informações ignoradas é elevada, especialmente nas variáveis cor/etnia e escolaridade. No entanto, entre os registros válidos existe uma associação estatisticamente significativa entre as variáveis cor/etnia e sexo ( $p < 0,0001$ ). A análise mostra que a cor/etnia mais presente em ambos os sexos é a parda, sendo ligeiramente mais frequente entre as mulheres, com 54,71% (109.832) no sexo feminino e 52,73% (132.695) no masculino. Portanto, a cor/etnia parda predomina em ambos os sexos, com maior presença relativa entre as mulheres.

Em relação à escolaridade e sexo tem-se uma associação estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). A análise mostra que a maior parte dos acidentes ocorreu entre indivíduos com ensino fundamental incompleto, sendo mais frequente entre os homens, com 30,26% (76.144), em comparação com 26,09% (52.379) entre as mulheres. Dessa forma, o nível de escolaridade "ensino fundamental incompleto" predomina em ambos os sexos, com uma maior presença relativa entre os homens, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição das vítimas de acidentes por animais peçonhentos de acordo com variáveis sociodemográficas em Minas Gerais, 2014-2023.

Variáveis	Feminino		Masculino	
	f	%	f	%
<b>Cor/etnia</b>				
Ignorado	12134	6,04	14781	5,87
Branca	61578	30,68	78733	31,28
Preta	14608	7,28	22201	8,82
Amarela	1701	0,85	2190	0,87
Parda	109832	54,71	132695	52,73
Indígena	886	0,44	1067	0,42
Total	200739	100,00	251667	100,00
<b>Escolaridade</b>				
Ignorado	80190	39,95	98409	39,10
Sem alfabetização	4195	2,09	4409	1,75
Ensino fundamental incompleto	52379	26,09	76144	30,26
Ensino fundamental completo	11126	5,54	15371	6,11
Ensino médio incompleto	14170	7,06	18471	7,34
Ensino médio completo	30519	15,20	32896	13,07
Educação superior incompleta	2400	1,20	2037	0,81
Educação superior completa	5760	2,87	3930	1,56
Total	200739	100,00	251667	100,00

Fonte: Autoria própria.

Os ataques são mais recorrentes na Macrorregião Norte de Minas Gerais, que representa 19,53% do total registrado. Essa região, que inclui cidades como Montes Claros e Janaúba, destaca-se pela concentração significativa de eventos. Em seguida, a Macrorregião Centro, que abrange Belo Horizonte e municípios próximos, responde por 14,88% dos casos, mostrando também uma alta incidência. Outras regiões com números expressivos incluem o Nordeste e o Leste do Sul, com 7,91% e 6,72%, respectivamente, demonstrando que os ataques se distribuem com maior intensidade nessas áreas do estado, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos acidentes por animais peçonhentos de acordo com a Macrorregiões de Saúde de Minas Gerais, 2014-2023.

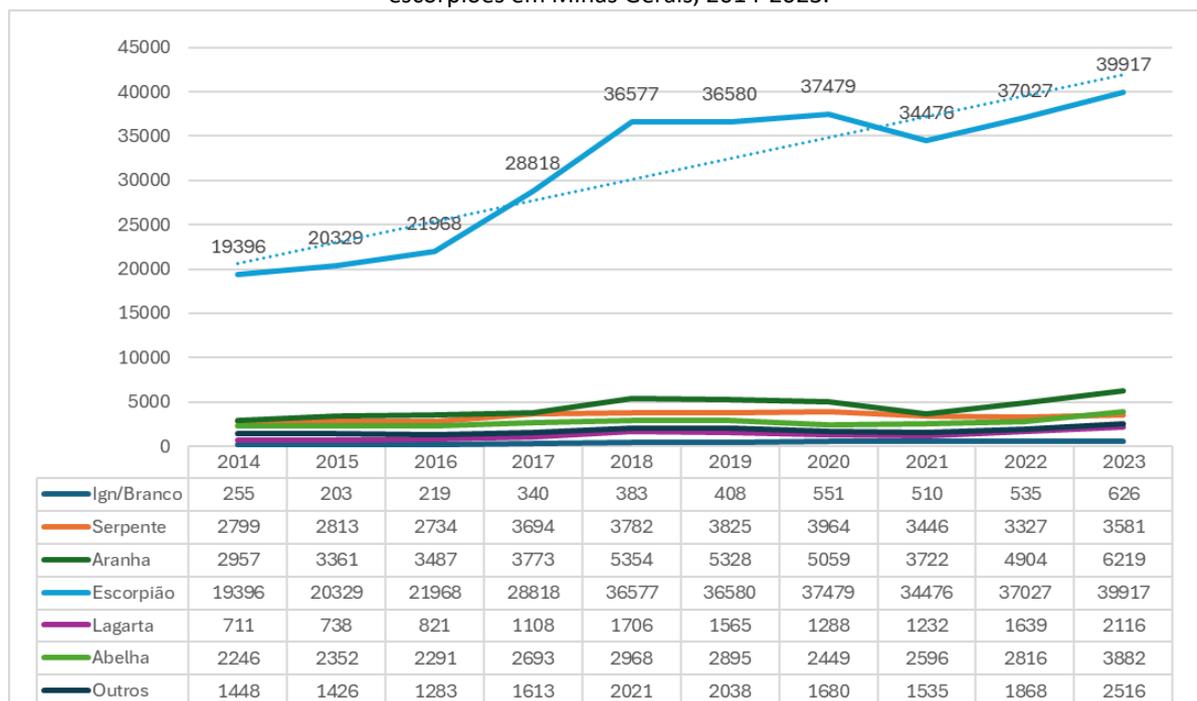
Macrorregiões de Minas	Ataques	%
Sul	14156	3,13
Centro sul	8728	1,93
Centro	67246	14,88
Jequitinhonha	14996	3,32
Oeste	18619	4,12
Leste	24939	5,52
Sudeste	17915	3,96
Norte	88281	19,53
Noroeste	22926	5,07
Leste do Sul	30373	6,72
Nordeste	35760	7,91
Triangulo do Sul	27587	6,10
Triangulo do Norte	27605	6,11
Vale do Aço	14301	3,16
Extremo Sul	14615	3,23
Sudoeste	24018	5,31
Total	452065	100,00

Fonte: Aatoria própria.

Em uma análise do tipo de ataque por ano, percebeu-se que o tipo de ataque mais recorrente foi o de escorpião, representando 69,11% (312.668) dos casos, seguido pelos ataques de aranhas, que corresponderam a 9,77% (44.188), e, em terceiro lugar, os ataques por serpentes, com 7,51% (33.980).

Com o objetivo de entender se havia uma tendência de aumento ao longo dos anos, os dados dos ataques por escorpião foram levados para um modelo de regressão linear. O modelo demonstrou que, entre 2014 e 2023, houve um coeficiente angular (beta) de aproximadamente 2364,25, indicando um aumento médio de 2364 casos de ataques por escorpião a cada ano. O coeficiente de determinação ( $R^2$ ) foi de 0,81, sugerindo que 81% da variação no número de ataques pode ser explicada pela tendência linear observada ao longo do tempo. A equação da reta de regressão pode ser representada como: [Número de ataques por escorpião =  $2364,25 \times \text{Ano} - 4740978,87$ ]. Essa equação descreve a relação entre o tempo e o aumento do número de ataques por escorpião, confirmando uma tendência crescente ao longo dos anos analisados, conforme Figura 2.

Figura 2 - Frequência de acidentes com animais peçonhentos e análise de regressão dos acidentes envolvendo escorpiões em Minas Gerais, 2014-2023.



Fonte: Autoria própria.

## 4. DISCUSSÃO

A predominância de acidentes com animais peçonhentos entre os homens reflete uma questão social e de gênero, visto que, historicamente, os homens tendem a estar mais envolvidos em atividades laborais de risco, como trabalho agrícola e construção civil, que os expõem mais a esses animais. Estudos anteriores corroboram essa perspectiva, mostrando que ocupações que requerem atividades externas estão diretamente associadas a uma maior exposição ao risco de acidentes com animais peçonhentos (Ferreira; Borges, 2020; Silva et al., 2023). Essas ocupações são majoritariamente exercidas por homens, o que justifica a diferença entre os sexos.

A elevada frequência de dados ignorados nas variáveis cor/etnia e escolaridade revela uma limitação na qualidade dos registros e a necessidade de aprimorar o preenchimento de notificações. No entanto, a associação entre cor/etnia e sexo, mostrando maior prevalência de pessoas pardas entre as vítimas, indica que grupos socialmente vulneráveis estão mais expostos a esses acidentes. A cor parda, que é a mais presente no Brasil, está frequentemente associada a grupos populacionais de baixa renda e com maior exposição a riscos ocupacionais e ambientais, reforçando a necessidade de intervenções direcionadas a essas populações (Ferreira; Borges, 2020; Lacerda et al., 2024; Silva et al., 2023).

A relação entre escolaridade e sexo, com predomínio de pessoas com ensino fundamental incompleto entre as vítimas, demonstra que o nível educacional além de afetar as possibilidades de trabalho, impacta na capacidade de prevenção e resposta a acidentes com animais peçonhentos. Populações com menor escolaridade podem se envolver em funções com menor remuneração e em situações insalubres, ter menos acesso a informações sobre prevenção e cuidado, além de viverem em áreas onde a infraestrutura e os serviços de saúde são menos acessíveis, o que aumenta sua vulnerabilidade (Lacerda et al., 2024; Medeiros et al., 2022). Esses achados destacam a importância de políticas públicas focadas em educação em saúde e prevenção para esses grupos.

A concentração de acidentes na Macrorregião Norte de Minas Gerais reflete o impacto das condições socioeconômicas e ambientais dessa região, que possui grandes áreas rurais e um sistema de saúde com cobertura limitada. A urbanização desordenada, aliada à presença de áreas agrícolas, cria condições favoráveis para a proliferação de animais peçonhentos, como escorpiões. Esse padrão de distribuição reforça a necessidade de um planejamento mais eficiente em saúde pública, com foco em regiões vulneráveis e com alta incidência de casos (Ferreira; Borges, 2020; Medeiros et al., 2022).

A alta incidência de ataques por escorpiões e o crescimento contínuo desse tipo de acidente ao longo dos anos refletem um desequilíbrio ambiental causado principalmente pela urbanização e mudanças no uso do solo. O crescimento desordenado das cidades tem criado ambientes propícios para a proliferação de escorpiões, especialmente em áreas com acúmulo de resíduos sólidos e falta de saneamento básico. Estudos indicam que a urbanização, aliada a mudanças climáticas, está diretamente relacionada ao aumento da incidência de acidentes com esses animais (Ferreira; Borges, 2020; Lacerda et al., 2024; Medeiros et al., 2022).

Este estudo enfrentou limitações inerentes ao uso de dados secundários, como a elevada taxa de informações ignoradas, especialmente nas variáveis de cor/etnia e escolaridade. A qualidade e completude dos dados impactaram a capacidade de realizar análises mais precisas e detalhadas, limitando a profundidade das inferências sobre os determinantes sociais e regionais dos acidentes. Além disso, a dependência de registros oficiais pode não capturar a totalidade dos casos, sobretudo em áreas mais remotas, onde a subnotificação é um problema recorrente.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil epidemiológico dos acidentes por animais peçonhentos em Minas Gerais entre 2014 e 2023 evidencia uma predominância de casos entre homens, especialmente aqueles com menor escolaridade e de cor/etnia parda, refletindo desigualdades sociais e vulnerabilidades associadas a fatores ocupacionais e socioeconômicos. A maior parte dos acidentes ocorreu na Macrorregião Norte, uma área com grandes atividades rurais e menores índices de desenvolvimento. Escorpiões foram os principais responsáveis pelos incidentes, com uma tendência de crescimento significativo ao longo dos anos. Esses dados sublinham a importância de intervenções regionais, educacionais e preventivas para mitigar os riscos associados aos acidentes com animais peçonhentos no estado.

## REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de vigilância em saúde**. 3a. ed. Brasília: Ministério da Saúde, cap. 11, Acidentes por Animais Peçonhentos. 2019.
- FERREIRA, I. C. DA S.; BORGES, G. H. Perfil epidemiológico dos acidentes causados por animais peçonhentos no município de Patrocínio, Minas Gerais: retrato de uma década. **Rev. epidemiol. controle infecç**, p. 1-10, 2020.
- LACERDA, A. A. R. et al. Registros de casos de acidente por animais peçonhentos em Minas Gerais na última década. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 3, p. e70387-e70387, 2024.
- MACHADO, C. Um panorama dos acidentes por animais peçonhentos no Brasil. **Journal Health NPEPS**, v. 1, n. 1, 2016.
- MEDEIROS, A. M. B. et al. Perfil epidemiológico de acidentes por animais peçonhentos em Minas Gerais. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e23411124612-e23411124612, 2022.
- OLIVEIRA, A. T. A. L. et al. Acidentes com animais peçonhentos no Brasil: revisão de literatura. **Revinter**, v. 11, n. 3, 2018.
- SALLUM, A. M. C.; PARANHOS, W. Y. O enfermeiro e as situações de emergência. In: **O enfermeiro e as situações de emergência**. 2010. p. 835-835.
- SALOMÃO, M. G.; LUNA, K. P. O.; MACHADO, C. Epidemiologia dos acidentes por animais peçonhentos e a distribuição de soros: estado de arte e a situação mundial. **Revista de Salud Pública**, v. 20, p. 523-529, 2018.
- SILVA, H. R. S. et al. Caracterização epidemiológica de acidentes com animais peçonhentos entre 2012-2021: revisão sistemática. **Revista Ciência Plural**, v. 9, n. 2, p. 1-28, 2023.
- THÉRY, H.; MELLO-THÉRY, N. A. **Atlas do Brasil: disparidades e dinâmicas do território**. Edusp, 2023.

# CAPÍTULO XIX

## A IMPORTÂNCIA DAS PEÇONHAS OFÍDICAS NO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS CONTRA AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

### THE IMPORTANCE OF SNAKE VENOMS IN THE DEVELOPMENT OF DRUGS AGAINST CARDIOVASCULAR DISEASES

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-19

Pedro Lucas Alves Albuquerque<sup>1</sup>

Daniel Paulo de Lima Maciel<sup>1</sup>

Victória Madalena Silva Honório Queiroga<sup>1</sup>

Rita de Cássia Hoffmann Leão<sup>2</sup>

Juliana Mendes Correia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de medicina. Afya Faculdade de ciências médicas - Afya FCM Jaboaão dos Guararapes - PE, Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Afya Faculdade de ciências médicas - Afya FCM Jaboaão dos Guararapes - PE, Brasil.

<sup>3</sup> Doutora em ciências biológicas, Afya Faculdade de ciências médicas - Afya FCM Jaboaão dos Guararapes - PE, Brasil.

#### RESUMO

As doenças cardiovasculares constituem uma preocupação global significativa, resultando em mais de 17 milhões de óbitos anuais, com previsão de aumento para 23 milhões até 2030. Nesse contexto, as peçonhas de serpentes, ricas em proteínas e peptídeos que afetam o sistema cardiovascular, emergem como uma fonte promissora para novas terapias. O objetivo desta pesquisa é abordar a relevância dos estudos relacionados às peçonhas ofídicas no desenvolvimento de terapias para doenças cardiovasculares. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, utilizando a metodologia de Mendes, Silveira & Galvão. A busca foi conduzida nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde entre março e maio de 2024, com os descritores “Snakes”, “Toxins” e “Cardiovascular diseases”. Foram encontrados 444 documentos, dos quais 60 artigos foram selecionados após a filtragem. Destes, 14 foram lidos na íntegra e 11 mantidos para análise final. A descoberta do captopril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina derivado do veneno de serpente, exemplifica a aplicação clínica dessas toxinas. Compostos como desintegrinas, lectinas do tipo C, toxinas de três dedos, fatores de crescimento endotelial vascular e sarafotoxinas demonstraram efeitos cardioprotetores em estudos. Enzimas

fibrinolíticas e fosfolipases A2 também têm potencial terapêutico, embora com desafios de toxicidade. A exploração dessas toxinas pode levar ao desenvolvimento de novos fármacos com maior especificidade e menos efeitos adversos. No entanto, a complexidade molecular e a variabilidade dos efeitos requerem estudos para garantir a segurança dos pacientes. A investigação contínua e a inovação são cruciais para oferecer novas terapias para doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Doenças cardiovasculares. Serpentes. Toxinas biológicas.

#### ABSTRACT

Cardiovascular diseases constitute a significant global concern, resulting in over 17 million deaths annually, with projections to increase to 23 million by 2030. In this context, snake venoms, rich in proteins and peptides that affect the cardiovascular system, emerge as a promising source for new therapies. This research aims to address the relevance of studies related to snake venoms in developing therapies for cardiovascular diseases. An integrative literature review was conducted using the methodology of Mendes, Silveira & Galvão. The search was conducted in the PubMed and Biblioteca Virtual em Saúde databases between March and May 2024, with the descriptors “Snakes”, “Toxins”, and “Cardiovascular diseases.”



A total of 444 documents were found, and 60 articles were selected after filtering. Of these, 14 were read in full, and 11 were retained for final analysis. The discovery of captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor derived from snake venom, exemplifies the clinical application of these toxins. Compounds such as disintegrins, C-type lectins, three-finger toxins, vascular endothelial growth factors, and sarafotoxins have demonstrated cardioprotective effects in studies. Fibrinolytic enzymes and phospholipases A2 also

have therapeutic potential, although with toxicity challenges. Exploring these toxins could lead to the development of new drugs with greater specificity and fewer adverse effects. However, the molecular complexity and variability of the effects require studies to ensure patient safety. Continuous investigation and innovation are crucial to offer new therapies for cardiovascular diseases.

**Keywords:** Cardiovascular diseases. Snakes. Biological toxins.

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2019), as doenças cardiovasculares constituem uma preocupação na saúde global, diante da incidência de mais de 17 milhões de óbitos anualmente. Segundo a OMS, estimativas indicam um aumento significativo desse número, superando os 23 milhões até o ano de 2030. Nessa perspectiva, há uma necessidade do desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para mitigar essas doenças. Nesse contexto, as peçonhas das serpentes surgem como possibilidade, por se tratarem de substâncias complexas, compostas por uma mistura de peptídeos e proteínas, que têm impacto em vários sistemas do corpo, em especial o sistema cardiovascular (Frangieh *et al.*, 2021).

A utilização de agentes derivados de produtos naturais, como as peçonhas de serpentes, tem emergido como uma estratégia promissora na criação de tratamento de diversas doenças cardiovasculares. Tal abordagem tem suas raízes na observação dos efeitos cardiovasculares associados ao envenenamento ofídico, abrangendo uma ampla gama de manifestações, tais como hipotensão/hipertensão, infarto do miocárdio, arritmias, coagulopatia e choque circulatório (Bordon *et al.*, 2020).

Os componentes das peçonhas de serpentes exibem propriedades cardiotóxicas e cardioprotetoras, tornando-os uma rica fonte para o desenvolvimento de novas terapias. As toxinas cardiotóxicas, como fosfolipases A2 (PLA2) e sarafotoxinas (SRTXs), causam danos aos tecidos cardíacos e interferem na condução elétrica do coração. Em contrapartida, as toxinas cardioprotetoras, como desintegrinas, lectinas do tipo C e peptídeos natriuréticos, oferecem benefícios como a inibição da agregação plaquetária, vasodilatação e proteção contra lesões isquêmicas (Peterfi *et al.*, 2021).

Essas substâncias têm o potencial de modular funções vitais do sistema cardiovascular, como a contração do músculo cardíaco, a regulação da pressão arterial e a manutenção da

integridade vascular. A exploração científica dessas toxinas pode levar à descoberta de novos compostos terapêuticos que podem ser adaptados para tratar condições como hipertensão, arritmias, infarto do miocárdio e outras doenças cardíacas e vasculares, contribuindo para avanços significativos na medicina cardiovascular (Messadi, 2023).

Dessa maneira, o objetivo desta pesquisa é abordar a relevância dos estudos relacionados às peçonhas ofídicas no contexto do desenvolvimento de terapias destinadas às doenças cardiovasculares.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de natureza descritiva com abordagem qualitativa. O estudo foi construído baseado na sequência metodológica proposta por Mendes, Silveira & Galvão (2019) de acordo com as seguintes etapas: 1) elaboração da pergunta da revisão; 2) busca e seleção dos estudos primários; 3) extração de dados dos estudos; 4) avaliação crítica dos estudos primários incluídos na revisão; 5) síntese dos resultados da revisão e 6) apresentação do método. Inicialmente realizou-se a definição do tema, identificação do problema e elaboração da pergunta norteadora: “Qual a importância das peçonhas ofídicas no desenvolvimento de fármacos eficazes para o tratamento das doenças cardiovasculares?”. Na segunda etapa, ocorreu a busca de artigos primários por meio das bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nos meses de março a maio de 2024. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Snakes”, “Toxins”, “Cardiovascular diseases”, com a utilização do operador booleano AND. A estratégia de busca utilizada no PubMed foi "(Snakes) AND (Toxins) AND (Cardiovascular diseases)" e no BVS foi "(Snakes) AND (Cardiovascular diseases)". Após a busca inicial com a estratégia definida, foram encontrados 444 documentos. Foi realizada a aplicação dos filtros: artigos completos disponíveis na íntegra, nos idiomas português e inglês, com recorte temporal de 2019 a 2024, nas bases de dados PubMed e BVS. Foram encontrados 50 artigos no PubMed e 10 na BVS, totalizando 60 artigos. Seguiu-se com a leitura dos títulos e resumos, do qual selecionou-se 14 artigos para serem lidos na íntegra. A leitura completa dos artigos se deu por meio de análise criteriosa para verificar se os estudos respondiam à pergunta norteadora e a investigação proposta. Dentre as 14 publicações selecionadas, apenas 11 foram mantidas. Além disso, também foram utilizadas as referências bibliográficas das publicações selecionadas, a fim de ampliar o material de estudo.

## 3. DESENVOLVIMENTO

Os artigos selecionados para o desenvolvimento deste estudo foram organizados em tópicos de acordo com a discussão de temas semelhantes.

### 3.1. PEÇONHAS OFÍDICAS NA CRIAÇÃO DE TERAPIAS DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As toxinas de peçonhas ofídicas são viáveis para a criação de medicamentos devido à sua capacidade de interagir especificamente com diversos alvos biológicos. A fosfolipase A2 (PLA2), por exemplo, tem potencial de causar vasorrelaxamento e hipotensão prolongada, sendo útil no tratamento de pacientes hipertensos. Essas toxinas, ao serem modificadas estruturalmente, podem ser otimizadas para melhorar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais. Além disso, as desintegrinas, que inibem a agregação plaquetária, podem ser usadas para desenvolver agentes antitrombóticos, enquanto as lectinas do tipo C (CTLs) têm potencial no tratamento de condições angiogênicas, como câncer e doenças oculares (Averin, Utkin, 2021; Bordon *et al.*, 2020).

Outro exemplo significativo é o desenvolvimento do captopril, o primeiro inibidor de enzima conversora de angiotensina (ECA) derivado de peçonha de serpente, que marcou o início de uma nova classe de medicamentos para tratar a hipertensão. Este avanço exemplifica como as toxinas de serpentes podem ser transformadas em terapias eficazes para doenças cardiovasculares (Hillmeister, Bondkle, 2020).

### 3.2. TOXINAS NÃO ENZIMÁTICAS

#### 3.2.1. Peptídeos Potencializadores de Bradicinina

Os peptídeos potenciadores de bradicinina (BPPs) são oligopeptídeos presentes na peçonha de serpentes, como as do gênero *Bothrops*. Esses peptídeos aumentam a hipotensão induzida pela bradicinina e inibem a ECA, reduzindo a formação de angiotensina II (Ang II). Esse mecanismo promove a vasodilatação e exerce efeitos antioxidantes. O desenvolvimento do captopril, o primeiro inibidor de ECA derivado de peçonha de serpente, marcou o início de uma nova classe de medicamentos para tratar a hipertensão. A inibição seletiva dos BPPs pelo domínio C da ECA oferece vantagens sobre os inibidores convencionais, como a redução do risco de angioedema induzido pela bradicinina, mantendo a eficácia no controle da pressão arterial e na proteção cardiovascular (Hillmeister, Bondkle, 2020; Messadi, 2023).

### 3.2.2. Peptídeos Natriuréticos

Os NPs interagem com os receptores de peptídeos natriuréticos do tipo A, B e C, exibindo efeitos cardioprotetores significativos, especialmente em casos de insuficiência cardíaca crônica e após infarto do miocárdio (MI) com reperfusão. Esses peptídeos melhoram a função cardíaca, reduzem a necrose, fibrose e inflamação através de vias dependentes de NPR-A–cGMP, ativando canais mitocondriais KATP e inibindo o poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP). Além disso, os NPs reduzem a pressão arterial ao diminuir a resistência vascular e aumentar o volume de urina excretada, promovendo vasodilatação endotelial por aumento na produção de óxido nítrico (NO) (Ichiki, Dzhyoyashvili, Burnett, 2019).

NPs isolados da toxina de serpentes são capazes de induzir diurese, natriurese e vasorelaxamento. Estes compostos têm potencial terapêutico no tratamento de doenças cardiovasculares, mostrando eficácia em modelos experimentais de infarto do miocárdio ao reduzir a inflamação e melhorar a função cardíaca através de mecanismos mediados por NPR-A–cGMP (Frangieh *et al.*, 2021).

### 3.2.3. Desintegrinas

As desintegrinas desempenham um papel crucial na proteção cardiovascular. Elas atuam principalmente nos receptores de integrina  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  (também conhecidos como receptores de glicoproteína IIb/IIIa) na superfície das plaquetas. Ao bloquear esses receptores, as desintegrinas impedem a agregação plaquetária, o que melhora o fluxo microvascular e reduz o risco de MI. Essas toxinas são eficazes na redução da infiltração de plaquetas e leucócitos após um MI, diminuindo significativamente o risco de complicações isquêmicas do coração. Além disso, as desintegrinas têm efeitos preventivos contra eventos trombóticos e complicações cardíacas graves, especialmente em pacientes com síndrome coronariana aguda (ACS). Além dos efeitos antitrombóticos, as desintegrinas possuem propriedades antiaterogênicas. Elas ajudam a reduzir a inflamação da placa aterosclerótica nas artérias carótidas e contribuem para a estabilização dessas placas, melhorando o prognóstico de pacientes com ACS (Van Den Kerkhof *et al.*, 2021).

### 3.2.4. Lectinas do Tipo C

CTLs são proteínas dependentes de  $\text{Ca}^{2+}$  que se ligam a carboidratos, compartilhando a homologia estrutural em seus domínios de reconhecimento de carboidratos (CRDs).

Presentes na peçonha de serpentes, as CTLs heterodiméricas, compostas por subunidades  $\alpha$  e  $\beta$ , desempenham um papel crucial na inibição da agregação plaquetária. Elas interferem na ligação dos receptores GPIb e GPIa/IIa (integrina  $\alpha 2\beta 1$ ) às suas ligantes naturais, prevenindo a adesão plaquetária. Além de sua função antiagregante, essas toxinas são estudadas por seu potencial terapêutico em condições que envolvem angiogênese, como o câncer e a neovascularização ocular. A capacidade das CTLs de modular processos biológicos críticos, como a adesão celular e a formação de novos vasos sanguíneos, destaca seu valor como ferramentas terapêuticas inovadoras e promissoras (Lazarovici, Marcinkiewicz, Lelkes, 2019; Messadi, 2023).

### 3.2.5. Toxinas de Três Dedos

As toxinas de três dedos (3FTx) são uma das famílias mais abundantes de toxinas encontradas na peçonha de serpentes. Essas toxinas são constituídas por 57-82 aminoácidos e possuem três alças  $\beta$ -estruturais estabilizadas por 4-5 pontes dissulfeto, conferindo-lhes uma estrutura rígida e funcionalmente diversificada. A diversidade dos efeitos farmacológicos das 3FTx se deve à sua capacidade de interagir com uma ampla gama de alvos moleculares, incluindo canais de cálcio tipo L e receptores de acetilcolina nicotínicos e muscarínicos. No sistema cardiovascular, as 3FTx exibem uma série de efeitos notáveis. Elas podem reduzir a frequência cardíaca e induzir uma resposta inotrópica positiva, que aumenta a força de contração do coração (Frangieh *et al.*, 2021).

Além disso, essas toxinas têm a capacidade de suprimir a contratilidade do miocárdio, proporcionando um efeito cardioprotetor que pode ser benéfico em determinadas condições clínicas. As 3FTx também desempenham um papel significativo na modulação da pressão arterial. Elas induzem hipotensão e causam vasodilatação ao relaxar os músculos lisos vasculares, o que resulta em uma redução da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, da pressão arterial. Esse efeito vasodilatador é particularmente interessante do ponto de vista terapêutico, pois pode ser explorado no desenvolvimento de novos medicamentos para tratar hipertensão e outras doenças cardiovasculares relacionadas (Messadi, 2023).

### 3.2.6. Fatores de Crescimento Endotelial Vascular

Os fatores de crescimento endotelial vascular (svVEGFs) interagem com os receptores tirosina quinase VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3. Eles reduzem a gravidade do infarto ao ativar

os receptores VEGFR-2 e a via ERK, inibindo a abertura do mPTP e melhorando a fosforilação oxidativa durante a reperfusão. Além disso, diminuem a pressão arterial pela produção endotelial de NO, induzindo vasodilatação e hipotensão. Os svVEGFs são altamente específicos em sua ligação aos receptores VEGFR. Exemplos incluem vammin, que se liga ao VEGFR-2, e fator de crescimento endotelial vascular da peçonha da serpente *Trimeresurus flavoviridis* (Tf-svVEGF) e fator de crescimento endotelial vascular da peçonha da serpente *Protobothrops mucrosquamatus* (Pm-VEGF), que se ligam ao VEGFR-1 (Ferreira *et al.*, 2021).

Eles demonstraram efeitos cardioprotetores e pró-angiogênicos, aumentando a perfusão e a função ventricular após infartos agudos do miocárdio. Outras proteínas similares, como o fator hipotensor de ligação à heparina (HF), também induzem vasorelaxamento e hipotensão, oferecendo potencial terapêutico em condições cardiovasculares (Frangieh *et al.*, 2021).

### 3.2.7. Sarafotoxinas

As sarafotoxinas (SFTXs) atuam nos receptores de endotelina tipo A (ET-A) e tipo B (ET-B), desempenhando um papel crucial na regulação cardiovascular. Elas reduzem o tamanho do infarto e a incidência de arritmias ao ativar seletivamente os receptores ET-B antes da oclusão coronariana, o que resulta na liberação de NO e na ativação dos canais mitocondriais KATP nos cardiomiócitos. Esses mecanismos promovem efeitos vasorelaxantes e vasodilatadores, que são benéficos para a proteção cardíaca. Apesar de suas propriedades vasoconstritoras gerais, a isoforma SFTX-6c destaca-se como um agonista específico do receptor ET-B, exibindo efeitos cardioprotetores significativos. Em vários modelos experimentais, a SFTX-6c demonstrou eficácia em reduzir danos cardíacos, tornando-se um foco de interesse para potenciais aplicações terapêuticas. Essa isoforma não só contribui para a redução da lesão por isquemia-reperfusão, mas também melhora a função cardíaca e a sobrevivência após eventos cardíacos adversos (Messadi, 2023).

### 3.2.8. Proteínas Ricas em Cisteína Secretórias

As proteínas ricas em cisteínas secretórias (CRISPs), interagem com canais iônicos dependentes de voltagem. Elas bloqueiam a contração do músculo liso, inibem a contração induzida por altas concentrações de potássio e modulam a contratilidade do músculo liso da aorta. Além disso, bloqueiam o receptor de rianodina, inibindo a liberação de cálcio intracelular armazenados no músculo. Essas interações promovem vasodilatação,

melhorando o fluxo sanguíneo coronariano e reduzindo a pressão arterial. Além disso, as CRISPs regulam a liberação de cálcio intracelular, mantendo a homeostase celular durante condições de estresse, como a reperfusão após isquemia (Suntravat *et al.*, 2019; Frangieh *et al.*, 2021).

### 3.3. TOXINAS ENZIMÁTICAS

#### 3.3.1. Enzimas Fibrinolíticas

As enzimas fibrinolíticas atuam nas cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  do fibrinogênio e fibrina, reduzindo a mortalidade após isquemia-reperfusão (IR) ao diminuir os danos aos cardiomiócitos e os biomarcadores cardíacos da ACS. Elas melhoram a função miocárdica e promovem uma trombólise eficaz, com baixa taxa de reoclusão e poucas complicações hemorrágicas. Essas enzimas derivadas da peçonha de serpentes, como fibrolase e Defibrase, mostraram potencial terapêutico em doenças trombóticas. Defibrase, especificamente, foi eficaz promovendo trombólise e recanalização das artérias coronárias com baixo risco de complicações (Frangieh *et al.*, 2021; Amorim, Menaldo, 2018).

#### 3.3.2. Fosfolipase A2

As PLA2 são enzimas que hidrolisam glicerofosfolipídios, produzindo lisofosfolipídios e ácidos graxos livres, essenciais para a síntese de mediadores secundários nas células. Essas enzimas podem causar danos à membrana celular, resultando em cardiotoxicidade. PLA2s podem reduzir a pressão arterial pela produção de ácido araquidônico, precursor de prostaglandinas e prostaciclina. A administração de altas doses de PLA2 pode causar disfunções no tecido cardíaco, como bradicardia e bloqueio atrioventricular. Os efeitos cardiotoxícos variam entre diferentes PLA2s, com algumas causando alterações estruturais intracelulares e outras sem efeitos tóxicos (Averin, Utkin, 2021).

Além dos efeitos cardiovasculares, as PLA2s possuem propriedades vasorelaxantes independentes do endotélio e podem ter atividade antiaterogênica, que reduz inflamações e estresse oxidativo em células endoteliais. Devido ao seu potencial citotóxico, a aplicação farmacológica de PLA2s é limitada, sendo usadas principalmente em pesquisas básicas. No entanto, há um interesse crescente no desenvolvimento de drogas terapêuticas baseadas em pequenos peptídeos derivados de PLA2s, que podem oferecer alto potencial terapêutico com menor risco de efeitos adversos (Messadi, 2023).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas envolvendo as toxinas presentes na peçonha das serpentes e seu impacto no sistema cardiovascular revelam um vasto potencial terapêutico. A importância deste tema está na capacidade dessas toxinas de fornecer novas abordagens para o tratamento de doenças cardiovasculares, uma das principais causas de morbidade e mortalidade global. A descoberta e a compreensão dos mecanismos naturais subjacentes às ações cardioprotetoras dessas toxinas podem revolucionar a medicina, especialmente em áreas que exigem terapias inovadoras e eficazes.

No futuro, espera-se que a pesquisa avance no desenvolvimento de novos fármacos baseados nas propriedades bioativas dessas toxinas. A criação de análogos sintéticos e a modificação das estruturas moleculares poderão aumentar a especificidade e reduzir os efeitos adversos, proporcionando tratamentos mais seguros e eficazes. Entretanto, a complexidade das interações moleculares e a variabilidade dos efeitos entre diferentes espécies de serpentes requerem estudos detalhados e rigorosos. Além disso, a potencial toxicidade e os efeitos colaterais das toxinas naturais devem ser cuidadosamente avaliados para garantir a segurança dos pacientes. A contínua exploração e inovação neste campo são cruciais para superar os desafios atuais e proporcionar novas terapias para doenças que afetam milhões de pessoas em todo o mundo.

## REFERÊNCIAS

- AMORIM F.G.; MENALDO D.L..New insights on moojase, a thrombin-like serine protease from *Bothrops moojeni* snake venom. **Toxins** vol. 10, n. 12, 28 nov. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316876/>. Acesso em 08 jun. 2024.
- AVERIN, A.S.; UTKIN, Y.N.. Cardiovascular Effects of Snake Toxins Cardiotoxicity and Cardioprotection. **Acta naturae** vol. 13, n. 3, p. 4–14, 15 nov. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8526186/>. Acesso em: 08 jun. 2024.
- BORDON K.C.F. *et al.* From Animal Poisons and Venoms to Medicines: Achievements, Challenges and Perspectives in Drug Discovery. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 24 jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7396678/>. Acesso em 29 de maio 2024.
- FERREIRA, I.G. *et al.* Snake venom vascular endothelial growth factors (svVEGFs): Unravelling their molecular structure, functions, and research potential. **Cytokine & growth factor reviews**, vol. 60, 133–143., 28 maio 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610121000447?via%3Dihub> . Acesso em: 07 jun. 2024.

- FRANGIEH J, RIMA M, FAJLOUN Z, HENRION D, SABATIER JM, LEGROS C, MATTEI C. Snake Venom Components: Tools and Cures to Target Cardiovascular Diseases. **Molecules**, v. 26, n. 8, p. 2223, 12 abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8070158/>. Acesso em 07 jun. 2024.
- HILLMEISTER, P.; BONDKE, P.A.. Bradykinin-from snake poison to therapeutic options. **Acta Physiologica**, v. 228, n. 3, 3 fev. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apha.13445>. Acesso em: 03 jun. 2024.
- ICHIKI T., DZHOYASHVILI N., BURNETT J.C., JR. Natriuretic peptide based therapeutics for heart failure: Cenderitide: A novel first-in-class designer natriuretic peptide. **International Journal of Cardiology**, v. 281, p. 166–171, abr. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6277229/>. Acesso em 07 jun. 2024.
- LAZAROVICI, P.; MARCINKIEWICZ, C.; LELKES, P. I. From Snake Venom's Disintegrins and C-Type Lectins to Anti-Platelet Drugs. **Toxins**, v. 11, n. 5, 27 maio 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563238/>. Acesso em: 04 jun. 2024.
- MESSADI, E. Snake Venom Components as Therapeutic Drugs in Ischemic Heart Disease. **Biomolecules**, v. 13, n. 10, p. 1539–1539, 18 out. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10605524/#B24-biomolecules-13-01539>. Acesso em: 29 maio 2024.
- PETERFI O., BODA F., SZABO Z., FERENCZ E., BABA L. Hypotensive Snake Venom Components- A Mini-Review. **Molecules**, v. 24, n. 15, p. 2778, 31 jul. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695636/>. Acesso em: 29 maio 2024.
- SUNTRAVAT M. *et al.* The isolation and characterization of a new snake venom cysteine-rich secretory protein (svCRiSP) from the venom of the Southern Pacific rattlesnake and its effect on vascular permeability. **Toxicon**, v. 165, p. 22–30, jul. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556137/>. Acesso em: 08 jun. 2024.
- VAN DEN KERKHOF, D. L. *et al.* Exogenous Integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 Inhibitors Revisited: Past, Present and Future Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3366, 25 mar. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/7/3366>. Acesso em 04 jun. 2024.

## PEÇONHAS OFÍDICAS: AÇÃO DAS FOSFOLIPASES A2 NA HOMEOSTASIA

### OPHIDIAN VENOMS: ACTION OF PHOSPHOLIPASES A2 ON HOMEOSTASIS

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-20

Ariele Renata Rodrigues Nascimento<sup>1</sup>

Laysla Tamyres de Oliveira Borges<sup>1</sup>

Lucas Daniel dos Santos<sup>1</sup>

Rita de Cássia Hoffmann Leão<sup>2</sup>

Juliana Mendes Correia<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Discente de Medicina. Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão – FCM Afya, Jaboatão dos Guararapes – PE, Brasil.

<sup>2</sup>Doutora em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão – FCM Afya, Jaboatão dos Guararapes – PE, Brasil.

<sup>3</sup>Doutora em Ciências Biológicas. Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão – FCM Afya, Jaboatão dos Guararapes – PE, Brasil.

#### RESUMO

Os acidentes ocasionados por serpentes a humanos é uma questão de saúde pública em países de clima subtropical e tropical, como o Brasil, sendo considerado pela Organização das Nações Unidas como uma das Doenças Tropicais Negligenciadas no mundo. No Brasil, as serpentes de interesse médico pertencem às famílias *Viperidae* e *Elapidae*, com destaque para os gêneros *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* e *Micrurus*. Devido ao clima tropical favorável e à grande diversidade de espécies desses gêneros, essas serpentes apresentam diferentes composições de toxinas que variam em efeitos no organismo humano e que são responsáveis por causarem casos leves a graves de envenenamento. Dentre as toxinas desses ofídios, as fosfolipases A2 desempenham um papel crucial no comprometimento da homeostase. Essas enzimas catalisam a hidrólise de fosfolípidios de membrana liberando ácido araquidônico, importante precursor de mediadores químicos como prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos, resultando em uma série de reações locais e sistêmicas, que variam conforme a espécie de serpente, a quantidade de peçonha inoculada, a localização da picada, a idade e a saúde da vítima. Consequentemente, podem causar processos inflamatórios como dor e edema, miotoxicidade com lesão muscular, ou interferir na transmissão nervosa através de suas propriedades neurotóxicas. Nessa perspectiva, o presente estudo visa abordar sobre os mecanismos de ação das

fosfolipases A2 causado por acidentes ofídicos e suas repercussões na desregulação da homeostasia nos processos inflamatórios, neurotóxicos e miotóxicos dos pacientes.

**Palavras-chave:** Fosfolipases A2. Serpentes. Venenos de Serpentes.

#### ABSTRACT

Snake accidents affecting humans are a public health issue in subtropical and tropical countries like Brazil, they are considered by the United Nations as one of the Neglected Tropical Diseases worldwide. In Brazil, medically important snakes belong to the *Viperidae* and *Elapidae* families, with notable genera being the *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis* and *Micrurus*. Due to the favorable tropical climate and the great diversity of species within these genera, these snakes exhibit different compositions of toxins that vary in their effects on the human body, causing cases of envenomation ranging from mild to severe. Among these ophidian toxins, phospholipases A2 play a crucial role in compromising homeostasis. These enzymes catalyze the hydrolysis of membrane phospholipids releasing arachidonic acid, an important precursor of chemical mediators such as prostaglandins, thromboxane and leukotrienes, resulting in a series of local and systemic reactions, which vary according to the species of snake, the amount of venom inoculated, the location of the bite, the age

and health of the victim. Consequently, they can cause inflammatory processes such as pain and edema, myotoxicity with muscle damage, or interfere with nerve transmission through its neurotoxic properties. From this perspective, the present study aims to address the mechanisms of action of phospholipases A2 caused by snakebite

accidents and their repercussions on the deregulation of homeostasis in inflammatory, neurotoxic and myotoxic processes in patients.

**Keywords:** Phospholipase A2. Snake. Snake Venoms.

## 1. INTRODUÇÃO

Os acidentes ofídicos, ocasionados por serpentes em humanos, são incidentes, em maioria, decorrentes da invasão do homem ao habitat natural desses animais e que conforme Organização das Nações Unidas (OMS) fazem parte da lista de Doenças Tropicais Negligenciadas globalmente. O ofidismo é considerado um problema de saúde pública nos países de clima tropical e subtropical como o Brasil, especialmente em áreas rurais e, em menor proporção, em alguns centros urbanos (Gutiérrez *et al*, 2017; De Oliveira *et al*, 2024). Consoante dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em 2023 foram recebidas 24.698 notificações de acidentes com as serpentes peçonhentas dos quatro gêneros de ocorrência no Brasil.

Segundo Paiva (2020), as serpentes de interesse médico para a saúde brasileira pertencem a duas famílias importantes: a *Viperidae*, com os gêneros *Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis*, e a *Elapidae*, com o gênero *Micrurus*. É notório destacar, portanto, que os sintomas decorrentes do envenenamento por serpentes dependem de algumas variáveis, entre elas a espécie de serpente, a quantidade de peçonha inoculada, a localização da picada, a idade e a saúde da vítima. Esses fatores são responsáveis por classificar a gravidade do envenenamento em leve, moderado ou grave, segundo a evolução dos sintomas e os danos locais e sistêmicos sofridos pela vítima (Brasil, 2001; Paiva, 2020).

O Brasil, por ser um país tropical, tem alta incidência de acidentes ofídicos. Dentre as serpentes que mais causam incidentes, destacam-se as do gênero *Bothrops*, conhecidas como jararacas. Estas serpentes apresentam uma peçonha composta por uma mistura de proteínas e enzimas que causam manifestações inflamatórias e hemorrágicas no organismo da vítima (Moreira *et al.*, 2021). Em segundo lugar, as serpentes do gênero *Crotalus*, conhecidas popularmente como cascavéis, apresentam uma peçonha composta por uma combinação de toxinas, como a crotóxina, a convulxina, a giroxina e a crotamina, sendo destas a crotóxina responsável pela principal ação de neurotoxicidade e miotoxicidade sobre o sistema muscular (Brasil, 2001).

Menos frequentes, mas não menos importantes, as serpentes do gênero *Lachesis*, conhecidas como surucucus, apresentam um quadro de envenenamento semelhante ao do gênero *Bothrops*, com exceção dos seus efeitos sobre a estimulação vagal. As serpentes corais verdadeiras, pertencentes ao gênero *Micrurus*, apresentam uma peçonha com propriedades neurotóxicas e miotóxicas sobre a junção neuromuscular das vítimas (Brasil, 2001; Sombras, Alexandre, 2023).

No que diz respeito às moléculas presentes nessas serpentes, percebe-se que elas são compostas por uma variedade de elementos biologicamente ativos que desempenham diferentes funções no processo de envenenamento, conforme o gênero da serpente em ação. Entre as principais moléculas encontradas nas peçonhas estão as classes de proteínas e enzimas como, as fosfolipases A, as metaloproteinases, as serinoproteinases, as hialuronidases, as L-aminoácido oxidases, as desintegrinas e os péptidos natriuréticos. Além dessas, também estão presentes os peptídeos tóxicos como, as neurotoxinas e as citotoxinas presentes em algumas serpentes; e os componentes orgânicos e inorgânicos como, as aminas biogênicas, os carboidratos e os íons (Bickler, 2020; Suranse; Jackson; Sunagar, 2022)

Nesse contexto, no que concerne aos componentes das toxinas de ofídios, as fosfolipases A2 (PLA2) desempenham um papel relevante no comprometimento da homeostasia. Essas enzimas catalisam a hidrólise de fosfolipídios de membrana da ligação éster clivando, o que resulta em uma série de efeitos deletérios no organismo da vítima. É importante ressaltar que essa classe de enzimas pode ser dividida em vários subtipos, cada qual com mecanismos de ação específicos que contribuem para a complexidade do envenenamento por serpentes (Suranse; Jackson; Sunagar, 2022).

Ressalta-se que as PLA2 podem desempenhar uma ampla gama de ações após serem inoculadas, como a ação inflamatória e miotóxica, mediante a liberação do ácido araquidônico, resultando, dessa maneira, na síntese de eicosanóides, importantes mediadores de prostaglandinas, tromboxano e leucotrienos. Como consequência, são desencadeados quadros de dor, edema e danos teciduais à vítima desses acidentes (Gutiérrez *et al*, 2017). Por sua vez, essas enzimas apresentam também outra importante ação sobre o organismo humano, que são suas propriedades neurotóxicas de interferir na transmissão nervosa, ao atuar nas terminações nervosas e na desativação de receptores nicotínicos, assim levando a quadros de paralisia e fraqueza muscular (Bickler, 2020).

É, desse modo, perceptível que entender a função das PLA2 e a variedade de efeitos causados por cada gênero de serpentes é essencial para criar métodos de tratamento eficazes que contribuam para a redução da morbimortalidade associada aos acidentes ofídicos no Brasil, bem como para o tratamento de outras fisiopatológicas associadas a essa classe de enzimas.

Nessa perspectiva, o presente estudo visa a abordar os mecanismos de ação das fosfolipases A2 causado por acidentes ofídicos e suas repercussões na desregulação da homeostasia nos processos inflamatórios, neurotóxicos e miotóxicos dos pacientes.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de natureza descritiva com abordagem qualitativa. O estudo foi construído baseado na sequência metodológica proposta por Mendes, Silveira & Galvão (2019) de acordo com as seguintes etapas: 1) elaboração da pergunta da revisão; 2) busca e seleção dos estudos primários; 3) extração de dados dos estudos; 4) avaliação crítica dos estudos primários incluídos na revisão; 5) síntese dos resultados da revisão; e 6) apresentação do método.

Inicialmente realizou-se a definição do tema, identificação do problema e elaboração da pergunta norteadora: “Ação e consequências das fosfolipases A2 decorrentes de acidentes com serpentes?”.

Na segunda etapa, a coleta de artigos primários ocorreu por meio da base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *National Library of Medicine (PubMed)*, também foram selecionados artigos do *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), durante os meses de maio a julho de 2024.

Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Fosfolipases A2”, “Serpentes”, “Venenos de Serpentes” e “Phospholipase A2”, “Snake”, “Snake Venoms”, combinados com os operadores booleanos “AND”. Como estratégia de busca foi utilizada os descritores: “fosfolipase A2” AND "serpentes" e “fosfolipase A2” AND "venenos de serpentes".

A coleta inicial com a estratégia definida resultou em 3140 documentos. Foi realizada a aplicação dos filtros: artigos completos disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol, com recorte temporal de 2019 a 2024, resultando em 308 artigos. Seguiu-se com

a leitura dos títulos e resumos, selecionando 20 artigos para leitura completa. A leitura integral foi conduzida para verificar a pertinência dos estudos à pergunta norteadora e à investigação proposta. Ao final, 10 publicações foram mantidas. Para ampliar o material de estudo foram utilizadas quatro referências dos artigos selecionados que correspondiam ao objetivo da pesquisa.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1. FOSFOLIPASE A2

As fosfolipases A2 são enzimas encontradas em diferentes tipos de organismos como bactérias, plantas e vertebrados. Essas enzimas estão envolvidas em processos lipídicos e, conseqüentemente, possuem papéis importantes na regulação do metabolismo lipídico, no turnover de fosfolipídios e na produção de ácido araquidônico (AA), responsável pela produção dos mediadores inflamatórios: eicosanóides, leucotrienos e prostaglandinas (Bickler, 2020; Rodríguez *et al*, 2020; Osipov; Utkin, 2023).

As funções mais conhecidas da sPLA2 são a digestão de lipídios, no sistema digestivo, e a defesa antibacteriana em vários locais do corpo, por exemplo, nos intestinos, nas lágrimas. No entanto, essas proteínas estão envolvidas em vários processos inflamatórios e de metabolismo lipídico e, conseqüentemente, em inúmeras doenças, desde metabólicas e cardiovasculares, até doenças neurodegenerativas e neuromusculares (Tonello, 2023, n.p.).

Sabe-se ainda que as fosfolipases A2 formam uma extensa família de enzimas de 16 grupos distintos de acordo com suas características biológicas, mecanismo catalítico e sequência de aminoácidos. Entre os seis tipos principais de enzimas, destacam-se as fosfolipases A2 citosólicas (cPLA2), as fosfolipases A2 independentes de cálcio (iPLA2), as fosfolipases A2 adiposas (AdPLA2s), as fosfolipases A2 associadas à acetil hidrolase do fator de ativação plaquetária (PAF)/lipoproteína lipídica oxidada (LpPLA2s), as fosfolipases A2 lisossomais (LPLA2s) e as fosfolipases A2 secretadas (sPLA2), presentes nas peçonhas ofídicas e de grande relevância bioquímica envolvendo os acidentes com serpentes (Bickler, 2020; Rodríguez *et al*, 2020).

#### 3.2. MECANISMO DE AÇÃO DAS FOSFOLIPASES A2 DE PEÇONHAS DE SERPENTES

Em peçonhas de serpentes, as fosfolipases A2 secretórias podem ser isoladas em dois grandes grupos de fosfolipases, I PLA2s e II PLA2s, com base na similaridade da estrutura química e posição das pontes dissulfeto. Desse modo, observa-se que o grupo I PLA2s (tipo

pancreática), apresenta uma maior prevalência sob a família *Elapidae*, enquanto que o grupo II PLA2s (tipo sinovial), é mais prevalente na família *Viperidae* (Peggion; Tonello, 2021; Osipov; Utkin, 2023).

Nessa perspectiva, percebe-se que as sPLA2 produzidas pelas glândulas de peçonhas dos gêneros *Bothrops*, *Crotalus*, *Micrurus* e *Lachesis*, desempenham uma variedade de funções sob o organismo das vítimas desses incidentes, sendo descritas nos processos de metabolismo lipídico, atividade inflamatória, neurotóxica e miotóxica (Gutiérrez, 2017; Suranse; Jackson; Sunagar, 2022).

Nesse contexto, após transcorrido a inoculação da peçonha de serpentes em outras espécies de animais, as enzimas fosfolipases A2 secretórias iniciam uma cascata de degradação sob os fosfolípidios de membrana. Essa reação ocorre mediante o ataque nucleofílico da molécula de água dependente do cálcio intracelular sob a ligação 2-acil-éster na posição sn-2 dos fosfolípidios de membrana da vítima, dessa forma, liberando o ácido araquidônico (Tonello, 2023; De Oliveira *et al.*, 2024).

Por sua vez, este ácido araquidônico desempenha um papel crucial na ativação do fator de transcrição NFκB. Sabe-se que este fator de transcrição promove a expressão de genes que codificam citocinas, realizam a fosforilação de quinases intracelulares e liberam cálcio intracelular do retículo endoplasmático liso, além de estimular uma série de sinais biologicamente ativos aos quais potencializam a problemática do envenenamento ofídico (Bickler, 2020).

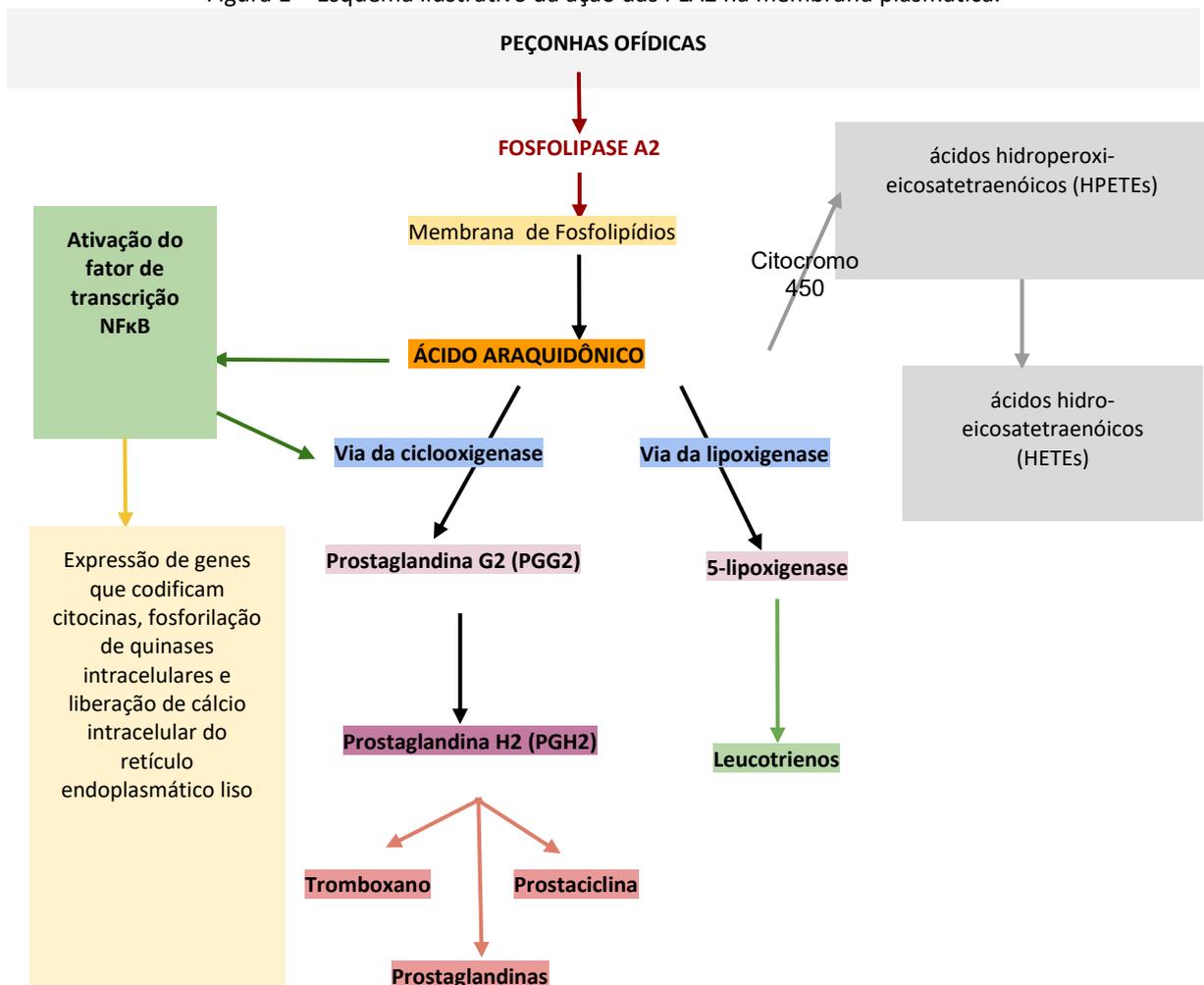
Em seguida, o ácido araquidônico segue a via da ciclooxigenase (COX), por meio de duas reações. Na primeira reação, a atividade da COX introduz oxigênio molecular, convertendo ácido em prostaglandina G2 (PGG2). Em seguida, a peroxidase da COX converte PGG2 em prostaglandina H2 (PGH2), precursora de moléculas eicosanóides que desempenham funções chave na inflamação e coagulação (Bickler, 2020).

Dentre essas moléculas, as principais são: as prostaglandinas, que agem desencadeando a vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular; as prostaciclina, que inibem os fatores plaquetários e amplificam a vasodilatação; e os tromboxanos, que causam a vasoconstrição e agregação plaquetária (Moreira *et al.*, 2020; Tonello, 2023).

Concomitantemente, a segunda reação ocorre por meio da via da lipoxigenase. O ácido araquidônico, pela sua mais importante enzima, a 5-lipoxigenase, é convertido em leucotrienos, que são potentes mediadores da inflamação, desencadeando mecanismos de

vasoconstrição, aumento da permeabilidade vascular e broncoespasmo. Por fim, o ácido araquidônico também atua regulando enzimas do Citocromo P450, formando compostos como os ácidos hidroperoxi-eicosatetraenóicos (HPETEs) e ácidos hidro-eicosatetraenóicos, que apresentam diversos efeitos biológicos no organismo (Bickler, 2020; Moreira *et al.*, 2020; Rodríguez *et al.*, 2020)

Figura 1 – Esquema ilustrativo da ação das PLA2 na membrana plasmática.



Fonte: Autoria própria, 2024.

Assim, a partir dessa série de reações locais e sistêmicas, que variam conforme a quantidade de peçonha injetada, o gênero da serpente e a idade da vítima, o corpo humano pode sofrer uma gama de efeitos tóxicos. Entre esses, destacam-se o papel da fosfolipases A2 na atividade inflamatória, edematogênica, neurotóxica pré e pós-sináptica e miotóxica (Bickler, 2020; Peggion; Tonello, 2021; De Oliveira *et al.*, 2024).

Diante disso, é necessário entender a variabilidade de ações desempenhadas pelas fosfolipases A2 nas peçonhas de diferentes gêneros de serpentes.

### 3.2.1. Fosfolipases isoladas do Gênero Bothrops

Os principais componentes de peçonhas Botrópicas envolvem uma mistura complexa de metaloproteinases, fosfolipases, serinoproteases, desintegrinas, miotoxinas e neurotoxinas (Brasil, 2001).

Em relação as fosfolipases A2 encontradas na peçonha deste gênero, estas exercem seu efeito ao hidrolisar os fosfolípidios das membranas celulares, liberando ácido araquidônico e precursores de mensageiros pró-inflamatórios pela via da lipoxigenase e da cicloxigenase da isoforma COX 2 (Rodríguez *et al*, 2020). Dessa forma, essas enzimas desencadeiam uma cascata inflamatória a partir de seus mediadores inflamatórios, como prostanóides (prostaglandinas, tromboxanas e prostacilinas), leucotrienos e citocinas, assim alterando as estruturas da microcirculação, aumentando a permeabilidade vascular e seu extravasamento para o líquido intersticial, e recrutando leucócitos para o local afetado e sua fagocitose, o que resulta em danos locais e sistêmicos (Bickler, 2020; Moreira *et al.*, 2021; Teixeira *et al.*, 2009).

Durante processos inflamatórios, os prostanóides atuam promovendo vasodilatação e exercendo efeitos quimiotáticos que atraem outras células, além de contribuírem para o desenvolvimento de edema, dor e febre, sintomas clássicos da inflamação. Por sua vez, na cascata inflamatória após uma acidente envolvendo esse gênero, citocinas pró-inflamatórias, como o Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  e  $\beta$  (TNF- $\alpha$  e  $\beta$ ) e as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), são liberadas por células de defesa como os macrófagos. Desse modo, facilita-se a aderência leucocitária ao endotélio mediante a ativação do ciclo de *feedback* positivo, e aumenta-se a produção de prostaciclina (Bickler, 2020; Moreira *et al.*, 2021).

Segundo Teixeira *et al* (2009), a IL-1 é sintetizada por monócitos e macrófagos, desempenhando um papel crucial na ativação das dos linfócitos, além de promover a proliferação e ativação de neutrófilos e macrófagos, intensificando a ação fagocitária e quimiotática. A IL-6 tem um impacto significativo nas respostas imunológicas específicas a antígenos e nas reações inflamatórias, atuando como um dos principais mediadores da inflamação (Bickler, 2020; Moreira *et al.*, 2020; Teixeira *et al.*, 2009).

Além da inflamação, as sPLA2 têm sido relacionadas a outros eventos, como a neurotoxicidade, a miotoxicidade, a hipotensão, as atividades antiplaquetárias e as anticoagulantes (Moreira, *et al.*, 2020).

### 3.2.2. Fosfolipases isoladas do Gênero *Crotalus*

Conhecida popularmente por cascavel, a peçonha Crotálica é uma potente causadora de efeitos neurotóxicos, miotóxicos e coagulantes sob as vítimas desses acidentes. Sua composição é formada por uma combinação de crotoxina, crotamina, giroxina e convulxina, responsáveis pela problemática sintomatológica do envenenamento (Brasil, 2001).

Em se tratando de fosfolipases, a crotoxina corresponde a maior fração da peçonha do gênero crotálico e é considerada o principal componente tóxico das peçonhas dessa espécie. Essa toxina é composta por duas subunidades: uma básica, formada pela classe enzimática de fosfolipase A2, e outra ácida, conhecida como crotapotina. Sabe-se que a crotapotina não apenas inibe a atividade enzimática da fosfolipase A2, quando dissociada de seu complexo básico, mas também amplifica a letalidade das fosfolipases A2, quando presentes em associação (De Carvalho *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2001; Phan *et al.*, 2023).

Ademais, é possível perceber que o mecanismo de ação das fosfolipase A2, sob o organismo da vítima de acidentes com serpentes, compreende inicialmente a hidrólise dos fosfolipídios de membrana. Dessa forma, o efeito miotóxico da crotoxina em combinação à crotamina, envolve uma resposta imune de liberação de ácido araquidônico e síntese de prostaglandinas, tromboxano, fator de necrose tumoral, interferon e de interleucinas 1 e 6 pró-inflamatórias que resultam em um quadro de inflamação sistêmica grave e danos às fibras musculares esqueléticas (De Carvalho *et al.*, 2019; Cardoso *et al.*, 2001).

Segundo Cardoso *et al.* (2001) e Gutiérrez *et al.* (2017), esses danos são decorrentes ao influxo de cálcio nas células musculares e as alterações vasculares presentes nesses tecidos, os quais resultam em um estado de hipercontratibilidade muscular e disfunção mitocondrial, que podem levar a complicações graves como, rabdomiólise, injúria renal aguda e insuficiência respiratória.

Por sua vez, também é importante destacar a ação neurotóxica das fosfolipases A2 sob a junção mioneural. Percebe-se, que essas enzimas apresentam distintas propriedades sob as regiões pré e pós-sináptica do sistema nervoso, podendo agir: no esgotamento do neurotransmissor acetilcolina (Ach) nas vesículas pré-sinápticas, devido ao aumento da

permeabilidade iônica inicialmente; ou na interferência da liberação Ach, mediante o bloqueio da despolarização celular; ou bloqueando os receptores nicotínicos envolvidos na transmissão nervosa; resultando, em paralisia motora, fâscias miastênicas e ataxia decorrentes do bloqueio dos impulsos nervosos (Gutiérrez, 2017; Phan *et al.*, 2023; Osipov; Utkin, 2023).

### 3.2.3. Fosfolipases isoladas do Gênero *Micrurus*

As cobras corais, pertencentes ao gênero *Micrurus*, são amplamente conhecidas por sua peçonha ofídica altamente tóxica e de repercussões miotóxicas e neurotóxicas, decorrentes das fosfolipases A2 em suas peçonhas (Brasil, 2001; Gutiérrez, 2016).

No que diz respeito à ação neurotóxica, percebe-se que as  $\beta$ -Neurotoxinas, pertencentes à família das fosfolipases A2, atuam essencialmente hidrolisando os fosfolípidos de membrana da região pré-sináptico, e em menor proporção da região pós-sináptica (Gutiérrez, 2016).

Desse modo, com a degradação da membrana por essas enzimas, sPLA2, poros são formados entre os fragmentos de membrana restantes, permitindo assim um influxo descontrolado de cálcio no terminal pré-sináptico (Bittenbinder *et al.*, 2024).

Com o aumento na concentração de cálcio intracelular ocorre o esgotamento das vesículas sinápticas, responsáveis por transportar a acetilcolina até a fenda sináptica, assim interrompendo a comunicação neuromuscular essencial para a manutenção da homeostase do organismo, resultando em manifestações clínicas de paralisia muscular e a fâscias neurotóxicas (Bittenbinder *et al.*, 2024; Gutiérrez, 2016).

Além de seu mecanismo pré-sináptico, as  $\beta$ -Neurotoxinas podem também agir sob os sítios de ação dos receptores colinérgicos pós-sinápticos, podendo bloqueá-los através de um antagonismo competitivo ou degradá-los de forma irreversível (Gutiérrez, 2016).

Quanto à ação miotóxica, quando a membrana celular é desestabilizada pelas sPLA2 de peçonhas do gênero *Micrurus*, a bicamada de lipídios se torna mais permeável aos íons, resultando em mudanças bioeletrogênicas do estado polarizado para o de despolarização. Essa alteração permite um influxo maciço de cálcio do meio interno. Por sua vez, o aumento descontrolado dos níveis desse íon sobrecarrega as células afetadas, causando quadros semelhantes aos efeitos necróticos envolvidos nos acidentes Crotálicos, com disfunção mitocondrial e de hipercontração dos miofilamentos musculares (Gutiérrez, 2016).

### 3.2.4. Fosfolipases isoladas do Gênero *Lachesis*

Dentre os gêneros de serpentes de relevância clínica, o envenenamento por serpentes do gênero *Lachesis* é um evento raro, mas que costuma ser grave devido à relação entre o grande porte dessas serpentes e a quantidade de peçonha inoculada. Com ação proteolítica, hemorrágica, coagulante e neurotóxica, a peçonha dessas serpentes são responsáveis pelos sintomas clássicos, como: dor, edema, alteração da coagulação sanguínea, hemorragias e síndrome vagal (Sombra; Alexandre, 2023).

Em se tratando de fosfolipases A2, os mecanismos envolvendo essa classe de enzimas ainda não são completamente elucidados, entretanto destaca-se seu papel no desenvolvimento dos processos inflamatórios e mionecróticos nas vítimas desses acidentes. Dessa forma, após a hidrólise dos fosfolipídios da membrana celular pelas sPLA2, uma resposta imunológica é desencadeada favorecendo a liberação de ácido araquidônico. Este, por sua vez, age promovendo a síntese de interleucinas pró-inflamatórias e de fator de necrose tumoral, os quais resultam em um quadro inflamatório com alterações vasculares e em mais danos às fibras musculares esqueléticas (Fuly *et al.*, 2003; Sombra; Alexandre, 2023).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio do presente trabalho, compreende-se, portanto, que as fosfolipases A2 são componentes críticos das peçonhas de serpentes dos gêneros *Bothrops*, *Crotalus*, *Micrurus* e *Lachesis*, apresentando enzimas com variações significativas em sua abundância e propriedades tóxicas.

Dessa forma, cabe elencar que as peçonhas dos três primeiros gêneros de serpentes citadas, são amplamente estudadas devido à alta incidência de casos e à complexidade de suas peçonhas. Particularmente ricas em fosfolipases A2, essas peçonhas desempenham papéis fundamentais na toxicidade dos organismos de suas vítimas, manifestando desde efeitos inflamatórios há neurotóxicos e miotóxicos.

No que concerne os mecanismos já elucidados sobre o surgimento desses efeitos, a partir dos artigos analisados, depreende-se que, após a mordedura de serpentes, as fosfolipases A2 iniciam a degradação dos fosfolipídios de membrana, liberando ácido araquidônico, o qual ativa a expressão de citocinas e outras moléculas sinalizadoras, resultando, dessa forma, na produção de prostanóides e leucotrienos responsáveis pelas

repercussões deletérias no organismo da vítima como as alterações vasculares, a necrose tecidual e o bloqueio sináptico.

Além disso, foi possível observar que alguns dos elementos presentes na peçonha do gênero *Lachesis* ainda não foram totalmente compreendidas em comparação com os outros gêneros de serpentes, principalmente devido à menor ocorrência desses acidentes e à dificuldade de obtenção de amostras. Desse modo, em relação às fosfolipases A2, percebe-se que o processo de hidrólise da bicamada lipídica é fato comum aos quatro gêneros de importância médica. Entretanto, a real compreensão dos mecanismos moleculares sob os quais essas fosfolipases induzem alguns dos processos de miotoxicidade sob os tecidos, bem como de outras propriedades farmacológicas envolvendo essas enzimas, ainda não foram completamente elucidadas dentro desse gênero.

Sendo assim, percebe-se que a análise detalhada das fosfolipases A2 e de outros componentes das peçonhas de ofídios é vital não apenas para o entendimento dos mecanismos de envenenamento, mas também para o desenvolvimento dos avanços médico-científicos, de manejo terapêutico dos acidentes com serpentes e de outras patologias envolvendo a ação das fosfolipases A2, o que contribuirá para a redução dos danos ao paciente envolvendo esse grupo de enzimas e da morbimortalidade associada. Esses avanços promovem, sistematicamente, a regulação da homeostasia que rege o bom funcionamento dos corpos.

## REFERÊNCIAS

- BICKLER, P. E. **Amplification of Snake Venom Toxicity by Endogenous Signaling Pathways.** *Toxins (Basel)*. Jan, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7076764/>. Acessado em: jun. 2024.
- BITTENBINDER, M. A. *et al.* **Tissue damaging toxins in snake venoms: mechanisms of action, pathophysiology and treatment strategies.** *Communications Biology*, v. 7, n. 1, p. 358, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s42003-024-06019-6>. Acessado em: jul. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos.** 2001. Disponível em: <https://www.icict.fiocruz.br/sites/www.icict.fiocruz.br/files/Manual-de-Diagnostico-e-Tratamento-de-Acidentes-por-Animais-Pe--onhentos.pdf>. Acessado em: maio, 2024.
- CARDOSO, D. F.; LOPES-FERREIRA, M.; FAQUIM-MAURO, E. L. *et al.* **Papel da crotoxina, uma fosfolipase A2 isolada do veneno da serpente *Crotalus durissus terrificus*, nas reações**

- inflamatórias e imunes.** Mediators Inflamm: V. 10, Ed. 3, p. 25-33, 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11545249>. Acessado em: jul. 2024.
- DE CARVALHO, A. E. Z.; GIANNOTTI, K.; JUNIOR, E. L. *et al.* **Crotalus durissus ruruima Snake Venom and a Phospholipase A2 Isolated from This Venom Elicit Macrophages to Form Lipid Droplets and Synthesize Inflammatory Lipid Mediators.** J Immunol Res: nov. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6875421/>. Acessado em: maio, 2024.
- DE OLIVEIRA, A. L. N.; LACERDA, M. T.; RAMOS, M. J. *et al.* **Viper Venom Phospholipase A2 Database: The Structural and Functional Anatomy of a Primary Toxin in Envenomation.** Toxins (Basileia): V. 16, Ed. 2, p. 71, fev. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10893444/>. Acessado em: jun. 2024.
- FULY, A.; CALIL-ELIAS, S. *et al.* **Myotoxicity induced by an acidic Asp-49 phospholipase A2 isolated from Lachesis muta snake venom: Comparison with lysophosphatidylcholine.** O Jornal Internacional de Bioquímica e Biologia Celular: V. 35, Ed. 10, p. 1470-1481, outubro 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357272503001298?via%3DIihub>. Acessado em: jul. 2024.
- GUTIÉRREZ, J. M, CALVETE, J. J.; HABIB, A. G. *et al.* **Envenenamento por picada de cobra.** Nat Rev Dis Primers: 3, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201763#citeas>. Acessado em: jun. 2024.
- GUTIÉRREZ, J. M.; Lomonte, B.; Aird, S. D.; Silva Junior, N. J. da. **Mecanismo de ação dos venenos das cobras-corais.** As cobras-corais do Brasil: biologia, taxonomia, venenos e envenenamentos. 1.ed. [S. l.]: Ponto, cap. 7, p. 294-321, 2016. Disponível em: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/678e80d1-7465-4457-9aa1-3829b64e600c/content>. Acessado em: jul. 2024.
- MOREIRA, V.; GUTIÉRREZ, J. M.; LOMONTE, B. *et al.* **12-HETE is a regulator of PGE2 production via COX-2 expression induced by a snake venom group IIA phospholipase A2 in isolated peritoneal macrophages.** Chemico-Biological Interactions: V. 317, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bud-2959>. Acessado em: jul. 2024.
- MOREIRA, V.; LEIGUEZ, E.; JANOVITS, P. M. *et al.* **Efeitos inflamatórios das fosfolipases botrópicas A2: mecanismos envolvidos na biossíntese de mediadores lipídicos e na acumulação de lipídios.** Toxins (Basel): V. 13, Ed. 12, P. 868, dez. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8709003/>. Acessado em: jun. 2024.
- OSIPOV, A.; UTKIN, Y. **What Are the Neurotoxins in Hemotoxic Snake Venoms?.** Int J Mol Sci: V. 24, Ed. 3, P. 2919, fev. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10818703/>. Acessado em: jun. 2024.

- PHAN, P.; DESHWAL, A.; MCMAHON, T. A. **A Review of Rattlesnake Venoms**. *Toxins (Basel)*: V. 16, Ed. 1, P. 2, dez. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9917609/#:~:text=Other%20neurotoxins%20from%20hemotoxic%20venoms,of%20voltage%2Ddependent%20ion%20channels>. Acessado em: maio, 2024.
- PAIVA, D. A. **Influência da variabilidade biológica das peçonhas nos acidentes ofídicos**. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, v. 04, n. 07, p. 71-88, ago. 2020. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/biologia/influencia-da-variabilidade>. Acessado em: maio, 2024.
- PEGGION, C.; TONELLO, F. **Short Linear Motifs Characterizing Snake Venom and Mammalian Phospholipases A2**. *Toxins (Basel)*. V. 13, Ed. 4, p. 290, abril 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8073766/>. Acessado em: jul. 2024.
- RODRÍGUEZ J. P.; LEIGUEZ, E.; GUIJAS, C. *et al.* **A Lipidomic Perspective of the Action of Group IIA Secreted Phospholipase A2 on Human Monocytes: Lipid Droplet Biogenesis and Activation of Cytosolic Phospholipase A2 $\alpha$** . *Biomolecules*: V. 10, Ed. 10, p. 891, jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7355433/> Acessado em: jul. 2024.
- SOMBRAS, N. N. N.; ALEXANDRE, L. A. **Toxicologia clínica: animais peçonhentos e plantas tóxicas dos biomas do nordeste**. Campina Grande: Ampla editora, 198-200 p., 2023. Disponível em: <https://ampllaeditora.com.br/books/2023/07/ToxicoogiaClinica.pdf>. Acessado em: jul. 2024.
- SURANSE, V; JACKSON, T.NW; SUNAGAR, K. **Contextual Constraints: Dynamic Evolution of Snake Venom Phospholipase A2**. *Toxins (Basel)*. Jun, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/6/420>. Acessado em: jun. 2024.
- TEIXEIRA, C.; CURY, Y.; MOREIRA, V. *et al.* **Inflammation induced by Bothrops asper venom**. *Toxicon*: V 54, Ed. 1, Jul. 2009, 67-76 p. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ses-21115>. Acessado em: jul. 2024.
- TONELLO, F. **Secretory Phospholipases A2, from Snakebite Envenoming to a Myriad of Inflammation Associated Human Diseases-What Is the Secret of Their Activity?**. *Int J Mol Sci*: V. 24, Ed. 2, p. 1579, jan. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/2/1579#metrics>. Acessado em: jul. 2024.

## CARACTERIZAÇÃO DA INJÚRIA RENAL AGUDA POR ACIDENTES COM SERPENTES DO GÊNERO *CROTALUS*

### CHARACTERIZATION OF ACUTE KIDNEY INJURY DUE TO ACCIDENTS WITH SNAKES OF THE GENUS *CROTALUS*

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-21

Lucas Daniel dos Santos<sup>1</sup>  
Laysla Tamyres de Oliveira Borges<sup>1</sup>  
Ariele Renata Rodrigues Nascimento<sup>1</sup>  
Rita de Cássia Hoffmann Leão<sup>2</sup>  
Juliana Mendes Correia<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Discente de Medicina. Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão – FCM Afya, Jaboatão dos Guararapes – PE, Brasil.

<sup>2</sup>Doutora em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão – FCM Afya, Jaboatão dos Guararapes – PE, Brasil.

<sup>3</sup>Doutora em Ciências Biológicas. Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão – FCM Afya, Jaboatão dos Guararapes – PE, Brasil.

#### RESUMO

Os acidentes ofídicos, ou envenenamentos por serpentes, ocorrem quando há inoculação de peçonha, induzindo efeitos locais e sistêmicos que variam conforme a espécie, a quantidade de veneno e as características da vítima. No Brasil, serpentes das famílias Viperidae (gêneros *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis*) e Elapidae (gênero *Micrurus*) são de maior relevância médica. Os acidentes crotálicos, causados por serpentes do gênero *Crotalus*, especialmente a *Crotalus durissus*, popularmente denominada de cascavel, são notáveis pelas graves repercussões clínicas, sendo prevalentes nas regiões nordeste e sudeste do território nacional. Em 2022, segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), ocorreram 2.668 casos de acidentes crotálicos no país, com uma taxa de letalidade de 0,60%. A peçonha da cascavel contém principalmente toxinas como crotóxina, crotamina, giroxina e convulxina, que causam paralisia muscular, coagulopatias, insuficiência renal aguda (IRA) e rabdomiólise. A crotóxina interfere nas fibras pré-sinápticas, inibindo a liberação de acetilcolina, enquanto a crotamina e a crotóxina provocam rabdomiólise, liberando mioglobina, que é nefrotóxica. A mioglobina em altas concentrações e sob condições de hipovolemia e acidose urinária, forma cristais que danificam os túbulos renais, resultando em necrose tubular aguda (NTA) e consequente dano ao parênquima renal. Para prevenir a IRA, é crucial a

administração imediata de soro anti-crotálico (SAC), hidratação abundante, uso de manitol para diurese osmótica, furosemida para oligúria persistente e manutenção do pH urinário alcalino. A compreensão detalhada dos mecanismos moleculares das toxinas crotálicas e sua interação com os tecidos é essencial para aprimorar as estratégias terapêuticas.

**Palavras-chave:** Lesão renal. *Crotalus*. Injúria renal. Toxinas. Acidentes ofídicos.

#### ABSTRACT

Snakebite accidents, or envenomations, occur when venom is injected into the victim, inducing local and systemic effects that vary depending on the species, the amount of venom, and the characteristics of the victim. In Brazil, snakes from the families Viperidae (genera *Bothrops*, *Crotalus*, *Lachesis*) and Elapidae (genus *Micrurus*) are of major medical relevance. Crotaline accidents, caused by snakes of the genus *Crotalus*, especially *Crotalus durissus*, commonly known as rattlesnakes, are notable for their severe clinical repercussions and are prevalent in the northeast and southeast regions of the country. In 2022, according to the Information System for Notifiable Diseases (SINAN), there were 2,668 cases of crotaline accidents in Brazil, with a mortality rate of 0.60%. Rattlesnake venom mainly contains toxins such as crotoxin, crotoamine, gyroxin, and convulxin, which cause muscle paralysis, coagulopathies, acute

kidney injury (AKI), and rhabdomyolysis. Crotoxin interferes with presynaptic fibers, inhibiting the release of acetylcholine, while crotamine and crotoxin induce rhabdomyolysis, releasing myoglobin, which is nephrotoxic. Myoglobin, in high concentrations and under conditions of hypovolemia and urinary acidosis, forms crystals that damage the renal tubules, resulting in acute tubular necrosis (ATN) and consequent damage to the renal parenchyma. To prevent AKI, it is crucial to

administer anti-crotaline serum (ACS) immediately, ensure abundant hydration, use mannitol for osmotic diuresis, furosemide for persistent oliguria, and maintain an alkaline urinary pH. A detailed understanding of the molecular mechanisms of crotaline toxins and their interaction with tissues is essential to improve therapeutic strategies.

**Keywords:** Renal injury. *Crotalus*. Kidney injury. Toxins. Snakebite accidents.

## 1. INTRODUÇÃO

Os acidentes ofídicos, também denominados envenenamentos por serpentes, são incidentes que, conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), ocorrem quando há inoculação de peçonha no organismo da vítima ou presa. Essa peçonha pode induzir uma variedade de efeitos locais e sistêmicos, que dependem da espécie da serpente, da quantidade de veneno inoculado e das características individuais da pessoa afetada, como idade, peso e condições de saúde. O ofidismo é uma questão de saúde pública significativa em diversas regiões do mundo, especialmente em zonas tropicais e subtropicais. No Brasil, as serpentes de maior relevância médica pertencem às famílias *Viperidae*, gêneros *Bothrops*, *Crotalus* e *Lachesis* e família *Elapidae*, gênero *Micrurus*. Essas serpentes são responsáveis por um impacto substancial na saúde pública brasileira (Brasil, 2023).

Os acidentes crotálicos, causados por serpentes do gênero *Crotalus*, conhecidas popularmente como cascavéis, são de particular interesse devido às suas graves repercussões clínicas. No Brasil, há apenas uma espécie de cascavel descrita, a *Crotalus durissus*, que é comumente encontrada em áreas de matas abertas, especialmente nos biomas do cerrado e da caatinga, sendo as regiões de Nordeste e Sudeste do país com o maior número de casos (Hammer; Feio; Siqueira-Batista, 2022). Além de possuir fosseta loreal, órgão sensorial termorreceptor, assim como outros gêneros da família *Viperidae*, caracteriza-se pela presença de um chocalho na ponta da cauda, o guizo, utilizado como um mecanismo de defesa para advertir e afastar potenciais ameaças de seu território. Possuem um veneno complexo com efeitos hemotóxicos, neurotóxicos e miotóxicos, que podem causar paralisia muscular, insuficiência renal aguda, coagulopatias e rabdomiólise, resultando em significativas complicações e risco elevado de mortalidade se não tratado adequadamente (Brasil, 2023). De acordo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no Brasil,

os acidentes crotálicos são o segundo mais frequentes, com 2.668 casos registrados no ano de 2022 de um total de 29.543 casos de ofidismo em todo o território nacional (Brasil, 2023).

Embora menos frequentes que os envenenamentos por serpentes do gênero *Bothrops*, com 20.566 casos em 2022 e 0,30% de taxa de letalidade, os acidentes por cascavéis são associados a um maior grau de morbidade, com 0,60% de taxa de letalidade devido às suas complicações clínicas severas, mediante ação de suas toxinas, que podem levar a rabdomiólise, deflagrando maiores concentrações de mioglobina no sangue, quadros de isquemia mediados pelo sangramento excessivo no local da picada e coagulopatias, exercendo uma rápida perda da função renal, seja por ação direta de metabólitos ou por ação indireta pelo quadro de isquemia e hipóxia, dos efeitos hemotóxicos, ocasionando uma injúria renal aguda (IRA) que progride para necrose dos túbulos renais, ou vice-versa (Brasil, 2023; Pucca; Bernade; Rocha *et al.*, 2021).

A injúria renal aguda (IRA), primordialmente denominada de insuficiência renal aguda, que teve essa denominação em desuso mediante a condição não ocasionar a insuficiência completa do órgão alvo, é uma condição caracterizada pela deterioração súbita e significativa da função renal, alterado a taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou volume urinário, resultando na incapacidade dos rins de manter a homeostase de fluidos, eletrólitos e excreção de resíduos metabólicos, podendo levar a um quadro de azotemia, definida com a elevação significativa de compostos nitrogenados, como a ureia e a creatina (Araujo; Soares; Alves, 2023).

Nessa perspectiva, esse estudo tem como objetivo atualizar os dados e caracterizar os mecanismos envolvidos na injúria renal aguda causada pelo envenenamento crotálico. Além disso, reúne dados atualizados sobre o mecanismo de ação das toxinas presentes na peçonha dessas serpentes e desenvolvimento progressivo da condição clínica.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de natureza descritiva, com abordagem qualitativa. A metodologia seguiu a sequência proposta por Mendes, Silveira e Galvão (2019), incluindo as seguintes etapas: 1) formulação da pergunta de revisão; 2) coleta e seleção dos estudos primários; 3) extração de dados dos estudos selecionados; 4) avaliação crítica dos estudos incluídos; 5) síntese dos resultados e 6) apresentação do método.

Inicialmente, definiu-se o tema, identificou-se o problema e elaborou-se a pergunta norteadora: "Como ocorre a injúria renal aguda em acidentes com serpentes do gênero *Crotalus*, popularmente conhecidas como cascavéis?".

Na segunda etapa, a coleta de artigos primários foi realizada nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed), *Elton Bryson Stephens Company* (EBSCO) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), durante os meses de abril a maio de 2024. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "*Crotalus*"; "lesão renal"; "toxinas"; "injúria renal"; "acidentes ofídicos", combinados com operadores booleanos AND. As estratégias de busca incluíram o cruzamento dos seguintes descritores: "*Crotalus*" AND "toxinas"; "*Crotalus*" AND "lesão renal"; "Acidentes ofídicos" AND "Injúria renal" AND "toxinas".

A busca inicial resultou em 54 documentos. Aplicaram-se filtros para incluir apenas artigos completos e disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol, com recorte temporal de 2019 a 2024, resultando em 28 artigos. Seguiu-se com a leitura dos títulos e resumos, selecionando 14 artigos para leitura completa. A leitura integral foi conduzida para verificar a pertinência dos estudos à pergunta norteadora e à investigação proposta. Ao final, 8 publicações foram mantidas. As referências bibliográficas dos artigos selecionados também foram examinadas para ampliar o material de estudo.

### 3. DESENVOLVIMENTO

O estudo das serpentes pertencentes ao gênero *Crotalus* possuem grande importância para a medicina brasileira, mediante ser uma nação de clima tropical e com habitats favoráveis ao desenvolvimento e aos nichos ecológicos da espécie, em especial a *Crotalus durissus*, endêmica em grande parte do território nacional, com focos populacionais nos biomas da caatinga e cerrado (Brasil, 2023).

O conhecimento do perfil epidemiológico, da morfologia do gênero, das composições e ações de sua peçonha e das repercussões clínicas que envolvem os acidentes crotálicos são essenciais para a melhoria do atendimento hospitalar dos pacientes acometidos por cascavéis. Essa compreensão permite a execução e a estruturação adequada dos serviços de saúde, garantindo que os profissionais estejam bem treinados e preparados para lidar com tais situações. Além disso, é fundamental para o correto tratamento dos pacientes, o alinhamento com a situação epidemiológica e a fauna específica da região. A combinação de conhecimento epidemiológico e clínico resulta em um atendimento mais eficiente, contribuindo

significativamente para a recuperação e o bem-estar dos pacientes (Provim; Baccin; Zuge et al., 2023).

### **3.1. FISIOPATOLOGIA E AÇÕES DA PEÇONHA CROTÁLICA**

Ao ser picado por uma espécie do gênero *Crotalus*, o paciente acometido pode desenvolver diversas manifestações, tanto locais como sistêmicas, isso ocorre devido o alto grau de complexidade na composição da peçonha, sendo uma mistura composta majoritariamente por quatro toxinas: crotoxina, crotamina, giroxina e convulxina, que são polipeptídeos e proteínas que interferem em várias vias e cascatas metabólicas (Brasil, 2001; Frare; Resende; Dornelas et al., 2019).

Dentre as principais ações da peçonha crotálica estão: Ação neurotóxica, produzida principalmente pela fração crotoxina, que é formada por duas subunidades, a fosfolipase A<sub>2</sub> e a crotapotina, tendo como mecanismo agir nas fibras pré-sináptica, inibindo a liberação de acetilcolina e promovendo o bloqueio neuromuscular, ocasionando as paralisias motoras apresentadas nas vítimas (Hammer; Feio; Siqueira-Batista, 2022); Ação coagulante, promovido pelas frações giroxina e convulxina, com atividades semelhantes à trombina, promovendo a transformação de fibrinogênio em fibrina e consumo dos fatores de coagulação (Brasil, 2001); Ação miotóxica, produzida pelas frações crotoxina e crotamina, ocasionado principalmente a rabdomiólise que resulta no quadro de mioglobínúria, substância endógena extremamente tóxica aos néfrons, além de resultar no influxo e efluxo de hidroeletrólitos que causam desregulações no plasma sanguíneo e conseqüente comprometimento e danos renais. Assim, as quatro toxinas presentes na peçonhas crotálicas podem promover efeitos nefrotóxicos, levando o paciente ao quadro clínico de Injúria Renal Aguda (IRA), seja de forma direta ou indireta (Frare; Resende; Dornelas et al., 2019; Canãs, 2022).

### **3.2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA INJÚRIA RENAL AGUDA MEDIANTE ENVENENAMENTO POR CROTALUS SP.**

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma condição clínica marcada por uma queda súbita na taxa de filtração glomerular (TFG), resultando na diminuição da eliminação de substâncias nitrogenadas, como ureia e creatinina, e outras toxinas urêmicas, isso eleva suas concentrações plasmáticas, ocasionando um quadro denominado azotemia (Jefferson; Thurman; Schrier et al., 2016). A definição mais amplamente aceita para IRA baseia-se nos critérios da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), que considera um aumento

da creatinina sérica em  $\geq 0,3$  mg/dL ( $26,5$   $\mu\text{mol/L}$ ) em 48 horas, ou um aumento de  $\geq 1,5$  vezes o valor basal ocorrido nos últimos sete dias, ou ainda um volume urinário  $< 0,5$  mL/kg/h por seis horas (Rulli; Paiva; Thomazine, 2023).

Entre as etiologias da IRA, destaca-se a relacionada à peçonha de serpentes do gênero *Crotalus*. Quando a peçonha é inoculada na vítima, sua fração principal, a crotóxina, que juntamente com a crotamina, promove um estresse à membrana celular, e aumenta a permeabilidade das células musculares (Pucca; Bernade; Rocha *et al.*, 2021). O dano à membrana celular muscular provoca a liberação de componentes intracelulares, desencadeando uma série de mudanças bioquímicas e desequilibrando a homeostasia do paciente, com influxo de substâncias nos miócitos como: água, tendo como consequência a hipovolemia; NaCl, causando choque hemodinâmico e cálcio que leva a hipocalcemia; em contrapartida há o efluxo de outros solutos como: o potássio, precursores das purinas, ácido láctico que pode desencadear acidose metabólica, creatina quinase e a mioglobina que traz como consequência a mioglobinúria (Cabral; Monice; Machado *et al.*, 2012).

Durante esse período, os níveis plasmáticos de creatina quinase (CK) aumentam consideravelmente, sendo utilizados como marcadores laboratoriais para a rabdomiólise. Por sua vez, a rabdomiólise é uma condição clínica resultante da lesão da musculatura estriada esquelética. Na prática semiológica, ela é observada pela tríade clássica de urina escura com coloração avermelhada ou amarronzada, fraqueza muscular e mialgia; sendo frequentemente associada a fatores como trauma direto, exercícios físicos intensos, esmagamento, compressão prolongada, medicamentos e exposição a substâncias tóxicas, como o veneno das cascavéis (Galvão; Gusmão; Possante, 2003; Pucca; Bernade; Rocha *et al.*, 2021).

Após o estabelecimento da lesão muscular, os compostos intracelulares atingem o espaço intersticial, gerando o edema, principalmente no local da picada, e logo após, alcançam o plasma sanguíneo e acarretam em uma brusca mudança nos padrões hemodinâmicos, podendo provocar um sequestro de fluidos em até 12 litros nas primeiras 48 horas do incidente, como resultado a uma hipoperfusão renal que é fortemente agravada pela inibição do óxido nítrico (NO) pela hemoglobina liberada na rabdomiólise, sendo o NO um potente vasodilatador, a hipoperfusão ocasiona quadros de isquemia, que se não resolvidos podem culminar em necrose do tecido, aumentando mediadores inflamatórios no local acometido, assim, tanto fibras musculares entram em um ciclo de estresse e dano local, como também a hipoperfusão renal de modo indireto, pode ser uma etiopatogenia para o desenvolvimento da

IRA (Cabral; Monice; Machado et al., 2012; Galvão; Gusmão; Possante, 2003; Queiroz; Silva; Nogueira, 2021).

Ao atingir o glomérulo renal, a mioglobina em situações de hipovolemia e hipoperfusão torna-se tóxica aos néfrons, especialmente a nível de túbulo proximal, outro fator desencadeante a toxicidade é o pH urinário abaixo de 5,6 que propicia reações químicas da hemoglobina com mioglobina, transformando-as em hematita, substância ainda mais tóxica aos túbulos renais, assim ocorre o agravamento da lesão e o desenvolvimento da necrose tubular aguda (NTA) nas células intratubulares (Araujo; Soares; Alves, 2023). Ademais, além do pH ácido ser um fator de predisposição ao desenvolvimento da IRA, as proteínas do grupo heme da mioglobina podem interagir com as proteínas de Tamm-Horsfall no túbulo distal e formar cilindros, com isso, há redução do fluxo renal e consequente queda na TFG. Em contrapartida, o pH básico acima de 8.0 tem se mostrado como um ótimo índice para excreção da mioglobina, evitando o aparecimento de cristais e cilindros e da lesão renal promotora da IRA (Cabral; Monice; Machado et al., 2012; Yoshida; Dini; Oliveira, 2022).

Sendo os rins, o órgão responsável pela grande parte da excreção da peçonha ofídica, pesquisas e ensaios clínicos atuais demonstram que durante o acidente crotálico, as concentrações e os níveis de toxinas detectadas no tecido estão 50% a mais que no plasma sanguíneo, colaborando ao surgimento da IRA, já que as evidências sugerem atividade tóxica ao parênquima renal, especialmente nas frações crotoxina e girotóxina, esta última por promover vasoconstrição das arteríolas aferentes dos néfrons, com isso a diminuição na taxa de filtração glomerular e quadros de isquemia, assim pode ocorrer NTA e o surgimento da injúria renal aguda (Brasil, 2023; Hammer; Feio; Siqueira-Batista, 2022).

Além disso, estudos recentes sugerem que a liberação intensa de mediadores inflamatórios, a liberação de alarminas mitocondriais, a indução de estresse oxidativo que ocorre devido a rabdomiólise, mas também por outras substâncias presentes na peçonhas como os L-aminoácidos oxidases de venenos de serpentes (SV-LAOs) que são flavoenzimas catalisadoras da desaminação oxidativa de substratos L-aminoácidos, tendo como produtos a-cetoácido, amônia e peróxido de hidrogênio, compostos e radical livre com grande poder nefrotóxicos que desempenham papéis cruciais na patogênese da IRA induzida por veneno de serpentes do gênero *Crotalus*, esses fatores contribuem para a complexidade e a gravidade da condição, destacando a necessidade de um entendimento aprofundado dos mecanismos subjacentes e de estratégias terapêuticas eficazes (Cãnas, 2022).

No intuito de reduzir as chances do desenvolvimento da IRA, medidas clínicas e farmacológicas podem ser adotadas com objetivo de driblar os mecanismos patogênicos e estimuladores da lesão, de imediato o primeiro passo a ser utilizado é a aplicação do soro anti-crotálico (SAC) por via intravenosa, com a finalidade de impedir as ações das toxinas, já que na soroterapia há anticorpos específicos para as substâncias exógenas presentes na peçonha. Logo após, outras medidas devem ser adotadas como hidratação abundante, para evitar a hipovolemia, o uso de manitol a 20% pode ser utilizado para promover uma diurese osmótica, como também a aplicação de diuréticos de alça como a furosemida, quando persistido a oligúria no paciente, tais medidas quando usadas em conjunto previnem a hipovolemia e a hipoperfusão renal, fatores predisponentes a IRA (Brasil, 2023; Cãnas, 2022; Hammer; Feio; Siqueira-Batista, 2022).

Ademais, o uso parenteral de substâncias alcalinizantes como o bicarbonato de sódio pode ser útil no tratamento, é importante manter o pH urinário acima de 6,5 pois é evidenciado que o pH ácido tem se mostrado como potenciador na precipitação de mioglobina nos túbulos renais e de sua conjugação com a hemoglobina, formando compostos tóxicos ao parênquima renal, além disso, a excreção da mioglobina é potencializada em pH urinário básico (Brasil, 2001; Hammer; Feio; Siqueira-Batista, 2022).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos avanços significativos no estudo dos acidentes crotálicos e da insuficiência renal aguda (IRA) associada, ainda existem lacunas consideráveis no conhecimento que precisam ser preenchidas. A compreensão detalhada das consequências clínicas e da fisiopatologia desses acidentes é crucial para aprimorar as estratégias de atendimento médico e manejo terapêutico dos pacientes afetados. Primeiramente, a caracterização dos mecanismos pelos quais as toxinas crotálicas, especialmente a crotoxina, induzem a rabdomiólise e subsequente mioglobinúria, que são precursores da IRA, não está completamente elucidada. Sabe-se que a crotoxina, uma neurotoxina composta por fosfolipase A<sub>2</sub> e crotapotina, interfere na função neuromuscular e provoca lesão muscular. No entanto, os detalhes sobre os receptores específicos e as vias intracelulares que mediam esses efeitos tóxicos ainda são obscuros. Estudos adicionais são necessários para identificar esses receptores e entender como a crotoxina e outras frações da peçonha crotálica, como a crotamina e a giroxina, interagem com as células musculares e outros tecidos.

Além disso, a compreensão de como a mioglobínúria contribui para a IRA ainda precisa ser aprofundada. Embora esteja estabelecido que a mioglobina, liberada em grandes quantidades durante a rabdomiólise, é nefrotóxica, especialmente em condições de hipovolemia e acidose urinária, os mecanismos exatos pelos quais a mioglobina causa dano tubular e contribui para a necrose tubular aguda (NTA) não são totalmente conhecidos. A formação de cristais de mioglobina e a interação com proteínas tubulares como as de Tamm-Horsfall são processos importantes, mas a investigação mais detalhada desses eventos pode revelar novas estratégias terapêuticas para prevenir ou mitigar a IRA.

Outro ponto crucial é a ação de outras frações da peçonha crotálica. A giroxina e a convulxina, por exemplo, têm efeitos coagulantes que podem agravar a lesão renal por promover a formação de microtrombos e isquemia renal. A interação dessas toxinas com o sistema de coagulação e seu impacto nos rins merece uma investigação mais aprofundada. Além disso, os L-aminoácidos oxidases de venenos de serpentes (SV-LAAOs) desempenham um papel na geração de estresse oxidativo e inflamação, contribuindo para a nefrotoxicidade, mas os detalhes de suas ações precisam ser melhor compreendidos. Embora a soroterapia com soro anti-crotálico (SAC) e medidas de suporte, como hidratação vigorosa e o uso de diuréticos e substâncias alcalinizantes, tenham demonstrado eficácia na redução das complicações renais, a ausência de um conhecimento detalhado dos mecanismos moleculares específicos limita a otimização desses tratamentos. A investigação contínua é essencial para elucidar esses mecanismos e desenvolver intervenções mais específicas e eficazes.

Em suma, o manejo eficaz dos acidentes crotálicos e da IRA resultante requer uma abordagem multidisciplinar que combine avanços na pesquisa básica e clínica. A identificação dos receptores específicos e das vias moleculares envolvidas nos efeitos tóxicos da peçonha crotálica, bem como uma melhor compreensão dos processos que levam à IRA, são passos cruciais para a melhoria do tratamento e dos desfechos clínicos dos pacientes. A formação contínua dos profissionais de saúde e a implementação de protocolos baseados em evidências são essenciais para aprimorar a resposta aos envenenamentos crotálicos e reduzir a morbidade associadas. Este capítulo reforça a necessidade de investimentos contínuos em pesquisa e capacitação, visando preencher as lacunas existentes no conhecimento e promover a saúde e o bem-estar das populações vulneráveis.

## REFERÊNCIAS

- ARAUJO, Bianca Candido; SOARES, Júlia Aparecida; ALVES, Elcio Moreira. A injúria renal aguda relacionada aos acidentes ofídicos: uma revisão integrativa da literatura. **Cuadernos de Educación y Desarrollo**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 01-11, 10 jan. 2024. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.55905/cuadv16n2-ed.esp.003>. Disponível em: <<https://ojs.europubpublications.com/ojs/index.php/ced/article/view/2609>>. Acesso em: 20 jun. 2024.
- BRASIL. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. 2. ed. Brasília: **Fundação Nacional de Saúde**. 2001. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/animais-peconhentos/aguas-vivas-e-caravelas/materiais-e-multimedia/manual-de-diagnostico-e-tratamento-de-acidentes-por-animais-peconhentos.pdf/view>>. Acesso em: 10 jun. 2024.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Aspectos epidemiológicos do ofidismo no Brasil em 2022. **SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E AMBIENTE: Boletim Epidemiológico**, Brasil, v. 54, ed. 18, 19 dez. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2023/boletim-epidemiologico-volume-54-no-18/view>>. Acesso em: 11 jul. 2024.
- CABRAL, Guilherme Gomide; MONICE, Leticia Mattar; MACHADO, Lorena Rocha Dias et al. Insuficiência renal aguda devido a rabdomiólise. **ACTA Biomedica Brasiliensia**, v. 3, n. 2, dez 2012. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4126165.pdf>>. Acesso em: 02 maio 2024.
- CAÑAS, Carlos A. Biological and Medical Aspects Related to South American Rattlesnake *Crotalus durissus* (Linnaeus, 1758): a view from colombia. **Toxins**, [S.L.], v. 14, n. 12, p. 875, 15 dez. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/toxins14120875>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9784998/>>. Acesso em: 17 jun. 2024.
- FRARE, Bruno Tumang; RESENDE, Yann Keller Silva; DORNELAS, Bruno de Carvalho; JORGE, Miguel Tannus; RICARTE, Valter Augusto Souza; ALVES, Lívia Maria; IZIDORO, Luiz Fernando Moreira. Clinical, Laboratory, and Therapeutic Aspects of *Crotalus durissus* (South American Rattlesnake) Victims: a literature review. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2019, p. 1-7, 5 ago. 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/1345923>. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/1345923/>>. Acesso em: 29 maio 2024.
- GALVÃO, J. et al. Insuficiência renal e rabdomiólise induzidas por exercício físico. **Revista Portuguesa de Nefrologia e Hipertensão**, v. 17, n. 4, pp. 189-197, jan 2003. Disponível em: <[http://www.bbg01.com/cdn/clientes/spnefro/pjnh/4/artigo\\_03.pdf](http://www.bbg01.com/cdn/clientes/spnefro/pjnh/4/artigo_03.pdf)>. Acesso em: 19 jun. 2024.
- HAMMER, Fernanda Martins; FEIO, Renato Neves; SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo. Acidentes crotálicos no Brasil: atualidades e perspectivas. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L.],

- v. 32, 2022. GN1 Sistemas e Publicações Ltd.. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.2022e32202>. Disponível em: <<https://www.rmmg.org/artigo/detalhes/3882>>. Acesso em: 25 abr. 2024.
- PROVIM, Mateus Henrique; BACCIN, Matheus Antonio; ZUGE, Samuel Spiegelberg; TRENNEPOHL FILHO, Victor Hugo; LUTINSKI, Junir Antônio. EPIDEMIOLOGIA E CLÍNICA DOS ACIDENTES CAUSADOS POR ANIMAIS PEÇONHENTOS NO SUL DO BRASIL. **Hygeia - Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**, [S.L.], v. 19, 17 out. 2023. EDUFU - Editora da Universidade Federal de Uberlândia. <http://dx.doi.org/10.14393/hygeia1967803>. Disponível em: <<https://seer.ufu.br/index.php/hygeia/article/view/67803>>. Acesso em: 26 jun. 2024.
- PUCCA, Manuela B.; BERNARDE, Paulo Sérgio; ROCHA, Anderson Maciel; VIANA, Patrik F.; FARIAS, Raimundo Erasmo Souza; CERNI, Felipe A.; OLIVEIRA, Isadora S.; FERREIRA, Isabela G.; SANDRI, Eliseu A.; SACHETT, Jacqueline. Crotalus Durissus Ruruima: current knowledge on natural history, medical importance, and clinical toxinology. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 12, 8 jun. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.659515>. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.659515/full>>. Acesso em: 08 jul. 2024.
- QUEIROZ, Tassio Danilo Rego de; SILVA, Natánias Macson da; NOGUEIRA, João Lucas Filgueira; OLIVEIRA, Ana Carolina Alves de; DANTAS, Isaac de Moura; ALVES, Lilianny Mirelly Bezerra; REGIS, Thiago Gurgel; SILVA FILHO, Ronaldo Adão da; LIMA, Hévila Suelen Neri de; GURJÃO, Mirna Cavalcante. Rabdomiólise maciça e hepatite aguda secundários ao envenenamento crotálico: um relato de caso. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 13, n. 10, 19 out. 2021. Revista Eletrônica Acervo Saúde. <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e9003.2021>. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/9003>>. Acesso em: 02 jul. 2024.
- RULLI, Ana Flávia Alves; PAIVA, Beatriz Mie Fukamachi Zaroni de; THOMAZINE, Gustavo Rodrigo. INCIDÊNCIA NACIONAL DE ACIDENTES DE CROTALUS SP E SUA IMPLICAÇÃO NOS CASOS GRAVES DE INJÚRIA RENAL AGUDA (IRA). **Revista Foco**, [S.L.], v. 16, n. 10, p. 3117, 9 out. 2023. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.54751/revistafoco.v16n10-054>. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168642/>>. Acesso em: 19 maio 2024.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Snakebite envenoming - A strategy for prevention and control. **World Health Organization**, 19 de maio de 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241515641#cms>>. Acesso em: 28 abr. 2024.
- YOSHIDA, Edson Hideaki et al. Estresse oxidativo e alterações em biomarcadores hematológicos e bioquímicos em lesão renal aguda induzida pelo veneno de Crotalus durissus terrificus (cascavel da América do Sul) em ratos. **Acta toxicológica Argentina**, v. 30, n. 1, Cidade Autônoma de Buenos Aires, abr. 2022. Disponível em : Disponível em : [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-37432022000100011](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432022000100011). Acesso em: 04 jul. 2024.

## COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES IMEDIATAS EM ACIDENTES OFÍDICOS

### IMMEDIATE CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN SNAKEBITES ACCIDENTS

DOI: 10.51859/ampla.ama4369-22

Victória Madalena Silva Honório Queiroga<sup>1</sup>

Daniel Paulo de Lima Maciel<sup>1</sup>

Rafael Ramos Teles<sup>1</sup>

Pedro Lucas Alves Albuquerque<sup>1</sup>

Juliana Mendes Correia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Medicina. Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão - FCM Afya, Jaboatão dos Guararapes - PE, Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em Ciências Biológicas. Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão - FCM Afya, Jaboatão dos Guararapes - PE, Brasil.

#### RESUMO

Os acidentes ofídicos são envenenamentos resultantes de um mecanismo de ataque e defesa das serpentes a partir da inoculação da peçonha contra ameaças. As toxinas presentes na peçonha ofídica possuem em sua composição agentes vasodilatadores e cardiotoxícos que, ao interagir nos diferentes sistemas, causam respostas variadas no organismo humano. O sistema cardiovascular é um dos mais afetados na ocorrência de reações imediatas durante a administração do soro antiofídico e no manejo do acidente ofídico. As reações imediatas ocorrem devido às respostas do sistema imune aos agentes agressores, sendo assim, os imunocomplexos são formados e participam da ativação do sistema complemento, liberando mediadores químicos inflamatórios que desregulam a homeostase e desestabilizam as funções circulatórias e o ritmo cardíaco. Nesse sentido, uma vez que o processo inflamatório e, conseqüentemente, o relaxamento da musculatura lisa vascular são desencadeados, a pressão arterial é reduzida de maneira acelerada, provocando uma hipotensão prolongada e, nos casos mais graves, definindo um colapso cardiovascular. Dessa forma, esse estudo possui o objetivo de analisar e relatar algumas das possíveis complicações cardiovasculares decorrentes da influência das toxinas das peçonhas de serpentes encontradas no território brasileiro. Além disso, foi abordado no estudo a prevenção das reações precoces, no intuito de amenizar a ocorrência de efeitos cardiovasculares indesejáveis nos pacientes acometidos por toxinas ofídicas.

**Palavras-chave:** Acidentes ofídicos. Peçonhas ofídicas. Sistema cardiovascular.

#### ABSTRACT

Snakebite are envenomations result from the defensive and offensive mechanisms of snakes, involving the injection of venom as a response to threats. The toxins present in snake venom comprise vasodilatory and cardiotoxic agents, which, upon interacting with various physiological systems, elicit a range of responses in the human body. The cardiovascular system is among the most affected during early reactions to antivenom administration and the management of snakebite incidents. Immediate reactions occur due to the immune system's responses to attacking agents, therefore, immune complexes are formed and participate in the activation of the complement system, releasing inflammatory chemical mediators that deregulate homeostasis and destabilize circulatory functions and heart rhythm. In this sense, once the inflammatory process and, consequently, the relaxation of vascular smooth muscles are triggered, blood pressure is reduced rapidly, causing prolonged hypotension and, in the most severe cases, defining cardiovascular collapse. Therefore, this study aims to analyze and report some of the possible cardiovascular complications resulting from the influence of toxins from snake venoms found in Brazilian territory. Furthermore, the study addressed the prevention of early reactions, with the aim of mitigating the occurrence of undesirable cardiovascular effects in patients affected by snake toxins.

**Keywords:** Snakebites. Snake venoms. Cardiovascular system.

## 1. INTRODUÇÃO

Os acidentes ofídicos resultam de envenenamento ocasionado por serpentes que inoculam a peçonha em suas possíveis presas ou ameaças, em virtude da frequência e gravidade, o estudo desses acidentes apresenta elevada importância médica. As condutas de diagnóstico e tratamento dos acidentados devem ser padronizadas, uma vez que as equipes de saúde frequentemente não recebem informações sobre o manejo desses acidentes durante os cursos de graduação ou na atuação profissional (Brasil, 2023).

Considerando a grande biodiversidade de ofídios, o Brasil apresenta uma quantidade significativa em sua fauna, abrigando inúmeras espécies causadoras de complicações por envenenamento que estão associadas a condições ambientais e ocupacionais (Machado, 2018). As complicações locais e sistêmicas são determinadas a partir das toxinas inoculadas pelas serpentes no momento do acidente ofídico (Brasil, 2023). Sendo assim, a gravidade dos acidentes ofídicos dependem de fatores como a idade do indivíduo e as características das toxinas inoculadas, como a quantidade e o potencial de letalidade, além do manejo assistencial adotado, por eficácia do atendimento médico realizado e tempo decorrido do acidente.

A classificação da maioria dos acidentes ofídicos possui a seguinte divisão: leve (50,7%), moderados (36,1%) e graves (6,8%). Apesar dos agravos não resultarem em alta taxa de letalidade geral (0,4%), ao se referir ao envenenamento crotálico, a taxa de letalidade pode ter uma elevação em até oito vezes a depender do tempo decorrido entre o acidente e o atendimento, quando o atendimento é realizado mais de 6 a 12 horas após o acidente com o gênero *Crotalus*, o percentual de letalidade passa a ser de 4,7% (Warrell, 2010).

O reconhecimento da serpente responsável pelo acidente é imprescindível, uma vez que o tratamento ocorre a partir da utilização do soro antiofídico específico, por isso, o profissional destinado ao manejo do paciente acometido deve realizar a análise da sintomatologia e das manifestações clínicas apresentadas pelo paciente para identificar a espécie e concluir o diagnóstico com maior precisão (Machado, 2018).

As toxinas liberadas pelas serpentes podem causar reações adversas imediatas durante ou após a administração do soro antiofídico, essas reações podem ser anafiláticas ou de hipersensibilidade tipo I, mediadas por IgE e anafilactoides ou pseudoalérgicas (Warrell,

2010). Essas manifestações clínicas podem resultar em complicações cardiovasculares, como vasodilatação, hipotensão e alterações na frequência cardíaca.

Nessa perspectiva, esse estudo tem como objetivo desenvolver uma análise mais eficaz da temática e apresentar os mecanismos envolvidos nas complicações cardiovasculares ocasionadas por Reações Precoces (RP) dos envenenamentos por serpentes, principalmente dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*. Além disso, possui o intuito de investigar como as toxinas presentes na peçonha das serpentes modulam o desenvolvimento dessa condição clínica ao interagir com o soro antiofídico durante o manejo após o acidente.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de natureza descritiva com abordagem qualitativa. O estudo foi solidificado baseado em uma análise de dados que segue a metodologia proposta por Mendes, Silveira & Galvão (2019), constituída dos seguintes passos: 1) elaboração da pergunta da revisão; 2) busca e seleção dos estudos primários; 3) extração de dados dos estudos; 4) avaliação crítica dos estudos primários incluídos na revisão; 5) síntese dos resultados da revisão e 6) apresentação do método.

Inicialmente realizou-se a definição do tema, identificação do problema e elaboração da pergunta norteadora: Quais são as principais complicações cardiovasculares causadas por reações precoces após acidentes ofídicos?

Na segunda etapa, foi realizada a busca de artigos primários nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Elton Bryson Stephens Company* (EBSCO) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) no período de abril e maio de 2024.

Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*Snake bites*”, “*Cardiovascular system*”, “*Cardiovascular agents*”, “*Snake venoms*”, com a utilização de operadores booleanos AND; tendo como estratégia de busca: “*Snake bites*” AND “*Cardiovascular system*”; “*Snake venoms*” AND “*Cardiovascular system*”; “*Cardiovascular agents*” AND “*Snake venoms*”.

A busca inicial, com a estratégia estimada, resultou em 458 artigos. Sendo necessária a aplicação dos filtros: artigos completos disponíveis na íntegra, nos idiomas português e inglês, com recorte temporal de 2019 a 2024, restando 60 artigos. Conduziu-se com a leitura dos títulos e resumos, do qual selecionou-se 12 artigos para serem lidos na íntegra.

A leitura dos artigos de forma completa ocorreu por meio de análise criteriosa para verificar a procedência, a segurança dos estudos e se respondiam à pergunta norteadora e à investigação proposta. Nesse sentido, ao realizar essa análise, manteve-se 11 publicações dentre as 12 que haviam sido selecionadas, excluindo os artigos que datavam mais de 5 anos e que divergiam ou tangenciavam a temática proposta.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1. ACIDENTES OFÍDICOS E COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

No Brasil, existem diferentes espécies de serpentes localizadas conforme as características climáticas da região, os hábitos de vida da espécie e a disposição de suas presas, entretanto apenas quatro gêneros: *Bothrops*, *Crotalus*, *Micrurus* e *Lachesis* são capazes de apresentarem sinais e sintomas clínicos decorrentes do envenenamento, uma vez que as toxinas que compõem a peçonha do animal causam efeitos locais ou sistêmicos com estágios de gravidade variáveis (Seifert, Armitage, Sanchez, 2022).

Os compostos das peçonhas das serpentes podem causar uma série de efeitos biológicos, caracterizando-se a nível local, por dor aguda e em queimação, acompanhada de edema local e necrose tecidual, ou, em nível sistêmico, as toxinas podem causar efeitos, como cardiotoxicidade, nefrotoxicidade, coagulopatia e choque circulatório (Frangieh *et al.*, 2021).

As serpentes inoculam suas toxinas para neutralizar e proporcionar a digestão das presas, afastando os predadores ou enfraquecendo a reação dos animais afetados. Sendo assim, para alcançar esse objetivo, utilizam vários tipos de estratégias, como a paralisia muscular e as alterações da função cardiovascular, resultando em isquemia tecidual ou colapso no sistema circulatório (Frangieh *et al.*, 2021).

Os efeitos cardiovasculares induzidos após a inoculação da peçonha ofídica apresentam alguns fenômenos, como uma redução da pressão arterial de maneira acelerada, definindo um colapso cardiovascular e, outro mecanismo resultante é a hipotensão prolongada (Frangieh *et al.*, 2021).

Esses fenômenos podem ser intensificados durante a infusão do soro antiveneno e nas duas horas após a ocorrência do acidente, iniciando um processo inflamatório a partir da liberação de mediadores químicos provenientes de células do sistema imune, como os mastócitos e basófilos (Brasil, 2023).

Dessa forma, os mecanismos inflamatórios, como a ocorrência das reações precoces, podem ser relacionados a resposta do indivíduo durante à soroterapia. Algumas substâncias associadas às células do sistema imune, principalmente a histamina e a bradicinina, que são potentes vasodilatadores e mediadores inflamatórios, ocasionam efeitos à níveis vasculares e cardíacos, podendo-se enfatizar os principais:

### 3.1.1. Vasorelaxamento e hipotensão prolongada

O vasorelaxamento é um processo de dilatação dos vasos sanguíneos devido ao relaxamento da musculatura lisa encontrada na parede dos vasos. As toxinas ofídicas possuem proteínas com efeito vasorrelaxante, entre elas, pode-se analisar a atuação do peptídeo natriurético, que se difunde para as células musculares lisas vasculares e ativam a guanilato ciclase (GC), gerando a via da proteína quinase G (PKG) dependente de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). Em seguida, a atuação desses mecanismos estimula canais de  $Ca^{2+}$  e canais de  $K^{+}$  sensíveis ao ATP, uma vez que ocorre a estimulação de canais de  $K^{+}$ , o óxido nítrico (NO) é liberado pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos, resultando na vasodilatação (Frangieh *et al.*, 2021).

Além disso, outras proteínas presentes nas peçonhas ofídicas, principalmente dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*, como os Peptídeos Potenciadores de Bradicinina (BPPs), potencializam o efeito hipotensivo da bradicinina. Os BPPs são inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), permitindo maior concentração da bradicinina. Essa elevada concentração estimula os receptores B2 de bradicinina, ocasionando um aumento nos níveis de cálcio intracelular que ativa a óxido nítrico sintase endotelial 3 (eNOS), induzindo a liberação de NO e, conseqüentemente, o vasorelaxamento (Frangieh *et al.*, 2021).

As enzimas fosfolipase A2 (PLA2) também são importantes vasodilatadores que catalisam a quebra da membrana fosfolipídica, liberando lisofosfolipídios e ácido araquidônico, um mediador inflamatório. Essas enzimas, amplamente encontradas em peçonhas ofídicas, possuem efeitos de inflamação, miotoxicidade, neurotoxicidade e hipotensão prolongada via vasodilatação (Larréché *et al.*, 2021).

Dessa forma, a hipotensão prolongada pode ser decorrente do processo de vasorelaxamento associado ao acúmulo de líquido no membro acometido, desencadeando edema local, outra repercussão que contribui com os efeitos hipotensivos prolongados é a

hipovolemia resultante dos sangramentos, uma vez que as toxinas afetam a permeabilidade vascular e apresentam ações hemorrágicas.

### 3.1.2. Inibição da agregação plaquetária

O processo de inibição da agregação plaquetária está relacionado a redução da ligação da  $\alpha$ -trombina ao fibrinogênio e à trombomodulina e a redução da ativação da proteína C e da protrombina, esses mecanismos inibem a formação de fibrina, a qual forma uma rede de fibras aderidas às plaquetas (Hall, J., Hall, M., 2023).

Nesse sentido, ao diminuir a fibrina e impossibilitar o processo de coagulação, os sangramentos são recorrentes nos envenenamentos ofídicos, visto que alguns compostos das toxinas, como a L-aminoácido oxidase e desintegrinas, inibem a agregação plaquetária e ocasionam alterações, como gengivorragia, epistaxe e hematúria (Souza, 2022).

As L-aminoácido oxidase (LAO) são flavoenzimas homodiméricas que inibem ou induzem a agregação plaquetária, dependendo da isoforma, isso ocorre a partir do processo de catalisação da desaminação oxidativa e produção do peróxido de hidrogênio. Além disso, as LAO podem ocasionar edema, inflamação, apoptose, hemólise e hemorragia (Larréché *et al.*, 2021).

As desintegrinas são pequenos polipeptídeos que apresentam efeitos tóxicos, como a inibição da agregação plaquetária, apoptose e citotoxicidade, devido à interação dessas proteínas com ligantes da superfície celular. Ademais, as desintegrinas alteram vários processos celulares por interferência nas funções das integrinas, as quais regulam a proliferação celular (Larréché *et al.*, 2021).

### 3.1.3. Choque circulatório

O choque circulatório ocorre devido à hipocontratilidade dos cardiomiócitos, a redução da contração da musculatura cardíaca resulta do efeito miotóxico da crotoxina, que atua como um agente inibidor da acetilcolina (Pinho *et al.*, 2023).

Dessa forma, a ação da crotoxina juntamente com o efeito vasodilatador e hipotensor de algumas outras proteínas das peçonhas ofídicas induzem o efeito inotrópico negativo no miocárdio, reduzindo principalmente a contração do ventrículo esquerdo, o que proporciona menor fração de ejeção, ou seja, um bombeamento sanguíneo ineficaz para a demanda de oxigenação necessária na grande circulação, resultando em choque circulatório e, posteriormente, possível necrose dos órgãos afetados.

### 3.2. PREVENÇÃO DAS REAÇÕES PRECOSES (RP)

A frequência das reações precoces está associada aos mecanismos do sistema imune do indivíduo quando em contato com o agente agressor e o soro antiveneno, intensificando o processo inflamatório.

O teste de sensibilidade tem sido retirado da terapêutica dos acidentes ofídicos por não apresentar valores sensíveis às reações precoces e, em consequência, retardarem o início do tratamento eficaz, uma vez que ao analisar o teste de sensibilidade realizado em vítimas de acidentes ofídicos foi constatado ineficácia na capacidade desse procedimento em identificar possíveis reações imunes subsequentes no organismo acometido por toxinas ofídicas (Brasil, 2023).

Nesse sentido, a prevenção das reações precoces pode ser realizada a partir do pré-tratamento com antagonistas, dos receptores H1 da histamina e corticosteróides e, pode-se associar um antagonista dos receptores H2 da histamina, quando o processo de vasodilatação afeta esses receptores ou na hipotensão sustentada. Sendo assim, ao reduzir o efeito da histamina nos órgãos-alvo, devido à atuação dos antagonistas, ocorre uma menor possibilidade de reações tardias durante a administração do soro antiofídico (Larréché *et al.*, 2021).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o que foi analisado nesse estudo, torna-se evidente a importância de conhecer sobre acidentes ofídicos e suas repercussões clínicas, uma vez que a abordagem dessa temática facilita o atendimento de pacientes acometidos por toxinas ofídicas.

Além disso, destaca-se a relevância do manejo desses acidentes, devido à negligência dos cursos na área da saúde em promover capacitações que permitam aos profissionais identificarem os gêneros das serpentes, o acometimento local e sistêmico das toxinas presentes nas peçonhas ofídicas e como realizar o tratamento adequado.

Dessa forma, ao ampliar o conhecimento sobre ofídios na comunidade científica é possível desenvolver pesquisas que retratem o potencial farmacológico das toxinas das serpentes a partir do estudo de proteínas e outras substâncias presentes nelas que atuam nos diferentes sistemas do organismo.

Por isso, é fundamental difundir o entendimento nessa área, como foi visto no decorrer desse capítulo sobre algumas complicações cardiovasculares, compreender os

mecanismos de ação da peçonha ofídica e a sintomatologia do paciente diminui os riscos de várias complicações sistêmicas. Ademais, a realização de pesquisas com o soro antiofídico específico, podem reduzir as possibilidades de reações adversas, como hipersensibilidade tipo I ou pseudoalergias, possibilitando uma terapia eficaz associada à resolução das reações precoces.

## REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Guia de Vigilância em Saúde**. 6. ed. Brasília, DF: MS, 2023. 3 v.
- FRANGIEH, J.; RIMA, M.; FAJLOUN, Z.; HENRION, D.; SABATIER, J.; LEGROS, C.; MATTEI, C.. **Snake Venom Components: Tools and Cures to Target Cardiovascular Diseases**. PUBMED, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921462/>. Acesso em: 28 jun. 2024.
- HALL, J. E. ; HALL, M. E.. **Guyton & Hall fundamentos de fisiologia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan LTDA., 2019. 446 p.
- LARRÉCHÉ, S.; CHIPAUX, J.; CHEVILLARD, L.; MATHÉ, S.; RÉSIÈRE D.; SIGURET, V.; MEGARBANE, B.. **Bleeding and Thrombosis: Insights into Pathophysiology of Bothrops Venom-Related Hemostasis Disorders**. PUBMED, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34502548/>. Acesso em: 03 jul. 2024.
- MACHADO, C. Acidentes ofídicos no Brasil: da assistência no município do Rio de Janeiro ao controle da saúde animal em instituto produtor de soro antiofídico. Rio de Janeiro: **Instituto Oswaldo Cruz**; 2018.
- PINHO, L.C.; MONTEIRO, F.F.C.; BANDEIRA, D.L.; SANTOS, R.S.S.; MARTIN, A.M.C.. **Toxicologia clínica: animais peçonhentos e plantas tóxicas dos biomas no nordeste no nordeste**. Campina Grande: Ampla editora, 2023. 186-188 p.
- SEIFERT, S. A.; ARMITAGE, J. O.; SANCHEZ, E. E.. **Snake Envenomation**. PUBMED, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9854269/>. Acesso em: 03 jul. 2024.
- SOUZA, T. C. de et al. Tendência temporal e perfil epidemiológico dos acidentes por animais peçonhentos no Brasil, 2007-2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. 3, 2022.
- WARRELL DA. **Injuries, envenoming, poisoning, and allergic reactions caused by animals**. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. *\*Oxford Textbook of Medicine\**. 2nd ed. Oxford: Oxford Medical Publications; 2010. p. 923-929.

## AÇÃO DAS NEUROTOXINAS DA PEÇONHA DE *MICRURUS* NA INTERFERÊNCIA DA TRANSMISSÃO SINÁPTICA

### ACTION OF MICRURUS VENOM NEUROTOXINS IN THE INTERFERENCE OF SYNAPTIC TRANSMISSION

DOI: 10.51859/amplla.ama4369-23

Rafael Ramos Teles<sup>1</sup>  
Tamires Brenda Conceição Benites<sup>1</sup>  
Victória Madalena Silva Honório Queiroga<sup>1</sup>  
Rita de Cássia Hoffmann Leão<sup>2</sup>  
Juliana Mendes Correia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Medicina. Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão - FCM Afya, Jaboatão dos Guararapes - PE, Brasil.

<sup>2</sup> Doutora em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão - FCM Afya, Jaboatão dos Guararapes - PE, Brasil.

<sup>3</sup> Doutora em Ciências Biológicas. Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão - FCM Afya, Jaboatão dos Guararapes - PE, Brasil.

#### RESUMO

A peçonha das serpentes do gênero *Micrurus* contém neurotoxinas que atuam na junção neuromuscular, especificamente interferindo no processo de transmissão sináptica. As  $\alpha$ -neurotoxinas e  $\beta$ -neurotoxinas configuram-se como os principais componentes que atuam na interferência e possuem ações diferentes. A junção neuromuscular possui uma arquitetura composta por terminais nervosos pré-sinápticos, fenda sináptica e receptores pós-sinápticos e esses componentes estão associados às diferentes atuações das neurotoxinas. Enquanto as  $\alpha$ -neurotoxinas atuam como antagonistas competitivos dos receptores nicotínicos de acetilcolina pós-sinápticos as  $\beta$ -neurotoxinas (Fosfolipases A2) atuam na hidrólise de fosfolipídios na membrana pré-sináptica, impedindo a exocitose de acetilcolina. A peçonha dessas serpentes possuem um grau de variação na proporção entre  $\alpha$ -neurotoxinas e  $\beta$ -neurotoxinas e isso resulta em diferentes graus de neurotoxicidade. A principal repercussão clínica é a paralisia flácida e geralmente tem ação progressiva, afetando músculos faciais, oculares e respiratórios. O tratamento imediato com antiveneno é de suma importância, no entanto necessita-se de uma atenção maior para o desenvolvimento de novas terapias a fim de aumentar o nível de eficácia terapêutica. Assim, o objetivo deste estudo é aprofundar acerca da interação entre as neurotoxinas e a transmissão sináptica, bem como suas principais repercussões clínicas para a espécie humana.

**Palavras-chave:** Venenos Elapídicos. Neurotoxinas. Transmissão Sináptica.

#### ABSTRACT

The venom of snakes of the genus *Micrurus* contains neurotoxins that act on the neuromuscular junction, specifically interfering with the synaptic transmission process.  $\alpha$ -neurotoxins and  $\beta$ -neurotoxins are the main components that act in this interference and have different actions. The neuromuscular junction has an architecture composed of presynaptic nerve terminals, synaptic cleft, and postsynaptic receptors, and these components are associated with the different actions of neurotoxins. While  $\alpha$ -neurotoxins act as competitive antagonists of postsynaptic nicotinic acetylcholine receptors,  $\beta$ -neurotoxins (Phospholipases A2) act in the hydrolysis of phospholipids in the presynaptic membrane, preventing acetylcholine exocytosis. The venom of these snakes has a degree of variation in the proportion between  $\alpha$ -neurotoxins and  $\beta$ -neurotoxins, and this results in different degrees of neurotoxicity. The main clinical repercussion is flaccid paralysis and generally has progressive action, affecting facial, ocular, and respiratory muscles. Immediate treatment with antivenom is of paramount importance, however, greater attention is needed for the development of new therapies in order to increase the level of therapeutic efficacy. Therefore, the objective of this study is to delve deeper into the interaction between neurotoxins and synaptic transmission, as well as their main clinical repercussions for the human species.

**Keywords:** Elapid Venoms. Neurotoxins. Synaptic Transmission.

## 1. INTRODUÇÃO

*Elapidae* refere-se a uma família de serpentes muito conhecida por possuir algumas das espécies mais peçonhentas não somente das Américas, mas também do mundo (Roze, 1996). No Brasil, é dada uma atenção especial ao gênero *Micrurus* por apresentar uma grande diversidade no país, sendo essas serpentes conhecidas popularmente como cobras-corais (Silva Junior; Buononato; Feitosa, 2016).

Acidentes ofídicos por meio de serpentes do gênero *Micrurus* apresentam-se como um evento raro no Brasil, visto que elas não possuem comportamento agressivo e não portam mamíferos como componente de sua cadeia alimentar, logo, esses acontecimentos representam o resultado do estresse causado pelo homem ao invadir o ambiente pertencente a esse animal (Gutiérrez *et al.*, 2016).

As cobras-corais são serpentes que possuem como característica principal de sua peçonha a ação neurotóxica nos humanos, apresentando especificamente ação periférica, por meio de neurotoxinas, que tem como resultado primário a fraqueza muscular esquelética. Já ações hemorrágicas, cardiovasculares ou de hemólise intravascular não apresentam-se significativas ou presentes em seres humanos (Gutiérrez *et al.*, 2016).

A neurotoxinas (NTX) presentes em peçonhas de *Micrurus* representam um grupo de diversas moléculas com diferentes mecanismos de ação que interferem na transmissão sináptica. Essas toxinas atuam principalmente na liberação, difusão e ligação dos neurotransmissores (Ovsepian *et al.*, 2019). As NTXs podem interferir em diferentes etapas da transmissão sináptica na junção neuromuscular (JNM), sendo a arquitetura da JNM composta por terminais nervosos pré-sinápticos, fenda sináptica e receptores pós-sinápticos (Hughes, Kusner, Kaminski, 2006).

Nessa perspectiva, esse estudo apresenta como intuito reunir dados atualizados sobre o mecanismo da neurotoxinas presentes na peçonha de serpentes do gênero *Micrurus* na transmissão sináptica e quais as principais repercussões clínicas para a espécie humana.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de natureza descritiva com abordagem qualitativa. O estudo foi construído baseado na sequência metodológica proposta por Mendes, Silveira & Galvão (2019) de acordo com as seguintes etapas: 1) elaboração da pergunta da revisão; 2) busca e seleção dos estudos primários; 3) extração de dados dos

estudos; 4) avaliação crítica dos estudos primários incluídos na revisão; 5) síntese dos resultados da revisão e 6) apresentação do método.

Inicialmente realizou-se a definição do tema, identificação do problema e elaboração da pergunta norteadora: “Quais os mecanismos pelos quais as neurotoxinas de peçonhas de espécies de gênero *Micrurus* interferem na transmissão sináptica?”.

Na segunda etapa ocorreu a busca de artigos primários por meio da *EBSCO Discovery Service (EDS)* selecionando as bases de dados *MEDLINE Ultimate*, *Academic Search Complete*, *Complementary Index* e *Bielefeld Academic Search Engine*, entre dezembro de 2023 a maio de 2024.

Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*Elapid Venoms*”, “*Neurotoxins*” e “*Synaptic Transmission*”, com a utilização dos operadores booleanos; tendo como estratégia de busca: “*Elapid Venoms*” AND “*Neurotoxins*” AND “*Synaptic Transmission*”.

Após a busca inicial com a estratégia definida, foram encontrados 100 documentos. Foi realizada a aplicação dos filtros: disponível na coleção nos últimos cinco anos, restando 13 artigos. Seguiu-se com a leitura dos títulos e resumos, do qual selecionou-se oito artigos para serem lidos na íntegra.

A leitura completa dos artigos se deu por meio de análise criteriosa para verificar se os estudos respondiam à pergunta norteadora e a investigação proposta. Dentre as oito publicações selecionadas, todas foram mantidas. Além disso, também foram utilizadas 5 referências bibliográficas das publicações selecionadas, a fim de ampliar o material de estudo.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1. MECANISMOS DE AÇÃO DAS NEUROTOXINAS DA PEÇONHA DE MICRURUS

A interferência na transmissão sináptica produzida pela peçonha de espécies do gênero *Micrurus* são primariamente resultado de duas principais neurotoxinas, sendo elas as  $\alpha$ -neurotoxinas e as  $\beta$ -neurotoxinas. Ambas agem na junção neuromuscular (JNM), impedindo a passagem de impulsos nervosos e tem como resultado a paralisia flácida (Albulescu *et al.*, 2019; Gutiérrez *et al.*, 2016; Hughes, Kusner, Kaminski, 2006; Kryukova *et al.*, 2019).

### 3.1.1. Tipos de neurotoxinas

As  $\alpha$ -neurotoxinas são peptídeos não enzimáticos que pertencem à classe da família das toxinas de 3 dedos (3FTx) e configuram-se como um dos principais componentes da peçonha de *Micrurus* e atuam como antagonistas competitivos dos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) pós-sinápticos. Elas podem ser divididas em dois grupos, sendo uma chamada de cadeia curta e a outra de cadeia longa, devido a variação no número de aminoácidos e de pontes dissulfeto. Devido a essa variação, os diferentes tipos de  $\alpha$ -neurotoxinas podem atuar em diferentes tipos de receptores nicotínicos de acetilcolina, sendo os principais o tipo  $\alpha 1$  e o tipo  $\alpha 7$  (Albulescu *et al.*, 2019; Bickler *et al.*, 2023; Kryukova *et al.*, 2019; Palermo *et al.*, 2023; Zhou *et al.*, 2022).

As  $\beta$ -neurotoxinas são enzimas que pertencem à família das fosfolipases A2 (PLA2) e apresentam-se como um componente importante da peçonha de *Micrurus*. A atuação dessa toxina é essencialmente na hidrólise de fosfolípidios na membrana pré-sináptica, no entanto ela também pode agir na membrana pós-sináptica (Bickler *et al.*, 2023; Bittenbinder *et al.*, 2024; Floriano *et al.*, 2019).

### 3.1.2. Área de interferência na transmissão sináptica

A atuação pré-sináptica da peçonha de *Micrurus* é resultante das  $\beta$ -neurotoxinas, pois por serem fosfolipases A2 que atuam no processo de hidrólise de fosfolípidios na membrana pré-sináptica por meio de catálise, conseqüentemente essa membrana é desestabilizada e as vesículas sinápticas que carregam os neurotransmissores acetilcolina (ACh), presentes no neurônio, tem sua exocitose prejudicada (Bittenbinder *et al.*, 2024; Floriano *et al.*, 2019; Gutiérrez *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2022).

A atuação da enzima PLA2 ocorre por meio da formação de poros na membrana pré-sináptica, resultando em um influxo desordenado de cálcio no interior do terminal nervoso. O aumento da concentração intracelular de cálcio promove a depleção das vesículas sinápticas responsáveis por carregar a acetilcolina até a fenda sináptica. Sem as vesículas sinápticas a ACh permanece dentro dos neurônios e conseqüentemente a comunicação neuromuscular não ocorre (Bittenbinder *et al.*, 2024).

As  $\alpha$ -neurotoxinas são as principais responsáveis pela atuação pós-sináptica da peçonha de *Micrurus*, pois esses peptídeos não enzimáticos agem como antagonistas competitivos dos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) pós-sinápticos. A sua ação

ocorre por meio de uma ligação entre o receptor e a  $\alpha$ -neurotoxina que possui uma alta afinidade e uma lenta reversibilidade, conseqüentemente a ligação que deveria acontecer entre o receptor e a ACh para que a comunicação neuronal fosse efetivada é impedida (Albulescu *et al.*, 2019; Kryukova *et al.*, 2019).

Existem diferentes subtipos de  $\alpha$ -neurotoxinas e elas apresentam atuações distintas no processo como antagonista competitivos dos nAChRs pós-sinápticos. Enquanto toxinas de cadeia curta ligam-se principalmente aos receptores musculares do tipo  $\alpha 1$ , as toxinas de cadeia longa apresentam alta afinidade não apenas aos receptores do tipo  $\alpha 1$ , mas também aos receptores do tipo  $\alpha 7$  (Albulescu *et al.*, 2019; Gutiérrez *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2022).

A ligação das  $\alpha$ -neurotoxinas aos receptores nicotínicos de acetilcolina impede que ocorra a abertura dos canais iônicos que estão associados a esses receptores, dessa maneira, ocorre o bloqueio do impulso nervoso, tendo como resultado a paralisia flácida da musculatura esquelética (Zhou *et al.*, 2022). Além disso, de forma menos significativa as  $\beta$ -neurotoxinas por meio da neurotoxicidade causada pela fosfolipase A2 pode atuar na membrana pós-sináptica, promovendo a inativação dos receptores nicotínicos (Bickler *et al.*, 2023).

### 3.1.3. Variação na composição da peçonha e neurotoxicidade

A peçonha das espécies do gênero *Micrurus* apresentam composição complexa de acordo com a espécie, tipo de alimentação, localização geográfica e fatores ambientais. A variação entre as  $\alpha$ -neurotoxinas e as  $\beta$ -neurotoxinas tem como resultado diferentes graus de neurotoxicidade e como consequência um espectro de sintomas e de gravidade do envenenamento. Por conta disso, o desenvolvimento de antivenenos eficazes configura-se como um problema, visto que a variação dificulta a ação de neutralização dos componentes neurotóxicos (Bickler *et al.*, 2023; Bolívar-Barbosa; Rodríguez-Vargas, 2020; Floriano *et al.*, 2019).

## 3.2. REPERCUSSÕES CLÍNICAS

As neurotoxinas que compõem a peçonha de *Micrurus* podem gerar diversas repercussões clínicas no ser humano. A principal manifestação clínica é a paralisia flácida e ela pode progredir de forma ascendente, acometendo os músculos faciais e oculares, tendo como consequência ptose palpebral, disartria e disfagia. Com o avançar da paralisia, a musculatura

respiratória pode ser acometida, tendo como resultado a insuficiência respiratória e, em situações mais agravadas, morte por asfixia (Bickler *et al.*, 2023; Floriano *et al.*, 2019).

Além disso, existem outros sintomas neurológicos que podem se manifestar, como diplopia, sialorreia e perda da consciência. Ademais, é válido ressaltar que, apesar da paralisia, em muitas situações as funções cerebrais permanecem funcionando de maneira íntegra e, dessa maneira, o paciente pode estar consciente e até sentindo dor, mesmo que ele não consiga se comunicar (Bickler *et al.*, 2023).

O tratamento para neutralizar as neurotoxinas necessita de agilidade, visto que a ação da paralisia pode ser rápida, como no caso de envenenamento pela espécie *Micrurus lemniscatus*, pois tem uma neurotoxicidade potente e ação rápida. À vista disso, faz-se necessário o uso urgente de antiveneno, entretanto, uma ação mais eficiente desse medicamento pode ser dificultada nas situações de bloqueio pré-sináptico causado por  $\beta$ -neurotoxinas (Floriano *et al.*, 2019).

Por fim, terapias alternativas estão sendo desenvolvidas e apresenta-se promissoras para a neutralização da neurotoxicidade de envenenamento por *Micrurus*, como inibidores de fosfolipase A2 e uso de miméticos de receptores nicotínicos para as  $\alpha$ -neurotoxinas (Albulescu *et al.*, 2019; Bittenbinder *et al.*, 2024).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do que foi abordado neste estudo, compreende-se que a peçonha de serpentes do gênero *Micrurus* configura-se como um desafio devido à dinâmica das  $\alpha$ -neurotoxinas e das  $\beta$ -neurotoxinas com a transmissão sináptica na junção neuromuscular. Mediante a isso, é evidente a importância de entendimento a respeito dos mecanismos de atuação dessas neurotoxinas para o desenvolvimento de novas terapias que possam atuar juntamente com os antivenenos para aumentar ainda mais a eficiência do tratamento, como os inibidores de fosfolipase A2 e os miméticos de receptores nicotínicos.

Considerando o que foi analisado, os estudos a respeito da ação das neurotoxinas da peçonha de *Micrurus* têm explicitado importantes avanços no âmbito de compreensão dos mecanismos neurotóxicos nas regiões pré-sináptica e pós-sináptica da junção neuromuscular. As  $\alpha$ -neurotoxinas e  $\beta$ -neurotoxinas configuram-se com o principal foco de estudo e a sua identificação e investigação de seus mecanismos permite entender sobre o processo de interação com os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) pós-sinápticos e de hidrólise

de fosfolipídios na membrana pré-sináptica. Além disso, os estudos também revelam que a ação combinada entre  $\alpha$ -neurotoxinas e  $\beta$ -neurotoxinas aumentam os efeitos neurotóxicos da peçonha e, conseqüentemente, a gravidade do envenenamento.

Ademais, apesar do que já foi descoberto, o estudo a respeito da interação entre as neurotoxinas presentes na peçonha de serpentes do gênero *Micrurus* precisa ser ainda mais aprofundado para entender melhor as atuações tanto na junção neuromuscular quanto para além dela. Ademais, também faz-se necessário entender com mais clareza a respeito da complexidade da variabilidade da peçonha de *Micrurus* e a interação entre as  $\alpha$ -neurotoxinas e  $\beta$ -neurotoxinas no processo de neurotoxicidade e repercussão clínica. Dessa maneira, abre-se maiores perspectivas de desenvolvimento farmacológico com as potencialidades que essas neurotoxinas apresentam em relação a sua interação com a transmissão sináptica.

## REFERÊNCIAS

- ALBULESCU, L. O. *et al.* A decoy-receptor approach using nicotinic acetylcholine receptor mimics reveals their potential as novel therapeutics against neurotoxic snakebite. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 1-15, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.00848/pdf?isPublishedV2=false>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- BICKLER, P. E. *et al.* Neuromuscular Weakness and Paralysis Produced by Snakebite Envenoming: Mechanisms and Proposed Standards for Clinical Assessment. **Toxins**, Basel, v. 15, n. 1, p. 49, 2023. Disponível em: <https://research.ebsco.com/c/4rhk6e/viewer/html/67pvw2m46j>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- BITTENBINDER, M. A. *et al.* Tissue damaging toxins in snake venoms: mechanisms of action, pathophysiology and treatment strategies. **Communications Biology**, v. 7, n. 1, p. 358, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s42003-024-06019-6>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- BOLÍVAR-BARBOSA, J. A.; RODRÍGUEZ-VARGAS, A. L. Neurotoxic activity of *Micrurus* snake venom and methods for its analysis. A literature review. **Revista da Faculdade de Medicina**, v. 68, n. 3, p. 453-62, 2020. Disponível em: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/75992/74271>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- FLORIANO, R. S. *et al.* Neurotoxicity of *Micrurus lemniscatus lemniscatus* (South American coral snake) venom in vertebrate neuromuscular preparations in vitro and neutralization by antivenom. **Archives of Toxicology**, v. 93, n. 8, p. 2065-2086, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-019-02476-9>. Acesso em: 15 mai. 2024.

- GUTIÉRREZ, J. M. *et al.* Mecanismo de ação dos venenos das cobras-corais. *In*: SILVA JUNIOR, N. J. (ed). **As cobras-corais do Brasil: biologia, taxonomia, venenos e envenenamentos**. Goiânia: PUC - Goiás, 2016. cap. 7. p. 294-321. Disponível em: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/server/api/core/bitstreams/678e80d1-7465-4457-9aa1-3829b64e600c/content>. Acesso em: 27 mai. 2024.
- HUGHES, B. W.; KUSNER, L. L.; KAMINSKI, H. J. Molecular architecture of the neuromuscular junction. **Muscle Nerve**, v. 33, n. 4, p. 445-461, 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mus.20440>. Acesso em: 27 mai. 2024.
- KRYUKOVA, E. V. *et al.* From Synthetic Fragments of Endogenous Three-Finger Proteins to Potential Drugs. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 748, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.00748/pdf?isPublishedV2=false>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- OVSEPIAN, S. V.; O'LEARY, V. B.; AYVAZIAN, N. M.; AL-SABI, A.; NTZIACHRISTOS, V.; DOLLY, J.O. Neurobiology and therapeutic applications of neurotoxins targeting transmitter release. **Pharmacological Therapy**, v. 193, p. 135-155, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725818301542?via%3Dihub>. Acesso em: 27 mai. 2024.
- PALERMO, G. *et al.* Acetylcholine-Binding Protein Affinity Profiling of Neurotoxins in Snake Venoms with Parallel Toxin Identification. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 23, p. 16769, 2023. Disponível em: <https://research.ebsco.com/c/4rhk6e/viewer/html/watpea2e4v>. Acesso em: 15 mai. 2024.
- ROZE, J. P. **Coral Snakes of the Americas: Biology, Identification, and Venoms**. Malabar: Krieger Publishing Company, 1996.
- SILVA JUNIOR, N. J., BUONONATO, M. A., FEITOSA, D. T. As cobras corais do Novo Mundo. *In*: SILVA JUNIOR, N. J. (ed). **As cobras-corais do Brasil: biologia, taxonomia, venenos e envenenamentos**. Goiânia: PUC - Goiás, 2016. p. 47-78.
- ZHOU, K. *et al.* Neurotoxins Acting at Synaptic Sites: A Brief Review on Mechanisms and Clinical Applications. **Toxins**, v. 15, n. 1, p. 18, 2022. Disponível em: <https://research.ebsco.com/c/4rhk6e/viewer/html/b4vlnjun3z>. Acesso em: 15 mai. 2024.



**AMPLLA**  
EDITORA

