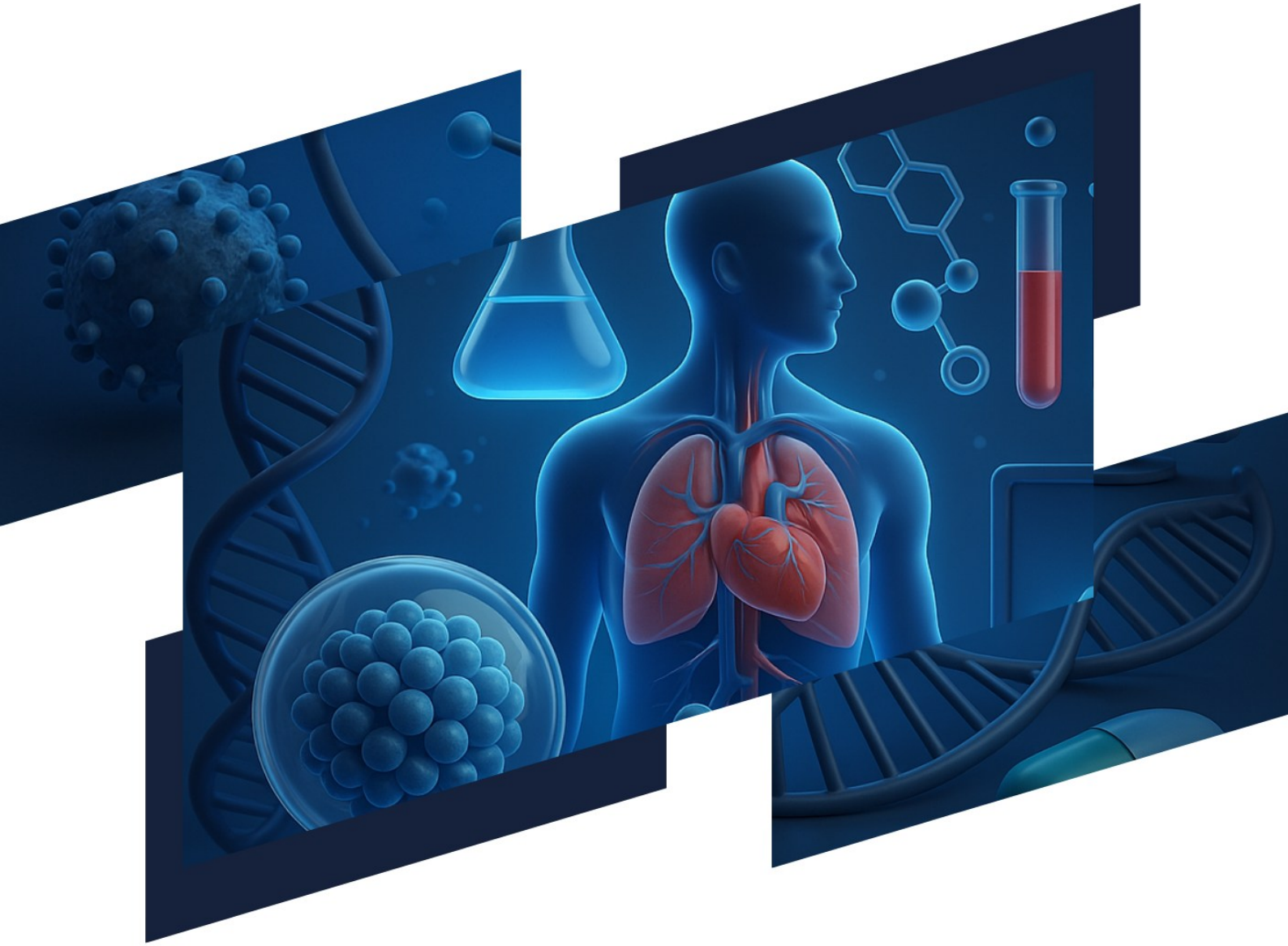
FUNDAMENTOS DA MEDICINA TRANSLACIONAL E FARMACOLOGIA CLÍNICA

CONTRIBUIÇÕES PARA A CIÊNCIA DA SAÚDE



GISLEI FROTA ARAGÃO
ORGANIZADOR

AMPLLA EDITORA

FUNDAMENTOS DA MEDICINA TRANSLACIONAL E FARMACOLOGIA CLÍNICA

CONTRIBUIÇÕES PARA A CIÊNCIA DA SAÚDE

GISLEI FROTA ARAGÃO
ORGANIZADOR

AMPLLA EDITORA

2025 - Amplla Editora
Copyright da Edição © Amplla Editora
Copyright do Texto © Os autores
Editor Chefe: Leonardo Tavares
Design da Capa: Amplla Editora
Revisão: Os autores

Fundamentos da medicina translacional e farmacologia clínica: contribuições para a ciência da saúde está licenciado sob CC BY-NC 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 Amplla Editora. O download e o compartilhamento da obra são permitidos, desde que os autores sejam reconhecidos. Todos os direitos desta edição foram cedidos à Amplla Editora.

ISBN: 978-65-5381-269-7
DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-0

Amplla Editora
Campina Grande – PB – Brasil
contato@ampllaeditora.com.br
www.ampllaeditora.com.br

2025

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 – Universidade Regional do Cariri

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 Eufrasio – 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 Morais – Universidade Federal do Amazonas

Mário Cézar 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

Sabrynna 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

2025 - Amplla Editora
Copyright da Edição © Amplla Editora
Copyright do Texto © Os autores
Editor Chefe: Leonardo Tavares
Design da Capa: Amplla Editora
Revisão: Os autores

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

F981

Fundamentos da medicina translacional e farmacologia clínica: contribuições para a ciência da saúde / Organização de Gislei Frota Aragão. – Campina Grande/PB: Amplla, 2025.

Livro em PDF

ISBN 978-65-5381-269-7
DOI 10.51859/amplla.fmt697.1124-0

1. Farmacologia clínica e terapêutica. I. Aragão, Gislei Frota (Organizadora). II. Título.

CDD 615.1

Índice para catálogo sistemático

I. Farmacologia clínica e terapêutica

Amplla Editora
Campina Grande – PB – Brasil
contato@ampllaeditora.com.br
www.ampllaeditora.com.br

2025

PREFÁCIO

Este livro nasce da paixão pelo ensino e da dedicação à pesquisa que permeia o ambiente acadêmico da Universidade. Como professor do Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional e do Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, é com grande satisfação que apresento a coletânea de capítulos que compõem esta obra, fruto do empenho de alunos destes programas de pós-graduação.

A criação deste livro reflete a busca incessante pela excelência acadêmica, uma característica que tem se mostrado cada vez mais presente em nossos programas de pós-graduação. Cada um dos trabalhos aqui reunidos representa o resultado de uma jornada de aprendizado, análise crítica e desenvolvimento de habilidades científicas que são essenciais para a formação de pesquisadores capazes de lidar com as complexidades da prática clínica e experimental na saúde.

Os capítulos aqui apresentados abordam uma ampla gama de temas que refletem a atualidade e relevância de várias áreas da medicina, farmacologia e biotecnologia. Ao longo dos textos, os leitores terão a oportunidade de se aprofundar em tópicos inovadores, como métodos alternativos à utilização de animais em pesquisas, a importância da microbiota intestinal para a saúde, os impactos da epigenética na síndrome dos ovários policísticos e a utilização de biomarcadores no diagnóstico e prognóstico de diversas condições médicas.

Além disso, este livro também reflete o compromisso de nossos alunos com a construção do conhecimento científico e com a ética na prática da pesquisa. Ao longo da leitura, fica claro o esforço em traduzir questões complexas e desafiadoras da saúde em análises e propostas que possam contribuir para o avanço da ciência e para a melhoria da qualidade de vida de milhões de pessoas ao redor do mundo.

É com orgulho que compartilho esta obra com a comunidade acadêmica, colegas de profissão e, especialmente, com os alunos que, com sua dedicação e paixão pela ciência, tornaram este projeto possível. Este livro não é apenas uma

compilação de capítulos, mas um reflexo do compromisso da Universidade Federal do Ceará com a formação de profissionais altamente capacitados e éticos, que terão um impacto significativo nas áreas da saúde e da ciência.

Agradeço a todos os envolvidos neste projeto e aos meus alunos, que mais uma vez mostraram sua competência, dedicação e capacidade crítica. Espero que este livro não apenas inspire outros pesquisadores e acadêmicos, mas que também sirva como um marco na formação de futuros profissionais comprometidos com a excelência científica e humana.

Prof. (PhD) Gislei Frota Aragão

SUMÁRIO

CAPÍTULO I. REGULAMENTAÇÃO BRASILEIRA DO TRANSPORTE DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS PARA FINS DE DIAGNÓSTICO.....11

CAPÍTULO II. MICRORNAS COMO BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICOS NAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS VETERINÁRIAS 23

CAPÍTULO III. MICRORNAS SÉRICOS COMO NOVOS BIOMARCADORES DO TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM: UMA REVISÃO NARRATIVA.....36

CAPÍTULO IV. IMPACTO DAS ALTERAÇÕES NO GENE TP53 EM CARIÓTIPOS COMPLEXOS DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E SÍNDROME MIELODISPLÁSICA POR MEIO DA TÉCNICA FISH 45

CAPÍTULO V. A IMPORTÂNCIA DA GESTÃO DA QUALIDADE NA GARANTIA DO BEM-ESTAR DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO.....56

CAPÍTULO VI. MÉTODOS ALTERNATIVOS AO USO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO EM PESQUISAS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....65

CAPÍTULO VII. BIOTÉRIOS DE SUÍNOS PARA USO EM MEDICINA HUMANA: GARANTIA DO BEM-ESTAR ANIMAL E QUALIDADE PARA XENOTRANSPLANTES 76

CAPÍTULO VIII. PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E SUA RELAÇÃO COM PROCESSOS INFLAMATÓRIOS 85

CAPÍTULO IX. DISBIOSE INTESTINAL E ANTIBIÓTICOS: MECANISMOS, CONSEQUÊNCIAS E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS..... 99

CAPÍTULO X. DISBIOSE INTESTINAL E LIPOPOLISSACARÍDEO: MECANISMOS, CONSEQUÊNCIAS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS.....110

CAPÍTULO XI. DIABETES TIPO 2, UMA DOENÇA REVERSÍVEL: UM ARTIGO DE OPINIÃO 124

CAPÍTULO XII. INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS TIPO II NA PROGRESSÃO DA DOENÇA PERIODONTAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA .136

CAPÍTULO XIII. EPIGENÉTICA E SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: IMPACTOS NA SAÚDE REPRODUTIVA 148

CAPÍTULO XIV. NEUROPSICOLOGIA DO PRIMEIRO EPISÓDIO PSICÓTICO: NEUROINFLAMAÇÃO E O IMPACTO DE DÉFICITS COGNITIVOS 163

CAPÍTULO XV. ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS E NEUROPSIQUIÁTRICAS EM MULHERES COM COVID LONGA PÓS-GESTAÇÃO: IMPACTOS NA SAÚDE MATERNA E NO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL 173

CAPÍTULO XVI. ADESÃO AOS PROTOCOLOS DE RECOMENDAÇÃO DE NÁUSEAS E VÔMITOS INDUZIDOS POR QUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE PESSOAS COM CÂNCER: UMA BREVE REVISÃO 183

CAPÍTULO XVII. A UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM PROCEDIMENTOS NEUROCIRÚRGICOS E CIRURGIAS TRANESFENOIDAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA 193

CAPÍTULO XVIII. ABORDAGENS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE PARA A INCONTINÊNCIA URINÁRIA FEMININA: UMA REVISÃO DE ESCOPO 203

CAPÍTULO XIX. AVALIAÇÃO DO USO RACIONAL DOS MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS E ANTIPSICÓTICOS E SUA PRESCRIÇÃO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: REVISÃO DE ESCOPO 214

CAPÍTULO XX. COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO NARRATIVA 227

CAPÍTULO XXI. EXPLORANDO O PAPEL DAS BETA-GLUCANAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA REVISÃO NARRATIVA 236

CAPÍTULO XXII. CARACTERIZAÇÃO MACROSCÓPICA BIOARQUEOLÓGICA DE UMA MANDÍBULA HUMANA DO SÍTIO ARQUEOLÓGICO TOCA DOS ASTROS, CONGO, ESTADO DA PARAÍBA 250

CAPÍTULO XXIII. CIRURGIA DE PTERÍGIO: UMA REVISÃO DESCRITIVA 264

CAPÍTULO I

REGULAMENTAÇÃO BRASILEIRA DO TRANSPORTE DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS PARA FINS DE DIAGNÓSTICO

BRAZILIAN REGULATION FOR THE TRANSPORT OF BIOLOGICAL SAMPLES FOR DIAGNOSTICS PURPOSES

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-1

André Pontes Thé [1]
Alexandre de Almeida Monteiro [2]
Patrícia Maria Pontes Thé [3]
Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes [4]
Maria Elisabete Amaral de Moraes [5]

[1]Farmacêutico, Diretor do Clementino Fraga Corporativo. Discente do Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará - UFC.
[2] Biomédico, Mestre em Patologia Investigativa pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Gerente de Qualidade do Grupo Clementino Fraga, Fortaleza, Ceará.
[3] Farmacêutica, Doutora em Ciência dos Alimentos. Professora Associado 3 do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará – UFC.
[4] Biomédica, Doutora em Genética e Biologia Molecular. Professora dos Programas de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Farmacologia Clínica e Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará - UFC.
[5] Médica, Doutora em Farmacologia. Professora Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - UFC. Chefe da Unidade de Farmacologia Clínica do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Fortaleza, Ceará.

RESUMO

Amostras biológicas são coletadas para diversos fins de diagnósticos, ensino e pesquisa, tanto em nível local, quanto nacional e internacional. Como parte da cadeia de assistência à saúde, os laboratórios de diagnósticos clínicos desempenham função fundamental, contribuindo em mais de 70% das decisões médicas. A qualidade do transporte das amostras impacta diretamente na fase que antecede as análises laboratoriais. De forma a garantir a estabilidade das amostras, que contribuem para resultados analíticos confiáveis, é necessária a utilização de métodos eficientes na conservação das mesmas. O atendimento às normas referentes ao transporte de materiais objetiva a redução da possibilidade de contaminação do meio ambiente, por eventual exposição de microrganismos infectantes que podem escapar de embalagens eventualmente quebradas, bem como garantir a integridade e estabilidade dos materiais biológicos transportados. Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura. De acordo com a legislação vigente, os laboratórios clínicos são responsáveis pela validação das etapas de transporte de suas amostras. Para tanto é fundamental a determinação do tempo de estabilidade, as faixas de temperatura adequadas para a manutenção das características originais das mesmas, mantendo-se a segurança em todas as fases, cumprindo-se a legislação para cada tipo de material e meio de transporte utilizado.

Palavras-chave: Amostras Biológicas. Análises Clínicas. Guia de Boas Práticas.

ABSTRACT

Biological samples are collected for various reasons including diagnostics, research and education purposes, locally, nationally and internationally. As part of the healthcare chain, clinical diagnostic laboratories play a fundamental role, contributing to more than 70% of medical decisions. This work is a literature review of the current legislation on the transportation and compliance for sample transport. The sample transportation quality directly impacts the phase preceding laboratory analysis, guaranteeing its stability and contributing to reliable analytical results. The transportation legislation requires the use of efficient conservation methods and compliance with materials transportation standards in order to reduce the possibility of

environmental contamination, due to possible exposure of infectious microorganisms. Quality transportation also guarantees the integrity and stability of the biological materials transported. Under current legislation, clinical laboratories are responsible for validating the preparation stages for sample transportation. This is essential to determine the stability time and the appropriate temperature ranges for maintaining the original characteristics of the samples and thus maintaining safety at all stages. Complying with the legislation for each type of material and means of transportation used ensures the stability and quality of the samples.

Keywords: Biological Samples. Clinical Analysis. Good Practices Guide.

1. INTRODUÇÃO

A medicina laboratorial tem um papel fundamental, pois é parte integrante de muitas decisões clínicas sobre prevenção, diagnóstico, tratamento e gestão da doença do paciente. Os exames laboratoriais fornecem aos profissionais de saúde as informações necessárias aos diagnósticos de alta qualidade, favorecendo tratamentos seguros, eficazes e apropriados aos pacientes (FERRARO, et. al., 2016; SHCOLNIK et. al., 2019; WOLCOTT et. al., 2008).

A obtenção de um diagnóstico baseia-se na história relatada pelos pacientes, no exame físico e em observações clínicas percebidas pelos profissionais de saúde. Somado a isso, os profissionais podem recorrer a exames, buscando obter mais informações por meio de serviços desempenhados por patologistas clínicos, anatomopatologistas, geneticistas, radiologistas, além de outros especialistas (RODRÍGUEZ-BORJA, et. al., 2014). Exames complementares também servem para orientar decisões sobre os próximos passos da assistência, descartando intervenções inapropriadas, fornecendo informações para uma assistência efetiva aos pacientes e assegurando o valor trazido pela utilização desses recursos (ENGLAND, 2013; SHCOLNIK et. al., 2019).

Como parte da cadeia de assistência à saúde, os laboratórios de diagnósticos clínicos desempenham função fundamental, contribuindo em mais de 70% das decisões médicas, desde a internação de pacientes, indicação da terapia mais adequada ao tratamento, altas hospitalares, além das iniciativas de imunização e prevenção de doenças (SHCOLNIK, 2019).

A avaliação do perfil epidemiológico dos pacientes atendidos dentro de um laboratório é uma ferramenta importante para mapear as doenças, tratamentos e exames, a fim de se planejar ações efetivas em prol da qualidade de vida dos pacientes assistidos, assim como reanalisar de forma crítica, cruzando dados de exames de diferentes setores em busca de marcadores e indicadores para monitorar pontos importantes de prevenção e tratamento de

doenças específicas (SACKETT, et. al., 1991; CAPILHEIRA e SANTOS, 2006; WEBER, 2012; ROHR et. al., 2016).

Amostras biológicas são coletadas para diversos fins de diagnósticos, ensino e pesquisa, tanto em nível local, quanto nacional e internacional. Para o caso de coletas localizadas em distâncias maiores entre o centro de processamento e análise, o transporte e o armazenamento adequado das amostras são determinantes para a viabilidade analítica (OLSON, et. al., 2011).

A análise das amostras biológicas envolve 03 fases importantes: pré-analítica, analítica e pós-analítica. É estimado que 60 a 90% dos erros dos laboratórios são consequentes de falhas pré-analíticas (LOPES *et al.*, 2018).

A fase pré-analítica envolve as etapas de coleta das informações dos pacientes, cadastro, recebimento de guias de exames, coleta do material, identificação da amostra e do paciente, acondicionamento e transporte, encerrando-se quando da confirmação das condições de adequabilidade das amostras para ingresso na fase analítica. A fase analítica corresponde ao início da análise do material coletado, de acordo com o método escolhido. A fase pós-analítica tem início com a obtenção dos resultados das análises e encerra com a emissão do laudo (GUIMARÃES *et al.*, 2011).

O objetivo deste trabalho é descrever os aspectos das diretrizes legais referentes ao transporte de amostras biológicas para fins de diagnósticos laboratoriais no Brasil, promovendo orientações sobre as melhores condições de transporte, em conformidade com a legislação vigente.

2. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura sobre a legislação brasileira e artigos científicos relacionados ao transporte de amostras biológicas. Para este estudo foram utilizados os buscadores Google Acadêmico, PubMed e SciElo. Para a busca, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com as palavras: Amostras Biológicas, Análises Clínicas, Guia de Boas Práticas, no período de novembro de 2024 e janeiro de 2025, contemplando resultados publicados entre 1991 e 2024. Os artigos utilizados foram disponibilizados na íntegra, publicados em português e inglês, no qual foram selecionados 14 artigos para a composição dos resultados deste trabalho.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Transporte de Amostras Biológicas

A qualidade do transporte impacta diretamente na fase pré-analítica. De forma a garantir a estabilidade das amostras, que contribuem para resultados analíticos confiáveis, é necessária a utilização de métodos eficientes na conservação das mesmas, desde a sua coleta até o seu processamento final (ANVISA, 2015).

3.1.1. Regulamentação do transporte de amostras biológicas

No Brasil, além da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que normatiza sobre o transporte sanitário de materiais biológicos, também há regulamentação por outros órgãos que legislam em suas respectivas áreas. O transporte terrestre é supervisionado pela Agência Nacional de Transporte Terrestre - ANTT, o aéreo é fiscalizado pela Agência Nacional de Aviação Civil (ANAC) e o transporte fluvial pela Agência Nacional de Transporte Aquaviário (ANTAQ). Todas as orientações são baseadas em acordos internacionais que visam harmonizar as condutas e preservar a segurança de todos os envolvidos no processo do transporte de material biológico humano. O atendimento aos padrões do transporte de materiais objetiva a redução da possibilidade de contaminação do meio ambiente, por eventual exposição de microrganismos infectantes que podem escapar de embalagens eventualmente quebradas, bem como garantir a integridade e estabilidade dos materiais biológicos transportados (ANVISA, 2015).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou um guia prático com regras internacionais para as etapas envolvidas no transporte de substâncias infecciosas, aplicáveis a todos os meios de transporte, incluindo procedimentos nacionais e internacionais para a classificação dos materiais, identificação, embalagem, rotulagem, documentos e temperaturas, favorecendo o transporte seguro, com atualização bianual (OMS, 2023).

Em 10 de abril de 2014 a ANVISA, através da Resolução de Diretoria Colegiada RDC nº20 criou uma resolução com o objetivo de definir os padrões sanitários para o transporte de amostras biológicas. No ano seguinte, em 2015 a ANVISA publicou um Manual de Vigilância Sanitária sobre o Transporte de Material Biológico Humano, com base na RDC 20/2014. Em 27 de maio de 2021 foi publicada a Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 504, que dispõe sobre as Boas Práticas para o transporte de material biológico humano, em substituição à Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº20 de 10 de abril de 2014 (ANVISA, 2021).

A Agência Nacional de Transporte Terrestre (ANTT) é responsável pela regulamentação do transporte rodoviário de materiais perigosos. Os produtos perigosos são todos aqueles que representam risco para a saúde das pessoas, ao meio ambiente ou à segurança pública. A ANTT, através da Resolução 5.998 de 2022 regulamenta sobre as condições para o transporte rodoviário, por vias públicas de produtos perigosos dos quais os produtos biológicos infectantes fazem parte (ANTT, 2022). O transporte aéreo de produtos perigosos é tratado no Regulamento Brasileiro de Aviação Civil (RBAC) nº 175 de 18 de janeiro de 2021 e instruções suplementares (ANAC, 2021).

O Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis – IBAMA prevê a necessidade de Autorização Ambiental para Transporte de Produtos Perigosos às empresas transportadoras que realizam o transporte interestadual de produtos perigosos nos modais rodoviário, ferroviário, aquaviário e marítimo (IBAMA, 2017).

3.1.2. Condições de Transporte de Amostras

De acordo com o Art. 11 da RDC 504, a etapa de acondicionamento do material deve ser validada, pelos laboratórios, devendo considerar o tipo de material a ser transportado (ANVISA, 2021). Dentro dos parâmetros descritos em vigência legal, existem três intervalos de temperatura, a depender do tipo de material biológico a ser transportado ou armazenado, sendo eles: Temperatura ambiente compreendida entre 18 e 25°C; Temperatura de refrigeração (2 a 8°C) e Temperatura de congelamento, inferior a -18°C (ANVISA, 2015).

Um estudo realizado no interior de São Paulo demonstrou que amostras de sangue total, sem anticoagulante, amostras com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), amostras com citrato de sódio e fluoreto de sódio foram transportadas em temperatura de 13 a 23 °C com tempo médio de transporte de 03 horas e processamento entre 12 e 16 horas após a coleta, e estas apresentaram 79,3% de concordância com as amostras analisadas após 04 horas após a coleta (GABRIEL JÚNIOR *et al.*, 2007). Dados de outro estudo mostram que a temperatura de amostras de sangue entre 10 e 22 °C não apresentaram discrepância com as recomendações vigentes (LOPES, et. al., 2018).

3.1.3. Categoria dos materiais transportados

Como forma de padronizar a classificação de risco relacionado ao transporte de substâncias e materiais, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma classificação baseada no tipo de risco. Estes materiais foram divididos em 09 classes. As amostras laboratoriais foram categorizadas na classe 6 - Produtos Tóxicos (6.1) e Produtos

Infectantes (6.2). As amostras laboratoriais da categoria 6.2 são subdivididas em categorias A e B, além das categorias de Espécime Humano ou Animal de Risco Mínimo e Material Biológico Isento (OMS, 2023). O Quadro 1 traz as informações sobre as categorias e organizações de materiais de acordo com seu risco apresentado.

Quadro 1 – Classificação de Materiais Biológicos para Transporte, segundo a OMS.

Critério	Categoria A	Categoria B	Espécime Humana de Risco Mínimo	Materiais de Risco Biológico
Risco	Alto (incapacidade permanente ou enfermidade mortal).	Moderado (potencial de causar doenças humanas).	Baixo (sem patógenos infecciosos conhecidos ou suspeitos).	Potencial para transmissão de doenças infecciosas, com fácil reversibilidade.
Identificação	UN 2814 (humanos) ou UN 2900 (animais).	UN 3373.	-	Pode ser classificado na Categoria A ou B.
Exemplos	Vírus Ebola; Bacillus Anthracis (Antraz).	Amostras de sangue, plasma, soro, urina, fezes, escarro, biópsias.	Amostras de saliva, pelo, cabelo, sem suspeita de infecção.	Amostras clínicas (sangue, fezes, urina, tecidos, culturas laboratoriais).
Requisitos de Transporte	Instrução de Embalagem PI 620.	Instrução de Embalagem PI 650.	Utilização em embalagem tripla: Primária, Secundária e Terciária Rígida.	Utilização de embalagem das categorias A ou B (caso se enquadrem nestas categorias) ou utilização de embalagem tripla, caso sejam conhecidamente isentos de agentes infecciosos.

Fonte: Autoria própria (2025).

As amostras biológicas de maior risco à saúde, cujo contato pode causar incapacidade permanente ou enfermidade mortal, para humanos, devem ser classificadas com o código UN2814. Amostras com o mesmo potencial de risco, para animais, devem ser classificadas com o código UN2900. Ambas as amostras são classificadas como Categoria A (ANVISA, 2021).

Os materiais biológicos infecciosos, com menor potencial deletério à saúde, comparados aos descritos para as amostras da Categoria A, são classificados na Categoria B e contemplam o código UN3373. Materiais biológicos provenientes de indivíduos sadios, mediante avaliação clínica feita por profissionais que assegurem a probabilidade mínima de conterem microrganismos patogênicos, ainda que não tenha sido submetidos à análises, são classificados na Categoria de Espécime Humana de Risco Mínimo. Agentes biológicos com

potencial patogênico de fácil contágio, que possuem tratamento simples e eficazes são classificados como Materiais de Risco Biológico (ANVISA 2021).

3.1.4. Remetente e destinatário

Qualquer pessoa jurídica, pública ou privada, responsável pela preparação, envio, expedição ou embarque de material biológico, por meio de um modo de transporte é o remetente. Por sua vez, qualquer pessoa jurídica, pública ou privada, responsável pelo recebimento do material biológico humano é o destinatário (ANVISA, 2021).

3.1.5. Embalagem e identificação dos materiais

Segundo a Organização Mundial de Saúde, os materiais biológicos a serem transportados devem ser acondicionados em embalagens de acordo com a sua classificação de risco, a saber:

Categoria A: Devem atender às recomendações das Instruções de Embalagem - PI 620, para amostras que possuem maior potencial de risco biológico e que possuem classificação UN 2814 (risco para humanos) e UN 2900 (risco para animais). As embalagens devem ser constituídas de três componentes, sendo a embalagem primária que está em contato direto com as amostras, de forma estanque (à prova de vazamentos). A embalagem secundária responsável por envolver a embalagem primária, também deverá ser estanque e que proteja as várias embalagens primárias, individualmente, se houver, exceto para o caso se substâncias infecciosas sólidas em que deverá constar de material absorvente em quantidade suficiente ao material. A embalagem terciária externa, com rigidez adequada à sua capacidade e a menor dimensão externa deverá ser de 100mm (OMS, 2023).

Categoria B: Devem atender às recomendações da Instruções de Embalagem - PI 650, para amostras que possuem menor potencial de risco biológico. As embalagens devem ser constituídas de três componentes, sendo a embalagem primária, que está em contato direto com as amostras, como exemplo os tubos de coleta. Devem conter uma embalagem secundária responsável por envolver a embalagem primária e protegê-la de risco de perfuração, podendo ser um saco plástico ou caixa de metal, por exemplo. Por fim as amostras devem ter uma embalagem terciária externa, com rigidez adequada para suportar o transporte, e proteção das amostras, podendo ser constituída de Papelão, PVC, metal ou outros materiais equivalentes. Para o transporte terrestre, a embalagem secundária ou terciária deve ser de material rígido. Em caso de transporte aéreo, a embalagem terciária deverá ser obrigatoriamente rígida (OMS, 2023).

Categoria Espécime Humana de Baixo Risco: Estas amostras deverão ser acondicionadas em embalagens tripla, correspondendo a uma embalagem primária a prova de vazamento, tanto para amostras líquidas, sólidas e semi-sólidas. As embalagens podem ser constituídas de vidro ou plástico, ambas à prova de vazamento. Deverão ser protegidas por embalagem secundária, também à prova de vazamento e que podem ser constituídas por sacos plásticos, comumente utilizados desde que lacrados. Por fim, as embalagens deverão ser acondicionadas em embalagem terciária rígida, capaz de proteger as amostras de choque mecânicos. Estas embalagens devem possuir sistema de travamento de devem ser laváveis. Para o caso de transporte aéreo, estas embalagens devem ter dimensão mínima de 100x100mm (OMS, 2023).

Categoria de Material Biológico Isento: Estes materiais, que não possuem substâncias ou agentes infecciosos em sua composição, amostras de alimentos e de água, gotas de sangue seco, coletadas em papel filtro, dentre outras, devem ser embalados conforme as recomendações para as amostras da Categoria Espécime Humana de Baixo Risco (ANVISA, 2021). Um comparativo entre as legislações nacionais e a legislação internacional, pode ser observado no Quadro 2, abaixo:

Quadro 2 – Comparativo entre as diretrizes nacionais e internacionais sobre o transporte de amostras biológicas.

Aspecto	Brasil (Legislação Nacional)	Internacional (Legislação Internacional)
Classificação do material biológico	De acordo com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), materiais biológicos podem ser classificados como perigosos (ex.: patógenos humanos, materiais infecciosos) e não perigosos.	A Organização Mundial da Saúde (OMS) divide os materiais biológicos em 4 categorias: Categoria A (materiais infecciosos com risco elevado), Categoria B (materiais com risco menor), Espécime Humana de Risco Mínimo e Material de Risco Biológico.
Embalagem	A ANVISA exige embalagens triplas (caixa externa, embalagem primária e embalagem secundária) para o transporte seguro. Para materiais classificados como Categoria A ou B, a embalagem deve atender aos requisitos de segurança específicos.	A OMS exige embalagens com um sistema de contenção triplo para todos os materiais biológicos, com especial ênfase em sistemas de embalagem aprovados para Categoria A ou B (materiais perigosos) e Espécime Humana de Risco Mínimo.
Rotulagem	A ANVISA exige que os materiais biológicos sejam rotulados de acordo com a sua classificação, com etiquetas claras indicando o risco biológico.	A OMS exige a rotulagem com símbolos específicos, como o símbolo de material infeccioso, e informações sobre a natureza do material (Categoria A ou B).

Aspecto	Brasil (Legislação Nacional)	Internacional (Legislação Internacional)
Transporte aéreo	No Brasil, o transporte aéreo de materiais biológicos é regulamentado pela ANAC (Agência Nacional de Aviação Civil) e deve seguir as diretrizes estabelecidas pela ANVISA.	A OMS tem regulamentos estritos para o transporte aéreo de materiais biológicos, incluindo a exigência de embalagens aprovadas para todas as categorias.
Segurança durante o transporte	A ANVISA e a ANAC exigem que os transportadores cumpram todas as normas de segurança e que o transporte seja feito por empresas especializadas, com treinamento adequado.	A OMS e outros órgãos internacionais exigem que o transporte de materiais biológicos seja realizado por operadores capacitados, com protocolos de segurança e treinamento adequado para prevenir acidentes e exposições.
Transporte terrestre	O transporte terrestre é regulamentado pela ANVISA e pela ANTT (Agência Nacional de Transportes Terrestres), com foco na segurança e na integridade das embalagens.	A regulamentação internacional não especifica tanto o transporte terrestre, mas os materiais biológicos devem seguir as diretrizes gerais de segurança para transporte terrestre.
Inspeção e Controle	A ANVISA realiza inspeções periódicas para garantir o cumprimento das normas de transporte de materiais biológicos, incluindo auditorias de transportadoras.	A OMS têm sistemas de controle para monitorar o transporte internacional de materiais biológicos, com auditorias e inspeções conforme necessário.
Responsabilidade pelo transporte	O transportador, a empresa expedidora e o recebedor têm responsabilidades legais pelo cumprimento das normas de segurança e pela integridade do material.	A responsabilidade é compartilhada entre o expedidor, o transportador e o destinatário, conforme as normas da OMS.
Penalidades	O não cumprimento das regulamentações pode resultar em penalidades impostas pela ANVISA, incluindo multas e até suspensão de licenças.	A violação das regras internacionais pode resultar em multas ou sanções impostas pela OMS, além de ações legais dependendo do país.

Fonte: Autoria própria (2025).

3.1.6. Faixas de temperatura

Atualmente é comum que amostras de sangue total sejam enviadas de vários locais de coleta até um laboratório central, para posterior análise. No entanto, o impacto da temperatura durante o transporte e antes de processamento, não tem sido sistematicamente avaliado (OLSON, et. al., 2011).

O tempo e a temperatura inadequados podem inviabilizar a amostra e os seus componentes, impactando na sensibilidade de detecção de diversos analitos como micro-organismos e material genético de vírus em amostras de sangue, quando expostos a condições inadequadas (AIRES et. al., 2015).

Dentro dos parâmetros descritos em vigência legal, existem três intervalos de temperatura, a depender do tipo de material biológico a ser transportado ou armazenado,

sendo eles: Temperatura ambiente compreendida entre 18 e 25°C; Temperatura de refrigeração (2 a 8°C) e Temperatura de congelamento, inferior a -18°C (ANVISA, 2015) (Quadro 3).

Quadro 3 – Faixas de Temperatura determinadas pela ANVISA.

Faixas de Temperatura	°C
Ambiente	18 a 25°C
Refrigerada	2 a 8°
Congelada	- 18°C

Fonte: Autoria própria (2025).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a legislação vigente, os laboratórios clínicos são responsáveis pela validação das etapas de transporte de suas amostras. Para tanto é fundamental a determinação do tempo de estabilidade, as faixas de temperatura adequadas para a manutenção das características originais das mesmas, mantendo-se a segurança em todas as fases, cumprindo-se a legislação para cada tipo de material e meio de transporte utilizado.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento ao apoio institucional fornecido pelo Grupo Clementino Fraga e a Universidade Federal do Ceará. Este trabalho é resultado do esforço coletivo destas instituições que possuem compromisso em promover avanços científicos para a população. O nosso sincero agradecimento e reconhecimento ao incentivo.

REFERÊNCIAS

AIRES, C. A. M. et. al. **Biossegurança em transporte de material biológico no âmbito nacional: um guia breve**. Revista Pan-Amazônica de Saúde, 6(2):73-81, 2015.

ANAC - AGÊNCIA NACIONAL DE AVIAÇÃO CIVIL. **Regulamento Brasileiro de Aviação Civil - RBAC nº 175, de 18 de janeiro de 2021**.

ANTT - AGÊNCIA NACIONAL DE TRANSPORTES TERRESTRES. **Resolução nº 5.998, de 3 de novembro de 2022**.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, **Manual de Vigilância Sanitária Sobre o Transporte de Material Biológico Humano para Fins De Diagnóstico Clínico**, 2015.

BRASIL. **Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 20, de 10 de abril de 2014**.

BRASIL. **Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 504, de 27 de maio de 2021**.

CAPILHEIRA, M. F., SANTOS, I. S. **Epidemiologia da solicitação de exame complementar em consultas médicas**. Rev Saúde Pública, 40(2):289-97, 2006.

ENGLAND, N. H. S. The NHS atlas of variation in diagnostic services. **Reducing Unwarranted Variation to Increase Value and Improve Quality**, 2013.

FERRARO, Simona; BRAGA, Federica; PANTEGHINI, Mauro. Laboratory medicine in the new healthcare environment. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 54, n. 4, p. 523-533, 2016.

GABRIEL JÚNIOR, A. *et al*. **Validação do sistema de transporte e das dosagens de amostras biológicas enviadas para a central de um laboratório de grande porte**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 43, n. 4, p. 235-240, 2007.

GUIMARAES, A.C., *et al*. **O laboratório Clínico e os Erros Pré-Analíticos**. Rev HCPA 2011;31(1):66-72.

IBAMA - INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS, **INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 8, DE 14 DE JULHO DE 2017.**

LOPES, Viviane. **Sample transport validation: experience of a medium-sized laboratory**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, 54(5), p. 306-309, outubro, 2018.

OLSON, W.C., et. al. **Shipping blood to a central laboratory in multicenter clinical trials: effect of ambient temperature on specimen temperature, and effects of temperature on mononuclear cell yield, viability and immunologic function.** Jornual of Translational Medicine, v.9, n.26, p.1-13, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances.** Genebra, 2023.

RODRÍGUEZ-BORJA E, VILLALBA-MARTÍNEZ C, CARRATALÁ-CALVO A. **Enquiry time as part of turnaround time: when do our clinicians really consult our results**. J Clin Pathol. 2014; 67: 642-4.

ROHR UP, BINDER C, DIETERLE T, *et al*. **The value of in vitro diagnostic testing in medical practice: a status report**. PLoS One. 2016; 11(3): e0149856. doi:10.1371/journal.pone.0149856.

SACKETT D., HAYNES R.B., GUYATT G.H., TUGWELL P. **Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine**. Ontario: Little, Brown; 1991.

SHCOLNIK, Wilson *et al*. **Resultados de exames laboratoriais não acessados em laboratórios privados brasileiros**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 55, p. 641-658, 2019.

WEBER, C. **Garantia da qualidade no setor de bioquímica do laboratório de análises clínicas de um hospital público de Porto Alegre**. Trabalho de Conclusão de - Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz; Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre RS, 2012.

WOLCOTT, J.; SCHWARTZ, A.; GOODMAN, C. **Laboratory medicine: a national status report**. Virginia, United States: The Lewin Group, 2008.

CAPÍTULO II

MICRORNAS COMO BIOMARCADORES DIAGNÓSTICOS E PROGNÓSTICOS NAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS VETERINÁRIAS

MICRORNAS AS DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC BIOMARKERS IN VETERINARY MAMMARY NEOPLASMS

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-2

Camila Roque Marinho Guedes [1]
Breno Queiroz Pinheiro [2]
Manoel Odorico de Moraes Filho [3]

[1] Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará - UFC
[2] Doutorado em Ciências Veterinárias. Programa de Pós-Graduação da Universidade Estadual do Ceará– UECE
[3] Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará - UFC

RESUMO

A “humanização” dos cães e os avanços na medicina veterinária têm aumentado sua expectativa de vida, resultando em maior incidência de neoplasias, como os tumores mamários caninos (TMC). Esses tumores, semelhantes ao câncer de mama humano, representam até 70% das neoplasias em cadelas, sendo a presença de metástases linfonodais um fator prognóstico crucial. Os microRNAs (miRNAs), reguladores da expressão gênica, desempenham um papel essencial na proliferação e apoptose celular, e sua desregulação pode contribuir para a carcinogênese. Assim, os miRNAs emergem como biomarcadores promissores no diagnóstico e prognóstico do câncer na oncologia veterinária. Diante disso, este estudo revisa a relevância dos TMC e o potencial dos miRNAs como ferramentas prognósticas e terapêuticas.

Palavras-chave: MicroRNAs. Tumores Mamários Caninos. Biomarcadores.

ABSTRACT

The "humanization" of dogs and advances in veterinary medicine have increased their life expectancy, leading to a higher incidence of neoplasms, such as canine mammary tumors (CMT). These tumors, similar to human breast cancer, account for up to 70% of neoplasms in female dogs, with lymph node metastases being a crucial prognostic factor. MicroRNAs (miRNAs), key regulators of gene expression, play an essential role in cell proliferation and apoptosis, and their dysregulation may contribute to carcinogenesis. Thus, miRNAs emerge as promising biomarkers for cancer diagnosis and prognosis in veterinary oncology. Therefore, this study reviews the relevance of CMT and the potential of miRNAs as prognostic and therapeutic tools.

Keywords: MicroRNAs. Canine Mammary Tumors. Biomarkers.

1. INTRODUÇÃO

Com o aumento da “humanização” dos cães e das relações afetivas entre os proprietários e seus animais, o número de atendimentos médicos veterinários tem crescido significativamente (TATIBANA & COSTA-VAL, 2009). Em consequência ao maior cuidado por parte dos tutores de animais e à evolução da medicina veterinária, é possível observar aumento da expectativa de vida dos cães e, dessa forma, é notório o aparecimento em maior número de algumas doenças relacionadas à idade, como por exemplo, as neoplasias (Kimura *et al.*, 2015).

A área oncológica veterinária vem cada dia crescendo devido ao grande número de neoplasias que acometem os pequenos animais domésticos, o que decorre da consequência devido o avanço da idade desses animais e muitas vezes a falta da esterilização precoce (ESTRALIOTO, 2019). A excessiva proliferação de células é denominada de neoplasia e esse processo ocorre quando essas células perdem o controle no processo mitótico e acabam por formar massas anormais e mesmo que ocorra interrupção do estímulo as mesmas continuam a se proliferar (DALECK & DE NARDI, 2016).

Os tumores de glândula mamária são os tumores mais frequentemente encontrados em cadelas, podendo representar de 50 a 70% de todas as neoplasias encontradas na espécie canina (DE NARDI *et al.*, 2016). Estima-se que no Brasil, a incidência de tumores mamários malignos em cadelas seja superior a 70% (FILHO,2010).

Os tumores mamários caninos (TMC) apresentam várias características epidemiológicas, clínicas, biológicas e genéticas semelhantes aos da espécie humana. Apesar da similaridade histológica entre as glândulas mamárias de ambas as espécies, a incidência de neoplasias no referido tecido pode ser até três vezes maior na cadela (HELLMÉN, 2005).

Um dos fatores prognósticos mais importantes em cadelas com tumores mamários é a detecção da metástase no linfonodo regional (axilares ou inguinais), que pode conferir risco maior para a disseminação metastática à distância, afetando negativamente o tempo de sobrevida dessas pacientes (CARVALHO *et al.*, 2016). Baseado no estadiamento clínico, na presença da metástase em linfonodo, a paciente já é classificada no estádio clínico IV de V, sendo este de suma importância como indicador de prognóstico e na definição sequencial do tratamento (SORENMO *et al.*, 2013).

Os microRNAs (miRNAs) são uma classe de RNAs não codificadores de proteínas que regulam a expressão gênica por pareamento de bases com RNAs mensageiros (mRNAs) alvos, resultando em supressão da tradução ou quebra do mRNA (LAI et al, 2002; DE MOOR et al, 2005).

Os miRNAs estão envolvidos em processos celulares, como proliferação, diferenciação e apoptose (MISKA et al, 2005). Acredita-se que miRNAs possam prevenir a divisão celular e guiar a diferenciação final (LU et al, 2005). Isso implica que a hipoexpressão de alguns miRNAs pode ter importância no desenvolvimento ou progressão do câncer (LU et al, 2005).

A alteração ou desequilíbrio de miRNAs nas células pode causar desregulação de genes supressores de tumor e/ou oncogenes afetando o destino e a sobrevivência das células neoplásicas por meio de uma variedade de mecanismos diferentes, incluindo modificação transcricional e pós-transcricional, remodelamento da cromatina e transdução de sinal (CANTINI *et al.*, 2019; SANCHEZ-MEJIAS; TAY, 2015). Desta forma, miRNAs únicos podem ter múltiplas funções durante a carcinogênese.

O objetivo deste trabalho é revisar e discutir a relevância dos tumores mamários caninos, abordando sua epidemiologia, fatores prognósticos e os impactos na saúde das cadelas. Além disso, busca-se explorar o papel dos microRNAs na regulação da expressão gênica e sua influência no desenvolvimento e progressão dessas neoplasias, destacando sua possível aplicação como biomarcadores prognósticos e alvos terapêuticos na oncologia veterinária.

2. METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão bibliográfica, com o objetivo de reunir, analisar e discutir informações científicas sobre o uso dos microRNAs como biomarcadores diagnósticos e prognósticos nas neoplasias mamárias em cadelas. A pesquisa baseou-se na consulta a artigos científicos, livros e diretrizes relevantes, permitindo uma abordagem ampla e aprofundada do tema.

A busca por referências foi realizada em bases de dados reconhecidas, incluindo PubMed, Scielo, ScienceDirect, Web of Science e Google Scholar, utilizando descritores em português e inglês, como "microRNA AND canine mammary tumors", "biomarcadores tumorais AND oncologia veterinária", "câncer de mama em cadelas AND expressão gênica" e

"microRNAs AND tumor progression in dogs". Foram incluídos estudos publicados nos últimosclínicos e consensos científicos que abordassem a relação entre miRNAs e neoplasias mamárias na medicina veterinária e comparada.

Foram considerados elegíveis para a revisão estudos que investigassem a expressão de miRNAs em tumores mamários caninos, relacionassem esses biomarcadores ao diagnóstico, prognóstico ou resposta terapêutica, e abordassem semelhanças entre os tumores mamários caninos e o câncer de mama humano, contribuindo para a oncologia comparada. Por outro lado, foram excluídos artigos com amostras limitadas e sem análise estatística robusta, trabalhos sem revisão por pares ou publicados em fontes não científicas, e estudos que abordassem miRNAs exclusivamente em modelos experimentais sem aplicabilidade clínica.

As informações coletadas foram analisadas qualitativa e comparativamente, destacando padrões de expressão dos miRNAs, seu papel na progressão tumoral, suas possíveis aplicações clínicas e os desafios para sua implementação na prática veterinária. Além disso, foi realizada uma análise crítica da literatura para identificar lacunas no conhecimento atual e oportunidades para futuras pesquisas na área.

O estudo também considerou diretrizes internacionais para o diagnóstico e tratamento de tumores mamários em cadelas, como as recomendações do Consenso Mundial sobre Neoplasias Mamárias em Cães e Gatos (Cassali *et al.*, 2014, 2017) e estudos de referência em oncologia comparada.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

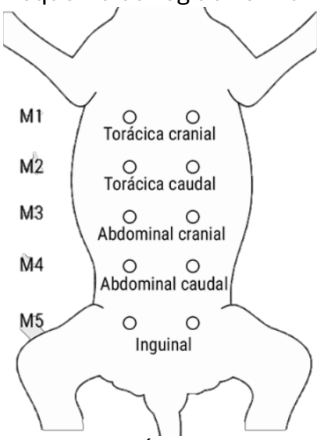
3.1. Neoplasia Mamária

O processo neoplásico mais frequente em cadela é o tumor mamário. A relevância desses tumores de mama em caninos tem aumentado substancialmente, devido à frequência com que casos desse gênero aparecem na clínica dos animais de companhia e devido às semelhanças que têm com os tumores de mama na mulher (CASSALI, 2017). Andrade (2017) afirma que as neoplasias mamárias em cadelas são afecções de significativa relevância em medicina veterinária e têm sido muito investigadas, inclusive por servirem de modelo para o estudo do câncer de mama na mulher.fatores de componentes genéticos, hormonais, nutricionais e ambientais. A alteração no estilo de vida da sociedade moderna tem interferido

até mesmo nos hábitos alimentares dos animais expondo-os a riscos semelhantes aos dos seres humanos (TORÍBIO, 2012).

Existe uma variação grande no comportamento clínico, na morfologia e nas características biológicas da neoplasia mamária tanto da espécie humana como na canina, constituindo-se um dos maiores desafios enfrentados pelos clínicos que tratam pacientes com câncer de mama. Esse desafio inclui estimar e prognosticar o curso clínico da doença para instituir o melhor tratamento possível (ANDRADE, 2017). A neoplasia mamária pode se apresentar em forma de nódulos. Os quais podem ser múltiplos ou únicos, sendo que as mamas mais acometidas são as inguinais conforme destacam Feliciano *et al.*, (2012).

Figura 1 – Esquema da região ventral da cadela



Fonte: NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS – SECAD

Visitar periodicamente o médico veterinário é uma forma de diagnosticar o câncer de mama em cadelas precocemente. Os exames clínicos são essenciais para detectar a doença logo no início, conferindo maiores chances de recuperação do animal. Estar atento a sinais que podem surgir é fundamental, pois em alguns casos é comum surgir nódulos nas mamas (próximo à barriga). A mudança de comportamento da cadela, tornando-se apática ou agitada, também pode ser um sinal (CARVALHO, 2006).

De acordo com Silva (2016) o diagnóstico baseia-se na anamnese e exame físico, o qual é fundamental, considerando-se que os pacientes normalmente têm uma aparência saudável. Nesse sentido, a palpação de linfonodos e glândula mamária possibilitam perceber alterações. Os sinais macroscópicos que são percebidos são nódulos circunscritos de diferentese em alguns casos aderidos à pele e músculos.

Para confirmação do diagnóstico emprega-se o exame histopatológico referente à massa tumoral e a imuno-histoquímica que possibilita a identificação da lesão conforme

afirma Daleck (2016). O estadiamento das neoplasias mamárias caninas tem como objetivo avaliar o tamanho do tumor primário, envolvimento dos linfonodos regionais e a existência de metástase à distância, permitindo assim, determinar o prognóstico da doença e planejar o tratamento. O estadiamento clínico é determinado através do sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tumores mamários caninos. Neste sistema, T está relacionado com o tamanho da lesão primária, N com o acometimento de linfonodos regionais, e M trata da presença ou ausência de metástases à distância detectáveis (CASSALI *et al.*, 2014).

Tabela 1. Estadiamento clínico das neoplasias em glândula mamária em cadelas.

ESTÁDIO	TAMANHO TUMORAL	STATUS NODAL	METÁSTASES
I	T1 <3 cm	N0	M0
II	T2 3-5 cm	N0	M0
III	T3 >5 cm	N0	M0
IV	Qualquer T	N1	M0
V	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Tumores mamários em cadelas e gatas: novas perspectivas e desafios (Adaptado de DE NARDI, 2017).

A busca pela detecção precoce e tratamentos mais eficazes vem estimulando estudos com novos fatores diagnósticos, prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias caninas (WEBSTER *et al.*, 2011). E podemos citar como biomarcadores muito promissores os micro ácidos ribonucleicos circulantes (miRNAs) (KASZAK *et al.*, 2018).

3.2. Biomarcadores Tumorais

Marcadores biológicos são substâncias produzidas por células transformadas, ou por células sadias, usualmente, em resposta à presença de um câncer, ou em patologias benignas. São indicadores do estadiamento tumoral, por isso auxiliam no diagnóstico, monitoramento da resposta ao tratamento e podem predizer a recorrência de um tumor. Em pacientes assintomáticos, são potencialmente úteis no diagnóstico da doença em estágios iniciais,desenvolvimento de uma doença maligna ou benigna (DUFFY, 2007). As concentrações dessas substâncias devem refletir a sua extensão, respostas ao tratamento e a progressão da doença (KASZAK *et al.*, 2018).

Um marcador ideal deve apresentar duas características principais: primeiro, sua concentração só deveria estar elevada após as células que o produzem se transformarem em

malignas e, segundo a detecção desses marcadores permitiria conclusões quanto ao local da neoplasia (KASZAK *et al.*, 2018).

O uso desses biomarcadores seria uma ferramenta adicional para o diagnóstico, prognóstico e tratamento, além disso, os testes séricos são relativamente baratos quando comparados aos testes imunohistoquímicos, que têm sido utilizados na rotina da oncologia clínica na medicina veterinária (CAMPOS *et al.*, 2012). Os biomarcadores, que até então eram direcionados apenas às neoplasias humanas, vem ganhando uma significativa importância na medicina veterinária (KASZAK *et al.*, 2018). Neoplasias malignas da glândula mamária em mulheres possuem similaridades imunohistoquímicas com as neoplasias mamárias caninas e expressam as mesmas substâncias, assim a determinação dos mesmos marcadores deve ser considerada (PENA *et al.*, 2014).

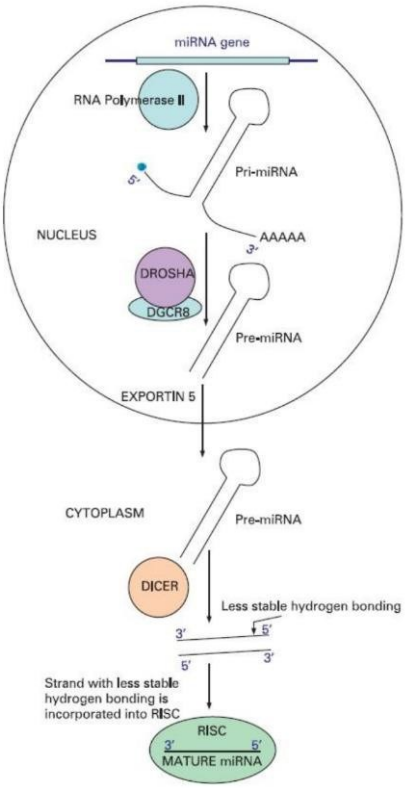
Estudos mais recentes têm demonstrado que a associação de biomarcadores é mais fidedigna para o diagnóstico das neoplasias mamárias, aumentando a especificidade e a sensibilidade dos testes (CHEN *et al.*, 2020; JAIN *et al.*, 2021; RAMADAN *et al.*, 2021).

3.3. MicroRNAs

O primeiro miRNA foi descrito em 1993 quando o RNA transcrito do gene lin-4 não era um codificador de proteínas e, mesmo assim, regulava o desenvolvimento do Caenorhabditis elegans. Essa regulação se concentrava na capacidade do miRNA lin-4 de inibir a tradução do transcrito do gene lin- 14 por meio de um pareamento de base na região 3’ não traduzida (3’ UTR) do mRNA (LEE et al, 1993).

Os miRNAs maduros são produzidos por um processo complexo que se inicia no núcleo, em que os miRNAs primários (pri-miRNA) são transcritos pela RNA-polimerase II (LEE et al, 2004). Os pri-miRNA de algumas centenas a milhares de nucleotídeos são processados a um precursor de miRNA (pré-miRNA) de 70 a 85 nucleotídeos, em um evento mediado por Drosha, uma enzima RNAase III, e um cofator DGCR8 (DENLI et al; GREGORY et al, 2004).2004) e clivados pelo Dicer, outra enzima RNAase III, a uma dupla fita de microRNA com cerca de 22 nucleotídeos (KETTING *et al.*, 2001).

Figura 2 – Biogênese e processamento de miRNA



Fonte: Khoshnaw SM et al (2009)

Foi sugerido que os genes de miRNA perfazem 1% de todos os genes humanos (LIM et al, 2003) e que mais de um terço destes sejam alvos de microRNAs (LEWIS et al, 2005). Os centros de pesquisa em carcinogênese procuram elucidar os aspectos funcionais dos miRNAs nos cânceres humanos em geral e, especialmente, no câncer de mama.

Os miRNAs estão envolvidos em processos celulares, como proliferação, diferenciação e apoptose (MISKA et al, 2005). Acredita-se que miRNAs possam prevenir a divisão celular e guiar a diferenciação final (LU et al, 2005). Isso implica que a hipoexpressão de alguns miRNAs pode ter importância no desenvolvimento ou progressão do câncer (LU et al, 2005).

A relação entre miRNAs e câncer foi evidenciada quando descreveram- se dois genes de miRNA, miR-16 e miR-15, que estão localizados em uma região do cromossomo 13 deletada em mais de 65% de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) (CALLIN, 2002). A ligaçãoparece ser não aleatório e que número significante de genes de miRNA estão localizados em locais frágeis. Isto é regiões instáveis que têm sido associadas com a promoção da instabilidade do DNA em células cancerosas.

No geral, os miRNAs envolvidos nas neoplasias atuam como supressores ou oncogenes (oncomiRs), com cada categoria exercendo seu efeito dependendo de seu nível de expressão e atividade. A alteração ou desequilíbrio de miRNAs nas células pode causar desregulação de genes supressores e/ou oncogenes que afetam o destino e a sobrevivência das células cancerígenas por meio de uma variedade de mecanismos diferentes, incluindo modificação transcricional e pós-transcricional, remodelação da cromatina e transdução de sinal (CANTINI *et al.*, 2019; SANCHEZ-MEJIAS; TAY, 2015).

A estabilidade dos miRNAs no soro ao longo do tempo, quando relacionada a níveis de pH baixo/alto, extremos de temperatura e múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento, está relacionada pela tolerância à degradação da ribonuclease. Além disso o fato de serem testes minimamente invasivos, os tornam um bom candidato para a inclusão no no painel de avaliação de neoplasias a fim de se melhorar a acurácia diagnóstica (JAIN *et al.*, 2021).

Na medicina veterinária Boggs *et al.* (2008) foi o primeiro estudo com a expressão de miRNAs nas NMCs a comparar os níveis de expressão tecidual de dez espécies de miRNAs e encontrou uma desregulação significativa. Os miR-15a e miR-16 mostraram uma subexpressão significativa em carcinomas ductais caninos, enquanto miR-181b, miR-21, miR-29b e miRlet-7f foram superexpressos em carcinomas papilares e tubulares, mostrando padrão de expressão semelhante ao da mulher (CHOU *et al.*, 2013).

Nas neoplasias mamárias humanas, o miR-21, é um dos mais bem avaliados sendo considerado um oncomiR que desempenha um papel na proliferação, invasão, angiogênese e metástase (BAI *et al.*, 2019). A concentração de miR-21 reduziu no pós-operatório e quimioterapia na mulher, sugerindo que o miR-21 pode ser um marcador útil para o monitoramento terapêutico (ANWAR *et al.*, 2019). A superexpressão de miR-21 tem sido associada ao avanço da neoplasia, pior prognóstico e resistência à radiação, sendo inclusive proposto uma combinação de anti-miR-21 e radiação para superar a suposta resistência (ANASTASOV *et al.*, 2012). A superexpressão de miR-21 tem sido associada ao avanço da neoplasia, pior prognóstico e resistência à radiação, sendo inclusive proposto uma2012).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os microRNAs vêm se destacando como ferramentas promissoras no diagnóstico e prognóstico das neoplasias mamárias em cadelas, desempenhando um papel essencial na

regulação da expressão gênica e na modulação de processos celulares como proliferação, diferenciação e apoptose. Sua desregulação pode influenciar diretamente o desenvolvimento e a progressão tumoral, tornando-os alvos potenciais para novas abordagens terapêuticas e estratégias de medicina personalizada na oncologia veterinária.

A similaridade biológica e molecular entre os tumores mamários caninos e o câncer de mama humano reforça a relevância dos estudos sobre miRNAs nessa área, contribuindo não apenas para a medicina veterinária, mas também para pesquisas em oncologia comparada. No entanto, apesar dos avanços científicos, a aplicação clínica dos miRNAs ainda enfrenta desafios, como a padronização de técnicas para detecção e quantificação, a identificação de perfis específicos de expressão e a validação de sua eficácia como biomarcadores.

Dessa forma, estudos adicionais são fundamentais para consolidar o uso dos miRNAs na prática veterinária, permitindo uma abordagem mais precisa no diagnóstico, prognóstico e monitoramento do tratamento das neoplasias mamárias. O aprofundamento das pesquisas nessa área pode representar um avanço significativo na oncologia veterinária, beneficiando diretamente a qualidade de vida dos animais e ampliando as possibilidades terapêuticas disponíveis para a espécie canina.

REFERÊNCIAS

ANASTASOV, N., HÖFIG, I., VASCONCELLOS, I. G., RAPPL, K., BRASELMANN, H., LUDYGA, N.,

ATKINSON, M. J. Radiation resistance due to high expression of miR-21 and G2/M checkpoint arrest in breast cancer cells. Radiation oncology, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2012.

ANDRADE, Mariana Batista. Neoplasias mamárias em cadelas: estudo epidemiológico e expressão de her-2 em carcinomas. 2017. 100 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutora em Ciências Veterinárias., Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia- Ufu, Uberlândia, 2017.ARYANDONO, T. Upregulation of circulating MiR-21 expression as a potential biomarker for therapeutic monitoring and clinical outcome in breast cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, v. 20, n. 4, p. 1223, 2019.

BAI, X., LIU, Z., SHAO, X., WANG, D., DONG, E., WANG, Y., ...LI, C. The heterogeneity of plasma miRNA profiles in hepatocellular carcinoma patients and the exploration of diagnostic circulating miRNAs for hepatocellular carcinoma. PLoS ONE, v. 14, n. 2, 1 fev. 2019.

CALIN G.A., DUMITRU C.D., SHIMIZU M., BICHI R., ZUPO S., NOCH E., ALDLER H., RATTAN S., KEATING M., RAI K., RASSENTI L., KIPPS T., NEGRINI M., BULLRICH F., CROCE C.M. Frequent

deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA. 2002.

CAMPOS, L.C.; LAVALLE, G.E.; ESTRELA-LIMA, A. *et al*. CA 15-3, CEA, and LDH 185 in dogs with malignant mammary tumors. Journal of Veterinary Internal Medicine. v.26, p.1383-1388, 2012.

CANTINI, L., BERTOLI, G., CAVA, C., DUBOIS, T., ZINOVYEV, A., CASELLE, M., MARTIGNETTI, L. Identification of microRNA clusters cooperatively acting on epithelial to mesenchymal transition in triple negative breast cancer. Nucleic Acids Research, v. 47, n. 5, p. 2205–2215, 2019.

CARVALHO, M. I.; PIRES I.; PRADA J; LOBO L; QUEIROGA FL. Ki-67 and PCNA Expression in Canine Mammary Tumors and Adjacent Nonneoplastic Mammary Glands: Prognostic Impact by a Multivariate Survival Analysis. Vet Pathol. v.53, p.1–9, 2016.

CASSALI GD. Patologia mamária comparada: O modelo canino. Em: Patologia mamária canina: Do diagnóstico ao tratamento. 1 ed. São Paulo, Brazil: Medvet; 2017a.

CASSALI, G. D., LAVALLE, G. E., FERREIRA, E., ESTRELA-LIMA, A., DE NARDI, A. B., GHEVER, C.,

TANAKA, N. M. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors-2013. Brazilian Journal of Veterinary Pathology, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

CHEN, R., JIANG, C., ZHU, Q., YOU, S., LI, Y., LI, S., ...WANG, J. Combining the tumor abnormal protein test with tests for carcinoembryonic antigens, cancer antigen 15–3, and/or cancer antigen 125 significantly increased their diagnostic sensitivity for breast cancer. Medicine, v. 99, n. 29, 2020.and modulates the tumour microenvironment by regulating microRNA-29b expression. Nature cell biology, v. 15, n. 2, p. 201-213, 2013.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. Oncologia em cães e gatos. 2. ed. Rio de Janeiro: ROCA, 2016. DE MOOR C.H., MEIJER H., LISSENDEN S. Mechanisms of translational control by the 3' UTR in development and differentiation. Semin Cell Dev Biol. 2005.

DE NARDI, A. B. *et al*. Neoplasias mamárias. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. Oncologia em cães e gatos. 2 ed. São Paulo: Roca, 2016.

DENLI A.M., TOPS B.B., PLASTERK R.H., KETTING R.F., HANNON G.J.Processing of primary microRNAs by the microprocessor complex. Nature. 2004.

DUFFY, M. Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. European Journal of Internal Medicine, v.18, n.3, p.175-184, 2007.

ESTRALIOTO, B. L. C.T.; CONTI, J. B. Câncer de mama em cadelas: atualidades do diagnóstico e prognóstico ao tratamento cirúrgico. Enciclopedia Biosfera. Goiânia, v. 29, n. 9 16, p. 1-444, 2019.

FELICIANO, M.A.R.; SILVA, A.S.; PEIXOTO, R.V.R. *et al*. Estudo clínico, histopatológico e imunoistoquímico de neoplasias mamárias em cadelas. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. v.64, n.5, p.1094-1100, 2012.

GREGORY R.I., YAN K.P., AMUTHAN G., CHENDRIMADA T., DORATOTAJ B., COOCH N.,

SHIEKHATTAR R. The microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. Nature. 2004.

HELLMÉN, E. Complex mammary tumours in the female dog: a review. Journal of Dairy Research, v. 72, n. 1, p. 90-97, 2005.

JAIN, M., INGOLE, S. D., DESHMUKH, R. S., BHARUCHA, S. V., NAGVEKAR, A. S., GAIKWAD, R.

V., KHARDE, S. D. CEA, CA 15-3, and miRNA expression as potential biomarkers in canine mammary tumors. Chromosome Research, v. 29, n. 2, p. 175–188, 2021.

KASZAK I, RUSZCZAK A, KANAFA S, KACPRZAK K, KRÓL M, JURKA P. Current biomarkers of canine mammary tumors. Acta Vet Scand, v.60. n.1, p.60-66, 2018.

KETTING R.F., FISCHER S.E., BERNSTEIN E., SIJEN T., HANNON G.J., PLASTERK R.H. Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in C. elegans. Genes Dev. 2001.canine mammary tumors. Acta Vet Scand, v.60. n.1, p.60-66, 2018.

KIMURA, K. C., *et al*. Cartography of neoplasms in dogs from different regions of the city of São Paulo, SP, Brazil: a survey (2002-2003) of data from the Veterinary Hospital of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of the University of São Paulo, Brazil. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science,p. 52, 2015.

LAI E.C. Micro RNAs are complementary to 3' UTR sequence motifs that mediate negative post-transcriptional regulation. Nat Genet. 2002.

LEE R.C., FEINBAUM R.L., AMBROS V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell. 1993.

LEWIS B.P., BURGE C.B., BARTEL D.P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. Cell. 2005.

LIM L.P., GLASNER M.E., YEKTA S., BURGE C.B., BARTEL D.P. Vertebrate microRNA genes. Science. 2003.

LU J., *et al*. MicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature. 2005.

LUND E., GUTTINGER S., CALADO A., DAHLBERG J.E., KUTAY U. Nuclear export of microRNA precursors. Science. 2004.

MISKA E.A., Miska EA. How microRNAs control cell division, differentiation and death. Curr Opin Genet Dev. 2005.

OLIVEIRA FILHO, J. C. de; *et al.* Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. Santa Maria, RS. Pesq. Vet. Bras. 30(2):177-185. 2010.

RAMADAN, E. S., SALEM, N. Y., EMAM, I. A., ABDELKADER, N. A., FARGHALI, H. A., KHATTAB,

M. S. MicroRNA-21 expression, serum tumor markers, and immunohistochemistry in canine mammary tumors. Veterinary Research Communications, p. 1-12, 2021.

PENA L, GAMA A, GOLDSCHMIDT MH, ABADIE J, BENAZZI C, CASTAGNARO M. Canine mammary tumors: a review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial phenotype markers, HER2, and hormone receptor assessment using immunohistochemistry. Veterinary Pathology. v. 51, p. 127–145, 2014.

SANCHEZ-MEJIAS, A., TAY, Y. Competing endogenous RNA networks: tying the essential knots for cancer biology and therapeutics. Journal of hematology & oncology, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2015. SILVA, A. E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. Ciência Rural, v.34, n.2, 2016. SORENMO, K. U.; WORLEY, D. R.; GOLDSCHMIDT,Elsevier Saunders, 2013. p. 538–547.

TATIBANA, L. S., & COSTA-VAL, A. P. Relação homem-animal de companhia e o papel do médico veterinário. Revista Veterinária e Zootecnia em Minas, 1, p. 12– 19, 2009.

TORÍBIO, J. D. M., LIMA, A. E., MARTINS FILHO, E. F., RIBEIRO, L. G. R., D'ASSIS, M. J. M. H., TEIXEIRA, R. G., DAMASCENO, K. A.; CASSALI, G. D.; DA COSTA NETO, J. M. Clinical characterization, histopathologic diagnosis and geoprocessing of mammary tumours in bitches from the city of Salvador, Bahia State. Revista Ceres, v.59, n.4, p.427-433, 2012.

CAPÍTULO III

MICRORNAS SÉRICOS COMO NOVOS BIOMARCADORES DO TRANSTORNO COMPORTAMENTAL DO SONO REM: UMA REVISÃO NARRATIVA

SERUM MICRORNAS AS NOVEL BIOMARKERS OF REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER: A NARRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-3

Fábio Henrique Queiroz Pereira [1]
Mariana Michiles Santos Ramos [2]
Manoel Alves Sobreira Neto [3]

[1] Médico psiquiatra e médico do sono, aluno do programa de Doutorado em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará (UFC)
[2] Médica neurologista, residente de Medicina do Sono da Universidade Federal do Ceará (UFC)
[3] Médico neurologista e médico do sono, professor do departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC)

RESUMO

O transtorno comportamental do sono REM (TCSREM) é um transtorno do sono caracterizado por comportamentos de atuação de sonhos e perda da atonia muscular esquelética durante o sono REM. O TCSREM é um marcador prodrômico de doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson (DP), demência por corpos de Lewy (DCL) e atrofia de múltiplos sistemas (AMS). Os microRNAs são pequenos RNAs não codificantes que atuam regulando a expressão de genes através da supressão de tradução ou degradação de RNAs mensageiros. Expressões aberrantes de microRNAs séricos são evidenciadas em estudos com TCSREM e DP. O presente trabalho utiliza a abordagem de revisão narrativa, incluindo um total de seis artigos sobre o tema estudado. Os estudos incluídos nesta revisão apresentam diferentes microRNAs estudados em pacientes com TCSREM, considerando a potencial utilização desses microRNAs como biomarcadores séricos de diagnóstico e prognóstico. Estudos envolvendo pacientes com TCSREM são muito importantes, visto que essa condição frequentemente representa uma manifestação precoce da evolução de doenças neurodegenerativas irreversíveis e pode ser alvo de intervenções que modifiquem a história natural dessas doenças.

Palavras-chave: Transtorno Comportamental do Sono REM. Sinucleinopatias. Diagnóstico Prodrômico. Biomarcadores. MicroRNAs.

ABSTRACT

REM sleep behavior disorder (RBD) is a sleep disorder characterized by dream-enacting behaviors and loss of skeletal muscle atonia during REM sleep. RBD is a prodromal marker of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), and multiple system atrophy (MSA). MicroRNAs are small non-coding RNAs that regulate gene expression through translational suppression or messenger RNA degradation. Aberrant expressions of serum microRNAs have been evidenced in studies involving RBD and PD. This study adopts a narrative review approach, including a total of six articles on the topic. The studies included in this review analyze different microRNAs in patients with RBD, considering the potential use of these microRNAs as serum biomarkers for diagnosis and prognosis. Research involving patients with RBD is highly significant, as this condition often represents an early manifestation in the progression of irreversible neurodegenerative diseases and may serve as a target for interventions that modify the natural history of these diseases.

Keywords: REM Sleep Behavior Disorder. Synucleinopathies. Prodromal Diagnosis. Biomarkers. MicroRNAs.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno comportamental do sono REM (TCSREM) é uma parassonia caracterizada por comportamentos de atuação de sonhos e perda da atonia muscular esquelética durante o sono REM. O termo foi cunhado pela primeira vez em 1986, quando Schenck e colaboradores descreveram uma série de 5 pacientes que apresentavam comportamento onírico e perda da atonia durante o sono REM (SCHENCK *et al.*, 1986; FERNANDEZ-SANTIAGO *et al.*, 2015; SOBREIRA-NETO *et al.* 2023).

O diagnóstico do TCSREM é baseado nos critérios estabelecidos pela 3ª edição da Classificação Internacional dos Transtornos do Sono (CIDS-3) apresentados na tabela 1. Deve contemplar uma anamnese detalhada, incluindo os relatos de acompanhantes quando possível, além do exame de polissonografia, analisado conforme as recomendações técnicas do manual de estagiamento do sono e eventos relacionados da Academia Americana do Sono. Condições que possam mimetizar TCSREM, como apneia obstrutiva do sono, epilepsia noturna, parassonia do sono não-REM e transtornos psiquiátricos devem ser averiguadas (SOBREIRA-NETO *et al.* 2023; TROESTER *et al.*, 2023).

Tabela 1 – Critérios diagnósticos do TCSREM segundo a CIDS-3

TCSREM: ***Critérios A-D devem ser atendidos:***
A. Episódios repetidos de vocalizações e/ou comportamentos motores complexos relacionados ao sono.
B. Esses comportamentos são documentados por polissonografia acontecendo durante o sono REM ou, baseado na história clínica de atuação dos sonhos, são presumidos a ocorrerem durante o sono REM.
C. Registros polissonográficos demonstram sono REM sem atonia.
D. A alteração não é melhor explicada por outro transtorno de sono, transtorno mental, medicação ou uso de substância.

Fonte: Academia Americana de Medicina do Sono (2014).

O relato de movimentos e vocalizações relacionados a sonhos são característicos. Podem ocorrer comportamentos violentos e não violentos durante o sono REM como socar, chutar, chorar e gritar, o que pode levar a danos físicos ao paciente e à sua companhia de cama. A prevalência estimada dessa condição em estudos populacionais varia de 0,74 a 1,15% (SOBREIRA-NETO *et al.* 2023).

A literatura internacional mostra que mais de 80% dos pacientes com TCSREM isolado desenvolve alguma sinucleinopatia ao longo de 15 anos, o que torna esta condição um marcador clínico prodrômico de doenças neurodegenerativas como doença de Parkinson (DP), demência por corpos de Lewy (DCL) e atrofia de múltiplos sistemas (AMS). A manifestação de TCSREM também pode estar relacionada a medicações, narcolepsia e lesões em estruturas do tronco cerebral relacionadas à atonia muscular durante o sono REM (FERNANDEZ-SANTIAGO *et al.*, 2015; MIGLIS *et al.*, 2021; SOTO *et al.*, 2022; SCHLIEßER *et al.*, 2023; SOBREIRA-NETO *et al.* 2023).

O acúmulo anormal de alfa-sinucleína no sistema nervoso central e periférico acontece precocemente no processo neurodegenerativo, precedendo o aparecimento de sintomas motores e cognitivos por décadas. Dessa forma, a descoberta de biomarcadores confiáveis que consigam prever a conversão de estágios prodrômicos em sinucleinopatias clinicamente manifestas poderá permitir que estratégias neuroprotetoras sejam realizadas a fim de evitar ou retardar o estabelecimento de sintomas irreversíveis (TOFFOLI *et al.*, 2017; MIGLIS *et al.*, 2021; TITZE-DE-ALMEIDA *et al.*, 2021; SOBREIRA-NETO *et al.* 2023).

O biomarcador ideal deve ter alta sensibilidade e especificidade, baixo custo, fácil disponibilidade e servir como monitoramento da resposta a terapias. Para avaliação e monitoramento do TCSREM são descritas várias categorias de biomarcadores, incluindo parâmetros neurofisiológicos, anatomopatológicos, radiológicos, motores, cognitivos, autonômicos e genéticos, sejam de forma individual ou combinada (MIGLIS *et al.*, 2021; SOBREIRA-NETO *et al.* 2023).

Alterações nos padrões regulatórios de RNAs que levam ao acúmulo da proteína alfa-sinucleína e contribuem para a degeneração neuronal são descritas na literatura. Sabe-se que o RNA mensageiro, responsável pela tradução de proteínas, é regulado por RNAs interferentes através de um mecanismo pós-transcricional (TITZE-DE-ALMEIDA *et al.*, 2021; SOTO *et al.*, 2022).

Os microRNAs são pequenos RNAs não codificantes que atuam como RNA interferentes regulando a expressão de genes através da supressão de tradução ou degradação de RNAs mensageiros, mantendo a célula saudável. Apesar de contribuírem para o desenvolvimento cerebral saudável, alterações na sua expressão podem desencadear mecanismos neurodegenerativos. Expressões aberrantes de microRNAs séricos são evidenciadas em estudos com sinucleinopatias como a DP, desde os estágios prodrômicos,

como o TCSREM, até os estágios motores e cognitivos evidentes clinicamente (TITZE-DE-ALMEIDA *et al.*, 2021; SOTO *et al.*, 2022).

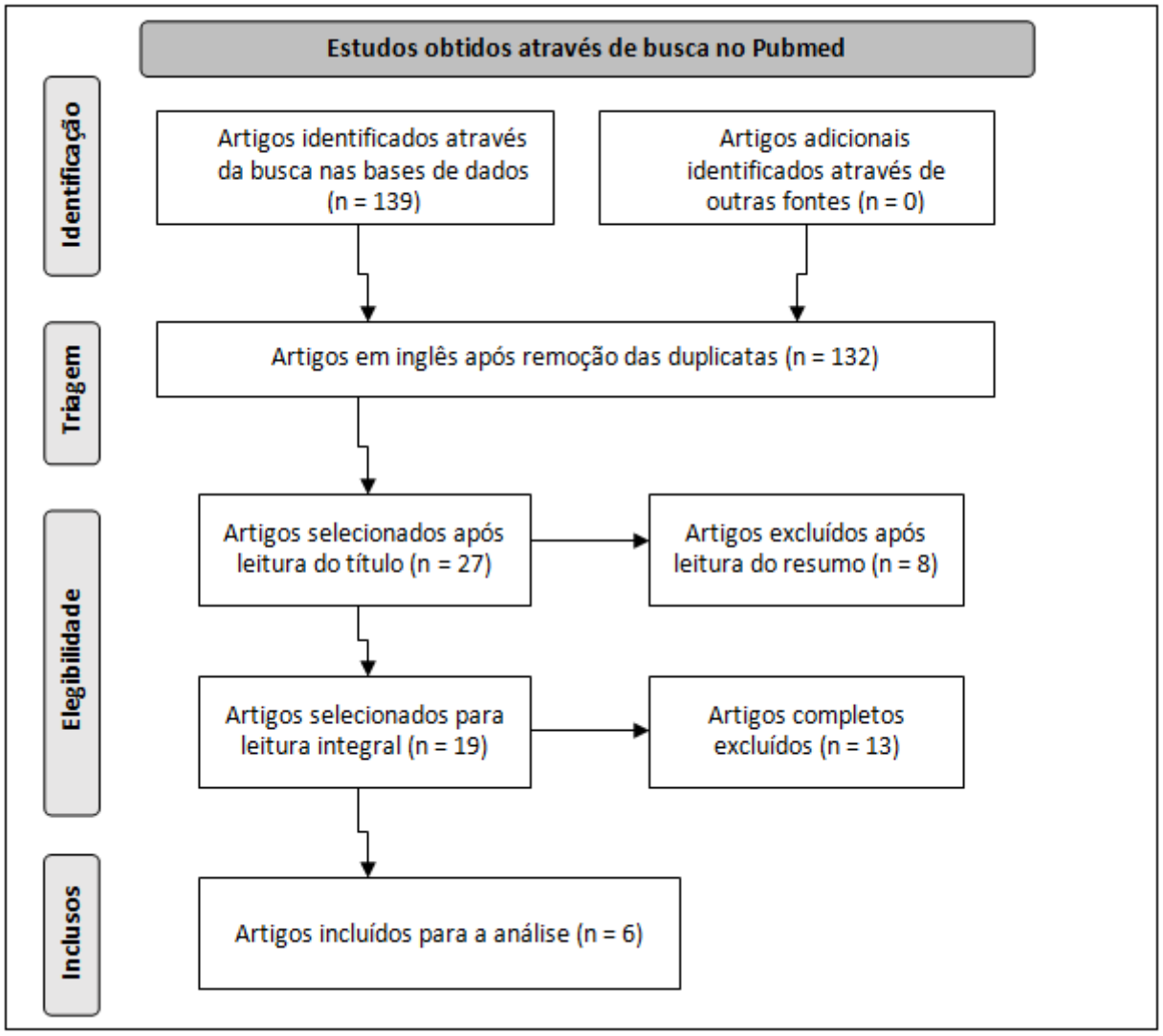
Dessa forma, a utilização de biomarcadores como microRNAs extraídos de amostras de sangue mostra-se uma estratégia promissora para a identificação e o seguimento prognóstico de indivíduos em fases prodrômicas do desenvolvimento de sinucleinopatias. Permite a combinação com outros biomarcadores já existentes no refinamento diagnóstico de condições estabelecidas e no monitoramento de respostas terapêuticas, assim como possibilita a utilização de estratégias terapêuticas neuroprotetoras (TITZE-DE-ALMEIDA *et al.*, 2021; SOTO *et al.*, 2022).

Portanto, o objetivo deste trabalho consiste em explorar as principais evidências existentes na literatura médica sobre o potencial papel dos microRNAs como biomarcadores prodrômicos do TCSREM e das sinucleinopatias fenotipicamente expressas, fomentando a importância do estudo de microRNAs nas diferentes aplicações clínicas de avaliação e seguimento de pacientes com tais doenças.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho utiliza a abordagem de revisão narrativa, com caráter qualitativo e descritivo. Foi realizada busca no Pubmed utilizando operadores booleanos e os descritores MeSH em inglês “rem sleep behavior disorder”, “biomarkers” e “microRNAs”, gerando um total de 139 resultados. Desses foram incluídos apenas os trabalhos publicados no idioma inglês. Foram excluídos os trabalhos duplicados ou que não apresentavam em seu conteúdo principal a temática de novos biomarcadores séricos baseados em microRNAs aplicados ao estudo do TCSREM, conforme apresentado no fluxograma da Figura 1. A análise final incluiu um total de 6 artigos sobre o tema estudado, sendo utilizadas outras referências complementares para embasar conceitos e informações clínicas importantes.

Figura 1 – Fluxograma da Seleção de Artigos Utilizados



Fonte: Adaptado de MOHER *et al.*, 2009.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão apresentam diferentes microRNAs específicos estudados em pacientes com TCSREM com ou sem sinucleinopatias diagnosticadas, considerando o espectro de evolução das doenças e a potencial utilização desses microRNAs como biomarcadores séricos de diagnóstico e prognóstico. Foram incluídos 04 estudos de caso-controle e 02 estudos de revisão.

Toffoli *et al.* (2017) compararam a sequência da região 3'UTR do gene SNCA em pacientes com TCSREM isolado e pacientes com DP. Estudos demonstraram que variantes genéticas nessa região estão relacionadas ao desenvolvimento de DP esporádica. A ligação de microRNAs na região 3'UTR pode induzir degradação ou inibir a tradução de RNA mensageiros. Variações genéticas dessa região podem alterar a atividade de microRNAs com impacto nos níveis de proteínas traduzidas. A partir de análises de bioinformática, o trabalho

menciona alguns microRNAs expressos no cérebro e cerebelo afetados pela presença de variantes genéticas nessa região estudada, como hsa-miR-340, hsa-miR-30c e hsa-miR-133.

A partir de resultados de estudo anterior que identificou redução nos níveis dos microRNAs (miR-19b, miR-29a e miR-29c) circulantes na DP, Fernandez-Santiago *et al.* (2015) avaliaram a expressão desses mesmos microRNAs em pacientes com TCSREM, antes e após a conversão em sinucleinopatias. Pacientes com TCSREM que fizeram a conversão para DP ou DCL apresentaram cerca de duas vezes menor expressão dos níveis de miR-19b em comparação a controles saudáveis cerca de 5 anos antes da manifestação clínica da sinucleinopatia. Em contrapartida, pacientes que permaneceram com TCSREM isolado no seguimento médio de 6 anos do estudo não apresentaram alterações na expressão de miR-19b, miR-29a ou miR-29c em relação a controles.

Na busca por discriminar indivíduos em diferentes estágios de doença, Soto *et al.* (2022) avaliaram pacientes com TCSREM isolado, DCL e controles, construindo uma assinatura de expressão de 12 microRNAs capaz de distinguir os diferentes grupos com alta acurácia diagnóstica. Os achados corroboram que pacientes com TCSREM isolado expressam um perfil de microRNAs séricos diferente daqueles com DP ou DCL, assim como dos controles, o que também permite a obtenção de informações sobre a progressão da doença. Foram incluídos nessa assinatura os seguintes microRNAs: let-7c-5p, miR-1227-5p, miR-19b-3p, miR-140-3p, miR-22-3p, miR-221-3p, miR-24-3p, miR-25-3p, miR-29c-3p, miR-361-5p, miR-425-5p e miR-451a.

Através da coleta de esfregaços da mucosa nasal e oral de pacientes com TCSREM isolado e com DP, Schließer *et al.* (2023) encontraram expressão significativamente aumentada de hsa-miR-1260a em pacientes com DP em relação a controles, com correlação da sua abundância na amostra oral com a gravidade da doença manifesta. No grupo com TCSREM isolado não houve diferenças significativas nessa expressão do microRNA mencionado. Houve ainda correlação inversa do hsa-miR-486p nas amostras de esfregaço oral do grupo de TCSREM isolado, o que difere de achados anteriores que indicaram uma elevação deste microRNA em biópsias intestinais de indivíduos com DP. Uma hipótese para os achados conflitantes seria a diferença de tecidos analisados e os estágios diferentes de evolução da sinucleinopatia.

Titze-de-Almeida *et al.* (2021) descrevem a participação de outros microRNAs identificados em modelos animais de parkinsonismo, como miR-34a e miR-26a que estão

envolvidos em processos neurodegenerativos e Let-7a e miR-7 que desempenham efeitos neuroprotetores. O trabalho menciona ainda uma série de estudos com humanos com DP que apresentam expressões aumentadas de determinados microRNAs (miR-331-5p, miR-4639-5p e miR-195), assim como expressões diminuídas (miR-133b, miR-7, miR-1, miR-29a, miR-505, miR-15b, miR-221, miR-181a, miR-185, miR-153 e miR-223).

A tabela 2 apresenta os principais resultados encontrados quanto à expressão e associação clínica dos microRNAs mencionados anteriormente.

Tabela 2 – Principais microRNAs potencialmente desregulados descritos nos estudos selecionados

Referência	MicroRNAs	Expressão e Associação Clínica
Fernandez-Santiago *et al.* (2015)	**miR-19b**	Reduzido em pacientes com TCSREM que converteram para DP ou DCL cerca de 5 anos depois; possível biomarcador diagnóstico
Titze-de-Almeida *et al.* (2021)	**miR-331-5p, miR-4639-5p, miR-195**	Aumentados em estudos com indivíduos com DP
Titze-de-Almeida *et al.* (2021)	**miR-133b, miR-7, miR-1, miR-29a, miR-505, miR-15b, miR-221, miR-181a, miR-185**	Reduzidos em estudos com indivíduos com DP
Soto *et al.* (2022)	**let-7c-5p, miR-1227-5p, miR-19b-3p, miR-140-3p, miR-22-3p, miR-221-3p, miR-24-3p, miR-25-3p, miR-29c-3p, miR-361-5p, miR-425-5p, miR-451a**	Assinatura de microRNAs com expressão diferente entre pacientes com TCSREM isolado, DP ou DCL e controles; possível biomarcador de progressão de doença
Schließer *et al.* (2023)	**hsa-miR-1260a**	Aumentado em esfregaços da mucosa nasal e oral de pacientes com DP em relação a controles; possível biomarcador de gravidade da doença

Fonte: Autoria própria (2025).

A avaliação de combinações específicas de microRNAs séricos que atuam em diferentes alvos parece ser uma alternativa interessante para melhorar a performance do método como biomarcador. Os achados indicam que o estudo de grupos de microRNAs com expressão aberrante em diferentes doenças pode contribuir na identificação precoce do risco de fenoconversão em sinucleinopatia, no prognóstico e nas potenciais intervenções neuroprotetoras em pacientes com TCSREM (FERNANDEZ-SANTIAGO *et al.*, 2015; MIGLIS *et al.*, 2021; TITZE-DE-ALMEIDA *et al.*, 2021; SOTO *et al.*, 2022).

Dentre limitações descritas nos estudos de TCSREM analisados há a inclusão limitada de outros microRNAs como potenciais biomarcadores, análises de dados que considerem as terapias farmacológicas utilizadas pelos participantes e a interação de microRNAs com tais

intervenções, tempo limitado de seguimento dos indivíduos, amostras reduzidas e falta de métodos de normalização padronizados.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos envolvendo pacientes com TCSREM são muito importantes, visto que essa condição frequentemente representa uma manifestação bastante precoce do espectro da evolução de doenças neurodegenerativas irreversíveis como DP, DCL e AMS. A utilização de biomarcadores baseados em microRNAs em etapas anteriores ou iniciais do TCSREM poderá contribuir para o desenvolvimento de intervenções que modifiquem a história natural dessas doenças. Além disso, esses biomarcadores podem ser utilizados em associação a outros recursos diagnósticos já disponíveis para o monitoramento da evolução da doença e da resposta às terapias utilizadas.

O desenvolvimento de mais estudos, multicêntricos, com amostras maiores e seguimento mais prolongado, são necessários para esclarecer lacunas ainda existentes na compreensão da expressão de diferentes microRNAs em populações com TCSREM.

AGRADECIMENTOS

A equipe que compõe o Consórcio Brasileiro do Transtorno Comportamental do Sono REM e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela contribuição no financiamento de estudos sobre o TCSREM.

REFERÊNCIAS

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM). **International Classification of Sleep Disorders**. 3ª ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

FERNÁNDEZ-SANTIAGO, R. *et al*. MicroRNA association with synucleinopathy conversion in rapid eye movement behavior disorder. **Annals of Neurology**, v. 77, n. 5, p. 895–901, 2015.

MIGLIS, M. G. *et al*. Biomarkers of conversion to α-synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 8, p. 671–684, 2021.

MOHER, D. *et al*. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

SCHENCK, C. H. *et al.* Chronic Behavioral Disorders of Human REM Sleep: A New Category of Parasomnia. **Sleep**, v. 9, n. 2, p. 293–308, 1986.

SCHLIEßER, P. *et al.* Detection of a Parkinson's Disease-Specific MicroRNA Signature in Nasal and Oral Swabs. **Movement Disorders**, v. 38, n. 9, p. 1706–1715, 2023.

SOBREIRA-NETO, M. A. *et al.* REM sleep behavior disorder: update on diagnosis and management. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 81, n. 12, p. 1179–1193, 2023.

SOTO, M. *et al.* Serum MicroRNAs Predict Isolated Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Lewy Body Diseases. **Movement Disorders**, v. 37, n. 10, p. 2086–2098, 2022.

TITZE-DE-ALMEIDA, R. *et al.* microRNA signatures in prodromal REM sleep behavior disorder and early Parkinson's disease as noninvasive biomarkers. **Sleep Medicine**, v. 78, p. 160–168, 2021.

TOFFOLI, M. *et al.* SNCA 3'UTR genetic variants in patients with Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. **Neurol Sci**, v. 38, n. 7, p. 1233-1240, 2017.

TROESTER, M. M. et al; for the American Academy of Sleep Medicine. **The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events:** Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 3. Darien, IL: AASM; 2023.

CAPÍTULO IV

IMPACTO DAS ALTERAÇÕES NO GENE TP53 EM CARIÓTIPOS COMPLEXOS DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E SÍNDROME MIELODISPLÁSICA POR MEIO DA TÉCNICA FISH

IMPACT OF TP53 GENE ALTERATIONS ON COMPLEX KARYOTYPES OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND MYELODYSPLASTIC SYNDROME USING THE FISH TECHNIQUE

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-4

Edilson Diogenes Pinheiro Júnior [1]
Gislei Frota Aragão [2]

[1]Aluno doutorado em medicina translacional do núcleo de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos da universidade federal do ceará
[2] Professor da Universidade Estadual do Ceará e pesquisador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

RESUMO

Pacientes com leucemia mieloide aguda e Síndrome mielodisplásica com cariótipo complexo apresentam, invariavelmente, prognóstico adverso. Alterações no gene TP53, guardião protetor do genoma humano, são a principal alteração genética destacada neste grupo. Mutações e alterações no número de cópias do gene detectadas, respectivamente, por sequenciamento genético e hibridização in situ por imunofluorescência (FISH) determinam a evolução desses pacientes. A literatura é escassa, especialmente em nossa população, sobre o comportamento do gene TP53 em relação ao seu número de cópias presentes pela técnica FISH ao diagnóstico. A revisão do assunto contou com o apoio de dois livros e a procura de periódicos nos portais BVS/BIREME e PUBMED. A análise qualitativa final de nove artigos com inclusão posterior de mais sete por grau de importância temática aprofundaram o tema. Alterações no gene TP53, idade e quantidade de anormalidades citogenéticas(AC) em cariótipo complexo foram variáveis determinantes na sobrevida global neste grupo de pacientes. O tipo específico de mutação e o dano genético sequencial (mutações Multi Hit) no TP53 associaram-se a desfechos sombrios. Poucos relatos foram encontrados sobre a presença do número de cópias do gene quando analisado pela técnica FISH. Interpretação do comportamento do gene pela técnica pode adicionar informação prognóstica e sinalizar alvos terapêuticos em estudos futuros na população em questão.

Palavras-chave: Leucemia mielóide aguda. Síndrome mielodisplásica. Cariótipo complexo. gene TP53. FISH.

ABSTRACT

Patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS) with complex karyotypes invariably have an adverse prognosis. Alterations in the TP53 gene, the protective guardian of the human genome, are the main genetic changes highlighted in this group. Mutations and copy number alterations of the gene, detected through genetic sequencing and fluorescent in situ hybridization (FISH), respectively, determine the progression of these patients. The literature is scarce, particularly in our population, regarding the behavior of the TP53 gene in relation to its copy number as assessed by FISH at diagnosis. The review of the topic was supported by two books and the search for journals through the BVS/BIREME and PUBMED portals. A qualitative final analysis of nine articles, with the subsequent inclusion of seven more due to thematic relevance, provided deeper insights into the subject. Alterations in the TP53 gene, age, and the number of cytogenetic abnormalities (CAs) in complex karyotypes were determining variables for overall survival in this patient group. Specific types of mutations and sequential genetic damage (multihit mutations) in TP53 were associated with poor outcomes. Few reports were found on gene copy numbers when analyzed using the FISH technique. The interpretation of the gene's behavior through this method may add prognostic information and identify therapeutic targets for future studies in this population.

Keywords: Acute myeloid leukemia. Myelodysplastic Syndromes. Complex Karyotype. TP53 gene. FISH.

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias mieloides compreendem um grupo vasto de doenças. A classificação dessas patologias seguem critérios morfológicos, citoquímicos e imunofenotípicos para estabelecer linhagem e grau de amadurecimento celular. A última edição revisada em 2022 da organização mundial da saúde lista um grupo de doenças que compreendem as síndromes mieloproliferativas, as síndromes mielodisplásicas (SMD), as neoplasias mieloides com linhagem germinativa predisponente e as leucemias mielóides agudas (LMA). Dentre as LMAs, destacam-se ainda os grupos de doenças relacionados às anormalidades genéticas recorrentes, aquelas oriundas das SMD e tratamentos quimioterápicos prévios, as associadas à síndrome de Down, as de linhagens ambíguas e as não especificadas[1]

A definição, categorização e evolução das LMAs e SMDs relacionam-se a porcentagem de células imaturas (mieloblastos) no sangue periférico, medula óssea e em outros tecidos; presença de alterações morfológicas e citoquímicas; presença de marcadores anômalos em superfície celular; citogenética e outras alterações genéticas específicas[5].

O prognóstico das LMAs segue variáveis clínicas e laboratoriais determinadas. Dentre estas destaca-se idade do paciente ao diagnóstico[2]. As SMDs, estando presente em sua grande maioria em pacientes idosos, apresentam citopenias em sangue periférico e percentual de células imaturas (mieloblastos) como importantes fatores determinantes de sobrevida[3]. São, não obstante, os exames laboratoriais genéticos os principais determinantes no curso destas patologias. Destes exames, destacam-se como importantes ferramentas no mapeamento prognóstico a análise quantitativa dos cromossomos e seus respectivos genes. As técnicas da citogenética convencional (Análise de cariótipo) e a imunofluorescência in situ por hibridização (FISH) constituem, respectivamente, instrumentos de relevante investigação neste contexto.

A citogenética convencional, realizada durante a cultura de células tumorais em metáfase, sob estimulantes de divisão celular (Ex; colchicina) permite o isolamento de bandas cromossômicas. Estas, sob atenta e experimentada observação, determinam a localização do dano genético a ser explorado por técnicas genéticas dirigidas que utilizam-se de fragmentos de DNA (sondas). A ligação de uma sonda, marcada por um fluorocromo, a um gene defeituoso localizado previamente em uma banda cromossômica alterada aponta o dano genético. O processo de união entre sonda/DNA defeituoso com as células em interfase se dá pela técnica de hibridização e é visto através de um microscópio de imunofluorescência (FISH)[10].

20 a 30% dos pacientes com LMA ou SMD apresentam citogenética com cariótipo desfavorável. O prognóstico desses pacientes torna-se ainda mais sombrio quando dentro deste grupo encontramos a presença de múltiplas alterações genéticas. Presente em 10 a 14% das LMAs e SMDs essas alterações são chamadas de cariótipo complexo(CC) e compreendem o achado de três ou mais variantes estruturais ou numéricas detectadas na ausência de específicas translocações recorrentes e/ou inversões, tais como t(8;21), inv16/ t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv3/t(3;3) ou BCR/ABL[4,5].(Figura 1a,b)

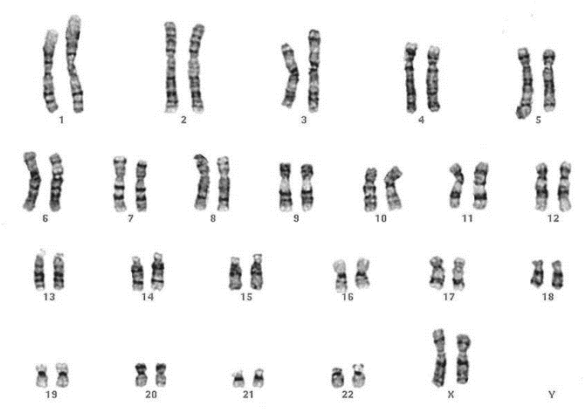
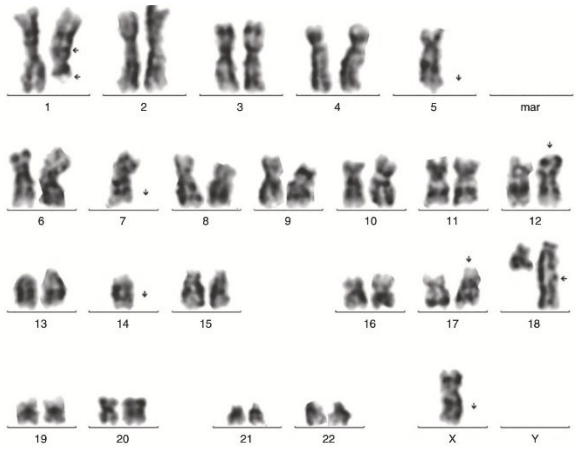


Figura 1a – Exemplo de Cariótipo normal

Cariótipo de uma mulher sem anormalidades citogenéticas extraído de 20 células em divisão mitótica com onde temos 22 pares de cromossomos autossômicos e 1 par responsável pela identificação sexual ("XX", no caso). O laudo deve apresentar a quantidade total de cromossomos presentes, seguido da identificação sexual e o número de metáfases analisadas entre parênteses; a saber 46,XX(20). Fonte: Retirado do livro Hematologic Malignancies - Case Studies in cytogenetics)[6]



Case Study 3.20 (1) Complex karyotype showing monosomy 5, monosomy 7, monosomy 14, along with loss of X chromosome and other abnormalities

Figura 1b – Exemplo de Cariótipo Complexo

Observa-se a análise de cromossomos de uma célula em divisão de um paciente do sexo masculino com leucemia aguda e cariótipo complexo. Onde deveria se esperar a presença de 46,XY, cromossomos (Indivíduo normal); observa-se a presença de múltiplas anomalias. Dentre elas estão as perdas de um dos pares do cromossomo 5, 7, e 14 (monossomias), perda do cromossomo y e outras anormalidades. Fonte: Retirado do livro Hematologic Malignancies - Case Studies in cytogenetics)[6]

Pacientes com cariótipo complexo, apesar da tendência à rápida evolução clínica desfavorável e prognóstico sombrio podem apresentar, em alguns casos, evolução clínico-laboratorial benigna. Rápida deterioração clínica, pobre resposta terapêutica aos tratamentos tradicionais e baixas taxas de sobrevida global podem ser surpreendentemente variáveis[7].

Pacientes com LMA e SMD com CC apresentam mutações que podem se apresentar como amplificação ou deleção do número de cópias de genes. Essas mutações genéticas

relacionadas ao número de cópias são melhor estudadas pela técnica FISH[7,10] (Figura 2). A Gênese compartilhada na LMA e SMD oriunda de importante instabilidade genética tem em alterações do gene TP53 um papel central em cariótipos desfavoráveis. Localizado no braço curto do cromossomo 17(17p13.1) este codifica uma fosfoproteína nuclear de 53 kDa com 393 aminoácidos chamada p53. Essa proteína, responsável pela transcrição de diversos genes que determinam funções de autofagia, apoptose, senescência, reparo do DNA e, não menos importante, a interrupção do ciclo celular durante situações de estresse ou dano celular, evita a gênese tumoral e garante a reabilitação celular [4,8].

A mutação do gene em estudo com perda da função da proteína p53 está presente em 5 a 20% dos pacientes com LMA recém diagnosticadas (LMA De novo). O aumento da faixa etária de acometimento e quantidade de tratamentos prévios, não obstante, aumentam sua incidência[8]. O papel do gene TP53, não obstante, em pacientes com CC é pouco conhecido[9]. Qual comportamento esse gene poderia apresentar em pacientes com este padrão genético? Poderia ser o grande responsável por desfechos letais ou estaria por trás dos casos com tendência à evolução indolente? Estariam o número de cópias do gene TP53 deletadas, mantidas ou até amplificadas neste grupo específico de pacientes?

Figura 2-Técnica da FISH com marcação para o gene Tp53

A sonda de DNA complementar, marcada com fluorocromo vermelho para o gene TP53, pode ser identificada em uma célula à esquerda e 2 células à direita. Observamos à esquerda marcação normal do gene com 2 sinais vermelhos presentes, cada qual em seu cromossomo 17 correspondente. À direita, não obstante, há somente um sinal vermelho mostrando, portanto, a deleção (Perda) de um gene Tp53 em ambas as células analisadas. O sinal esverdeado é considerado controle da reação.

Fonte: Retirado do livro Hematologic Malignancies - Case Studies in cytogenetics)[6]

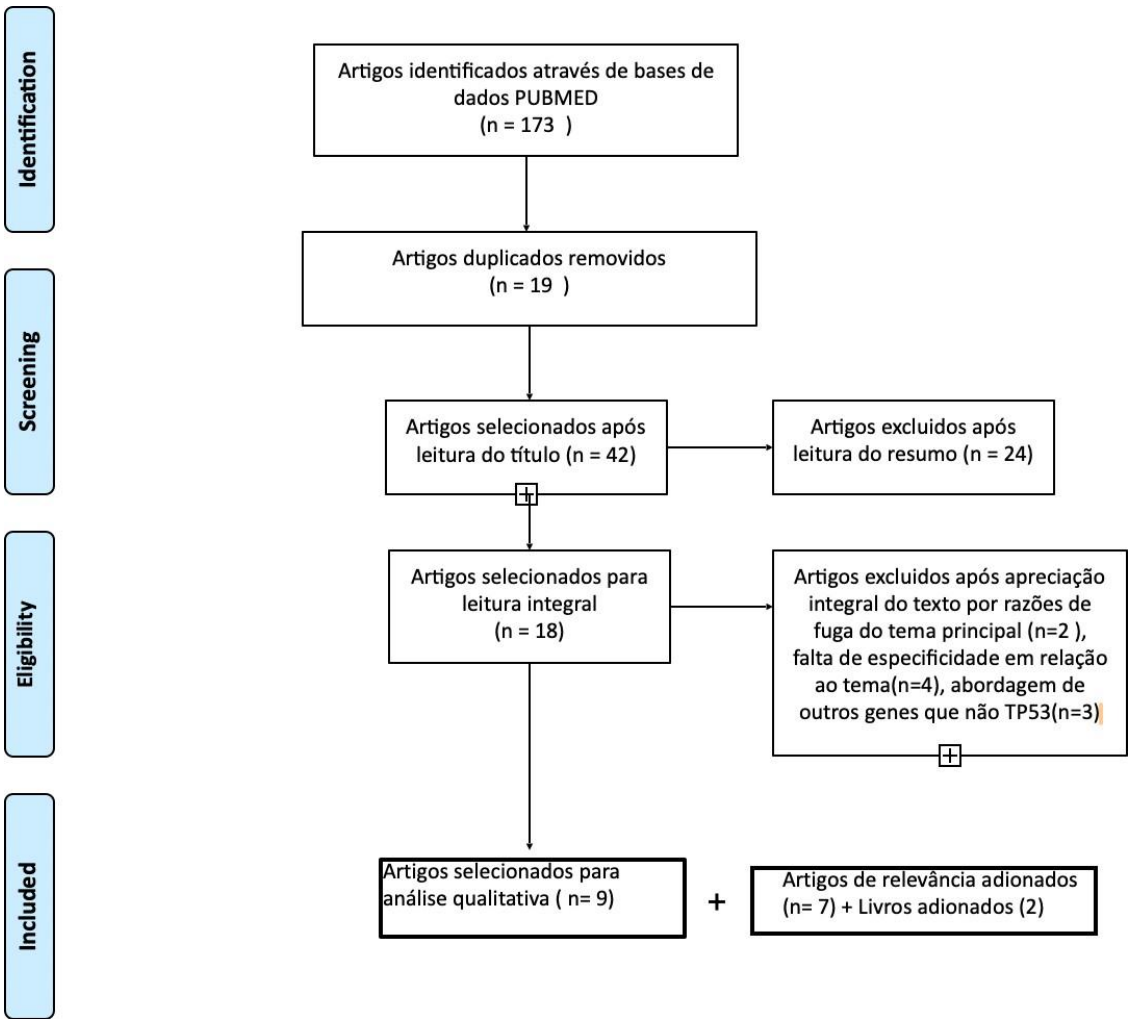
2. MÉTODOS

Nos portais BVS/BIREME e PUBMED através, respectivamente, dos sistemas DeCS/MeSH foram identificados descritores que auxiliados pelo operador booleano "AND" permitiram uma revisão bibliográfica em língua inglesa.

Foram, desta forma, identificados 173 artigos seguindo o critério de busca Karyotyping (Cariótipo), Acute Myeloid Leukemia (Leucemia mieloide aguda), Myelodysplastic Syndrome (Síndrome mielodisplásica), genes p53 (Gene Tp53) AND Molecular biology (Biologia molecular).

Na revisão não houve limite de tempo. Do total de artigos selecionados, 112 foram descartados e 19 foram encontrados duplicados. O foco da revisão ficou concentrado em 42 artigos com tema centrado na biologia genética molecular e prognóstico das patologias abordadas. Após leitura resumida destes, restaram 18 artigos que foram lidos integralmente. Fuga do tema central do trabalho, bem como, falta de especificidade ou excesso de abrangência em relação ao assunto central permitiram a seleção final qualitativa de 9 artigos para análise aprofundada. Associado a estes, foram acrescidos outros 7 artigos de relevância temática e 2 livros (Figura 3)

Figura 3-Preenchimento do Diagrama de fluxo na revisão e seleção da literatura



Fonte: Retirado de "Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e 1000097. doi:10.1371/journal.pmed 1000097"REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A organização mundial da saúde (OMS) e a rede europeia de especialistas em leucemias/ neoplasias mieloides (ELN) listam os pacientes com LMA e SMD com CC em um grupo com desfecho desfavorável. Neste grupo, porém, pacientes com o gene TP53 mutado ou deletado estão excluídos e, portanto, alocados separadamente. Para aumentar a complexidade, a OMS atribui o CC somente àqueles pacientes que sofreram tratamento quimioterápico e/ou apresentam displasia nas linhagens sanguíneas previamente[1,5].

Poucos trabalhos investigam o comportamento do gene TP53 em relação ao seu número de cópias em pacientes com CC, embora saiba-se de sua alta taxa de mutação nesta condição[9]. A literatura é ainda mais escassa quando se estuda a relação do gene neste grupo de pacientes pela técnica FISH[17].

Weinberg, 2021 analizou uma coorte de 299 pacientes com LMA e SMD que apresentavam CC. 96% dos pacientes, através do método de sequenciamento genético (NGS), apresentavam mutação para o gene TP53. A presença da(s) mutação(es) foi determinante no pouco tempo de sobrevida, especialmente, naqueles pacientes com tratamento prévio. O estudo permitiu concluir que pacientes com CC e mutação do TP53 formariam um único grupo prognóstico desfavorável. A presença de mutações adicionais no gene descrito (Mutações multi hit) adicionam a este grupo, em potencial, evolução ainda mais adversa[9]. (D. Haase, 2019) demonstrou ser possível uma estratificação prognóstica utilizando somente as variáveis anormalidades citogenéticas (AC) e TP53 mutado em 359 pacientes com SMD e

CC. Pacientes com o gene selvagem e menos que 5 AC, pacientes com várias AC mas com TP 53 não mutado e o grupo com TP mutado independente do número de AC apresentavam mediana de sobrevida de 30, 14 e 6 meses, respectivamente[9].

O estudo sugere que a presença da mutação genética TP53 associada a um número de anormalidades citogenéticas(AC) maior ou igual a 5 confere um risco de óbito 2,5 vezes maior em relação àqueles pacientes sem ambas as características[9,11].

Dentre as AC encontradas em cariótipos complexos destacam-se as monossomias (perda de um dos pares de determinado cromossomo). A perda de um dos cromossomos 5, 7 e 17 estão entre as alterações de pior prognóstico e associam-se a desfechos agressivos e rapidamente letais[18].

Paradoxalmente, alterações envolvendo o gene TP53 em pacientes com CC podem até apresentar desfechos favoráveis em alguns casos. Pacientes com SMD com CC e mutações do tipo "missense" (substituição de uma única base nitrogenada no DNA resultando na substituição de um único aminoácido na síntese da proteína p53) apresentaram aumento de sobrevida global quando comparados a outros sem mutações ou que apresentavam alterações mutacionais de outros tipos (frameshift, nonsense e de sítio "splice")[11].

Outros estudos sugerem que alterações no número de cópias do gene, especialmente as deleções, não resultam em impacto prognóstico adverso observado em mutações pontuais[12,13].

O conjunto destes achados podem demonstrar que nem sempre alterações envolvendo o gene TP53 apresentam evoluções clínicas previsivelmente desfavoráveis. Métodos de sequenciamento genético (NGS), que são importantes na detecção de mutações

pontuais, podem ser insuficientes em identificar perdas ou amplificação de segmentos de um gene e, assim, definir a evolução clínica de determinados pacientes. Por outro lado, técnicas como o estudo do cariótipo e/ou microarrays falham em detectar mutações pontuais, demonstrando, desta forma, a complexidade na identificação e associação de um gene com a patogenia de determinada doença[10].

Pacientes com SMD e CC com curso clínico indolente devem ser melhor investigados à procura de alterações habitualmente não encontradas no gene TP53. Testes adicionais como a hibridização do gene in situ por sondas/sequências de DNA (Técnica da FISH) demonstrariam se cópias genéticas estariam mantidas, suprimidas ou amplificadas. Deleções de determinados segmentos do gene ou até sua completa amplificação poderiam explicar os achados de uma evolução menos desfavorável quando levamos em conta o comportamento protetor do mesmo[16,17].

Pacientes com LMA e CC demonstram considerável alteração no gene TP53, sendo este o mais acometido[15]. (Rucker FG, 2012) em sua análise de 234 pacientes neste perfil encontrou alterações no gene em 70% dos casos. Mutação missense foi a mais encontrada. Pacientes com 5 ou mais anormalidades citogenéticas tinham pior prognóstico. Redução do número de cópias do gene foram verificadas em 40% dos casos embora manutenção e até amplificação estivessem presentes. Tanto o tipo ou intensidade da mutação, bem como, a perda ou ganho de cópias estavam associadas à alterações genéticas específicas[14].

Alteração TP53, idade ao diagnóstico e leucometria, nesta sequência de importância, relacionaram-se a menor sobrevida global. Importante salientar, no presente estudo, que a presença de ganhos (duplicações) ou perdas (deleções) de segmentos genômicos do TP53 foram realizadas pela técnica genética microarray. A técnica FISH não foi utilizada. (Tabela 1)[11,14].

Relatos de amplificação do TP53, o guardião e grande protetor na estabilidade do DNA, indicam que a alteração do gene, de uma forma geral, não é a única na carcinogênese deste complexo e particular grupo de pacientes em questão.

Como exemplo, em um estudo de pacientes com SMD e intensa fibrose medular foi observado uma superexpressão do gene TP53. O achado indica que ainda estamos a caminho da melhor compreensão deste comportamento genético[16].

A descrição e análise da literatura a respeito da quantificação do número de cópias do gene TP53, especialmente pela técnica FISH, é escassa. Dificuldade maior se enfrenta ao

procurar grupo de pacientes com neoplasias mieloides e cariótipos complexos com descrição de achados relacionados ao TP53.

(Tavor S, 2011) analisou 31 pacientes com LMA; sendo estes, 15 com cariótipo normal e 16 com cariótipo complexo(CC) com a técnica da FISH para o gene TP53. 0% e 75% de perdas (deleções) foram encontradas em ambas coortes, respectivamente. O achado, além de identificar o curso desfavorável no grupo com LMA e CC, pode indicar estratégias terapêuticas dirigidas (Ex: drogas alvo estimuladoras da via de sinalização da proteína p53) e/ou mais agressivas (Ex: Transplante alogênico de medula óssea) no sentido de inibir ou debelar o clone genético desfavorável de forma precoce e precisa[17].

Tabela 1 – Análise multivariada para sobrevida global[11,14]

	HR	p.
TP53 alterado Vs Não alterado	2,42	.0001
Anormal. Citogenéticas (⇑5 Vs 4 ou 3)	1,61	.004
Idade(> 60a Vs < 60a)	1,26	.04

Vs: versus; ⇑: mais que; HR: Hazard ratio(razão de risco); Anormal. Citogenéticas: Quantidade de anormalidades verificadas em um cariótipo .
Fonte: Haase, 2019; Hucker, 2012

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com LMA / SMD com CC apresentam, em sua grande parte, alterações do gene TP53 conferindo prognóstico sombrio. Muitos trabalhos documentam, através de técnicas de sequenciamento genético variadas mutações onde, dentre elas, a missense é a mais prevalente. Técnicas que identificam o número de cópias presentes do gene nesta população são menos utilizadas.

A hibridização in situ por imunofluorescência (FISH) através do uso de fragmentos de DNA (Sondas) dirigidos à localização precisa do gene (17p13) identifica o número de cópias presentes do gene, fornecendo, desta forma, informação prognóstica e alvo terapêutico. Dados genéticos consistentes e maduros neste grupo de pacientes com doenças de comportamento agressivo poderão garantir melhor entendimento da biologia molecular subjacente e podem produzir arsenal terapêutico capaz de reverter quadros clínicos adversos.

REFERÊNCIAS

1. WERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; HARRIS, N. L. *et al*. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 18. ed. 2022.

2. POLLYEA, D. A.; BIXBY, D.; PERL, A. *et al*. NCCN Guidelines insights: Acute myeloid leukemia, version 2.2021. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, v. 19, n. 1, p. 16-27, 2021. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0003.

3. SCHIFFER, C. A. World Health Organization and international prognostic scoring system: the limitations of current classification systems in assessing prognosis and determining appropriate therapy in myelodysplastic syndromes. Seminars in Hematology, v. 45, n. 1, p. 3-7, 2008.

4. KLEVER, M.-K.; STRANG, E. *et al*. AML with complex karyotype – extreme genomic complexity revealed by combined long-read sequencing and Hi-C technology. Blood Advances. Pre-print.

5. DOHNER, H.; WEI, A. H.; APPELBAUM, F. R. *et al*. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood, v. 140, n. 12, p. 1345-1377, 2022.

6. BHARGAVA, M. Case studies in cytogenetic and molecular genetics. e-book. 2021. DOI: 10.1007/978-981-33-4799-1.

7. SHAHJAHANI, M.; HADDAD, E. H. *et al*. Complex karyotype in myelodysplastic syndromes: diagnostic procedure and prognostic susceptibility. Oncology Reviews, v. 13, n. 389, p. 30-36, 2019.

8. NIPARUCK, P.; POLICE, P. *et al*. TP53 mutation in newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Diagnostic Pathology, v. 16, n. 1, p. 100, 2021.

9. WEINBERG, O. K.; SIDDON, A.; MADANAT, Y. F. *et al*. TP53 mutation defines a unique subgroup within complex karyotype de novo and therapy-related MDS/AML. Blood Advances, v. 6, n. 9, p. 2847-2853, 2021.

10. HYUN, B. H. Diagnostic Hematology: Current Technology and Its Clinical Application. Hematology/Oncology Clinics of North America, v. 8, n. 4, ago. 1994.

11. HAASE, D.; STEVENSIN, K. E.; NEUBERG, D. *et al*. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. Leukemia, v. 33, p. 1747-1758, 2019.

12. STENGEL, A.; KERN, W.; HAFERLACH, T.; MEGGENDORFER, M.; FASAN, A.; HAFERLACH,

13. C. The impact of TP53 mutations and TP53 deletions on survival varies between AML, ALL, MDS and CLL: an analysis of 3307 cases. Leukemia, v. 31, p. 705-711, 2017.SEBAA, A.; ADÈS, L.; BARAN-MARZACK, F.; MOZZICONACCI, M. J.; PENTHER, D.;

14. DOBBELSTEIN, S. *et al.* Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion. Genes Chromosomes Cancer, v. 51, p. 1086-1092, 2012.

15. RUCKER, F. G.; SCHLENK, R. F.; BULLINGER, L. *et al.* TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype and dismal outcome. Blood, v. 119, n. 9, p. 2114-2121, 2012.

16. XU, N.; LAI, Y. Y.; CHEN, W.-M. *et al.* Independent prognostic significance of TP53 mutations in adult acute myeloid leukemia with complex karyotype. International Journal of Laboratory Hematology, 2022. DOI: 10.1111/ijlh.13864.

17. LOGHAVI, S.; AL-IBRAHEEMI, A.; ZUO, Z. *et al.* TP53 overexpression is an independent adverse prognostic factor in de novo myelodysplastic syndromes with fibrosis. British Journal of Haematology, 2015. DOI: 10.1111/bjh.13529.

18. TAVOR, S.; ROTHMAN, R.; GOLAN, T. *et al.* Predictive value of TP53 fluorescence in situ hybridization in cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia. Leukemia & Lymphoma, v. 52, n. 4, 2011. DOI: 10.3109/10428194.2010.551571.

19. WANG, R.; LUO, Y.; WANG, L. *et al.* TP53 mutations are associated with very complex karyotype and suggest poor prognosis in newly diagnosed myelodysplastic syndrome patients with monosomal karyotype. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 2020. DOI: 10.1111/ajco.13316.

CAPÍTULO V

A IMPORTÂNCIA DA GESTÃO DA QUALIDADE NA GARANTIA DO BEM-ESTAR DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO

THE IMPORTANCE OF QUALITY MANAGEMENT IN ENSURING LABORATORY ANIMAL WELFARE

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-5

Marta Speck [1]
Manoel Odorico de Moraes Filho [2]
Carlos Roberto Koscky Paier [3]

[1] Bióloga, Mestre em Ciências Farmacêuticas, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação de Medicina Translacional
[2] Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
[3] Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

RESUMO

A pesquisa científica com animais de laboratório é fundamental para o desenvolvimento de novos medicamentos, vacinas e terapias, assim como para a compreensão aprofundada da biologia, fisiologia e patologia de mamíferos. Essa prática carrega consigo uma grande responsabilidade ética e científica, visto que os animais devem receber cuidados adequados de acordo com regulamentações e guias nacionais e internacionais. O bem-estar animal é um fator essencial, pois sua ausência pode comprometer a validade científica dos estudos. Este trabalho tem como objetivo investigar como a adoção de políticas robustas de gestão da qualidade em biotérios impacta a padronização, o monitoramento e a melhoria das condições de vida dos animais de laboratório. Além disso, analisa como essas práticas, aliadas a princípios éticos e metodológicos, contribuem para a translação eficaz das descobertas científicas para a saúde humana. Para isso, foram revisadas diretrizes regulatórias, como a norma ISO 9001 e os requisitos da AAALAC (*Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care Internationa*), além de literatura científica sobre o tema. A gestão da qualidade se mostra essencial para garantir práticas que aliem ética e ciência, permitindo a obtenção de dados mais confiáveis e reprodutíveis. Dessa forma, a adoção de boas práticas e normativas é fundamental para elevar o impacto da pesquisa translacional e a confiabilidade dos seus resultados.

Palavras-chave: Bem-estar animal, Gestão da Qualidade, credibilidade, translação.

ABSTRACT

Scientific research using laboratory animals is fundamental for the development of new drugs, vaccines, and therapies, as well as for a deeper understanding of the biology, physiology, and pathology of mammals. This practice carries significant ethical and scientific responsibility, as animals must receive proper care in accordance with national and international regulations and guidelines. Animal welfare is a crucial factor, as its absence can compromise the scientific validity of studies. This study aims to investigate how the adoption of robust quality management policies in animal facilities impacts the standardization, monitoring, and improvement of laboratory animals' living conditions. Additionally, it examines how these practices, combined with ethical and methodological principles, contribute to the effective translation of scientific discoveries into human health applications. To achieve this, regulatory guidelines such as the ISO 9001 standard and the requirements of the AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International) were reviewed, along with scientific literature on the subject. Quality management proves to be essential for ensuring practices that integrate ethics and science, allowing for more reliable and reproducible data. Thus, the adoption of best practices and regulatory standards is crucial for enhancing the impact of translational research and the reliability of its results.

Keywords: Animal welfare, Quality management, credibility, translation.

1. INTRODUÇÃO

O uso de animais em pesquisas experimentais remonta à Grécia clássica e desempenha um papel fundamental na evolução da medicina. Nos últimos anos, com o aumento da conscientização sobre questões éticas e o crescente foco na qualidade dos modelos animais, surgiu uma área multidisciplinar dedicada à ciência dos animais de laboratório. Essa área é guiada pelos princípios dos Três Rs (substituição, redução e refinamento), propostos por Russell e Burch em 1959, que busca promover a utilização mais ética e eficiente dos animais em pesquisas científicas[1].

O bem-estar animal, como parte fundamental dessa abordagem, exige que os profissionais envolvidos minimizem o desconforto e garantam um ambiente que favoreça tanto a saúde física quanto emocional dos animais de laboratório. A definição de um "bom bem-estar" é uma questão complexa, envolvendo aspectos científicos e filosóficos. Modelos como as “cinco liberdades” do Comitê Brambell[1], de 1965, representam um marco importante, mas a atual compreensão sugere que o bem-estar também deve considerar a capacidade do animal de controlar seu ambiente e interagir com ele de maneira significativa[2].

Para avaliar o bem-estar animal de maneira eficaz, é necessário adotar uma abordagem holística, levando em conta tanto as necessidades fisiológicas quanto os desejos comportamentais dos animais. Além disso, um ambiente que favoreça comportamentos naturais é essencial para garantir o bem-estar e, ao mesmo tempo, melhorar a qualidade dos dados científicos obtidos. Fatores como enriquecimento ambiental, que proporciona estímulos físicos e sociais, desempenham um papel central nesse processo, promovendo a saúde e o comportamento natural dos animais[3].

A padronização do ambiente e o enriquecimento ambiental não são apenas aspectos éticos, mas também científicos, pois garantem a reprodutibilidade e precisão dos resultados experimentais. A implementação de normas e diretrizes como as da ISO 9001:2015 (ISO, 2024) garante que os processos nos biotérios sejam conduzidos de forma controlada, minimizando variações indesejadas que possam comprometer a saúde dos animais e a confiabilidade dos experimentos. A acreditação por entidades como a AAALAC[2] International assegura que as

[1] O conceito das Cinco Liberdades foi desenvolvido pelo Farm Animal Welfare Council (FAWC) e é amplamente utilizado para avaliar o bem-estar animal. As liberdades incluem: 1) Livre de fome e sede; 2) Livre de desconforto; 3) Livre de dor, lesões e doenças; 4) Livre para expressar comportamentos naturais; e 5) Livre de medo e estresse. Esse modelo serve como base para diretrizes éticas e regulatórias em diversas áreas, incluindo a experimentação animal.

[2] Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International.

instituições seguem rigorosos padrões de cuidado e manejo, promovendo tanto o bem-estar dos animais quanto a qualidade da pesquisa, garantindo que os biotérios implementem medidas efetivas para monitoramento sanitário, controle genético e condições ambientais adequadas[4,5]. Ao adotar essas práticas, as instituições científicas não apenas cumprem com normas éticas, mas também garantem que seus resultados sejam relevantes, precisos e contribuam para o avanço do conhecimento em áreas como a medicina translacional, beneficiando tanto os seres humanos quanto os animais[4].

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é analisar a importância da gestão da qualidade na pesquisa com animais de laboratório, enfatizando seu papel na padronização, no monitoramento e na melhoria das condições de vida desses animais. Além disso, discute-se como a implementação de políticas de qualidade, fundamentadas em boas práticas éticas e metodológicas, pode favorecer a translação das descobertas científicas para aplicações na saúde humana.

2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa qualitativa, conduzida em dezembro de 2024, com o objetivo de responder à seguinte questão: Quais são os impactos da gestão da qualidade na garantia do bem-estar de animais de laboratório?

A pesquisa foi realizada nas bases de dados *Web of Science, Google Scholar* e *PubMed*, utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde: "*Animal welfare*", "*Quality management*", "credibility" e "*translation*", combinados com o operador booleano *AND*.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: 1 - Artigos publicados em inglês; 2- Publicações disponíveis integralmente de forma gratuita; 3 - Normativas e recomendações de órgãos reguladores brasileiros, sendo acessíveis por meio dos portais oficiais do Governo Federal, como os do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI). Os artigos encontrados passaram por uma triagem inicial com base na leitura dos resumos. Apenas aqueles que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados integralmente. Por fim, os trabalhos selecionados foram avaliados de forma detalhada, e os dados extraídos foram organizados para uma discussão.

3. DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a discussão sobre o bem-estar dos animais em experimentação científica tem ganhado uma relevância crescente, à medida que a ética em relação ao uso de animais evolui. A obra clássica de Russell e Burch (1992), que introduziu os princípios dos 3Rs (Substituição, Redução e Refinamento), ainda serve como base para as boas práticas em experimentação. Esses princípios têm como objetivo não apenas minimizar a dor e o sofrimento dos animais, mas também garantir que os procedimentos sejam os mais éticos e eficientes possíveis. Dentro desse contexto, o enriquecimento ambiental surge como uma estratégia crucial, focando no aprimoramento da qualidade de vida dos animais e na melhoria dos resultados experimentais[1].

O enriquecimento ambiental, que consiste na modificação do ambiente de um animal para promover comportamentos naturais e reduzir o estresse, tem mostrado resultados bastante positivos. De acordo com Van de Weerd e colaboradores (1995), esse tipo de intervenção é fundamental para melhorar o bem-estar dos animais de laboratório, pois permite que eles se envolvam em comportamentos mais naturais, como explorar, aninhar e interagir com outros indivíduos. Isso não só reduz os níveis de estresse, mas também melhora a saúde mental dos animais, prevenindo comportamentos patológicos, como os estereotípicos, que são comuns em ambientes monótonos[6].

No entanto, o impacto do enriquecimento no bem-estar dos animais não é algo simples ou linear. A pesquisa de Dawkins (1990) ressalta que, embora o enriquecimento seja benéfico, ele precisa ser cuidadosamente ajustado de acordo com as necessidades específicas de cada espécie. Nem todos os tipos de enriquecimento funcionam da mesma maneira para todas as espécies ou para todos os indivíduos dentro de uma espécie. Por exemplo, um tipo de enriquecimento que funciona bem para uma linhagem de camundongos pode não ter o mesmo efeito em outra linhagem. A flexibilidade e a adaptação dos protocolos de enriquecimento são, portanto, essenciais para garantir que os animais realmente se beneficiem[7].

As respostas dos animais ao enriquecimento também podem ser influenciadas pela carga genética e pelos tratamentos farmacológicos[8]. Como mostrou Van de Weerd e colaboradores (2002), a resposta ao enriquecimento varia entre linhagens de roedores, o que torna ainda mais crucial entender as características genéticas dos animais utilizados em cada estudo. Isso é particularmente relevante para garantir que o enriquecimento seja eficaz e que

o impacto nos dados experimentais seja o mais positivo possível. A genética e o comportamento da linhagem influenciam diretamente em como os animais vão interagir com o ambiente, tornando a personalização dos protocolos de enriquecimento ainda mais importante[9].

Além disso, a introdução de enriquecimento ambiental pode, de fato, melhorar a qualidade dos dados experimentais. De acordo com o estudo de Eskola e colegas (1999), a saúde e o comportamento dos animais são essenciais para a confiabilidade dos resultados. Animais menos estressados, mais saudáveis e com comportamentos mais naturais são mais propensos a gerar dados mais consistentes e reprodutíveis. A aplicação do enriquecimento, então, não é apenas uma questão ética, mas também científica. Ela pode reduzir o número de animais necessários para um estudo, pois a qualidade dos dados melhora, permitindo uma melhor utilização dos recursos[10].

Por outro lado, a implementação de práticas de enriquecimento deve ser feita com cuidado. Não é suficiente apenas fornecer materiais para enriquecimento; é necessário um processo gradual de adaptação dos animais ao novo ambiente. O trabalho de Berodoy (2002) alerta para o risco de sobrecarregar os animais com estímulos excessivos, o que pode gerar um estresse adicional em vez de benefícios. Por isso, o equilíbrio é essencial para garantir que os animais se adaptem sem sofrimento, e para isso, o conhecimento profundo sobre a espécie e a linhagem é fundamental[11].

A acreditação pela AAALAC *International* representa um marco importante na busca por um padrão ético e técnico superior no cuidado e uso de animais em pesquisa. Ela reflete não apenas o compromisso institucional com a ciência de qualidade, mas também com o respeito e o bem-estar dos animais de laboratório, fundamentais para garantir a integridade dos resultados e a reprodutibilidade das pesquisas. A aplicação dos rigorosos critérios da AAALAC é uma demonstração clara da responsabilidade das instituições científicas em promover práticas que respeitem a dignidade animal, enquanto buscam avanços no conhecimento científico[4].

Ao seguir essas diretrizes, as instituições contribuem de forma significativa para a redução do sofrimento animal, implementando práticas de enriquecimento ambiental, protocolos de nutrição adequados e um monitoramento sanitário constante. A importância de manter padrões genéticos rigorosos não pode ser subestimada, pois eles asseguram que as variáveis biológicas sejam controladas, resultando em dados mais confiáveis e com maior

aplicabilidade. Esse comprometimento com os cuidados animais também influencia diretamente a reprodutibilidade dos experimentos, fator essencial para a validação e disseminação de novos tratamentos e terapias[4].

Outro aspecto central na acreditação pela AAALAC é a conscientização de que a responsabilidade pelo bem-estar dos animais não recai apenas sobre um setor da instituição, mas é um esforço coletivo. Desde os gestores até os técnicos e pesquisadores envolvidos no manejo dos animais, todos devem ser sensibilizados para as práticas que asseguram o conforto e a saúde dos modelos experimentais. Nesse contexto, os treinamentos contínuos são fundamentais para manter todos os envolvidos atualizados sobre as melhores práticas e garantir que os mais altos padrões éticos sejam constantemente seguidos[4].

A atuação dos médicos veterinários dentro do biotério vai além do controle de saúde animal. Eles desempenham papel crucial no diagnóstico precoce de doenças, na implementação de intervenções terapêuticas e na orientação dos demais profissionais quanto às práticas mais adequadas para minimizar qualquer desconforto. Essa abordagem proativa não só previne problemas de saúde, mas também fortalece o compromisso da instituição com o bem-estar animal, como condição indispensável para a integridade científica[4].

Finalmente, a acreditação pela AAALAC não se limita a um simples selo de conformidade. Ela reforça a ética da pesquisa científica, pois está alinhada aos princípios dos 3Rs (redução, substituição e refinamento), que promovem a utilização responsável de animais em experimentos. Ao adotar essas práticas, as instituições não apenas garantem a qualidade científica de seus estudos, mas também demonstram seu compromisso com a produção de conhecimento ético e relevante para a sociedade. Em última análise, a acreditação pela AAALAC é um indicativo de que a pesquisa científica está se movendo em direção a um futuro mais ético, em que a excelência nos cuidados com os animais é um reflexo do compromisso com a saúde pública e o avanço do conhecimento humano[4].

A implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ), como a ISO 9001:2015, é um passo estratégico para garantir que a padronização da pesquisa com animais seja eficaz e eficiente. Essa norma estabelece requisitos claros para a documentação e a rastreabilidade, elementos cruciais no contexto de biotérios, onde a consistência dos processos e a rastreabilidade de cada etapa são indispensáveis. A documentação técnica, com instruções de trabalho e especificações de qualidade, tem um papel determinante na

conformidade dos procedimentos, funcionando como um guia para o manejo adequado dos animais, assegurando que todas as etapas do processo atendam aos critérios de qualidade estabelecidos[5]. É indispensável que a equipe de usuários do biotério conscientize-se da importância do estudo contínuo da documentação técnica, para reproduzir os procedimentos fielmente

Além disso, a documentação não apenas certifica a conformidade, mas também permite uma gestão eficiente, facilitando o monitoramento contínuo e a melhoria dos processos. A rastreabilidade das ações e decisões contribui diretamente para a transparência e a confiança tanto interna quanto externamente, sendo uma ferramenta estratégica para alcançar a excelência na pesquisa científica[5].

A implementação dessas normas de qualidade nos biotérios também reflete uma abordagem mais ampla de governança institucional. Ao adotar sistemas de gestão baseados em normas reconhecidas como a ISO 9001, as organizações não só garantem que seus processos atendem às expectativas de qualidade e confiabilidade, mas também criam um ambiente de melhoria contínua. Isso é especialmente relevante em um campo como o da pesquisa com animais, onde a precisão dos dados é fundamental para a translação dos resultados para aplicações clínicas e farmacológicas[5].

Assim, a padronização e a gestão da qualidade não são apenas práticas administrativas, mas sim pilares que sustentam a integridade e a evolução da ciência de animais de laboratório, garantindo que os resultados experimentais sejam sólidos, reprodutíveis e, acima de tudo, éticos[4,5].

As políticas regulatórias também têm um papel fundamental nesse cenário. A acreditação de biotérios, como a realizada pela AAALAC (2024), garante que as práticas de enriquecimento e cuidado com os animais estejam em conformidade com as mais altas normas internacionais de bem-estar. Isso significa que os biotérios devem não apenas seguir regulamentações de manejo, mas também adotar práticas que favoreçam a saúde física e psicológica dos animais, o que, por consequência, melhora a qualidade dos dados gerados[4,5].

A implementação de normas e diretrizes como as da ISO 9001:2015 (ISO, 2024) também é um ponto de apoio importante, pois garante que as práticas de manejo nos biotérios sejam consistentes e de alta qualidade. Essas normas visam garantir não apenas a integridade científica dos estudos, mas também a ética no uso dos animais, favorecendo ambientes de trabalho que respeitem o bem-estar dos animais[5].

Em resumo, a gestão da qualidade em biotérios desempenha um papel essencial na translação da pesquisa pré-clínica para aplicações em saúde. Um sistema robusto de qualidade assegura a padronização, rastreabilidade e reprodutibilidade dos dados experimentais, reduzindo vieses e aumentando a confiabilidade dos modelos animais. Esses fatores são fundamentais para que os achados científicos tenham maior relevância e aplicabilidade na prática clínica, promovendo uma pesquisa mais ética, eficiente e alinhada às exigências regulatórias. Assim, investir na qualidade não apenas aprimora o bem-estar animal e a integridade científica, mas também fortalece a translação do conhecimento para avanços na medicina e na biotecnologia.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A implementação da acreditação pela AAALAC International em biotérios e instalações de pesquisa com animais demanda um alto nível de organização e compromisso com a qualidade, e a ISO 9001 pode ser uma grande aliada nesse processo. Essa norma é conhecida por oferecer diretrizes que ajudam a criar sistemas de gestão bem estruturados, promovendo a eficiência e a melhoria contínua, o que é essencial para atender aos rigorosos critérios da AAALAC. Com a ISO 9001, os processos passam a ser mais claros e padronizados, permitindo que as atividades do dia a dia sejam realizadas de maneira consistente e dentro dos padrões internacionais de boas práticas laboratoriais e éticas. Além disso, a norma incentiva uma abordagem preventiva, ajudando a identificar e lidar com possíveis problemas antes que eles aconteçam – algo fundamental quando lidamos com o bem-estar animal e a qualidade dos dados científicos. Outro ponto importante é que a ISO 9001 envolve toda a equipe, promovendo treinamentos e deixando mais claras as responsabilidades de cada um. Isso não só facilita a integração dos requisitos da AAALAC na rotina, mas também ajuda a criar uma cultura de qualidade no ambiente de trabalho. Dessa forma, unir a ISO 9001 aos padrões da AAALAC é uma maneira de garantir que as pesquisas realizadas sejam mais confiáveis e que possam realmente contribuir para avanços na ciência e na saúde, tanto humana quanto animal. O ponto mais importante da união das normas é a garantia do principal objetivo, o bem-estar dos animais.

REFERÊNCIAS

1. RUSSELL WMS, B. The principles of humane experimental technique. London: UFAW, 1992.
2. BRAMBELL, Francis William Rogers. Report of the technical committee to enquire into the welfare of animals kept under intensive livestock husbandry systems. 1965
3. Broom D.M. & Johnson K.G. (1993). – Stress and animal welfare. Animal behaviour series. Chapman and Hall, 1993. P.74.
4. AAALAC — Requisitos. Disponível em https://www.aaalac.org/ consultado em (02/12/2024)
5. Sistemas de gestão da qualidade — Requisitos. Norma ISO 9001:2015 Disponível em https://www.iso.org/standard/62085.html, consultado em (02/12/2024)
6. VAN DE WEERD, Heleen A.; BAUMANS, Vera. Environmental enrichment in rodents. Environmental enrichment information resources for laboratory animals. AWIC Resource Series, v. 2, p. 145-149, 1995.
7. DAWKINS, Marian Stamp. From an animal's point of view: motivation, fitness, and animal welfare. Behavioral and brain sciences, v. 13, n. 1, p. 1-9, 1990.
8. SPECK, Marta Lorena *et al.* Environmental enrichment affects behavioral and pharmacological response to antidepressants in CF1 mice. Neuroscience Letters, v. 813, p. 137432, 2023.
9. VAN DE WEERD, Heleen A. *et al.* Effects of environmental enrichment for mice: variation in experimental results. Journal of Applied Animal Welfare Science, v. 5, n. 2, p. 87-109, 2002.
10. ESKOLA, Satu *et al.* Environmental enrichment may alter the number of rats needed to achieve statistical significance. Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science, v. 26, n. 3, 1999.
11. BERDOY, Manuel. The laboratory rat: a natural history. RAT LIFE, 2002.

CAPÍTULO VI

MÉTODOS ALTERNATIVOS AO USO DE ANIMAIS DE LABORATÓRIO EM PESQUISAS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ALTERNATIVE METHODS TO THE USE OF LABORATORY ANIMALS IN CARDIOVASCULAR RESEARCH: A SYSTEMATIC REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-6

Bárbara Freire Benevides [1]
Francisca Amanda de Oliveira Silva [2]
Priscilla Nascimento dos Santos [3]
Guilherme de Assis Vieira [4]
Roberta Jeane Bezerra Jorge [5]

[1] Mestranda em Farmacologia. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia (Profissional) – UFC
[2] Doutoranda em Farmacologia. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – UFC
[3] Doutoranda em Farmacologia. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – UFC
[4] Graduando em Enfermagem. Universidade Federal do Ceará – UFC
[5] Professora Adjunta de Farmacologia. Universidade Federal do Ceará – UFC

RESUMO

Introdução: A substituição de animais por métodos alternativos em pesquisas cardiovasculares é um avanço ético e científico. Ferramentas como aprendizado de máquina, órgãos em chip e modelos *in-ovo* não só enfrentam questões éticas, mas também proporcionam maior eficiência, custos reduzidos e maior relevância para a biologia humana, promovendo descobertas com validade translacional. Objetivo: Analisar e atualizar o conhecimento sobre os métodos alternativos disponíveis em estudos cardiovasculares, enfatizando abordagens recentes e tendências na área. Metodologia: Com base nas diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), a revisão sistemática selecionou artigos entre 2020 e 2023 em bases como PubMed e Springer. Após triagem de 436 estudos, 12 foram analisados detalhadamente, com foco na qualidade metodológica e relevância temática. Resultados: Os métodos estudados mostraram vantagens como agilidade, custo reduzido e previsões mais precisas. Modelos *in silico* e aprendizado de máquina foram eficazes em diagnósticos complexos. *Zebrafish* e *in-ovo* apresentaram alta aplicabilidade e acessibilidade. Contudo, limitações como necessidade de validação e baixa complexidade anatômica foram destacadas. Discussão: Os métodos analisados oferecem alternativas promissoras e práticas aos testes em animais, apesar de desafios técnicos e limitações específicas. Conclusão: Métodos alternativos proporcionam avanços éticos e científicos, sendo muitas vezes superiores aos testes tradicionais, mas exigem validação contínua para maximizar seu potencial.

Palavras-chave: Alternativas ao uso de animais. In-ovo. Modelos in silico. Zebrafish.

ABSTRACT

Introduction: Replacing animals with alternative methods in cardiovascular research is an ethical and scientific advance. Tools such as machine learning, organs-on-chip, and in-ovo models not only address ethical issues but also provide greater efficiency, reduced costs, and greater relevance to human biology, fostering discoveries with practical applicability. Objective: To analyze and update knowledge on alternative methods available in cardiovascular studies, emphasizing recent approaches and trends in the area. Methodology: Based on the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines, the systematic review selected articles between 2020 and 2023 in databases such as PubMed and Springer. After screening 436 studies, 12 were

analyzed in detail, focusing on methodological quality and thematic relevance. Results: The studied methods showed advantages such as agility, reduced cost, and more accurate predictions. In silico and machine learning models were effective in complex diagnoses. Zebrafish and in-ovo models showed high applicability and accessibility. However, limitations such as the need for validation and low anatomical complexity were highlighted. Discussion: The analyzed methods offer promising and practical alternatives to animal testing, despite technical challenges and specific limitations. Conclusion: Alternative methods provide ethical and scientific advances, often being superior to traditional tests, but require continuous validation to maximize their potential.

Keywords: Animal use alternatives. In-ovo. In silico models. Zebrafish.

1. INTRODUÇÃO

A busca por alternativas ao uso de animais em estudos cardiovasculares é um tema de grande relevância, representando não apenas um avanço ético, mas também científico. Tecnologias inovadoras, como modelos computacionais, culturas celulares avançadas e dispositivos conhecidos como órgãos em chip, estão desempenhando um papel essencial nessa transformação. Além de reduzirem a necessidade de experimentação animal, essas abordagens oferecem vantagens importantes, como resultados mais ágeis, custos menores e a superação de questões éticas associadas ao uso de animais (Silveira; Schneider; Hammes, 2012). Segundo Kreutzer *et al.* (2021), essas ferramentas modernas ainda promovem uma abordagem mais humanitária à ciência, enquanto Wang *et al.* (2021) destacam que esses métodos permitem análises mais precisas e personalizadas, considerando a variabilidade genética humana, frequentemente ignorada em modelos animais.

A aplicação bem-sucedida dessas técnicas na pesquisa cardiovascular também fortalece a validade translacional dos achados. Modelos mais alinhados à biologia humana contribuem para um entendimento mais detalhado das doenças cardiovasculares, facilitando a transposição de descobertas de laboratório para a prática clínica (McAleer *et al.*, 2021). Assim, o uso de métodos alternativos não só atende a preocupações éticas, mas também melhora a qualidade e a relevância dos estudos, impulsionando avanços significativos na saúde cardiovascular.

Este capítulo tem como objetivo analisar e atualizar o conhecimento sobre os métodos alternativos disponíveis em estudos cardiovasculares, enfatizando abordagens recentes e tendências na área. Os objetivos gerais incluem uma revisão sistemática da literatura científica sobre métodos alternativos ao uso de animais em estudos cardiovasculares, com ênfase nas publicações mais atuais, bem como a avaliação de sua eficácia, validade e limitações em relação aos métodos tradicionais. Entre os objetivos específicos estão

identificar os principais métodos alternativos usados para avaliações cardiovasculares, destacar seus avanços e descobertas mais relevantes e aplicar o método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para garantir qualidade e transparência na revisão sistemática.

Diante dos rápidos avanços tecnológicos e da crescente produção científica nesse campo, torna-se evidente a necessidade de revisões sistemáticas. Por meio dessa análise, busca-se fornecer uma visão abrangente e bem fundamentada sobre as alternativas ao uso experimental de animais, destacando seu impacto na pesquisa cardiovascular e apoiando decisões informadas em um cenário científico em constante evolução.

2. METODOLOGIA

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com base nas diretrizes do PRISMA, que orienta a utilização de um checklist composto por 27 itens e um fluxograma dividido em três etapas, com foco na identificação de estudos em bases de dados e registros (Page *et al.*, 2021).

A questão norteadora que estruturou essa revisão sistemática foi: "Quais são as atualizações recentes em métodos alternativos ao uso de animais em pesquisas cardiovasculares?"

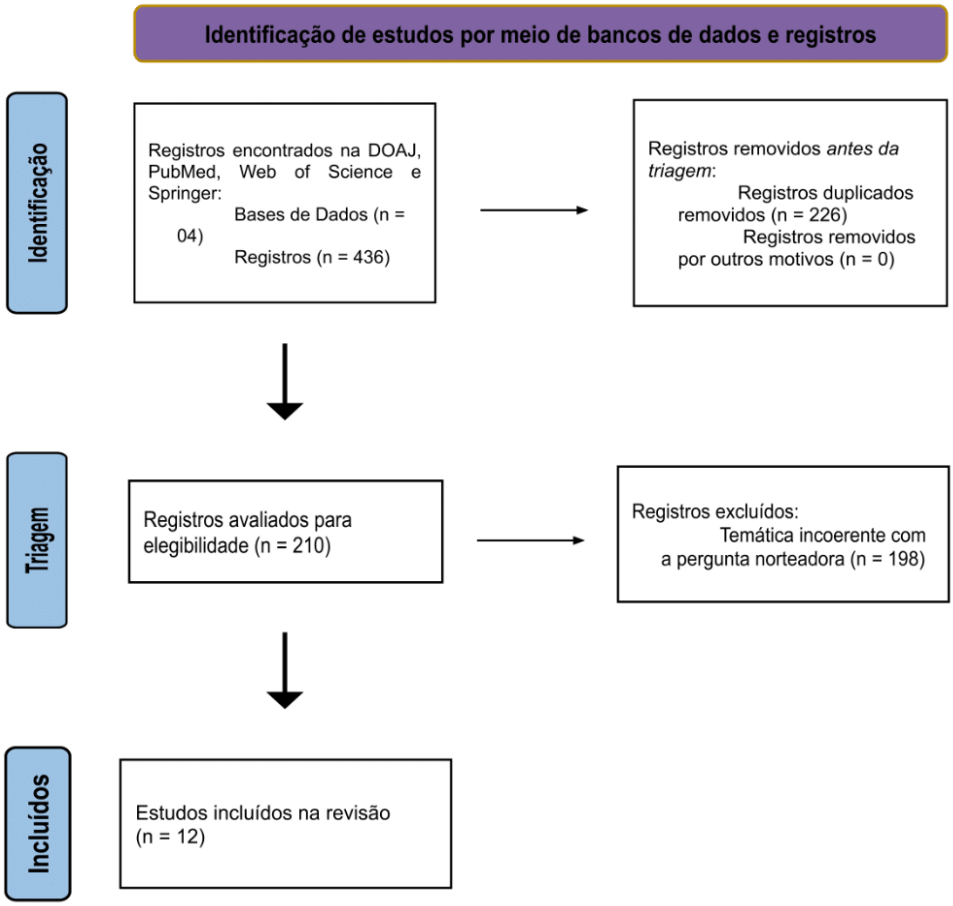
A coleta de dados ocorreu entre setembro e novembro de 2023, abrangendo as bases eletrônicas *Directory of Open Access Journals* (DOAJ), PubMed, *Web of Science* e Springer. Os descritores utilizados foram definidos com base no vocabulário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), e as buscas foram realizadas em inglês, utilizando os termos "*Alternative Method*" (Método Alternativo) e "*Cardiovascular*" (Cardiovascular).

Os artigos foram selecionados a partir da análise de títulos e resumos, seguindo-se a interpretação dos resultados. Os critérios de inclusão contemplaram publicações em inglês ou português, datadas entre 2020 e 2023, e que tivessem relação com a pergunta norteadora do estudo. Foram excluídos artigos pagos.

O processo de busca resultou na seleção de 436 artigos que atendiam aos critérios estabelecidos. Em seguida, foram analisados os títulos e eliminadas duplicatas, o que resultou na exclusão de 226 trabalhos. Posteriormente, os resumos dos 210 artigos restantes foram avaliados quanto à relevância temática e metodológica, culminando na exclusão de 198. Por fim, 12 artigos foram escolhidos para análise aprofundada.

A extração das informações centrou-se em dados que elucidassem a questão proposta e o objetivo do estudo, destacando as atualizações recentes em métodos alternativos ao uso de animais em pesquisas cardiovasculares. O processo de seleção dos estudos encontra-se detalhado na Figura 1.

Figura 1 – Diagrama de fluxo do PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram pesquisas apenas em bancos de dados e registros



Fonte: Adaptada de Page *et al.* (2021)

3. RESULTADOS

Os doze estudos analisados neste trabalho estão dispostos na Tabela 1 constando título, autoria e método alternativo utilizado.

Tabela 1 – Estudos analisados. Fortaleza, 2024.

	Título	Autores	Método
1	GENESIS: Gene-Specific Machine Learning Models for Variants of Uncertain Significance Found in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Long QT Syndrome-Associated Genes	Draelos *et al.* (2022)	Aprendizado de máquina

	Título	Autores	Método
2	Machine-learning versus traditional approaches for atherosclerotic cardiovascular risk prognostication in primary prevention cohorts: a systematic review and meta-analysis	Liu *et al.* (2023)	Aprendizado de máquina
3	Coronary Artery Disease Detection by Machine Learning with Coronary Bifurcation Features	Chen *et al.* (2020)	Aprendizado de máquina
4	Correlation Analysis of Variables From the Atherosclerosis Risk in Communities Study	Mandal *et al.* (2022)	Aprendizado de máquina
5	Cardiac MRI: An Alternative Method to Determine the Left Ventricular Function	Michler *et al.* (2023)	Aprendizado de máquina
6	A Multimodel Fusion Method for Cardiovascular Disease Detection Using ECG	Song *et al.* (2022)	Aprendizado de máquina
7	In-ovo echocardiography for application in cardiovascular research	Hegemann *et al.* (2023)	*In-ovo*
8	Generation and Application of the Zebrafish heg1 Mutant as a Cardiovascular Disease Model	Lu *et al.* (2020)	*Zebrafish*
9	Expression and Purification of Recombinant GHK Tripeptides Are Able to Protect against Acute Cardiotoxicity from Exposure to Waterborne-Copper in Zebrafish	Hsiao *et al.* (2020)	*Zebrafish*
10	Permeability Data of Organosulfur Garlic Compounds Estimated by Immobilized Artificial Membrane Chromatography: Correlation Across Several Biological Barriers	Ramirez *et al.* (2021)	*In silico*
11	A glance at the application of CRISPR/Cas9 gene-editing technology in cardiovascular diseases	Roshanravan *et al.* (2022)	*In vitro*
12	7-Ketocholesterol and 7β-hydroxycholesterol: In vitro and animal models used to characterize their activities and to identify molecules preventing their toxicity	Vejux *et al.* (2020)	*In vitro (organ-on-a-chip)*

Fonte: Autoria própria.

O primeiro estudo descreve um modelo *in silico* capaz de prever a patogenicidade de variantes genéticas analisadas. Para tal, Draelos *et al.* (2022) empregaram um modelo de aprendizado de máquina, considerado adequado para interpretar variantes de significado clínico incerto. O programa GENESIS foi projetado com o objetivo de prever a patogenicidade de genes associados à síndrome do QT longo e à taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Após integrar informações fenotípicas, dados funcionais de proteínas e relações genótipo-fenótipo, o método demonstrou desempenho superior em relação a

abordagens anteriores. No entanto, a eficácia do modelo ainda depende da qualidade e da quantidade dos dados utilizados.

Uma análise comparativa entre métodos tradicionais e de aprendizado de máquina para prever o risco cardiovascular aterosclerótico foi realizada, revelando que algoritmos baseados em aprendizado de máquina superaram as abordagens convencionais em 1,4%. Liu *et al*. (2023) destacaram, contudo, limitações como o risco de viés devido à falta de validação externa, instruções inadequadas para reaplicação e a ausência de estudos prospectivos que comprovem a eficácia do método.

O aprendizado de máquina também foi empregado para identificar padrões patológicos iniciais da doença arterial coronariana. Em pesquisa conduzida por Chen *et al*. (2020), foram utilizadas imagens de angiografia por tomografia computadorizada coronariana, abrangendo características de indivíduos saudáveis e doentes. Comparado a outros métodos, o aprendizado de máquina demonstrou maior precisão na detecção da doença arterial coronariana, alcançando uma taxa de 100%.

A necessidade de métodos mais acessíveis e menos prejudiciais para testar produtos químicos foi destacada em estudo que utilizou aprendizado de máquina, com apoio de um extenso banco de dados, permitindo o desenvolvimento de pesquisas complexas. Mandal *et al*. (2022) enfatizam, entretanto, a importância da curadoria humana para garantir a conformidade dos dados. O processo automatizado criado apresentou alta taxa de concordância com análises humanas, além de reduzir o trabalho manual e proporcionar resultados preditivos confiáveis. Entretanto, desafios como a imprecisão na escrita permanecem.

O reconhecimento automático da forma do coração foi explorado para avaliar diferenças decorrentes da exclusão do volume do músculo papilar em análises baseadas em pixels. Michler *et al*. (2023) compararam dois métodos, os quais apresentaram resultados estatisticamente equivalentes, embora o cálculo em pixels tenha resultado em uma fração de ejeção 6% maior. Essa diferença possui implicações significativas para decisões terapêuticas. O estudo também aponta que a inteligência artificial pode auxiliar na análise de imagens, apesar de limitações, como a incapacidade de medir volumes exóticos diretamente, o que demandaria autópsias.

O aprendizado de máquina foi aplicado à interpretação de eletrocardiogramas, reduzindo o tempo de diagnóstico e aprimorando a precisão. Para isso, Song *et al*. (2022)

utilizaram um banco de dados com 140 mil registros, classificando padrões como normais ou anormais. O modelo combinando árvores de decisão e uma versão modificada do RESNET superou outros métodos em termos de acurácia.

O método *in-ovo* foi destacado como eficiente para avaliar funções cardíacas e estruturas cardiovasculares, reproduzindo reações fisiopatológicas características. Hegemann *et al*. (2023) consideram essa abordagem uma alternativa promissora à experimentação animal, pois reduz custos e promove a ética na pesquisa.

O modelo de *zebrafish* geneticamente modificado reproduziu características de patologias cardiovasculares humanas, como insuficiência cardíaca e trombose. Lu *et al*. (2020) analisaram suas aplicações e concluíram que, apesar de suas limitações anatômicas para investigar cardiomiopatia dilatada e trombose venosa, ele mostrou-se útil para estudar vias regulatórias e terapias gênicas, além de ser uma alternativa prática para avaliações terapêuticas rápidas.

Avaliando os efeitos protetores de complexos GHK/cobre contra cardiotoxicidade induzida, os pesquisadores utilizaram embriões de *zebrafish*. Hsiao *et al*. (2020) destacaram que a transparência do estágio embrionário, alta fecundidade e custo reduzido do modelo foram decisivos para o sucesso das análises.

A comparação entre métodos cromatográficos e biológicos evidenciou a eficiência do modelo in silico para avaliar parâmetros de permeabilidade de compostos organossulfurados. Ramirez *et al*. (2021) verificaram que a modelagem QSAR provou ser confiável, sem apontar desvantagens.

A edição genômica foi abordada como ferramenta para corrigir mutações associadas a doenças cardiovasculares. Roshanravan *et al*. (2022) demonstraram que o sistema CRISPR/Cas9 apresentou compatibilidade com estudos *in vitro, in vivo* e em humanos.

Por fim, modelos *in vitro* baseados em *organ-on-a-chip* foram explorados para identificar linhagens celulares associadas a doenças cardíacas e neurológicas. Vejux *et al*. (2020) apontam que, apesar das dificuldades de predizer reações biológicas em humanos, há necessidade de modelos mais sofisticados que capturem a complexidade dos sistemas orgânicos.

4. DISCUSSÃO

Inicialmente, sobre o método baseado em aprendizado de máquina, os estudos mencionados apontam que essa abordagem apresenta diversas vantagens, como rapidez nos resultados, custo econômico reduzido, ampla variedade de dados, potencial elevado para lidar com a complexidade das pesquisas, diminuição do trabalho manual, boa capacidade preditiva e suporte eficaz para diagnósticos (Armand *et al.*, 2024). Além disso, destaca-se como superior aos métodos tradicionais. Por outro lado, também há limitações associadas, como a falta de clareza sobre métodos de reaplicação, alta suscetibilidade a vieses, dependência dos dados disponíveis e necessidade de revisão manual.

Quanto ao método *in-ovo*, este traz benefícios relevantes para estudos cardiovasculares, como manuseio simples, condições controladas, acessibilidade prática e similaridade das respostas fisiopatológicas com as humanas. Adicionalmente, é uma técnica que pode ser escalada facilmente e possui custo significativamente menor em comparação às pesquisas *in vivo* (Santos *et al.*, 2023). No entanto, suas desvantagens incluem taxas elevadas de mortalidade, diferenças nas membranas embrionárias e variações na composição do líquido amniótico (Gandara; Araújo; Motta, 2008). Apesar disso, o método *in-ovo* constitui uma alternativa viável e de qualidade, contribuindo para a redução do uso de animais em experimentos.

Já o método utilizando *zebrafish* é amplamente empregado no meio científico e reconhecido como uma alternativa ao uso de animais. Entre seus principais pontos positivos estão a simplicidade anatômica, o sequenciamento genético completo, a capacidade de regeneração tecidual, a transparência embrionária – que facilita a visualização de alterações fenotípicas e a análise de intervenções –, além de baixo custo de manutenção, necessidade reduzida de espaço, poucas restrições éticas, reprodução rápida e semelhanças com respostas cardíacas humanas (Hussen *et al.*, 2023). Contudo, sua baixa complexidade anatômica pode gerar imprecisões ao se tentar replicar os efeitos observados em humanos. Ainda assim, o *zebrafish* se destaca como uma excelente alternativa para reduzir testes em animais e aprimorar pesquisas cardiovasculares.

No que diz respeito ao método *in silico*, embora o artigo analisado não tenha identificado desvantagens específicas, a literatura aponta desafios, como a dependência de dados de entrada precisos e complexos, o que pode levar a resultados tendenciosos ou irreais. Além disso, a complexidade dos sistemas biológicos não pode ser simulada

integralmente (Graham *et al.*, 2021). Apesar disso, o método *in silico* oferece vantagens significativas, como baixo custo, simplicidade experimental, amplas possibilidades de investigação e ausência de questões éticas.

Por último, o método *in vitro* demonstrou boa compatibilidade com modelos *in vivo* e humanos, conforme evidenciado nos artigos analisados. Entretanto, prever reações biológicas de compostos naturais ou sintéticos em humanos continua sendo um desafio (Mandrycky *et al.*, 2021). Assim, há a necessidade de desenvolver modelos inovadores que considerem múltiplos parâmetros e sejam capazes de refletir a complexidade de órgãos ou sistemas inteiros.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise de diversos estudos que aplicaram métodos alternativos ao uso de animais de laboratório em pesquisas cardiovasculares, conclui-se que a escolha do método dependerá do objetivo específico de cada investigação. Assim como nas abordagens *in vivo*, os métodos analisados apresentaram tanto vantagens quanto limitações, como desafios técnicos e a necessidade de validação. Ainda assim, os resultados obtidos por meio dessas alternativas mostraram-se promissores e, em muitos casos, superiores aos experimentos com animais. Isso se deve à agilidade no alcance de resultados, ao menor custo econômico, à maior diversidade de dados gerados e à ampliação do potencial de complexidade das pesquisas.

REFERÊNCIAS

ARMAND, T. P. T. *et al*. Applications of Artificial Intelligence, Machine Learning, and Deep Learning in Nutrition: a systematic review. **Nutrients**, [S.L.], v. 16, n. 7, p. 1073, 6 abr. 2024. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/nu16071073.

CHEN, X. *et al*. Coronary artery disease detection by machine learning with coronary bifurcation features. **Applied Sciences**, v. 10, n. 21, p. 7656, 2020.

DRAELOS, R. L. *et al*. GENESIS: gene-specific machine learning models for variants of uncertain significance found in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long QT syndrome-associated genes. **Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology**, v. 15, n. 4, p. e010326, 2022.

GANDARA, C.A.T.; ARAÚJO, E.S.; MOTTA, U.Í. C. Embrião de galinha como modelo experimental para estudo de gastrosquise. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 3, pág. 247–252, maio de 2008.

GRAHAM, J. C. *et al*. The performance, reliability and potential application of in silico models for predicting the acute oral toxicity of pharmaceutical compounds. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 119, n. 104816. 2021.

HEGEMANN, N. *et al*. In-ovo echocardiography for application in cardiovascular research. **Basic Research in Cardiology**, v. 118, n. 1, p. 19, 2023.

HSIAO, C. D. *et al*. Expression and purification of recombinant ghk tripeptides are able to protect against acute cardiotoxicity from exposure to waterborne-copper in zebrafish. **Biomolecules**, v. 10, n. 9, p. 1202, 2020.

HUSSEN, E. *et al*. Zebrafish (Danio rerio) as a Model for the Study of Developmental and Cardiovascular Toxicity of Electronic Cigarettes. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 194, 22 dez. 2023. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ijms25010194.

KREUTZER, F. P. *et al*. Alternative strategies in cardiac preclinical research and new clinical trial formats. **Cardiovascular Research**, [S.L.], v. 118, n. 3, p. 746-762, 8 mar. 2021. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvab075.

LIU, W. *et al*. Machine-learning versus traditional approaches for atherosclerotic cardiovascular risk prognostication in primary prevention cohorts: a systematic review and meta-analysis. **European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes**, v. 9, n. 4, p. 310-322, 2023.

LU, S. *et al*. Generation and application of the zebrafish heg1 mutant as a cardiovascular disease model. **Biomolecules**, v. 10, n. 11, p. 1542, 2020.

MANDAL, M. *et al*. Correlation analysis of variables from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 883433, 2022.

MANDRYCKY, C. J. *et al*. Organ-on-a-chip systems for vascular biology. **Journal Of Molecular And Cellular Cardiology**, [S.L.], v. 159, p. 1-13, out. 2021. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.06.002.

MCALEER, C. *et al*. On the potential of in vitro organ-chip models to define temporal pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 9, n. 1, 3 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-45656-4.

MICHLER, K. *et al*. Cardiac MRI: An Alternative Method to Determine the Left Ventricular Function. **Diagnostics**, v. 13, n. 8, p. 1437, 2023.

PAGE, M. J. *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Bmj**, [S.L.], p. 71-71, 29 mar. 2021. BMJ. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71.

RAMIREZ, D. A. *et al*. Permeability data of organosulfur garlic compounds estimated by immobilized artificial membrane chromatography: correlation across several biological barriers. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 690707, 2021.

ROSHANRAVAN, N. *et al*. A glance at the application of CRISPR/Cas9 gene-editing technology in cardiovascular diseases. **Journal of Cardiovascular and Thoracic Research**, v. 14, n. 2, p. 77, 2022.

SANTOS, S. M. B. *et al*. Allantoic Fluid-Based qPCR for Early Onset In Ovo Sexing. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2023.

SILVEIRA, T. R.; SCHNEIDER, A. C.; HAMMES, T. O. Zebrafish: modelo consagrado para estudos de doenças humanas. **Cienc. Cult.**, São Paulo, v. 64, n. 2, p. 4-5, Jun 2012. http://dx.doi.org/10.21800/S0009-67252012000200002

SONG, G. *et al*. [Retracted] A Multimodel Fusion Method for Cardiovascular Disease Detection Using ECG. **Emergency Medicine International**, v. 2022, n. 1, p. 3561147, 2022.

VEJUX, A. *et al*. 7-Ketocholesterol and 7β-hydroxycholesterol: In vitro and animal models used to characterize their activities and to identify molecules preventing their toxicity. **Biochemical pharmacology**, v. 173, p. 113648, 2020.

WANG, H. *et al*. 3D cell culture models: drug pharmacokinetics, safety assessment, and regulatory consideration. **Clinical And Translational Science**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 1659-1680, 16 jun. 2021. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/cts.13066.

CAPÍTULO VII

BIOTÉRIOS DE SUÍNOS PARA USO EM MEDICINA HUMANA: GARANTIA DO BEM-ESTAR ANIMAL E QUALIDADE PARA XENOTRANSPLANTES

SWINE FACILITIES FOR USE IN HUMAN MEDICINE: ENSURING ANIMAL WELFARE AND QUALITY FOR XENOTRANSPLANTATION

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-7

Dayvson Daniel Andrade de Menezes [1]
Carlos Roberto Koscky Paier [2]

[1] Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
[2] Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

RESUMO

O xenotransplante, a utilização de órgãos e tecidos de animais em humanos, surge como uma alternativa para combater a escassez de doadores humanos, mas enfrenta desafios científicos, imunológicos e éticos, além de questões relacionadas ao bem-estar animal. Este trabalho revisa a importância dos biotérios e do manejo adequado dos suínos geneticamente modificados para a realização de xenotransplantes, destacando como protocolos rigorosos de controle sanitário e práticas voltadas para o bem-estar animal impactam na saúde dos animais e na qualidade dos órgãos destinados a transplantes. A metodologia consistiu em uma revisão narrativa qualitativa de artigos publicados entre 2019 e 2024, avaliando a relação entre o bem-estar dos suínos, as instalações de pesquisa e os resultados de xenotransplantes. A pesquisa foi realizada nas bases Web of Science, PubMed e Google Scholar, utilizando os descritores “Swine”, “Animal Welfare”, “Xenotransplantation” e “Animal Facilities”. Os resultados indicaram que o cuidado com as instalações e o bem-estar dos animais é fundamental para garantir a saúde dos suínos e a qualidade dos órgãos, minimizando riscos de xenozoonoses e aumentando as chances de sucesso no xenotransplante. No entanto, as condições de confinamento podem gerar estresse nos animais, o que impacta negativamente no seu bem-estar, sendo esse estresse passível de ser minimizado ou até evitado com estratégias de enriquecimento ambiental adequadas. Conclui-se que, para o sucesso do xenotransplante, é essencial balancear as necessidades sanitárias rigorosas com a promoção do bem-estar animal, considerando que a qualidade dos órgãos transplantados depende diretamente da saúde e do conforto dos suínos.

Palavras-chave: Controle sanitário. Xenozoonoses. Enriquecimento ambiental.

ABSTRACT

Xenotransplantation, the use of animal organs and tissues in humans, emerges as a promising solution to tackle the shortage of human donors but faces scientific, immunological, and ethical challenges, as well as concerns related to animal welfare. This paper reviews the importance of animal facilities and the proper management of genetically modified pigs for xenotransplantation, emphasizing how strict sanitary protocols and animal welfare practices impact the health of the animals and the quality of the organs for transplantation. The methodology involved a qualitative narrative review of articles published between 2019 and 2024, examining the relationship between the welfare of pigs, research facilities, and xenotransplant outcomes. The search was conducted in Web of Science, PubMed, and Google Scholar using the keywords "Swine," "Animal Welfare," "Xenotransplantation," and "Animal Facilities." The results indicated that care for the facilities and animal welfare is crucial to ensuring the health of the pigs and the quality of the organs, minimizing xenotransmission risks, and increasing the success rate of xenotransplantation. However, confinement conditions can cause stress in the animals, negatively impacting their welfare. This stress can be minimized or even avoided with proper environmental enrichment strategies. It is concluded that, for the success of xenotransplantation, it is essential to balance stringent sanitary requirements with the promotion of animal welfare, as the quality of the transplanted organs directly depends on the health and comfort of the pigs.

Keywords: Sanitary control. Xenozoonosis. Environmental enrichment.

1. INTRODUÇÃO

O xenotransplante, que consiste na utilização de órgãos, tecidos ou células de animais em humanos, tem sido considerado uma alternativa viável para mitigar a crescente escassez de doadores humanos. Embora avanços significativos no campo do transplante tenham sido feitos nas últimas décadas, a limitada oferta de órgãos e tecidos continua sendo uma das principais barreiras para a expansão dessas práticas. Nos Estados Unidos, por exemplo, mais de 100.000 pessoas aguardam transplantes, das quais cerca de 83% necessitam de um rim, 10% de um fígado e 3% de um coração (Carrier, 2022). A demanda por órgãos aumentou consideravelmente devido ao prolongamento da expectativa de vida e à melhoria nos cuidados médicos, uma vez que o número de doadores humanos não acompanha essa crescente necessidade (Galli, 2023).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, anualmente, sejam realizados aproximadamente 130.000 transplantes de órgãos sólidos em todo o mundo, o que corresponde a apenas 10% da demanda global. No Brasil, devido ao amplo alcance do Sistema Nacional de Transplantes, esse percentual pode ser superior, atingindo até 30% da necessidade nacional (SOUZA, 2024). O país é reconhecido como referência mundial na área, com cerca de 96% dos transplantes financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 2018. No entanto, apesar do crescimento contínuo no número de procedimentos realizados, a oferta de órgãos ainda é insuficiente para atender à demanda populacional. O desequilíbrio entre a quantidade de candidatos na lista de espera e a disponibilidade de doadores persiste como um desafio significativo, dificultando o acesso ao tratamento para muitos pacientes (SOARES *et al.*, 2020). Em janeiro de 2024, o número de pessoas aguardando um transplante de órgãos no Brasil alcançou 41.559 (BRASIL, 2025).

Nesse cenário, os suínos geneticamente modificados emergem como potenciais doadores, principalmente por apresentarem similaridades fisiológicas com os humanos e pela possibilidade de manipulação genética para aprimorar a compatibilidade imunológica entre espécies. No entanto, essa abordagem ainda enfrenta desafios científicos, imunológicos e éticos, os quais precisam ser superados para que o xenotransplante possa se tornar uma prática amplamente viável e segura (Galli, 2023).

No Brasil, a regulamentação específica para xenotransplantes ainda não foi formalmente estabelecida. A Constituição Federal, no artigo 199, § 4º, trata de transplantes de órgãos humanos, e a Lei nº 9.434/1997 regulamenta os procedimentos de doação e

transplante de órgãos humanos. No entanto, não há menção direta à utilização de órgãos de animais. A Lei 9.605/1998, que protege os animais contra maus-tratos, também se aplica, exigindo que experimentos com animais sejam justificados apenas quando não existirem alternativas viáveis. Além disso, a Lei nº 11.794/2008 (Lei Arouca), que regulamenta o uso de animais em experimentos científicos, estabelece normas sobre o bem-estar animal e criou o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), responsável por autorizar instituições aptas a conduzir pesquisas com animais, incluindo o uso de suínos geneticamente modificados. Embora o Brasil já realize pesquisas experimentais na área, como os projetos conduzidos pela Universidade de São Paulo (USP), que envolvem o uso de suínos geneticamente modificados para transplantes, o país ainda carece de uma regulamentação específica para o xenotransplante em humanos (Oliveira *et al.*, 2023).

Isso mostra que apesar do progresso científico, desafios significativos ainda precisam ser superados. A falta de legislação específica sobre xenotransplante no Brasil e a necessidade de biotérios altamente estruturados para a criação e manejo desses suínos são problemas que precisam ser superados para o sucesso dos procedimentos. Esses biotérios devem atender a normas rigorosas de controle sanitário e bem-estar animal, garantindo tanto a saúde dos animais quanto a segurança dos órgãos destinados a transplantes (Hawthorne, 2024). O manejo adequado de suínos em biotérios de alta qualidade é essencial para minimizar os riscos de xenozoonose, que se refere à transmissão de doenças de animais para humanos. Essa preocupação é central no xenotransplante, especialmente devido à presença de patógenos como retrovírus endógenos suínos (PERVs), que podem representar riscos significativos para receptores imunocomprometidos e, potencialmente, para a população em geral (Hawthorne, 2024).

A padronização de práticas avançadas de manejo permite a criação de suínos com flora microbiana definida, garantindo a segurança dos transplantes (Fishman, 2020). O termo "livre de patógenos definidos" (DPF) descreve animais criados em instalações com rigorosos padrões sanitários que foram testados e estão livres de uma lista específica de patógenos suínos e humanos. A criação de suínos livres de patógenos definidos (DPF) inclui a manutenção de instalações livres de patógenos, o que é fundamental para mitigar esses riscos (Hawthorne, 2024).

O bem-estar animal desempenha um papel central nesse contexto. Biotérios que seguem protocolos rigorosos, como criação em ambientes controlados e monitoramento

constante de saúde, não apenas promovem a saúde dos suínos, mas também minimizam os riscos de xenozoonoses e aumentam a qualidade dos órgãos transplantados (Fishman, 2020). Dessa forma, a garantia das condições ideais de bem-estar animal está relacionada ao sucesso dessa modalidade de transplante.

Este trabalho tem como objetivo avaliar como a gestão eficiente de biotérios e a garantia do bem-estar animal, influenciam a qualidade final dos animais doadores e dos órgãos destinados ao transplante.

2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa qualitativa, conduzida em dezembro de 2024, com o objetivo de responder à seguinte questão: Quais são os impactos de protocolos rigorosos de controle sanitário e bem-estar animal em biotérios de suínos na saúde dos animais e na qualidade dos órgãos destinados a transplantes?

A pesquisa foi realizada nas bases de dados *Web of Science, Google Scholar* e *PubMed*, utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde: "*Swine*", "*Animal Welfare*", "*Xenotransplantation*" e "*Animal Facilities*", combinados com o operador booleano *AND*.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: 1 - Artigos publicados em inglês; 2- Artigos publicados nos últimos 5 anos; 3 - Publicações disponíveis integralmente de forma gratuita. Os artigos encontrados passaram por uma triagem inicial com base na leitura dos resumos. Apenas aqueles que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados integralmente. Por fim, os trabalhos selecionados foram avaliados de forma detalhada, e os dados extraídos foram organizados para uma discussão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa realizada nas bases de dados resultou na identificação de sete artigos, os quais foram selecionados para análise neste estudo. A Tabela 1 apresenta um resumo dos artigos analisados, destacando as respectivas referências e abordando dois aspectos essenciais: o impacto do bem-estar animal e a qualidade das instalações nas quais os animais foram mantidos antes dos procedimentos. O primeiro critério avalia se os artigos mencionam, mesmo de maneira breve, a importância do bem-estar animal para os resultados da pesquisa, considerando seu impacto direto na saúde dos animais e, consequentemente, nos resultados obtidos. O segundo critério analisa a menção à qualidade das instalações, com foco na

necessidade de ambientes sanitários adequados para garantir a integridade e a confiabilidade dos dados experimentais.

Tabela 1 – Informações dos artigos selecionados

TÍTULO	REFERÊNCIA	BEM-ESTAR	INSTALAÇÕES
Ethical and legislative advances in xenotransplantation for clinical translation: focusing on cardiac, kidney and islet cell xenotransplantation	HAWTHORNE, 2024	"Aborda preocupações com o bem-estar animal, destacando instalações controladas e conformidade com regulamentações éticas."	"Descreve instalações livres de patógenos (DPF) com ambiente controlado e manuseio ético."
Ethical and Societal Issues Occasioned by Xenotransplantation	ROLLIN, 2020	"Aborda a questão ética do bem-estar animal em relação ao benefício humano, destacando o conflito entre ambos."	"Se posiciona contra instalações laboratoriais que não atendem completamente às necessidades biológicas e psicológicas dos animais."
Genetic disenhancement and xenotransplantation: diminishing pigs' capacity to experience suffering through genetic engineering	RODGER, 2024	"Levanta preocupações éticas sobre o sofrimento físico e psicológico dos animais, devido a testes invasivos e privação de seu estado natural."	"Destaca a necessidade de instalações projetadas para minimizar o sofrimento, com uso de analgesia e anestesia, mas reconhece que nem todas as fontes de sofrimento são eliminadas."
In defense of xenotransplantation research: Because of, not in spite of, animal welfare concerns	BOBIER *et al.*, 2022	"Discute a justificativa ética para o uso de animais em xenotransplante e a necessidade de garantir dor mínima, cuidados veterinários e condições adequadas de alimentação e	"Menciona a exigência de instalações livres de patógenos (SPF ou DPF) que seguem altos padrões de bem-estar e segurança para os animais."
Monitoring swine virus transmission in embryos derived from commercial abattoir oocytes	PEPIN, 2024	"Destaca a importância de manter a saúde dos animais para melhorar o bem-estar, otimizar a alimentação e reduzir o uso de antibióticos."	"Menciona a criação de porcos em instalações SPF para minimizar a exposição a patógenos e outros vírus que podem afetar a saúde."
Moving xenotransplantation from bench to bedside: Managing infectious risk	NELLORE, 2022	"O artigo não aborda explicitamente questões de bem-estar animal."	"Descreve instalações isoladas e biosseguras, com triagem da equipe, controle rigoroso de patógenos, uso criterioso de antimicrobianos e recursos como ração
Prevention of infection in xenotransplantation: Designated pathogen-free swine in the safety equation	FISHMAN, 2020	"O artigo não aborda explicitamente questões de bem-estar animal."	"Destaca a exigência de instalações DPF, triagem de rebanhos, avaliações microbiológicas e isolamento para minimizar riscos infecciosos."

Fonte: Autoria própria.

A importância das instalações animais para a realização de xenotransplantes é um aspecto crucial abordado em diversos estudos. Os suínos, utilizados para essa finalidade, requerem condições rigorosamente controladas para garantir tanto a saúde dos próprios animais quanto a segurança dos receptores dos transplantes. Como afirmado por Rollin (2020), as instalações onde os suínos são mantidos devem ser projetadas para minimizar a proliferação de patógenos, uma vez que retrovírus endógenos, como o PERV, podem representar um risco significativo para a saúde pública e para os receptores de órgãos. O cuidado com a infraestrutura dos biotérios, que deve garantir um ambiente limpo e controlado, é, portanto, fundamental para garantir a segurança dos procedimentos de xenotransplante (NELLORE, 2022).

Além disso, os porcos utilizados para xenotransplante serão geneticamente modificados e mantidos em instalações livres de patógenos definidos (DPF), onde os animais são criados sob condições rigorosamente controladas para evitar a presença de agentes patogênicos específicos. Esse controle é uma medida essencial para garantir a saúde e a viabilidade dos órgãos a serem utilizados em transplantes (RODGER, 2024).

Os biotérios onde são mantidos os suínos devem não só garantir a saúde e o bem-estar dos animais, mas também protegem a integridade dos órgãos destinados a transplante, aumentando as chances de sucesso da xenotecnologia (PEPIN, 2024). Essa análise evidencia que a qualidade das instalações, incluindo o controle rigoroso de patógenos e as condições sanitárias adequadas, desempenha um papel fundamental na obtenção de resultados bem-sucedidos nos xenotransplantes, garantindo a segurança dos animais e dos receptores dos órgãos.

As instalações de pesquisa destinadas a suínos para xenotransplante, embora essenciais para garantir a segurança e a saúde dos animais, têm um impacto significativo no seu bem-estar, pois privam os animais de seu ambiente natural. Os porcos mantidos nessas condições são privados da liberdade de permanecer ao ar livre, não têm acesso ao habitat natural que é característico da sua espécie, e algumas vezes, são afastados das interações sociais típicas que normalmente desfrutam em um rebanho. Essa privação do ambiente natural pode resultar em estresse e comprometimento das necessidades psicológicas dos animais, que, embora estejam sob cuidados que minimizam o risco de doenças, podem ter sua qualidade de vida reduzida (RODGER, 2024).

Além disso, Rollin (2020) destaca que, embora as condições de confinamento e esterilidade nas instalações de pesquisa melhorem a saúde dos animais, elas não atendem plenamente às necessidades biológicas e psicológicas dos suínos. Embora o estado de saúde dos animais seja melhor em comparação com as condições agrícolas tradicionais, o bem-estar geral é prejudicado, pois essas instalações não acomodam adequadamente as necessidades naturais e comportamentais dos porcos. Portanto, embora as condições sanitárias sejam superiores para prevenir doenças, o ambiente estéril e restrito pode resultar em um bem-estar limitado, comprometendo o respeito às necessidades emergentes da espécie.

Ainda assim, garantir a saúde e o bem-estar dos animais é fundamental. O fornecimento de "condições de vida confortáveis, alimentação adequada, exercício e acesso a indivíduos da mesma espécie", bem como a minimização de danos, são requisitos essenciais para a criação desses animais (BOBIER *et al.*, 2022). Além disso, as instalações devem ser projetadas para que os porcos possam desenvolver relações sociais, ter espaço adequado para locomoção e estímulos físicos e mentais, como brinquedos e guloseimas (RODGER, 2024). Tais medidas não apenas contribuem para a saúde física e psicológica dos animais, mas também são práticas essenciais para garantir a qualidade dos órgãos destinados ao transplante. Porcos doentes ou estressados podem comprometer a qualidade dos órgãos e, por conseguinte, os resultados do xenotransplante (RODGER, 2024).

Em resposta às necessidades dos porcos mantidos em ambientes confinados e estéreis, os pesquisadores têm procurado integrar práticas que promovam o bem-estar animal dentro dos limites impostos pelas exigências sanitárias. A conscientização crescente sobre o bem-estar dos animais de fazenda tem levado à implementação de ambientes enriquecidos, cuidados veterinários adequados e o controle climático, garantindo que, mesmo dentro de instalações controladas, os porcos possam desfrutar de uma vida mais confortável e com melhor qualidade (ROLLIN, 2020). Essas práticas refletem uma ética crescente em torno do respeito pelas necessidades dos animais, reconhecendo que, apesar de serem utilizados em experimentos científicos, o mínimo que se pode fazer é proporcionar-lhes uma vida digna.

Portanto, a garantia do bem-estar animal não deve ser vista como um objetivo secundário, mas como uma parte integral do sucesso do xenotransplante, uma vez que o

estado de saúde e a qualidade de vida dos animais influenciam diretamente a qualidade dos órgãos disponíveis para transplantes.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A garantia do bem-estar animal, longe de ser um objetivo secundário, deve ser vista como um fator essencial para o sucesso do xenotransplante. A qualidade das instalações que abrigam os animais é diretamente responsável pela saúde e integridade dos órgãos a serem transplantados, com impactos significativos nos resultados finais da pesquisa. Embora os suínos destinados a xenotransplantes devam ser mantidos em ambientes sanitariamente controlados, o respeito às suas necessidades biológicas e psicológicas é crucial para garantir a saúde dos animais.

Adotar práticas que promovam o bem-estar dos animais dentro das limitações impostas pelas necessidades sanitárias não é apenas uma questão ética, mas também uma estratégia que contribui diretamente para o sucesso do xenotransplante. Portanto, o equilíbrio entre as condições sanitárias rigorosas e a qualidade de vida dos animais deve ser prioritário em pesquisas futuras, visando sempre a melhoria das condições de vida dos suínos, o que, por sua vez, melhora a qualidade dos órgãos para transplante.

REFERÊNCIAS

BOBIER, C.; RODGER, D.; HURST, D. J.; OMELIANCHUK, A. *In defense of xenotransplantation research: Because of, not in spite of, animal welfare concerns*. **Xenotransplantation**, v. 30, 2022. DOI: 10.1111/xen.12791.

BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil registra o maior número de transplantes de órgãos em dez anos. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/janeiro/brasil-registra-o-maior-numero-de-transplantes-de-orgaos-em-dez-anos#:~:text=No%20momento%2C%2041.559%20pessoas%20aguardam,homens%20e%2017.165%20s%C3%A3o%20mulheres.&text=Com%20rela%C3%A7%C3%A3o%20ao%20transplante%20de,superior%20ao%20ano%20de%202022. Acesso em: 24 fev. 2025.

CARRIER, Amber N. *et al. Xenotransplantation: a new era*. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.

FISHMAN, Jay A. *Prevention of infection in xenotransplantation: designated pathogen-free swine in the safety equation*. **Xenotransplantation**, v. 27, 2020.

GALLI, Cesare. *Animal engineering for xenotransplantation*. European Journal of Transplantation, p. 182-191, 2023.

HAWTHORNE, Wayne J. *Ethical and legislative advances in xenotransplantation for clinical translation: focusing on cardiac, kidney and islet cell xenotransplantation*. **Frontiers in immunology**, v. 15, 2024.

NELLORE, Anoma *et al. Moving xenotransplantation from bench to bedside: managing infectious risk*. **Transplant Infectious Disease**, v. 24, 2022.

OLIVEIRA, Kauê; BELO, Thais. **XENOTRANSPLANTE E OS LIMITES BIOÉTICOS E JURÍDICOS DA EXPERIMENTAÇÃO EM SERES HUMANOS**. 2023.

PEPIN, Brent *et al. Monitoring swine virus transmission in embryos derived from commercial abattoir oocytes*. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 11, 2024.

RODGER, Daniel; HURST, Daniel J.; BOBIER, Christopher A.; SYMONS, Xavier. *Genetic disenhancement and xenotransplantation: diminishing pigs' capacity to experience suffering through genetic engineering*. **Journal of Medical Ethics**, v. 50, n. 11, p. 729-733, 2024. DOI: 10.1136/jme-2023-109594.

ROLLIN, Bernard E. *Ethical and societal issues occasioned by xenotransplantation*. **Animals**, v. 10, n. 9, p. 1695, 2020. DOI: 10.3390/ani10091695. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ani10091695.

SOARES, Letícia Santana da Silva *et al.* Solid organ transplantation in Brazil: a descriptive study of distribution and access inequalities across the Brazilian territory, 2001-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2018512, 2020.

SOUZA, Mercy da Costa *et al.* Gestão de transplantes no Brasil: análise temporal dos investimentos financeiros e procedimentos**. Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 58, p. e20240039, 2024.

CAPÍTULO VIII

PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E SUA RELAÇÃO COM PROCESSOS INFLAMATÓRIOS

HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND THEIR RELATIONSHIP WITH INFLAMMATORY PROCESSES

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-8

Camila Nogueira dos Santos [1]
Gerllanny Mara de Souza Lopes [2]
Quezia Damaris Jones Severino Vasconcelos [3]
Laura Beatriz De Souza Martins [4]
Yury Nascimento Abreuy [5]
Gislei Frota Aragão [6]

[1] Fisioterapeuta, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamento (NPDM), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
[2] Nutricionista, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamento (NPDM), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
[3] Nutricionista, Doutoranda em Ciências Fisiológicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza
[4] Aluno do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará
[5] Aluno do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará
[6] Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamento (NPDM), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

RESUMO

A inflamação é uma resposta biológica essencial do organismo a agentes nocivos, como patógenos, lesões teciduais e toxinas. Esse processo é mediado por células do sistema imunológico, que liberam citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e outros mediadores para conter a agressão e iniciar a reparação tecidual. Durante a inflamação, diversas alterações hematológicas ocorrem como reflexo da ativação imunológica. Os parâmetros hematológicos, que incluem contagem de leucócitos, plaquetas e proteínas inflamatórias, são indicadores fundamentais na detecção e monitoramento da inflamação. A avaliação desses marcadores é essencial para o diagnóstico precoce, a estratificação da gravidade e o prognóstico de diversas patologias inflamatórias. Portanto, este capítulo tem como objetivo discutir a relação entre parâmetros hematológicos e inflamação, abordando as principais alterações observadas nesses processos. Entre as mudanças mais comuns, destacam-se a leucocitose, que pode ser neutrofílica (infecções bacterianas), linfocítica (infecções virais), eosinofílica (alergias e parasitoses) ou monocítica (doenças crônicas). Além disso, há o aumento de proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio, proteínas de fase aguda utilizadas como marcadores inflamatórios. Também serão abordados índices hematológicos de inflamação, como razão neutrófilo/linfócito (RNL) e razão plaqueta/linfócito (RPL), e suas associações com doenças cardiovasculares, infecciosas e autoimunes. Conclui-se que a avaliação dos parâmetros hematológicos é uma ferramenta acessível e eficaz para acompanhar a inflamação, auxiliando no manejo clínico e no direcionamento terapêutico de diversas condições inflamatórias.

Palavras chaves: Parâmetros hematológicos, Inflamação, Leucócitos, Proteína C-reativa.

ABSTRACT

Inflammation is an essential biological response of the body to harmful agents, such as pathogens, tissue damage, and toxins. This process is mediated by cells of the immune system, which release pro-inflammatory cytokines, chemokines, and other mediators to contain the aggression and initiate tissue repair. During inflammation, several hematological changes occur as a reflection of immune activation. Hematological parameters, which include leukocyte count, platelets, and inflammatory proteins, are fundamental indicators in the detection and monitoring of inflammation. The

evaluation of these markers is essential for early diagnosis, stratification of severity, and prognosis of several inflammatory pathologies. Therefore, this chapter aims to discuss the relationship between hematological parameters and inflammation, addressing the main changes observed in these processes. Among the most common changes, leukocytosis stands out, which can be neutrophilic (bacterial infections), lymphocytic (viral infections), eosinophilic (allergies and parasitosis), or monocytic (chronic diseases). In addition, there is an increase in C-reactive protein (CRP) and fibrinogen, acute phase proteins used as inflammatory markers. Hematological indices of inflammation, such as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR), and their associations with cardiovascular, infectious and autoimmune diseases will also be addressed. It is concluded that the evaluation of hematological parameters is an accessible and effective tool to monitor inflammation, aiding in the clinical management and therapeutic direction of several inflammatory conditions.

Keywords: Hematological parameters, Inflammation, Leucocytes, C-reactive protein.

1. INTRODUÇÃO

O corpo humano está constantemente exposto a estímulos nocivos externos e ao longo da evolução, desenvolveu múltiplos mecanismos para detectar, responder e reparar danos, garantindo a manutenção da homeostase (Medzhitov, 2008). A inflamação é uma dessas respostas adaptativas, sendo desencadeada por fatores como infecções, traumas, cirurgias, queimaduras, isquemia e a presença de tecido necrótico (Medzhitov, 2010).

Os processos inflamatórios tratam-se de uma resposta defensiva interna, mediada por células imunes e citocinas, com a função de reparar tecidos danificados e/ou eliminar agentes causadores de lesão, como patógenos. Quando ocorre de forma controlada e localizada, a inflamação é benéfica. No entanto, uma resposta inflamatória excessiva ou prolongada pode levar a danos teciduais e ao desenvolvimento de doenças crônicas (Yu *et al.*, 2024). A inflamação pode ser classificada em aguda ou crônica, dependendo da duração e dos mecanismos celulares envolvidos (Arulselvan *et al.*, 2016), estando associada à progressão de diversas doenças.

Parâmetros hematológicos, como contagem de leucócitos, plaquetas e níveis de proteína C reativa (PCR), são indicadores fundamentais da inflamação, auxiliando no diagnóstico e monitoramento clínico (Gao *et al.*, 2019). Esses biomarcadores são amplamente utilizados por serem de fácil acesso, apresentarem cálculos simples e possuírem baixo custo, o que os torna ferramentas práticas e acessíveis (Balta & Ozturk, 2024). Além disso, desempenham um papel crucial na avaliação prognóstica e na implementação de intervenções precoces. Além disso, estudos sugerem que alterações nesses parâmetros estão associadas a doenças inflamatórias e imunológicas, incluindo infecções na corrente sanguínea, doenças cardiovasculares, sepse, doença renal diabética e câncer (Tang *et al.*, 2020; Xia *et al.*, 2023).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi explorar a relação entre marcadores hematológicos e inflamação, destacando como modificações nesses parâmetros podem refletir a presença, intensidade e progressão do processo inflamatório no organismo.

Para isto, foi realizada uma busca de artigos na literatura, utilizando as seguintes plataformas: PubMed, Scielo e Web of Science. usando os operadores boleanos, AND, OR, junto com as palavras chaves: “Parâmetros hematológicos”, “Inflamação, Leucócitos”, “Proteína C-reativa”. Os artigos selecionados foram publicados em inglês e sem delimitação de tempo de publicação.

2. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS ASSOCIADAS À INFLAMAÇÃO

As alterações hematológicas associadas à inflamação refletem a resposta do organismo ao processo inflamatório, podendo ser agudas ou crônicas. Essas mudanças ocorrem em diferentes componentes do sangue, incluindo leucócitos, hemácias, plaquetas e proteínas plasmáticas (Nascimento *et al.*, 2024).

2.1. Leucócitos (Glóbulos Brancos)

Os leucócitos, ou glóbulos brancos, são células do sistema imunológico responsáveis pela defesa do organismo contra infecções, agentes estranhos e inflamações. Eles desempenham um papel essencial na imunidade inata e adaptativa, sendo produzidos na medula óssea a partir de células-tronco hematopoiéticas (Wong; Heit; Kubes 2010).

O ciclo de vida dos leucócitos envolve desenvolvimento, diferenciação, armazenamento na medula óssea, marginação nos vasos sanguíneos e migração para os tecidos. São as células primárias da resposta inflamatória e sofrem diversas alterações quantitativas e qualitativas. De acordo com os autores Riley e Rupert (2015) após a maturação na medula óssea, cerca de 80% a 90% permanecem armazenados, formando uma reserva que possibilita um rápido aumento na contagem de leucócitos circulantes em poucas horas.

Os valores de referência para contagens de leucócitos e porcentagens relativas e contagens absolutas variam de acordo com a idade do paciente e a população, sendo determinado por cada laboratório (Proytcheva 2009).

2.2. Leucocitose

A leucocitose é definida como um aumento na contagem de glóbulos brancos no sangue e pode ser um indicativo de diversas condições. Esse achado é comum e possui um

amplo diagnóstico diferencial, abrangendo desde respostas fisiológicas a estímulos como infecções, inflamações e estresse, até doenças mais graves, como distúrbios hematológicos malignos (Chabot-Richards; George 2014).

Considerado um dos principais biomarcadores da infecção, no estágio agudo de muitas infecções bacterianas. A leucocitose é uma resposta natural da medula óssea a infecções e inflamações, caracterizada pelo aumento dos leucócitos, principalmente os neutrófilos (Liew; Kubes, 2019). Quando a demanda por essas células crescem, formas imaturas também são liberadas no sangue, causando o chamado "desvio à esquerda". Esse fenômeno pode ocorrer não apenas em infecções, mas também em processos inflamatórios intensos, como necrose, infarto, queimaduras e artrite. (Abramson; Melton, 2000).

2.3. Neutrofilia

Neutrofilia é o tipo mais comum de leucocitose. É caracterizada pelo aumento da contagem de neutrófilos no sangue, excedendo os valores de referência da contagem absoluta de neutrófilos. Essa condição pode estar associada a infecções, processos inflamatórios, neoplasias, endocrinopatias, medicamentos e anemia (Kolaczkowska; Kubes. 2013). É comum de ocorrer em resposta a infecções e inflamações sistêmicas (Otieno, *et al.*, 2022).

2.4. Linfocitose

Linfocitose é definida como uma contagem de linfócitos aumentada. Portanto, é caracterizada por uma quantidade elevada de linfócitos no sangue periférico, geralmente definida quando a contagem de linfócitos ultrapassa o limite padrão (Devi, *et al.*, 2022). É habitualmente causada por infecções virais transitórias, mas também pode ser vista em condições crônicas (hepatite B, hepatite C, HIV e tuberculose) e na leucemia linfocítica crônica (LLC) (Bigorra, *et al.*, 2022). Quando a contagem de linfócitos permanece persistentemente elevada, a avaliação de um hematologista especializado é essencial para identificar a causa subjacente e orientar o diagnóstico e o tratamento adequado (REF).

2.5. Monocitose

Monocitose é uma ocorrência frequente, resultante de diversas condições, podendo ser neoplásicas ou não neoplásicas. Ela pode ser caracterizada por níveis elevados de monócitos no sangue, sendo uma condição inespecífica e, na maioria dos casos, ocorre como um fenômeno secundário ou reativo (Lynch; Hall; Foucar. 2018).

Diversas causas não neoplásicas de monocitose já foram identificadas incluindo infecções crônicas, estresse agudo ou trauma, doenças inflamatórias sistêmicas, condições autoimunes, reações a medicamentos, neutropenia e fases iniciais de recuperação da medula óssea (Mangaonkar; Tande; Bekele, 2021). Se uma monocitose persistente for identificada e todas as causas secundárias forem descartadas, deve-se considerar a possibilidade de uma malignidade hematológica primária (Dutta; Nahrendorf. 2014).

2.6. Eosinofilia

A eosinofilia é o aumento no número de eosinófilos no sangue, podendo ser temporária ou persistente, e ocorrer em níveis leves ou mais elevados. Eosinofilia leve está presente frequentemente em pacientes com doença alérgica, como rinite alérgica e asma (Kovalszki; Weller. 2016). A sinusite crônica, particularmente a forma polipoide observada na doença respiratória agravada pela aspirina, desencadeia uma resposta eosinofílica mais intensa, que pode variar de leve a moderada (Stevens, *et al.*, 2014). Os processos conhecidos por causar eosinofilia modesta incluem doenças alérgicas, doenças parasitárias, alergia a medicamentos e mastocitose.

2.7. Leucopenia

É um achado comum no ambiente ambulatorial. Ela normalmente ocorre devido a uma redução significativa nos neutrófilos, que compreendem 50% a 70% dos leucócitos circulantes (Lam *et al.*, 2019). Ela engloba um conjunto de síndromes caracterizadas pela redução persistente da contagem de glóbulos brancos no sangue periférico, mantendo-se baixo. De acordo com Nian *et al.*, (2022), é uma das formas primárias de mielossupressão e ocorre frequentemente como efeito adverso de diversos regimes de quimioterapia. Portanto, a leucopenia representa um achado secundário resultante de uma condição sistêmica subjacente (Bargetzi, 2006).

3. PROTEÍNAS

3.1. Aumento da Proteína C Reativa (PCR)

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, gerada principalmente no fígado, e é amplamente utilizada como um marcador confiável de inflamação. (Qiao, *et al.*, 2023). A PCR desempenha um papel na resposta de fase aguda à inflamação, infecção ou

trauma em órgãos humanos, podendo aumentar até 1000 vezes em um período de 24 a 72 horas. (Goldberger, *et al.*, 1987).

Atua como um mediador pró-inflamatório que se liga a determinados receptores, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias sendo a mais importante a interleucina 6 (Freeman *et al.*,2002). Seus níveis de PCR estão diretamente relacionados à presença e remoção de agentes inflamatórios no corpo, aumentando à medida que a inflamação ocorre e diminuindo quando ela é resolvida (Stanimirovic,et al,. 2022).

Além de ser estabelecido como um biomarcador diagnóstico e prognóstico para infecções agudas, também está associado a várias condições crônicas, como diabetes mellitus, aterosclerose, hepatite C e vários tipos de câncer (Engström, *et al.*, 2005).

3.2. Elevação da Velocidade de Hemossedimentação (VHS)

A velocidade de hemossedimentação (VHS) e a proteína C-reativa (PCR) são os exames laboratoriais mais utilizados para identificar a resposta de fase aguda, sendo fundamentais no diagnóstico e no monitoramento de condições inflamatórias (Watson et a,. 2012). Eles fornecem informações valiosas em termos de suporte de sinais e sintomas clínicos da inflamação.

A VHS é afetada pelas proteínas de fase aguda, como o fibrinogênio, que alteram as propriedades dos eritrócitos durante a inflamação. Assim, a VHS é utilizada como um marcador laboratorial para monitorar a resposta inflamatória aguda e a evolução de condições inflamatórias no organismo (Brigden, 1999). A VHS é influenciada por diversas condições fisiológicas e patofisiológicas, que envolvem não apenas variações na concentração de fibrinogênio no plasma, mas também alterações no tamanho, forma e/ou número de glóbulos vermelhos (Ivana *et al.*, 2020). É específica para diagnóstico de doenças reumáticas como artrite reumatoide, polimialgia reumática e arteritis de células gigantes. O VHS também contribui para o diagnóstico e monitoramento do progresso dessas doenças (Barrack,*et al.*, 2018). Além disso, é amplamente usada na previsão e monitoramento de infecções ortopédicas.

3.3. Aumento de Fibrinogênio

O fibrinogênio e seus produtos insolúveis, fibrinogênio e fibrina, são moléculas notáveis. Suas diversas propriedades bioquímicas e biofísicas permitem a interação e ativação de células, a mediação de respostas inflamatórias e a garantia da integridade

estrutural dos coágulos sanguíneos durante a cicatrização de feridas (Wolberg. *et al.*, 2023). Além disso, essas moléculas desempenham funções essenciais na fisiologia e participam ativamente de mecanismos fisiopatológicos.

O fibrinogênio contribui para doenças trombóticas tanto pela formação direta de coágulos quanto pela mediação da inflamação e lesão tecidual, promovendo a progressão de diversas patologias (Luyendyk; Schoenecker; Flick., 2019). Na lesão hepática, auxilia na regeneração e limita a fibrose por meio da interação com leucócitos (Joshi, *et al.*, 2016). No câncer, promove o crescimento tumoral e a metástase (Kwaan; Lindholm. 2019). Em infecções bacterianas, atua tanto na defesa do hospedeiro quanto na ativação da coagulação mediada por bactérias, criando barreiras físicas e intensificando a resposta imunológica. Parte desse efeito protetor está ligada à formação de fibrina e à isoforma γ' (Negrón, *et al.*, 2023).

4. ALTERAÇÕES NAS PLAQUETAS

4.1. Trombocitose

Trombocitose é caracterizada por uma contagem de plaquetas acima do limite superior considerado normal. De acordo com o estudo de Kanya *et al.* (2019), a trombocitose é classificada em primária (TP), quando resulta de uma anormalidade clonal da medula óssea, como nas neoplasias mieloproliferativas (NMP); reativa ou secundária (TS), causada por condições subjacentes; e hereditária, associada a mutações genéticas.

A trombocitose secundária (TS) é a forma mais comum, enquanto a principal causa da trombocitose primária (TP) é a trombocitemia essencial (TE) (Rose, *et al.*, 2012). Os distúrbios mieloproliferativos (MPNs), como TE, policitemia vera (PV), mielofibrose primária (PMF) e leucemia mieloide crônica (LMC), resultam da proliferação anormal de células-tronco hematopoiéticas. Nessas condições, as plaquetas não apenas aumentam em número, mas também adquirem propriedades pró-coagulantes (Barbui *et al.*, 2013). Além disso, a redução dos grandes multímeros do fator de von Willebrand (vWF) está associada ao aumento da contagem plaquetária, impactando a função hemostática (Tiede *et al.*, 2011). O aumento das plaquetas durante a inflamação pode ajudar na reparação tecidual e coagulação, mas também pode aumentar o risco de trombose, especialmente se a inflamação for crônica.

4.2. Trombocitopenia

A trombocitopenia (TP) é um distúrbio caracterizado pela diminuição do número de plaquetas (Yan, *et al.*, 2024). Uma das principais consequências clínicas da trombocitopenia é o sangramento, resultante da disfunção da hemostasia primária e da formação inadequada do tampão plaquetário. Sangramentos mucocutâneos são comuns quando a contagem de plaquetas cai, podendo evoluir para uma hemorragia grave, incluindo hemorragia intracraniana (Arnold 2015). Os principais fatores responsáveis pela redução na contagem de plaquetas são a diminuição da produção, o aumento da destruição ou ambos. O principal desafio clínico é identificar a causa.

A redução da produção de plaquetas pode ser consequência de diversas doenças. Podendo ser uma doença na medula óssea, como infecções virais, e agentes tóxicos e agentes quimioterápicos reduzem a produção de plaquetas na medula óssea (Gadó; Thrombocytopeniák., 2014). A inflamação pode reduzir a quantidade de plaquetas aumentando sua destruição, diminuindo sua produção ou alterando sua distribuição no corpo

5. ÍNDICES HEMATOLÓGICOS DE INFLAMAÇÃO

5.1. Relação Neutrófilo-Linfócito (RNL)

A Relação Neutrófilo-Linfócito (RNL) é um biomarcador hematológico calculado a partir da contagem absoluta de neutrófilos dividida pela contagem absoluta de linfócitos (Jager, *et al.*, 2010). Indica um estado pró-inflamatório e pode estar associada a pior prognóstico em diversas doenças.

A Relação Neutrófilo-Linfócito (RNL) reflete o equilíbrio entre a imunidade inata e adaptativa. Neutrófilos estão relacionados à inflamação aguda e resposta inicial a infecções, enquanto linfócitos representam a imunidade adaptativa e defesa contra infecções crônicas. (Machado, *et al.*, 2004).

Neutrófilos-linfócitos (NLR) e a razão plaquetas-linfócitos (PLR), que são biomarcadores inflamatórios, facilmente acessíveis e úteis, poderiam ser usados como fatores prognósticos em muitos tipos de câncer, revelando a interação entre o estado imunológico do hospedeiro e a inflamação (Morrison, et al 2016).

5.2. Relação Plaqueta-Linfócito (RPL)

A Relação Plaqueta-Linfócito (RPL) é um biomarcador hematológico calculado dividindo a contagem total de plaquetas pela contagem absoluta de linfócitos no sangue. Assim como o NLR, o PLR tem sido documentado como fatores prognósticos ruins (Karakaya, *et al.* 2022).

A (RPL) reflete a interação entre inflamação, trombose e imunidade. As plaquetas estão envolvidas na hemostasia, trombose e defesa imunológica, desempenhando um papel importante na inflamação. Os linfócitos, por sua vez, são fundamentais na imunidade adaptativa e na defesa contra infecções crônicas. (Gur, *et al.*, 2022).

A elevação da RPL está associada a doenças inflamatórias crônicas, câncer e maior risco cardiovascular. (Durmus *et al.*, 2015). Observada em pacientes com sepse, COVID-19 grave e doenças autoimunes**.** Estudos indicam que pacientes com RPL elevada apresentam maior risco de complicações e mortalidade em condições como insuficiência cardíaca e COVID-19.(Neto et al,. 2021).

RPL Reduzida Sugere imunossupressão ou redução da produção de plaquetas, como ocorre em certas infecções virais e doenças hematológicas. A diminuição da RPL pode refletir uma resposta imunológica comprometida ou uma produção inadequada de plaquetas. Pode indicar um melhor prognóstico em algumas condições, como câncer. (Durmus *et al.*, 2015).

6. CONCLUSÃO

Com base na relação entre os marcadores hematológicos e a inflamação, conclui-se que alterações nesses parâmetros representam indicativos valiosos da presença, intensidade e progressão do processo inflamatório no organismo. A análise criteriosa desses marcadores, quando associada à avaliação clínica, não apenas auxilia no diagnóstico precoce, mas também orienta condutas terapêuticas mais assertivas.

Dessa forma, seu uso adequado contribui significativamente para um manejo mais eficaz e individualizado das condições inflamatórias, permitindo intervenções mais rápidas e precisas. Além disso, o monitoramento contínuo desses parâmetros oferece uma ferramenta prática para acompanhar a resposta ao tratamento e ajustar estratégias terapêuticas conforme necessário, evitando complicações e promovendo uma recuperação mais segura.

A integração dos marcadores hematológicos na prática clínica possibilita não só a identificação precoce de doenças inflamatórias, mas também a avaliação prognóstica e a

estratificação de risco, otimizando o cuidado e os recursos disponíveis. Em resumo, o conhecimento e a interpretação desses parâmetros são fundamentais para uma abordagem proativa e centrada no paciente, resultando em melhor qualidade de vida e desfechos clínicos mais favoráveis.

REFERÊNCIAS

Abramson, N,; Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. **Am Fam Physician**. v. 62, n. 9, p. 2053-60. 2000.

Arnold, D. M. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**. v. 1, n. 1, p. 237-242, 2015. doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.237.

Arulselvan P, *et al.* Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. **Oxid Med Cell Longev**. v. 2016, p. 15, 2016. doi: 10.1155/2016/5276130.

Balta, S., Ozturk, C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. **Platelets**. v. 26 n. 7. p. 680–681. 2014 doi.org/10.3109/09537104.2014.979340.

Barbui, T; Finazzi, G; Falanga, A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. **Blood**. v. 26, n. 13, p. 2176-84, 2013. doi: 10.1182/blood-2013-03-460154.

Bargetzi, M.J. Leukopenie/Neutropenie [Leukopenia/neutropenia]. **Ther Umsch**. v. 63, n. 1, p. 78-82, 2006.doi: 10.1024/0040-5930.63.1.78. PMID: 16450737.

Barrack, R. *et al.* General Assembly, Diagnosis, Laboratory Test: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. **J Arthroplasty.** v. 34, n. 2, p. 187-195, 2019. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.070.

Bigorra, L. A Physician-in-the-Loop Approach by Means of Machine Learning for the Diagnosis of Lymphocytosis in the Clinical Laboratory. **Arch Pathol Lab Med**. v.1, n. 8, p. 1024-1031, 2022. doi: 10.5858/arpa.2021-0044-OA.

Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. **Am Fam Physician**. v. 1, n. 5, p. 60, 1999.

Chabot-Richards, D.S; George, T.I. Leukocytosis. **Int J Lab Hematol**. v. 36, n. 3, p. 279-88, 2014 doi: 10.1111/ijlh.12212.

Devi, A. *et al.* Lymphocytosis and chronic lymphocytic leukaemia: investigation and management. **Clin Med (Lond)**. v. 22, n. 3, p. 225-229, 2022. doi: 10.7861/clinmed.2022-0150.

Durmus, E. *et al.*, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. **Arq Bras Cardiol**. v. 105, n. 6, p. 606-613, 2015.

Dutta P, Nahrendorf M. Regulation andconsequences of monocytosis. **Immunol**. v. 262, n. 1, p. 167-78, 2014. doi: 10.1111/imr.12219.

Engström, G.*et al*. Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. **Diabetes.** v. 54, n. 2, p. 570- 5, 2005. doi: 10.2337/diabetes.54.2.570.

Freeman, D.J. *et al*. West of Scotland Coronary Prevention Study. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. **Diabetes.** v. 51, n. 5, p. 1596-600, 2002 doi: 10.2337/diabetes.51.5.1596.

Gadó, K; Domján G. Thrombocytopeniák [Thrombocytopenia]. **Orv Hetil**. v. 23, n. 8, p. 291-303, 2014. doi: 10.1556/OH.2014.29822.

Gao, X., Yin, J., Wang, X., Petersen, F., Yu, X. A comprehensive comparison of hematological parameters among 39 common diseases. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v. 79, n. 4, p. 251–259. 2019. doi.org/10.1080/00365513.2019.1591636.

Goldberger, G. *et al*. Transcriptional regulation of genes encoding the acute-phase proteins CRP, SAA, and C3**. J Immunol**. v. 1, n. 11, p. 138, 1987.

Gur, D. O. *et al*. Systemic Immune-Inflammatory Index as a Determinant of Atherosclerotic Burden and High-Risk Patients with Acute Coronary Syndromes. **Arq Bras Cardiol**. v. 119, n. 3, p. 382-390, 2022. doi: 10.36660/abc.20210416.

Ivana, M.S, *et al*. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation: Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 153, n. 1, p. 14-19, 2020.doi.org/10.1093/ajcp/aqz142.

Jager, C. P, *et al*. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. **Crit Care**. v. 14, n. 5, p. 192, 2010. doi: 10.1186/cc9309.

Joshi, N. *et al*. Fibrin deposition following bile duct injury limits fibrosis through an αMβ2-dependent mechanism. **Blood**. v. 2, n. 22, p. 2751-62, 2016. doi: 10.1182/blood-2015-09-670703.

Kanya, P. *et al*. Platelet Function Tests and Inflammatory Markers for the Differentiation of Primary Thrombocytosis and Secondary Thrombocytosis. **Asian Pac J Cancer Prev**. v. 1, n. 20, p. 2079-2085, 2019. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2079.

Karakaya, S. *et al*. High Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio and Low Lymphocyte Levels Are Correlated With Worse Pathological Complete Response Rates. **Cureus**. v. 8, n. 14, 2022. doi: 10.7759/cureus.22972.

Kolaczkowska; Kubes. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. **Nature Reviews Immunology**. v. 13, p. 159–175, 2013.

Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia. **Prim Care**. v. 43, n. 4, p. 607-617, 2016. doi: 10.1016/j.pop.2016.07.010.

Kwaan, H.C, Lindholm, P.F. Fibrin and Fibrinolysis in Cancer. **Semin Thromb Hemost**. v. 45, n. 4, p. 413-422, 2019. doi: 10.1055/s-0039-1688495.

Lam, L *et al.*, Hematologic Conditions: Leukopenia. **FP Essent**. v.11, n.16, p.485, 2019.

Liew, P.X; Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. **Physiol Rev**. v. 99, n. 2, p. 1223-1248, 2019. doi: 10.1152/physrev.00012.2018.

Luyendyk, J.P. Schoenecker, J.G. Flick, M.J. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. **Blood**. v. 7, n. 5, p. 511-520, 2019. doi: 10.1182/blood-2018-07-818211.

Lynch DT, Hall J, Foucar K. How I investigate monocytosis. **Int J Lab Hematol**. v. 40, n. 2, p. 107-114, 2018.doi: 10.1111/ijlh.12776.

Machado, P. R L. Immune response mechanisms to infections. **An bras Dermatol**, v. 76, n. 6, p. 647-664. 2004.

Mangaonkar AA, Tande AJ, Bekele DI. Differential Diagnosis and Workup of Monocytosis: A Systematic Approach to a Common Hematologic Finding. **Curr Hematol Malig Rep**. v. 16, n. 3, p. 267-275, 2021. doi: 10.1007/s11899-021-00618-4.

Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell**. v. 19, n. 6, p. 771-6, 2010. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006.

Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**. v. 24, n. 454, p. 428-35, 2008.doi: 10.1038/nature07201.

Morrison, L. *et al*. Inflammatory biomarker score and cancer: A population-based prospective cohort study. **BMC Cancer**. v. 10, n. 16, p.80, 2016. doi: 10.1186/s12885-016-2115-6.

Nascimento, M. A. L *et al.*, Inflammatory Hematological Indices, Cardiovascular Disease and Mortality: A Narrative. **Arq. Bras. Cardiol**. v. 121, n. 7, 2024. doi.org/10.36660/abc.20230752.

Negrón, O. *et al*. Fibrinogen γ' promotes host survival during Staphylococcus aureus septicemia in mice. **J Thromb Haemost**. v. 21, n. 8, p. 2277-2290, 2023 doi: 10.1016/j.jtha.2023.03.019.

Neto, J.B.A. el al. São As Relações Plaquetas/Linfócitos E Neutrófilos/Linfócitos Preditoras De Desfecho Desfavorável Na Covid-19? **hematol transfus cell ther**. v. 43, n. 1, p. 546, 2021. doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.888

Nian J *et al*. Efficacy and safety of acupuncture for chemotherapy-induced leukopenia: A systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**. v. 21, n. 101, p. 42, 2022.doi: 10.1097/MD.0000000000030995.

Otieno SB, Altahan A, Karri S, Kaweeta F, Lands L, Weir A. CIN or not: An approach to the evaluation and management of chronic idiopathic neutrophilia. **Blood Reviews**. v. 46. 2021. doi: 10.1016/j.blre.2020.100739.

Proytcheva, M.A. Issues in neonatal cellular analysis. **Am J Clin Pathol**. v. 131, n. 4, p. 560-73, 2009. doi: 10.1309/AJCPTHBJ4I4YGZQC.

Qiao, H. *et al*. Association between increased C-reactive protein and cardiovascular disease among patients with rectal cancer. **Front Oncol**. v. 22, n. 13, p. 2023. doi: 10.3389/fonc.2023.1287619.

Riley, L. K.; Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. **Am Fam Physician**. v. 1, n. 92, p. 11, 2015.

Rose, S.R.*et al*. Etiology of thrombocytosis in a general medicine population: analysis of 801 cases with emphasis on infectious causes. **J Clin Med Res**. v. 4, n. 6, p. 415-23, 2012. doi: 10.4021/jocmr1125w.

Stanimirovic, J. *et al*. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation**. Mediators Inflamm**. v. 17, p. 15, 2022. doi: 10.1155/2022/3706508.

Tang W *et al*. Hematological parameters in patients with bloodstream infection: A retrospective observational study. **J Infect Dev Ctries**. v. 30, n. 14, p. 1264-1273, 2020. doi: 10.3855/jidc.12811. PMID: 33296339.

Tiede, A. et al How I treat the acquired von Willebrand syndrome. **Blood**.v. 23, n. 25, p. 6777-85, 2011. doi: 10.1182/blood-2010-11-297580.

Watson J, Round A, Hamilton W. Raised inflammatory markers. **BMJ**.v. 3, p.344, 2012 doi: 10.1136/bmj.e454.

Whitney W. Stevens, W.W. Cytokines in Chronic Rhinosinusitis. Role in Eosinophilia and Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. v. 192, n. 6, 2014. doi.org/10.1164/rccm.201412-2278OC.

Wolberg, A.S. Fibrinogen and fibrin: synthesis, structure, and function in health and disease. **J Thromb Haemost**. v. 21, n. 11, p. 3005-3015, 2023. doi: 10.1016/j.jtha.2023.08.014.

Wong, C.H.Y; Heit, B; Kubes, P. Molecular regulators of leucocyte chemotaxis during inflammation, **Cardiovascular Research**, v. 86, n. 2, p. 183–191, 2010. doi.org/10.1093/cvr/cvq040.

Xia, W *et al*. Characteristics of hematological parameters on admission in COVID-19 Omicron variant infected in Chinese population: a large-scale retrospective study. **BMC Infect Dis**. v. 27, n. 23, p. 835, 2023 doi: 10.1186/s12879-023-08771-2.

Yan, K. *et al*. Inflammation modifies the platelet reactivity among thrombocytopenia patients undergoing percutaneous coronary intervention. **Platelets**. v. 35, n. 1, 2024. doi: 10.1080/09537104.2024.2327835.

Yu H,*et al*. Stimulus-Responsive Hydrogels as Drug Delivery Systems for Inflammation Targeted Therapy. **Adv Sci (Weinh)**. v. 11, n. 1, p. 2-42, 2024. doi: 10.1002/advs.202306152.

CAPÍTULO IX

DISBIOSE INTESTINAL E ANTIBIÓTICOS: MECANISMOS, CONSEQUÊNCIAS E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

INTESTINAL DYSBIOSIS AND ANTIBIOTICS: MECHANISMS, CONSEQUENCES AND THERAPEUTIC ALTERNATIVES

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-9

Gerllanny Mara de Souza Lopes [1]
Yury Nascimento Abreu [2]
Camila Nogueira dos Santos [1]
Quezia Damaris Jones Severino Vasconcelos [3]
Laura Beatriz de Souza Martins [2]
Gislei Frota Aragão [4]

[1] Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional – UFC
[2] Graduando do curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC
Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional – UFC
[3] Doutoranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – UECE
[4] Doutor em Farmacologia. Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia e Farmacologia. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional – UFC

RESUMO

A microbiota intestinal humana varia com uma série de fatores como a região, dieta e estilo de vida, afetando a nutrição e a imunidade. O desequilíbrio, ou disbiose, é associado a várias condições de saúde. Exposição a elementos industriais e antibióticos tem aumentado a disbiose, destacando a necessidade de uso cauteloso de medicamentos para preservar a saúde intestinal. Este trabalho aborda a problemática da disbiose intestinal causada pelo uso indiscriminado de antibióticos, examinando suas consequências para a saúde humana. Realizamos uma revisão bibliográfica e análise de dados para investigar a composição da microbiota intestinal e os impactos dos antibióticos e discutir as implicações na saúde pública. Os resultados indicam que o uso de antimicrobianos pode causar disbiose, alterando a composição bacteriana da microbiota intestinal humana e comprometendo a saúde imunológica, o que pode levar a infecções oportunistas e doenças metabólicas, como diabetes e obesidade, além de câncer e possivelmente neuropatias; a prevenção e o tratamento da disbiose envolvem uma dieta balanceada, uso consciente de antibióticos, e consumo de prebióticos e probióticos para manter a saúde intestinal e prevenir complicações. Assim, a composição diversificada da microbiota intestinal humana varia conforme região e hábitos, mas o uso de antimicrobianos pode causar disbiose, levando a doenças graves; a prevenção envolve dieta balanceada, uso consciente de antibióticos e prebióticos/probióticos.

Palavras-chave: Antimicrobianos. Microbioma. Desequilíbrio. Inflamação. Disbiose intestinal.

ABSTRACT

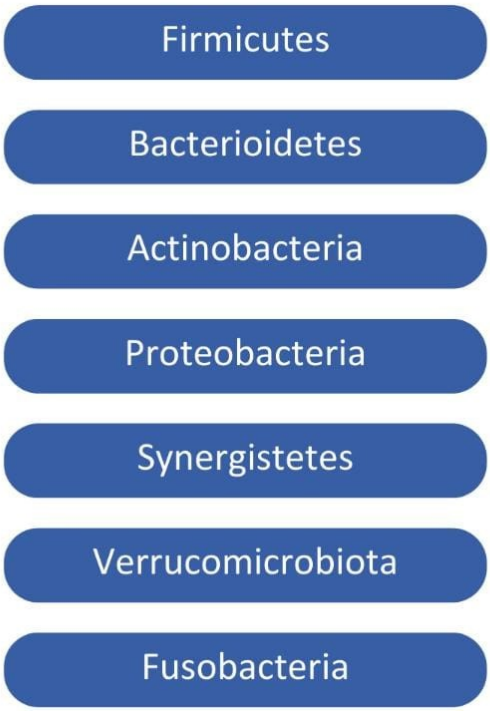
The human intestinal microbiota varies with a number of factors such as region, diet, and lifestyle, affecting nutrition and immunity. Imbalance, or dysbiosis, is associated with various health conditions. Exposure to industrial elements and antibiotics has increased dysbiosis, highlighting the need for cautious use of medications to preserve intestinal health. This work addresses the issue of intestinal dysbiosis caused by the indiscriminate use of antibiotics, examining its consequences for human health. We conducted a bibliographic review and data analysis to investigate the composition of the intestinal microbiota and the impacts of antibiotics, discussing the implications for public health. The results indicate that the use of antimicrobials can cause dysbiosis by altering the bacterial composition of the human intestinal microbiota and compromising immune health, which can lead to opportunistic infections and metabolic diseases, such as diabetes and obesity, as well as cancer and possibly neuropathies. The prevention and treatment of dysbiosis involve a balanced diet, conscious use of antibiotics, and consumption of prebiotics and probiotics to maintain intestinal health and prevent complications. Thus, the diverse composition of the human intestinal microbiota varies according to region and habits, but the use of antimicrobials can cause dysbiosis, leading to serious diseases. Prevention involves a balanced diet, conscious use of antibiotics, and prebiotics/probiotics.

Keywords: Antimicrobials. Microbiome. Imbalance. Inflammation. Intestinal dysbiosis.

1. INTRODUÇÃO

A composição da microbiota intestinal humana é rica em espécies de diversos filos (Figura 1 apresenta dados catalogados por Arumugam *et al.*, 2011) e varia de acordo com a região do planeta, hábitos alimentares e outros fatores relacionados ao estilo de vida. Essa diversidade ocorre mesmo entre indivíduos que compartilham localidade e hábitos similares (Weiss e Hennet, 2017).

Figura 1 – Diversidade da microbiota intestinal humana, reprodução de dados catalogados por Arumugam *et al.* (2011) a partir de amostras coletadas em diferentes populações.



Fonte: Autoria própria.

Os fatores que afetam a composição da microbiota intestinal estão intimamente ligados à modulação da atividade fisiológica no corpo humano (Weiss e Hennet, 2017). Segundo Patterson *et al.* (2016), essa composição deve manter um equilíbrio para favorecer a homeostase de cada indivíduo. A atividade microbiana do intestino, além de estar primordialmente relacionada à captação de nutrientes, também está envolvida em respostas imunológicas, comunicação cérebro-intestino, e apresenta uma relação próxima com condições de saúde como diabetes e obesidade.

O desequilíbrio da microbiota endógena do corpo humano pode ser caracterizado por um quadro clínico chamado disbiose (Weiss e Hennet, 2017). Esse desequilíbrio desfavorece a composição das bactérias presentes, causando alterações tanto em condições locais

quanto sistêmicas, promovendo a alteração da homeostase para situações indesejadas, como a evolução de doenças por microrganismos oportunistas, doenças autoimunes e desordens neurológicas (Weiss e Hennet, 2017).

Sommer *et al.* (2017) afirmam que, nas últimas cinco décadas, estivemos expostos a uma série de artifícios industriais, como saborizantes, conservantes e medicamentos (graças ao desenvolvimento do mundo globalizado), que afetam a composição da microbiota intestinal. Esses elementos são causas para o cenário de disbiose atual, especialmente considerando a indústria farmacêutica e o desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos.

Desta forma, a disbiose, é uma condição que pode levar a diversas alterações locais e sistêmicas, conforme discutido por Weiss e Hennet (2017). Considerando o impacto dos antibióticos na composição da microbiota intestinal, conforme destacado por Sommer *et al.* (2017), reforça-se a necessidade de uma abordagem cautelosa e informada na utilização dos medicamentos que consumimos. O desenvolvimento da indústria farmacêutica e o uso indiscriminado de antimicrobianos contribuem significativamente para o cenário atual de disbiose.

Assim, compreender as causas e consequências da disbiose é essencial para ampliar o conhecimento sobre suas implicações na saúde humana e orientar estratégias de manejo dessa condição.

2. IMPACTO DOS ANTIMICROBIANOS NA MICROBIOTA

Os filos que colonizam o trato intestinal humano, conforme ilustrado na Figura 1, estão dispostos em ordem de densidade. Os filos mais abundantes, listados no topo, possuem a capacidade de degradar carboidratos complexos e produzir metabólitos secundários que originam moléculas de gordura. Estas moléculas são utilizadas pelo organismo humano como fonte de energia e promovem a proliferação e diferenciação de células do sistema imunológico (Kim, Covington e Pamer, 2017). Dessa forma, é fundamental compreender como o uso de medicamentos modula e pode induzir o organismo a um estado de desequilíbrio, seja momentâneo ou crônico.

2.1. Mecanismos de Ação dos Antimicrobianos

Segundo Walsh e Bancewicz (2016), há duas grandes classes de antibióticos: sintéticos e naturais. Cada um com suas peculiaridades e atividades, no entanto para o propósito deste

capítulo nos manteremos apenas em termos mais genéricos e atividades gerais dos medicamentos sem muita imersão técnica.

Os antibióticos possuem como mecanismo ação alvos moleculares dentro ou fora (na superfície) de um patógeno o qual age contra (Walsh e Bancewicz, 2016; Silva *et al.*, 2020). Alguns destes mecanismos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Mecanismos de ação de antibióticos contra as bactérias (Silva *et al.*, 2020).

Alvo molecular e função	Consequência
Peptidoglicano. Constitui a parede celular bacteriana fornecendo sustentação mecânica e proteção física.	Enfraquecimento da parede celular bacteriana. A exposição da membrana celular, mais frágil, se combinada com outros antibióticos favorece a eliminação do organismo.
Ribossomo. Maquinaria celular de síntese protéica.	Interrupção da síntese proteica. Sem a produção de proteínas e enzimas a célula bacteriana morre por inanição de sua atividade metabólica
Membrana celular bacteriana. Delimitação do conteúdo celular e atividades metabólicas de permeabilidade de substâncias.	Extravasamento do conteúdo intracelular. O comprometimento da membrana celular expõe todo seu conteúdo de maneira irreparável provocando morte celular.
RNA Polimerase. Maquinaria de replicação molecular do DNA para posterior replicação celular.	Interrupção da replicação do DNA. Sem a replicação do DNA a célula não se prolifera no organismo infectado e se combinada com outros tratamentos promove rápida eliminação do organismo.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Dessa forma, compreendemos que, os antibióticos não distinguem entre bactérias patogênicas e comensais, o que pode comprometer a diversidade microbiana e predispor o organismo a infecções oportunistas (Walsh e Bancewicz, 2016; Silva *et al.*, 2020).

2.2. Efeitos na Microbiota Intestinal

Como mencionado anteriormente, a utilização indiscriminada de antibióticos pode levar à disbiose, uma condição em que a composição da microbiota intestinal é alterada, promovendo uma série de eventos associados a doenças inflamatórias (Lange *et al.*, 2016). Nesse contexto, o que diferencia a disbiose provocada por um antimicrobiano de um organismo saudável é o tempo de exposição ao medicamento, a dosagem e o uso consciente da medicação (Weiss e Hennet, 2017).

De acordo com Weiss e Hennet (2017), a utilização de drogas pode induzir um desbalanço no organismo, que pode ser resiliente tanto a curto quanto a longo prazo. Esse

desbalanço pode ter efeitos imperceptíveis ou nocivos à saúde. Entre os efeitos nocivos, os autores destacam que, de modo geral, medicamentos genéricos, como anti-inflamatórios, têm a capacidade de alterar a composição da microbiota.

Ao abordar os antibióticos, Weiss e Hennet (2017) apontam o potencial intrínseco de desregulação endógena humana, ressaltando a importância do tempo de tratamento. Eles concluem que a redução da diversidade microbiana causada por longa exposição a antibióticos pode desestabilizar cronicamente a microbiota e promover a resistência microbiana a cepas patogênicas.

Portanto, é essencial que o uso de antibióticos seja cuidadosamente monitorado e limitado a situações onde sejam realmente necessários. A conscientização sobre os riscos de disbiose e a resistência microbiana deve ser reforçada tanto entre profissionais de saúde quanto na população geral, a fim de preservar a eficácia dos antibióticos e manter a saúde da microbiota intestinal. Um uso prudente e informado dos antibióticos pode ajudar a evitar desequilíbrios significativos na microbiota e prevenir complicações associadas à disbiose.

3. CONSEQUÊNCIAS DA DISBIOSE

Patterson *et al.* (2016) mostram pesquisas que relacionam a disbiose com doenças metabólicas conhecidas, como diabetes e obesidade, bem como outras condições, como câncer e possivelmente neuropatias (Por mais que estudos sugiram a influência da microbiota em neuropatias como Alzheimer e Parkinson, os mecanismos exatos dessa interação ainda estão sendo investigados). Embora as pesquisas estejam amplamente vinculadas à dieta e ao estilo de vida, elas também abordam a perspectiva antimicrobiana, que pode regular essas condições de maneira positiva ou negativa.

Lange *et al.* (2016) oferecem uma abordagem didática ao discutir a ideia de estabilidade-perturbação-resiliência e equilíbrio decorrentes do uso de antibióticos, complementando a teoria apresentada por Weiss e Hennet (2017). Os autores destacam que a perda de táxons chave na regulação da homeostase pode promover o surgimento de câncer, obesidade, autoimunidade (devido às tentativas de reparo da microbiota) e doenças infecciosas.

No trabalho de Pant *et al.* (2023), é abordado o papel da microbiota do trato gastrointestinal no metabolismo de drogas e seus tratamentos. Os autores demonstram que a composição da microbiota é crucial para a síntese de enzimas que auxiliam na efetividade

dos fármacos, permitindo que estes atinjam seus alvos com o máximo de seu potencial ativo. Isso implica que, em um cenário de disbiose, não há garantias de que outros tratamentos paralelos relacionados a microrganismos terão o efeito desejado, uma vez que o sistema que auxilia na farmacodinâmica está comprometido.

Além disso, embora o fígado seja o principal órgão responsável pela excreção de xenobióticos nocivos, a microbiota também desempenha um papel significativo nesse processo. Uma microbiota saudável auxilia na excreção eficiente, enquanto a presença de disbiose pode resultar em consequências negativas para o indivíduo (Pant *et al.*, 2023).

Esses estudos destacam a importância de manter uma microbiota equilibrada para a saúde geral. A disbiose, resultado do uso inadequado de antibióticos e outras práticas, pode levar a doenças graves, como metabólicas, câncer e neuropatias. Compreender a relação entre a microbiota intestinal e a eficácia dos tratamentos é essencial. Estratégias para preservar a diversidade microbiana e reduzir os riscos de disbiose são fundamentais para uma abordagem mais holística e preventiva da saúde.

4. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DISBIOSE

A prevenção e o tratamento da disbiose são fundamentais para manter a saúde intestinal e, por conseguinte, o bem-estar geral do organismo. Disbiose é o desequilíbrio na microbiota intestinal, que pode levar a uma série de problemas de saúde, incluindo doenças metabólicas, inflamações e até transtornos mentais. Adotar medidas preventivas, como uma dieta balanceada, uso consciente de antibióticos e o consumo de probióticos e prebióticos, pode ajudar a manter a microbiota em equilíbrio. Além disso, o tratamento adequado da disbiose é crucial para restaurar a saúde intestinal e prevenir complicações mais graves, promovendo assim uma melhor qualidade de vida.

4.1. Dieta

A dieta é um dos principais fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal (Weiss e Hennet, 2017). Há um ditado popular que diz "o homem é o que o homem come", e Sommer *et al.* (2017) ilustra bem esse conceito ao discutir como substâncias industrializadas, presentes em nossa alimentação diária, podem causar danos à saúde a curto e longo prazo.

Weiss e Hennet (2017) destacam que a composição da dieta é crucial para o equilíbrio e a manutenção endógena da microbiota. A ingestão de diferentes tipos de alimentos, bem

como a super administração ou ausência de determinados nutrientes, pode modular significativamente a microbiota intestinal, influenciando diretamente a saúde geral do indivíduo (Weiss e Hennet, 2017).

Dessa maneira, Tomasello *et al*. (2016) afirmam que uma dieta rica em gordura e carboidratos contribui para o desequilíbrio endógeno, aumentando significativamente os riscos de desordens metabólicas. Em seus estudos, eles descobriram que uma dieta balanceada, rica em vegetais e derivados naturais não processados, diminui o pH intestinal, impedindo a proliferação de bactérias patogênicas.

Corroborando com as conclusões de Tomasello *et al*. (2016), Annamaria *et al*. (2021) observaram em sua revisão que a adoção de certos hábitos pode melhorar os sintomas e ajudar a alcançar o equilíbrio intestinal. Entre esses hábitos estão: regular porções e composição alimentar, evitar cafeína e aumentar a ingestão diária de água, reduzir o consumo de álcool e bebidas frias, além de evitar substâncias sintéticas industrializadas, como sorbitol e outros adoçantes e aromatizantes.

Os estudos de Tomasello *et al*. (2016) e Annamaria *et al*. (2021) enfatizam que uma dieta equilibrada e hábitos alimentares saudáveis são cruciais para manter a saúde intestinal e prevenir a disbiose. Práticas alimentares conscientes que promovam a diversidade e o equilíbrio da microbiota ajudam a evitar desordens metabólicas e outras condições de saúde. A adoção desses princípios pode melhorar significativamente o bem-estar geral e a qualidade de vida.

4.2. Prebióticos e Probióticos

De acordo com Roy e Dhaneshwar (2023) prebióticos são ingredientes alimentícios que não são digeríveis pelo hospedeiro e que estimulam o crescimento de bactérias específicas. Já probióticos são microrganismos vivos específicos que, quando consumidos em quantidade adequada, são benéficos para a saúde do hospedeiro.

Dessa maneira, prebióticos são amplamente utilizados com o objetivo de melhorar a composição da microbiota, impedindo a proliferação de patógenos e revertendo quadros avançados de disbiose (Roy e Dhaneshwar, 2023). Segundo os autores, prebióticos aceleram o crescimento de microrganismos benéficos, criam um ambiente propício para esse desenvolvimento e promovem a síntese de ácidos graxos de cadeia curta, fatores cruciais para a melhoria da condição de disbiose no organismo humano.

Por outro lado, os probióticos demonstram a capacidade de competir por nutrientes em um estado de disbiose na presença de patógenos. Eles promovem a bioconversão de metabólitos, aumentam o potencial protetivo da barreira intestinal e reduzem a inflamação, aspectos importantes para restabelecer o equilíbrio da microbiota (Roy e Dhaneshwar, 2023).

Em resumo, prebióticos e probióticos são essenciais para a manutenção e restauração da saúde intestinal. Prebióticos promovem um ambiente favorável ao crescimento de microrganismos benéficos, enquanto probióticos competem com patógenos e fortalecem a barreira intestinal. A inclusão desses componentes na dieta é uma estratégia eficaz para melhorar a saúde intestinal e geral (Roy e Dhaneshwar, 2023; Kim *et al.*, 2019). No entanto, é fundamental que essa inclusão seja acompanhada por um estudo médico e clínico, permitindo que profissionais de saúde ofereçam as opções de tratamento mais adequadas e eficazes.

5. CONCLUSÃO

A composição da microbiota intestinal humana é rica e diversificada, variando conforme a região, os hábitos alimentares e outros fatores de estilo de vida, mesmo entre indivíduos com localidade e hábitos similares (Weiss e Hennet, 2017). No entanto, o uso de antimicrobianos pode desequilibrar essa microbiota, afetando negativamente a saúde ao alterar a composição bacteriana, promovendo disbiose e resistência microbiana (Weiss e Hennet, 2017; Lange *et al.*, 2016; Kim, Covington e Pamer, 2017).

A disbiose, resultante do uso inadequado de antibióticos e outras práticas, pode levar a doenças metabólicas, câncer, neuropatias e outras condições graves, destacando a importância de manter uma microbiota equilibrada para a saúde geral. Prevenir e tratar a disbiose é essencial para manter a saúde intestinal e o bem-estar geral. Isso pode ser alcançado por meio de uma dieta balanceada, uso consciente de antibióticos e consumo de prebióticos e probióticos, sempre com acompanhamento médico (Weiss e Hennet, 2017; Lange *et al.*, 2016; Kim, Covington e Pamer, 2017; Roy e Dhaneshwar, 2023).

Esse cuidado contínuo é fundamental para garantir que a microbiota intestinal permaneça equilibrada, contribuindo assim para uma melhor qualidade de vida e saúde geral.

Com os avanços na engenharia genética, cientistas estão desenvolvendo probióticos que funcionam como sensores intestinais para detectar inflamações ou produzir medicamentos diretamente no intestino (Zhou *et al.*, 2022). Por exemplo, uma bactéria

modificada ajudou a tratar colite em camundongos, restaurando populações bacterianas benéficas e reduzindo a inflamação. Outra pesquisa criou um sistema oral que utiliza *Escherichia coli* para diminuir a resposta inflamatória (Couch *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2021).

Além disso, um *Lactobacillus* sp. geneticamente modificado mostrou efeitos anti-inflamatórios significativos em modelos animais (Zhang *et al.*, 2018). Esses avanços destacam a importância da medicina personalizada e da compreensão da microbiota individual para tratamentos mais eficazes da disbiose. Continuar a pesquisa nessa área pode trazer grandes melhorias nos tratamentos futuros e na qualidade de vida das pessoas.

Manter-se informado sobre cuidados e prevenção é crucial para a saúde e o bem-estar, permitindo evitar problemas de saúde através de hábitos saudáveis e decisões conscientes, resultando em uma vida mais equilibrada e saudável.

Assim, é crucial continuar investigando as causas e consequências da disbiose para entender melhor como mitigar seus efeitos e promover a saúde humana. Estudos futuros devem focar em estratégias para equilibrar a microbiota, considerando tanto intervenções dietéticas quanto regulamentações industriais. Assim, o entendimento aprofundado da microbiota intestinal e suas interações com o corpo humano pode abrir novas perspectivas para tratamentos e políticas de saúde pública.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, e ao Grupo de Estudos em Neuroinflamação e Neurotoxicologia (GENIT/UECE) e ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LabTox-UNIFAC/NPDM/UFC).

REFERÊNCIAS

ARUMUGAM, Manimozhiyan *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, v. 473, n. 7346, p. 174–180, 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature09944>.

COUCH, Daniel G. *et al.* Palmitoylethanolamide and Cannabidiol Prevent Inflammation-induced Hyperpermeability of the Human Gut *In Vitro* and *In Vivo*—A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Controlled Trial. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 25, n. 6, p. 1006–1018, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/25/6/1006/5341970>.

KIM, Seon-Gyun *et al*. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 29, n. 9, p. 1335–1340, 2019. Disponível em: <http://www.jmb.or.kr/journal/view.html?doi=10.4014/jmb.1906.06064>.

KIM, Sohn; COVINGTON, April; PAMER, Eric G. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. **Immunological Reviews**, v. 279, n. 1, p. 90–105, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.12563>.

LANGE, Kathleen *et al*. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. **Digestive Diseases**, v. 34, n. 3, p. 260–268, 2016. Disponível em: <https://karger.com/DDI/article/doi/10.1159/000443360>.

PANT, Archana *et al*. Human Gut Microbiota and Drug Metabolism. **Microbial Ecology**, v. 86, n. 1, p. 97–111, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s00248-022-02081-x>.

PATTERSON, Elaine *et al*. Gut microbiota, obesity and diabetes. **Postgraduate Medical Journal**, v. 92, n. 1087, p. 286–300, 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/pmj/article/92/1087/286/6984363>.

ROY, Supriya; DHANESHWAR, Suneela. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. **World Journal of Gastroenterology**, v. 29, n. 14, p. 2078–2100, 2023. Disponível em: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v29/i14/2078.htm>.

SILVA, Francisco Henrique Da *et al*. **Fatores de virulência microbianos e terapias emergentes**. 1. ed. [*s.l.*]: Latin American Publicações, 2020.

SOMMER, Felix *et al*. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 15, n. 10, p. 630–638, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.58>.

TOMASELLO, Giovanni *et al*. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. **Biomedical Papers**, v. 160, n. 4, p. 461–466, 2016. Disponível em: <http://biomed.papers.upol.cz/doi/10.5507/bp.2016.052.html>.

WALSH, Christopher T.; WENCEWICZ, Timothy A. **Antibiotics: challenges, mechanisms, opportunities**. Washington (D.C.): ASM press, 2016.

WANG, Lifu *et al*. An engineered probiotic secreting Sj16 ameliorates colitis via Ruminococcaceae/butyrate/retinoic acid axis. **Bioengineering & Translational Medicine**, v. 6, n. 3, p. e10219, 2021. Disponível em: <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/btm2.10219>.

WEISS, G. Adrienne; HENNET, Thierry. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 16, p. 2959–2977, 2017. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-017-2509-x>.

ZHANG, Baoren *et al*. Oral Escherichia coli expressing IL-35 meliorates experimental colitis in mice. **Journal of Translational Medicine**, v. 16, n. 1, p. 71, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1441-7>.

ZHOU, Jun *et al*. Programmable probiotics modulate inflammation and gut microbiota for inflammatory bowel disease treatment after effective oral delivery. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 3432, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-31171-0>.

CAPÍTULO X

DISBIOSE INTESTINAL E LIPOPOLISSACARÍDEO: MECANISMOS, CONSEQUÊNCIAS E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

INTESTINAL DYSBIOSIS AND LIPOPOLYSACCHARIDE: MECHANISMS, CONSEQUENCES, AND THERAPEUTIC STRATEGIES

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-10

Laura Beatriz de Souza Martins [1]
Gerllanny Mara de Souza Lopes [2]
Camila Nogueira dos Santos [3]
Yury Nascimento Abreu [4]
Quezia Damaris Jones Severino Vasconcelos [5]
Gislei Frota Aragão [6]

[1] Graduanda do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC
[2] Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional – UFC
[3] Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional – UFC
[4] Graduando do Curso de Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC
[5] Doutoranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – UECE
[6] Professor adjunto do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A microbiota intestinal é composta por uma comunidade diversificada de microrganismos que desempenham funções essenciais no organismo, como digestão, produção de vitaminas, regulação do sistema imunológico e proteção contra patógenos. Entretanto, fatores como dieta inadequada, uso de antimicrobianos, estresse e doenças crônicas podem levar à disbiose, um desequilíbrio na composição microbiana que compromete a saúde do hospedeiro. Uma consequência significativa da disbiose é o aumento da translocação de lipopolissacarídeos (LPS), moléculas derivadas de bactérias Gram-negativas, para a circulação sistêmica. Esse fenômeno desencadeia respostas inflamatórias associadas ao surgimento de doenças metabólicas, cardiovasculares e neurodegenerativas. A modulação da microbiota intestinal, por meio de probióticos, prebióticos e compostos bioativos, apresenta-se como uma abordagem promissora no campo da biotecnologia para restaurar o equilíbrio microbiano. Portanto, este capítulo aborda os mecanismos relacionados à disbiose mediada por LPS e destaca estratégias biotecnológicas voltadas à prevenção e ao tratamento de condições decorrentes desse desequilíbrio.

Palavras-chave: Microbiota. Disbiose. Lipopolissacarídeos. Inflamação. Metabolismo

ABSTRACT

The intestinal microbiota is composed of a diverse community of microorganisms that perform essential functions in the body, such as digestion, vitamin production, immune system regulation, and protection against pathogens. However, factors like an inadequate diet, antimicrobial use, stress, and chronic diseases can lead to dysbiosis, an imbalance in microbial composition that compromises host health. A significant consequence of dysbiosis is the increased translocation of lipopolysaccharides (LPS), molecules derived from Gram-negative bacteria, into systemic circulation. This process triggers inflammatory responses associated with the development of metabolic, cardiovascular, and neurodegenerative diseases. Modulating the intestinal microbiota through probiotics, prebiotics, and bioactive compounds emerges as a promising biotechnological approach to restoring microbial balance. Thus, this chapter addresses the mechanisms related to LPS-mediated dysbiosis, and highlights biotechnological strategies aimed at preventing and treating conditions resulting from this imbalance.

Keywords: Microbiota. Dysbiosis. Lipopolysaccharides. Inflammation. Metabolism.

1. INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal humana é composta por uma comunidade complexa e diversificada de microrganismos, estimada em mais de 100 trilhões de organismos, incluindo bactérias, fungos, vírus e arqueias. Estes microrganismos desempenham papéis fundamentais em várias funções fisiológicas, como a digestão e metabolização de nutrientes, a produção de vitaminas essenciais, a regulação do sistema imunológico e a proteção contra patógenos. Além disso, a microbiota contribui para a homeostase metabólica e para a manutenção da integridade da barreira intestinal (FRANCINO, 2016).

No entanto, esse ecossistema dinâmico pode ser perturbado por diversos fatores, como alterações na dieta, uso de antimicrobianos, exposição a estresse crônico, infecções e doenças crônicas. Essa perturbação, conhecida como disbiose, caracteriza-se pelo desequilíbrio na composição e na diversidade microbiana intestinal, o que pode levar a consequências negativas para a saúde do hospedeiro. Uma das manifestações mais significativas da disbiose é o aumento da translocação de lipopolissacarídeos (LPS), componentes da parede celular de bactérias Gram-negativas, para a circulação sistêmica. Esse fenômeno ativa vias imunoinflamatórias que contribuem para o desenvolvimento de doenças metabólicas, cardiovasculares e neurodegenerativas (VANCAMELBEKE; VERMEIRE, 2017).

O desenvolvimento de soluções como probióticos, prebióticos, simbióticos e compostos bioativos voltados à modulação da microbiota intestinal representa um campo promissor para a prevenção e o tratamento de doenças relacionadas ao desequilíbrio microbiano. O objetivo deste capítulo foi revisar a literatura sobre a disbiose intestinal mediada por LPS, com foco em seus mecanismos subjacentes e impactos na saúde humana. Ao abordar a composição e as funções da microbiota intestinal, os fatores que desencadeiam o desequilíbrio microbiano, as consequências imunoinflamatórias da translocação de LPS e sua relação com doenças metabólicas e crônicas, buscou-se fornecer uma base para a compreensão do papel central da microbiota na manutenção da homeostase. Além disso, buscou-se também explorar as perspectivas biotecnológicas emergentes, como probióticos, prebióticos e simbióticos, para o manejo e prevenção de condições associadas à disbiose.

2. IMPACTO DOS ANTIMICROBIANOS NA MICROBIOTA INTESTINAL

2.1. Mecanismos de Ação dos Antimicrobianos

Os antimicrobianos são substâncias amplamente utilizadas no combate a infecções bacterianas, atuando por meio de mecanismos como a inibição da síntese proteica, interferência na replicação do DNA bacteriano e destruição da parede celular (FRANCINO, 2016). Eles atacam processos essenciais para a sobrevivência das bactérias, como a síntese de proteínas e a integridade das membranas celulares. No entanto, sua ação não é totalmente seletiva, podendo afetar também bactérias benéficas da microbiota intestinal, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que são fundamentais para a saúde intestinal e a defesa contra patógenos (LANGDON *et al.*, 2016).

2.2. Consequências do Uso de Antimicrobianos

O uso indiscriminado de antimicrobianos tem se mostrado uma preocupação crescente devido ao impacto significativo que pode causar na microbiota intestinal. Entre as principais consequências dessa prática, destaca-se a redução da diversidade bacteriana, que é um fator essencial para a manutenção do equilíbrio da microbiota. A diminuição dessa diversidade pode levar a uma desarmonia nas populações bacterianas intestinais, o que pode comprometer a produção de metabólitos como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), importantes para a saúde intestinal. Os AGCCs, como o butirato, são substâncias que desempenham papéis fundamentais na promoção da integridade da barreira intestinal, ajudando a prevenir a translocação de microrganismos patogênicos e a modulação da resposta imunológica. A produção adequada de AGCCs também está associada a efeitos anti-inflamatórios e à promoção da saúde geral do intestino (Koh *et al.*, 2016).

Outro aspecto relevante é que o uso excessivo de antimicrobianos pode alterar as interações entre as bactérias intestinais e o hospedeiro, resultando em um aumento da suscetibilidade a doenças inflamatórias intestinais, como a Doença de Crohn e a colite ulcerativa. A biotecnologia, nesse contexto, tem se destacado ao oferecer alternativas terapêuticas para restaurar a homeostase intestinal e promover a recuperação da microbiota. O uso de prebióticos, substâncias que favorecem o crescimento de microrganismos benéficos, e simbióticos, que combinam probióticos e prebióticos em uma única formulação, tem se mostrado uma estratégia eficaz para reverter os danos causados pelo uso de

antimicrobianos. Essas soluções visam promover a regeneração da microbiota intestinal e restaurar as funções metabólicas e imunológicas essenciais para a saúde intestinal.

Vale ressaltar ainda que o uso de antimicrobianos pode favorecer o crescimento de bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, que são produtoras de LPS. Os LPS, por sua vez, têm potencial para desencadear processos inflamatórios, contribuindo para desequilíbrios no ambiente intestinal e afetando negativamente a saúde do hospedeiro. Na busca por soluções que minimizem esses efeitos adversos, a biotecnologia tem investido no desenvolvimento de antimicrobianos seletivos, que visam eliminar patógenos sem comprometer os microrganismos benéficos. Paralelamente, a pesquisa em probióticos, que são microrganismos vivos capazes de restaurar ou manter a saúde intestinal, tem se mostrado promissora, com o objetivo de promover um equilíbrio microbiano saudável e mitigar os impactos do uso de antimicrobianos (VANCAMELBEKE; VERMEIRE, 2017; SINGH *et al.*, 2022).

2.3. Consequências da Disbiose

Lange e colaboradores (2016) abordam a dinâmica da microbiota intestinal sob a perspectiva de estabilidade-perturbação-resiliência, destacando que o uso de antibióticos pode levar à perda de microrganismos essenciais para a homeostase intestinal. Essa disbiose aumenta a suscetibilidade a doenças inflamatórias, como câncer, obesidade, doenças autoimunes e infecções, devido ao comprometimento do sistema microbiano que regula a saúde intestinal e geral.

Pant e colegas (2023) complementam essa visão, enfatizando o papel da microbiota no metabolismo de fármacos e na eficácia terapêutica. A microbiota intestinal influencia a síntese de enzimas necessárias para a ativação de medicamentos, e a disbiose pode prejudicar essa função, reduzindo a eficácia dos tratamentos. Além disso, uma microbiota saudável facilita a excreção de xenobióticos, enquanto a disbiose pode aumentar a toxicidade no organismo.

Esses estudos destacam a importância de uma microbiota equilibrada para a saúde geral e a eficácia dos tratamentos. A disbiose, causada por fatores como o uso inadequado de antibióticos, está associada a doenças metabólicas, neurodegenerativas e câncer. Estratégias para preservar a diversidade microbiana são essenciais para prevenir doenças e desenvolver terapias mais eficazes (VANCAMELBEKE; VERMEIRE, 2017; SINGH *et al.*, 2022). A

modulação da microbiota, influenciada por dieta, estilo de vida e antimicrobianos, desempenha um papel crucial no controle de doenças crônicas (PATTERSON *et al.*, 2016).

3. MECANISMOS DE AÇÃO DO LPS NO ORGANISMO

3.1. Translocação e Barreira Intestinal

O lipopolissacarídeo, um componente essencial da membrana externa de bactérias Gram-negativas, desempenha um papel fundamental na indução de respostas imunológicas e inflamatórias no organismo. Quando o LPS transloca para a corrente sanguínea, ele ativa os receptores do sistema imunológico, como o TLR4 (*receptor toll-like* 4), gerando uma série de reações inflamatórias (VANCAMELBEKE; VERMEIRE, 2017). A barreira intestinal, formada por uma camada de células epiteliais e junções estreitas entre essas células, o que normalmente impede a passagem do LPS e de outros patógenos para a corrente sanguínea, desempenhando um papel crucial na proteção do organismo contra infecções e inflamações. Entretanto, fatores como inflamação crônica, dieta rica em gorduras saturadas e o uso indiscriminado de antimicrobianos podem comprometer a integridade dessa barreira intestinal (WANG; LEI; HAN, 2018).

Quando a barreira intestinal é comprometida, ocorre a translocação de LPS, ou seja, o LPS ultrapassa a barreira intestinal e entra na circulação sistêmica, o que pode desencadear uma série de efeitos adversos no organismo. Esse processo é particularmente relevante em contextos de disbiose intestinal, onde a composição microbiana desequilibrada favorece o crescimento de bactérias Gram-negativas, aumentando a produção de LPS e a sua translocação para o sangue (VANCAMELBEKE; VERMEIRE, 2017).

Do ponto de vista da biotecnologia, essa compreensão tem levado ao desenvolvimento de abordagens terapêuticas para restaurar e proteger a barreira intestinal. Estratégias como a utilização de prebióticos e probióticos, bem como o estudo de moléculas capazes de reforçar as junções estreitas entre as células epiteliais, são áreas promissoras que visam restaurar a integridade da barreira intestinal e minimizar a translocação de LPS (JAKOBY, S. E.; STROHEKER, T.; LORENZ, H. 2022).

3.2. Parâmetros Bioquímicos Alterados pela Disbiose

A disbiose intestinal pode modificar significativamente o metabolismo de diversos compostos, impactando a homeostase metabólica e resultando em alterações bioquímicas

relevantes. Um dos principais efeitos ocorre na via do triptofano, um aminoácido essencial envolvido na síntese de serotonina e outros metabólitos neuroativos. Estudos indicam que a disbiose reduz a conversão do triptofano em serotonina, essencial para o equilíbrio do humor e funcionamento neuronal, ao mesmo tempo em que aumenta a produção de quinurenina, um metabólito associado a processos neuroinflamatórios e neurodegenerativos (O'MAHONY *et al.*, 2015; CLAESSON *et al.*, 2012).

Outro parâmetro bioquímico frequentemente alterado pela disbiose são os marcadores hepáticos. As enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) desempenham papéis essenciais no metabolismo hepático, e seus níveis elevados podem indicar lesão hepática. A permeabilidade intestinal aumentada, característica da disbiose, permite a translocação de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) para a circulação sistêmica, estimulando uma resposta inflamatória hepática e elevando essas transaminases (CHOI *et al.*, 2020). Esse mecanismo tem sido associado ao desenvolvimento de doenças hepáticas, como a esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) (DANIEL *et al.*, 2014).

A composição da microbiota intestinal também influencia o perfil lipídico, afetando a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Essas moléculas desempenham papéis cruciais na regulação metabólica e inflamatória, e sua alteração pode modificar os níveis de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos, favorecendo um perfil lipídico aterogênico (CANI *et al.*, 2008). Esse desequilíbrio tem sido implicado no aumento do risco de doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (NESCI *et al.*, 2023).

Adicionalmente, a disbiose pode contribuir para a resistência à insulina, influenciando o metabolismo da glicose. Alterações na microbiota intestinal impactam diretamente a sinalização da insulina, exacerbando processos inflamatórios que favorecem o desenvolvimento do diabetes tipo 2 (KASHYAP *et al.*, 2013). A translocação de produtos bacterianos ativa o sistema imunológico inato, intensificando a inflamação e agravando a resistência à insulina em tecidos periféricos (SCHOELER *et al.*, 2023).

3.3. Impactos Hematológicos da Disbiose

A microbiota intestinal regula o equilíbrio do sistema imunológico, afetando diretamente a composição e função das células sanguíneas. A disbiose pode levar a respostas inflamatórias desreguladas, resultando em alterações nos parâmetros hematológicos. Por

exemplo, estudos relatam que a disbiose pode causar tanto leucocitose, devido à inflamação sistêmica, quanto leucopenia, como resposta a infecções crônicas (LAVELLE; SOKOL, 2020).

A relação neutrófilo/linfócito (RNL) tem sido estudada como um indicador de inflamação crônica e desordens metabólicas. Em indivíduos com disbiose, essa relação tende a aumentar, refletindo um estado inflamatório persistente associado a doenças cardiovasculares e metabólicas (MOSTAFAVI ABDOLMALEKY; ZHOU, 2024).

Outro impacto relevante da disbiose no sistema hematológico é a ativação plaquetária. O desequilíbrio microbiano pode modular a coagulação sanguínea, promovendo um estado pró-trombótico. Estudos sugerem que a translocação de componentes bacterianos para a corrente sanguínea ativa plaquetas e citocinas inflamatórias, favorecendo eventos trombóticos e aumentando o risco de doenças cardiovasculares (NESCI *et al.*, 2023).

3.4. Estresse Oxidativo e Disbiose

A disbiose também está intimamente associada ao aumento do estresse oxidativo, caracterizado por um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo. Esse aumento na geração de EROs pode resultar em danos a proteínas, lipídios e DNA, contribuindo para patologias inflamatórias e neurodegenerativas (CIRCU; AW, 2012).

Um dos principais marcadores de estresse oxidativo alterados pela disbiose é o malondialdeído (MDA), um subproduto da peroxidação lipídica. A elevação dos níveis de MDA reflete um aumento no dano oxidativo às membranas celulares e está associada à inflamação intestinal exacerbada (MOSTAFAVI ABDOLMALEKY; ZHOU, 2024).

Outro aspecto relevante é o comprometimento do sistema glutationa (GSH/GSSG) em indivíduos com disbiose. A redução na relação GSH/GSSG indica uma menor capacidade antioxidante, aumentando o estresse oxidativo celular e favorecendo o desenvolvimento de doenças metabólicas e neurodegenerativas (CIRCU; AW, 2012).

Por fim, a atividade de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPx), tende a ser reduzida na disbiose. Essas enzimas são essenciais na neutralização de EROs, e sua redução contribui para a progressão de doenças associadas ao estresse oxidativo, incluindo diabetes e desordens cardiovasculares (MOSTAFAVI ABDOLMALEKY; ZHOU, 2024).

Dessa forma, a disbiose não apenas altera a composição da microbiota intestinal, mas também desencadeia uma cascata de eventos inflamatórios e oxidativos que impactam significativamente a saúde sistêmica.

3.5. Relação com Doenças Crônicas

A translocação de LPS para a corrente sanguínea tem sido associada ao desenvolvimento de diversas doenças crônicas, particularmente doenças metabólicas e inflamatórias. Estudos demonstram que o LPS pode induzir resistência à insulina e elevação dos níveis de triacilgliceróis, fatores de risco para diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. Além disso, a presença de LPS na circulação sistêmica pode desencadear inflamação crônica de baixo grau, contribuindo para o desenvolvimento de doenças metabólicas, como obesidade e síndrome metabólica (WU, Zhuoxuan; TIAN, 2023).

Outro efeito significativo da translocação de LPS é sua relação com doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson. O LPS é capaz de ativar a microglia, células do sistema nervoso central que desempenham um papel essencial na resposta imune cerebral. A ativação excessiva da microglia devido à presença de LPS pode levar a processos inflamatórios no cérebro, favorecendo a neurodegeneração e o desenvolvimento dessas doenças. A biotecnologia tem buscado alternativas terapêuticas para mitigar os efeitos do LPS, incluindo a identificação de compostos anti-inflamatórios que possam inibir a ativação da microglia e reduzir os danos cerebrais associados (SINGH *et al.*, 2022)

4. PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA DISBIOSE INDUZIDA POR LPS

4.1. Modulação Dietética

A modulação dietética é uma estratégia chave para prevenir e tratar a disbiose intestinal induzida por LPS. Dietas ricas em fibras solúveis, como as encontradas em frutas, vegetais e grãos integrais, favorecem o crescimento de bactérias benéficas, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que, por sua vez, produzem AGCCs. Esses AGCCs ajudam a fortalecer a barreira intestinal e reduzem a inflamação, prevenindo a translocação de LPS para a corrente sanguínea (Koh *et al.*, 2016). Em contrapartida, dietas ricas em gorduras saturadas têm sido associadas ao aumento da abundância de bactérias Gram-negativas, elevando a produção de LPS e favorecendo a disbiose intestinal, o que pode comprometer ainda mais a

função da barreira intestinal e aumentar os riscos de doenças inflamatórias e metabólicas (SINGH *et al.*, 2022).

4.2. Uso de Prebióticos e Probióticos

A utilização de prebióticos e probióticos representa uma abordagem biotecnológica promissora para restaurar a homeostase da microbiota intestinal e prevenir a translocação de LPS. Prebióticos como a inulina e os frutooligossacarídeos (FOS) têm o potencial de estimular o crescimento de microrganismos benéficos que produzem AGCCs, reforçando a barreira intestinal e melhorando a resposta imunológica. Por outro lado, os probióticos, como *Lactobacillus rhamnosus*, têm demonstrado eficácia na restauração do equilíbrio da microbiota intestinal, reduzindo a translocação de LPS e a inflamação associada. O desenvolvimento de probióticos mais eficazes e sua aplicação em tratamentos personalizados para diferentes perfis microbianos estão entre as inovações da biotecnologia, com o objetivo de proporcionar tratamentos mais eficazes e específicos para doenças relacionadas à disbiose intestinal (GIBSON *et al.*, 2017). As pesquisas em biotecnologia têm desempenhado um papel fundamental no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para o tratamento da disbiose induzida pelo lipopolissacarídeo. A biotecnologia oferece soluções inovadoras, como a utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos para restaurar a composição microbiana intestinal e, assim, reduzir os efeitos negativos do LPS. Além disso, a engenharia genética de microrganismos para a produção de substâncias que modulam a resposta inflamatória e a permeabilidade intestinal também está em desenvolvimento, proporcionando novas oportunidades para tratar a disbiose de maneira mais eficiente e personalizada. Tais avanços podem representar um passo importante na prevenção e tratamento de condições relacionadas à disbiose e seus efeitos sistêmicos (QIAN, Xiujuan; CHEN, e colaboradores,2020).

5. CONCLUSÃO

A disbiose intestinal, caracterizada pela alteração da composição microbiana, tem se mostrado um fator central no desenvolvimento de diversas condições patológicas, como doenças metabólicas, neurodegenerativas e inflamatórias, além de impactar a eficácia de tratamentos farmacológicos O uso inadequado de antimicrobianos, mudanças na dieta e outros fatores ambientais podem desequilibrar a microbiota intestinal, facilitando a translocação de LPS e promovendo inflamações sistêmicas que prejudicam a saúde geral. No

entanto, a biotecnologia oferece alternativas promissoras para restaurar o equilíbrio microbiano e prevenir os efeitos adversos da disbiose, por meio do uso de probióticos, prebióticos e simbióticos, além de novas terapias baseadas na modulação genética de microrganismos

Esses avanços biotecnológicos têm um grande potencial para transformar o tratamento da disbiose e das doenças associadas, permitindo abordagens mais eficazes e personalizadas. A manipulação genética de microrganismos, por exemplo, pode resultar na produção de substâncias terapêuticas diretamente no intestino, ajudando a restaurar a microbiota e reduzir inflamações. Portanto, continuar o desenvolvimento dessas terapias biotecnológicas será fundamental para a prevenção e tratamento da disbiose, promovendo a restauração da homeostase intestinal e, consequentemente, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Compreender a relação entre a microbiota intestinal e a saúde sistêmica é essencial para a construção de estratégias terapêuticas mais eficazes, e os avanços na biotecnologia oferecem uma nova perspectiva para combater os danos causados pela disbiose. A manutenção de uma microbiota equilibrada, por meio de dietas adequadas, uso controlado de antimicrobianos e terapias baseadas em biotecnologia, é crucial para a prevenção de doenças e a promoção de uma saúde duradoura e sustentável.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, ao Grupo de Estudos em Neuroinflamação e Neurotoxicologia (GENIT/UECE) e ao Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LabTox-UNIFAC/NPDM/UFC).

REFERÊNCIAS

ALVES, Pedro Henrique Rizzi; FERRON, Artur Junio Togneri; COSTA, Mariane Róvero; *et al*. Relação entre Resposta Imune Inata do Receptor Toll-Like-4 (TLR-4) e o Processo Fisiopatológico da Cardiomiopatia da Obesidade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, n. 1, p. 91–99, 2021. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/relacao-entre-resposta-imune-inata-do-receptor-toll-like-4-tlr-4-e-o-processo-fisiopatologico-da-cardiomiopatia-da-obesidade/>. Acesso em: 17 jan. 2025.

AFZAAL, Muhammad; SAEED, Farhan; SHAH, Yasir Abbas; *et al*. Microbiota intestinal humana na saúde e na doença: desvendando a relação. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 999001,

2022. Disponível em: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.999001/full. Acesso em: 20 jan. 2025.

CANI, Patrice D.; BIBILONI, Rodrigo; KNAUF, Claude; *et al*. Modificações na microbiota intestinal controlam a inflamação induzida por endotoxemia metabólica em obesidade e diabetes induzidos por dieta rica em gorduras em camundongos. **Diabetes**, v. 57, n. 6, p. 1470–1481, 2008. Disponível em: https://diabetesjournals.org/diabetes/article/57/6/1470/40782/Changes-in-Gut-Microbiota-Control-Metabolic. Acesso em: 7 fev. 2025.

CHOI, Seung-Chul; BROWN, Josephine; GONG, Minghao; *et al*. Disbiose da microbiota intestinal e alteração no catabolismo do triptofano contribuem para a autoimunidade em camundongos suscetíveis ao lúpus. **Science Translational Medicine**, v. 12, n. 551, p. eaax2220, 2020. Disponível em: https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aax2220. Acesso em: 7 fev. 2025.

CHUNG, Wing Sun Faith; WALKER, Alan W.; LOUIS, Petra; *et al*. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. **BMC Biology**, v. 14, n. 1, p. 3, 2016. Disponível em: http://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-015-0224-3. Acesso em: 17 jan. 2025.

CIRCU, Magdalena L.; AW, Tak Yee. Biologia redox intestinal e estresse oxidativo. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 23, n. 7, p. 729–737, 2012. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1084952112000675. Acesso em: 7 fev. 2025.

CLAESSON, Marcus J.; JEFFERY, Ian B.; CONDE, Susana; *et al*. A composição da microbiota intestinal correlaciona-se com a dieta e a saúde em idosos. **Nature**, v. 488, n. 7410, p. 178–184, 2012. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nature11319. Acesso em: 7 fev. 2025.

DANIEL, Hannelore; GHOLAMI, Amin Moghaddas; BERRY, David; *et al*. Dieta rica em gorduras altera a fisiologia da microbiota intestinal em camundongos. **The ISME Journal**, v. 8, n. 2, p. 295–308, 2014. Disponível em: https://academic.oup.com/ismej/article/8/2/295-308/7582414. Acesso em: 7 fev. 2025.

ERNY, Daniel; HRABĚ DE ANGELIS, Anna Lena; JAITIN, Diego; *et al*. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 965–977, 2015. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nn.4030. Acesso em: 17 jan. 2025.

FLINT, Harry J.; SCOTT, Karen P.; LOUIS, Petra; *et al*. The role of the gut microbiota in nutrition and health. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, n. 10, p. 577–589, 2012. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrgastro.2012.156. Acesso em: 17 jan. 2025.

FRANCINO, M. P. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, 2016. Disponível em:

http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2015.01543/abstract. Acesso em: 17 jan. 2025.

GIBSON, Glenn R.; ROBERFROID, Marcel B. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1401–1412, 1995. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022316623035514. Acesso em: 17 jan. 2025.

KASHYAP, Purna C.; MARCOBAL, Angela; URSELL, Luke K.; *et al*. Interações complexas entre dieta, trânsito gastrointestinal e microbiota intestinal em camundongos humanizados. **Gastroenterology**, v. 144, n. 5, p. 967–977, 2013. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508513001042. Acesso em: 7 fev. 2025.

KAU, Andrew L.; AHERN, Philip P.; GRIFFIN, Nicholas W.; *et al*. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. **Nature**, v. 474, n. 7351, p. 327–336, 2011. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nature10213. Acesso em: 17 jan. 2025.

KOH, Ara; DE VADDER, Filipe; KOVATCHEVA-DATCHARY, Petia; *et al*. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. **Cell**, v. 165, n. 6, p. 1332–1345, 2016. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009286741630592X. Acesso em: 18 jan. 2025.

LANGDON, Amy; CROOK, Nathan; DANTAS, Gautam. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. **Genome Medicine**, v. 8, n. 1, p. 39, 2016. Disponível em: https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-016-0294-z. Acesso em: 18 jan. 2025.

LANGE, Kathleen; BUERGER, Martin; STALLMACH, Andreas; *et al*. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. **Digestive Diseases**, v. 34, n. 3, p. 260–268, 2016. Disponível em: https://karger.com/DDI/article/doi/10.1159/000443360. Acesso em: 18 jan. 2025.

LAVELLE, Aonghus; SOKOL, Harry. Metabólitos derivados da microbiota intestinal como agentes-chave na doença inflamatória intestinal. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 4, p. 223–237, 2020. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41575-019-0258-z. Acesso em: 7 fev. 2025.

MORAES, Ana Carolina Franco De; SILVA, Isis Tande Da; ALMEIDA-PITITTO, Bianca De; *et al*. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 4, p. 317–327, 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000400317&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 17 jan. 2025.

MOSTAFAVI ABDOLMALEKY, Hamid; ZHOU, Jin-Rong. Disbiose da microbiota intestinal, estresse oxidativo, inflamação e alterações epigenéticas em doenças metabólicas.

Antioxidants, v. 13, n. 8, p. 985, 2024. Disponível em: https://www.mdpi.com/2076-3921/13/8/985. Acesso em: 7 fev. 2025.

NESCI, Antonio; CARNUCCIO, Claudia; RUGGIERI, Vittorio; *et al*. Microbiota intestinal e doenças cardiovasculares: evidências sobre o pano de fundo metabólico e inflamatório de uma relação complexa. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 10, p. 9087, 2023. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/24/10/9087. Acesso em: 7 fev. 2025.

O'MAHONY, S. M.; CLARKE, G.; BORRE, Y. E.; *et al*. Serotonina, metabolismo do triptofano e o eixo cérebro-intestino-microbioma. **Behavioural Brain Research**, v. 277, p. 32–48, 2015. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432814004768. Acesso em: 7 fev. 2025.

ORRELLI, Francesca; FASOLINO, Ines; ROMANO, Barbara; *et al*. Efeito benéfico do canabinoide vegetal não psicotrópico canabigerol na doença inflamatória intestinal experimental. **Biochemical Pharmacology**, v. 85, n. 9, p. 1306–1316, 2013. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295213000543. Acesso em: 22 nov. 2024.

PACHER, Pál; BÁTKAI, Sándor; KUNOS, George. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. **Pharmacological Reviews**, v. 58, n. 3, p. 389–462, 2006.

PATTERSON, Elaine; RYAN, Paul M; CRYAN, John F; *et al*. Gut microbiota, obesity and diabetes. **Postgraduate Medical Journal**, v. 92, n. 1087, p. 286–300, 2016. Disponível em: https://academic.oup.com/pmj/article/92/1087/286/6984363. Acesso em: 18 jan. 2025.

QIAN, Xiujuan; CHEN, Lin; SUI, Yuan; *et al*. Potencial biotecnológico e aplicações de consórcios microbianos. **Biotechnology Advances**, v. 40, p. 107500, 2020. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0734975019302009. Acesso em: 20 jan. 2025.

RUSSO, Ethan B.; GUY, Geoffrey W.; ROBSON, Philip J. Cannabis, pain, and sleep: lessons from therapeutic clinical trials of Sativex, a cannabis-based medicine. **Chemistry & Biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1729–1743, 2007.

SANZ, Yolanda; SANTACRUZ, Arlette; GAUFFIN, Paola. Microbiota intestinal na obesidade e distúrbios metabólicos. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 69, n. 3, p. 434–441, 2010. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0029665110001813/type/journal_article. Acesso em: 7 fev. 2025.

SCHOELER, Marc; ELLERO-SIMATOS, Sandrine; BIRKNER, Till; *et al*. A interação entre ácidos graxos da dieta e a microbiota intestinal influencia o metabolismo do hospedeiro e a esteatose hepática. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 5329, 2023. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41467-023-41074-3. Acesso em: 7 fev. 2025.

SINGH, Mahendra P.; CHAKRABARTY, Riya; SHABIR, Shabnam; *et al*. Influence of the Gut Microbiota on the Development of Neurodegenerative Diseases. **Mediators of Inflammation**, v. 2022, p. 1–12, 2022. Disponível em: https://www.hindawi.com/journals/mi/2022/3300903/. Acesso em: 18 jan. 2025.VANCAMELBEKE, Maaike; VERMEIRE, Séverine. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 9, p. 821–834, 2017. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474124.2017.1343143. Acesso em: 17 jan. 2025.

VIGHI, G; MARCUCCI, F; SENSI, L; *et al*. Allergy and the gastrointestinal system. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 153, n. Supplement_1, p. 3–6, 2008. Disponível em: https://academic.oup.com/cei/article/153/Supplement_1/3/6457452. Acesso em: 18 jan. 2025.

VINHA, Lucas Inácio De Loyola; ALMEIDA, Martha Elisa Ferreira De; BARAKAT, Beatriz; *et al*. Disbiose intestinal em obesos: Uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 4, p. e9712440980, 2023. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/40980. Acesso em: 17 jan. 2025.

WHELAN, Kevin; QUIGLEY, Eamonn M.M. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: Current Opinion in Gastroenterology, v. 29, n. 2, p. 184–189, 2013. Disponível em: http://journals.lww.com/00001574-201303000-00014. Acesso em: 17 jan. 2025.

WU, Zhuoxuan; TIAN, Erkang; CHEN, Yuyang; *et al*. Gut microbiota and its roles in the pathogenesis and therapy of endocrine system diseases. **Microbiological Research**, v. 268, p. 127291, 2023. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944501322003317. Acesso em: 18 jan. 2025.

YANG, Jian-Rong; CHEN, Xiaoshu; ZHANG, Jianzhi. Modulação códon a códon da velocidade e precisão da tradução via dobramento do mRNA. **PLoS Biology**, v. 12, n. 7, p. e1001910, 2014. Disponível em: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.1001910. Acesso em: 7 fev. 2025.

CAPÍTULO XI

DIABETES TIPO 2, UMA DOENÇA REVERSÍVEL: UM ARTIGO DE OPINIÃO

TYPE 2 DIABETES, A REVERSIBLE DISEASE AN OPINION PIECE

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-11

Júlia Teles Correia Vidal [1]

[1] Graduada em Medicina no Centro Universitário Christus. Mestranda em Farmacologia Clínica na Universidade Federal do Ceará – UFC

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 tem aumentado sua prevalência ao longo dos anos, juntamente com o aumento de casos de obesos no mundo. As mudanças de hábitos de vida com alimentação adequada e prática de atividade física tem se mostrado capaz de controlar ou reverter essa doença. O presente capítulo tem como objetivo trazer uma análise da descrença da reversão do diabetes tipo 2 por parte dos profissionais da saúde, bem como incentivar condutas conservadoras de mudança de hábitos de vida. Trata-se de uma revisão de literatura para a qual selecionei publicações recentes nas bases de dados do Google Acadêmico, Scielo e Pubmed. Avaliei as bases da fisiopatologia que levam ao diabetes tipo 2 e sua relação com o ciclo vicioso provocado pelo próprio profissional da saúde ao tentar controlar essa doença aumentando os níveis sanguíneos de insulina ou sua ação por meio de medicações. Conclui que a não enfatização da importância da alimentação adequada e da prática de exercícios físicos nos consultórios de atendimento, vem reduzindo os índices de reversão do diabetes tipo 2.

Palavras-chave: Reversão. Diabetes mellitus tipo 2. Diabetes tipo 2. Resistência insulínica. Hiperinsulinemia.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus has increased its prevalence over the years along with the increasing number of obese cases in the world. Changes in lifestyle with proper nutrition and physical activity have been shown to be able to control or reverse this disease. The present chapter aims to bring a analyze the disbelief of the reversal of type 2 diabetes by health professionals, as well as to encourage conservative behaviors to change lifestyle habits. This is a literature review for which I selected recent publications in the Google Scholar, Scielo and Pubmed databases. I evaluated the basis of the pathophysiology leading to type 2 diabetes and its relationship to the vicious cycle often provoked by the healthcare professional himself when trying to control this disease by increasing blood levels of insulin or its action through medications. I conclude that the lack of emphasis on the importance of proper nutrition and physical exercise in the office has reduced the reversal rates of type 2 diabetes.

Keywords: Reversal. Type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes. Insulin resistance. Hyperinsulinemia.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 é uma síndrome caracterizada por alterações patológicas endócrino-metabólicas que modificam a homeostase do organismo humano. A alteração endócrina típica dessa enfermidade é a deficiência relativa ou absoluta da produção de insulina no pâncreas a depender do estágio e gravidade da doença (1). Inicia-se com um quadro clínico silencioso, sem repercussões significativas, o que contribui para que grandes parcelas dos diabéticos desconheçam seu diagnóstico (2).

O diabetes tipo 2 é mais comum na vida adulta. No entanto, nos últimos anos, a pediatria passou a atender, cada vez mais, crianças e adolescentes com diabetes tipo 2, faixa etária que predominava o diabetes tipo 1 (3). Isto se deve em parte ao aumento da incidência de sedentarismo e de alimentação inadequada neste intervalo de idades. Deve-se ainda ao aumento da incidência do diabetes gestacional, o qual tem apresentado papel importante no impacto da saúde materna e do feto, bem como nos anos subsequentes de ambos os indivíduos (4). Estudos sobre epigenética têm evidenciado este fato: mães com diabetes gestacional, gerando um ambiente intrauterino hiperglicêmico e hiperinsulinêmico, levam, dentro outros fatores, ao maior risco de resistência insulínica e diabetes tipo 2 na vida adulta (5).

O diabetes se tornou a “praga do século XXI” (6). Estima-se que, atualmente, a população mundial com diabetes totalize cerca de 382 milhões de indivíduos e que no ano de 2035 poderá alcançar 471 milhões (7). A epidemia do diabetes tipo 2 não é específica de algumas regiões. É um acontecimento mundial, sendo um dos problemas de saúde pública mais relevantes, o que leva à preocupação em quase todas as populações do mundo.

Essa enfermidade tem sido responsável por parte significativa de causas de morbimortalidade no mundo. No Brasil, de 2005 a 2015, o diabetes passou de 7º para 5º lugar nas causas de morte. Tem sido culpado por quantidade significativa de atendimentos nos prontos socorros e internações hospitalares (2). Dentre as complicações comuns no dia a dia dos profissionais de saúde, têm-se os pacientes que apresentam insuficiência renal crônica, doenças cardiovasculares, amputações não traumáticas de membros inferiores e cegueira adquirida (1).

Diante do aumento da prevalência do diabetes e de suas repercussões nas sociedades atuais, diversas pesquisas têm sido realizadas com o intuito de desvendar os mecanismos que levam à resistência insulínica e ao diabetes tipo 2, bem como os veículos que podem ser

lançados mão para controle ou até mesmo reversão dessa patologia. Dentre as possíveis condutas terapêuticas, certamente a medida conservadora de mudança de estilo de vida (MEV) com alimentação adequada e prática regular de exercícios físicos merece destaque especial.

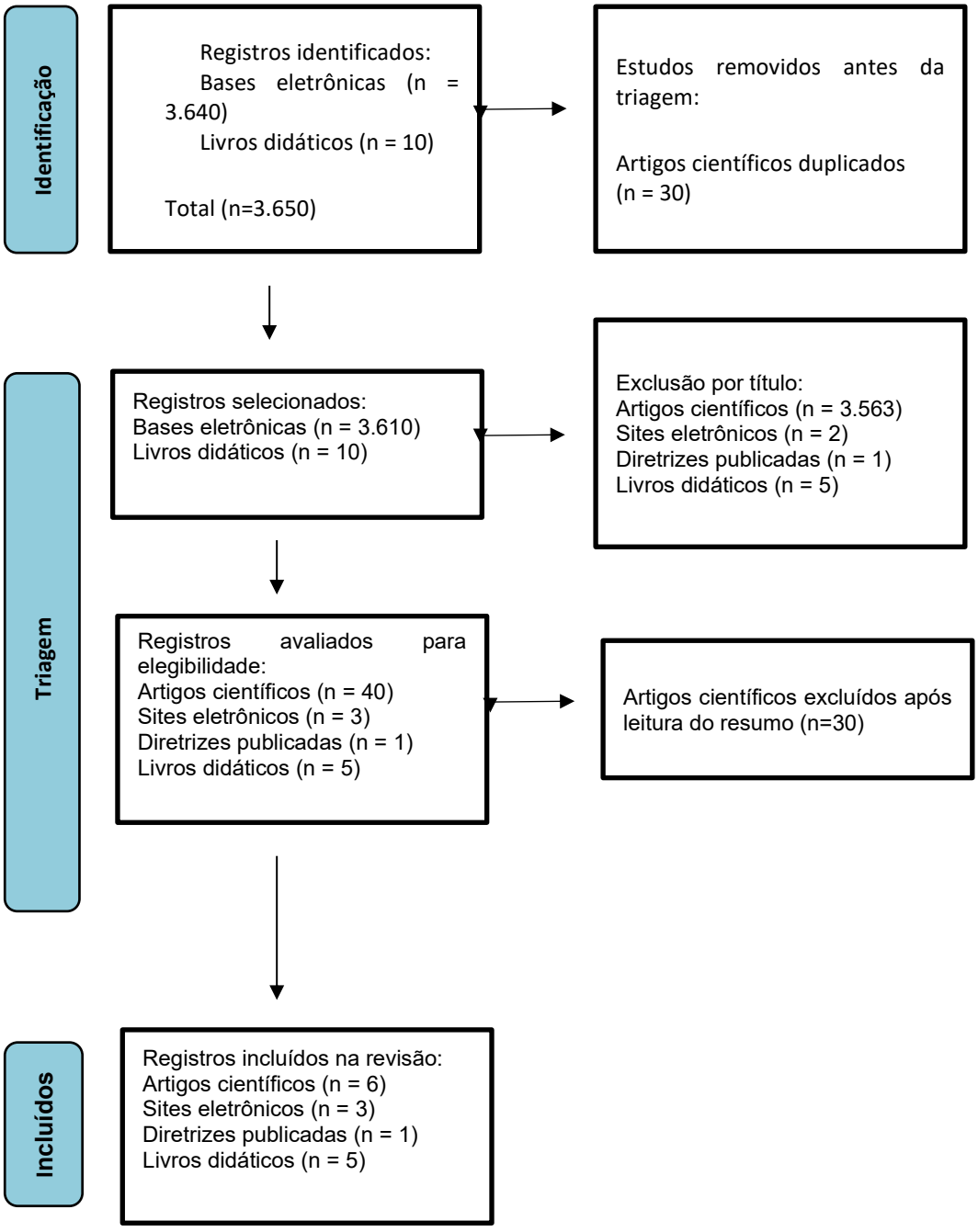
Desta forma, este capítulo tem como objetivo revisar publicações que mostrem evidências quanto à possibilidade de reversão do diabetes tipo 2, questionar o entendimento atual sobre a fisiopatologia e tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e procurar incentivar os profissionais da saúde a determinarem condutas que possam ajudar o paciente a controlar ou reverter essa enfermidade.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um artigo de opinião, baseado em uma revisão de literatura, para o qual foi realizado um levantamento de estudos sobre a reversibilidade do diabetes mellitus tipo 2. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos científicos, livros didáticos, sites de fonte confiável e diretrizes publicadas, em língua portuguesa e língua inglesa.

Para realização deste artigo, realizei uma revisão de literatura seguindo a metodologia PRISMA, que padroniza a condução de revisões de literatura, permitindo maior transparência dos métodos aplicados. Foram identificados no PubMed, com a pesquisa “reversible type 2 diabetes”, 3.633 artigos científicos. Foi constatado ainda, por pesquisa ampla, 10 livros didáticos que discorrem sobre este tema, 5 sites eletrônicos de fonte confiável e 2 diretrizes publicadas. De todo material para estudo e conhecimento separado (n total = 3.650), foram excluídos por triagem de título, 3.593 artigos científicos (n=30 duplicados), 5 livros didáticos, 2 sites eletrônicos e 1 diretriz. Na análise dos resumos, 30 artigos científicos foram excluídos. Na leitura completa dos artigos, excluí mais 4 artigos por julgar a metodologia falha (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 – Fluxograma PRISMA-Scr Fconforme a seleção e elegibilidade dos estudos



Fonte: Autoria própria.

Uma das evidências científicas que me inspiraram, inicialmente, a narrar acerca da reversibilidade do diabetes mellitus tipo 2 foram as tomadas dos excelentes livros O Código do Diabetes e O Código da Obesidade do autor Dr. Jason Fung, canadense, médico especialista em Medicina Interna pela Universidade de Toronto e pós-graduado em Nefrologia pela UCLA, Universidade da Califórnia, Los Angeles. Ele é um líder mundial, especialista e defensor das dietas de jejum intermitente e “low carb” e co-fundador do programa “Intensive

Dietary Management", o qual já tratou e acompanhou diversos pacientes com diabetes tipo 2 em sua clínica, localizada em Toronto, Canadá. Esse médico e autor escreveu ainda outro livro chamado "The Complete Guide to Fasting", a que indico como guia para aqueles interessados em praticar na clínica o jejum intermitente.

Prestaram como base também o admirável blog do Dr. José Carlos Souto ("Low-carb paleo)", brasileiro, médico urologista e nutrólogo. O Dr. Souto dedica sua carreira em quebrar paradigmas de diretrizes dietéticas do Brasil e do mundo, as quais colocam os carboidratos como fonte nutricional principal e base da pirâmide alimentar. É importante enfatizar que o Dr. Souto defende a linha nutricional de "low-carb paleo" baseando-se em referências bibliográficas relevantes, na maioria, ensaios clínicos randomizados, disponibilizadas em seu blog.

Outra fonte importante para este trabalho foi o relatório do Fórum Nacional de Obesidade do Reino Unido, ocorrido em maio de 2016, o qual abordou os problemas de saúde advindos dos paradigmas de uma pirâmide alimentar baseada em aumento do consumo de carboidrato e redução da ingesta de gorduras.

As demais fontes de pesquisa utilizadas para narrar esta revisão estão listadas nas referências.

3. DISCUSSÃO

A epidemia do diabetes mellitus tipo 2 está intimamente relacionada ao aumento do número de obesos nas últimas décadas. Alguns autores consideram a obesidade o fator de risco principal para o desenvolvimento do diabetes tipo 2 (8). Muitos se arriscam ainda a dizer que a não obesidade quase que exclui ou, pelo menos, retarda a ocorrência dessa patologia. O fato é que não podemos negar que o aumento da incidência da obesidade tem andado de mãos dadas com o aumento dos casos de diabéticos no mundo (9).

A obesidade tem aumentado nos últimos anos como resultado de uma alimentação inadequada. Mas o que seria uma alimentação apropriada? Diversos estudiosos têm se esforçado para descobrir o segredo de uma alimentação adequada. Hoje temos defensores para diversos tipos de dieta: dieta mediterrânea, dieta lowcarb, dieta com jejum intermitente, dieta com restrição calórica, dentre outras (10).

A grande falácia da sociedade atual é crer que o excesso de peso se deve ao consumo de calorias maior do que se gasta, ou seja, um desequilíbrio no balanço calórico. Esta é uma

noção tão enraizada na nossa população que se alguém questionar vai parecer desafiar a lógica (9). No entanto, se nos basearmos no princípio de que a obesidade é uma patologia multifatorial, devemos, pelo menos, nos questionar se essa grande epidemiologia mundial se deve a apenas um cálculo entre o que se consome e o que se gasta.

O Dr. Souto, em seu blog Ciência Low Carb, explica que a percepção errônea da problemática da obesidade está em acreditar que o consumo aumentado de calorias é a causa da obesidade, sendo, na verdade, a consequência. Se a redução na quantidade de calorias ingeridas fosse o tratamento da obesidade, nós estaríamos diante da cura. No entanto, mesmo com a maioria dos profissionais de saúde (médicos e nutricionistas) prescrevendo a dieta com restrição calórica para seus pacientes, nós continuamos vendo o aumento na incidência de obesos e sobrepesos no mundo. O balanço positivo do gasto energético frente ao consumo energético é uma ideia conhecida por quase todos da população. Leigos e profissionais da saúde têm esta noção, pois até as revistas de bancas preconizam e noticiam isto em sua capa. Porém, se o tratamento com dieta hipocalórica fosse eficaz, nós éramos para estar diante de um cenário diferente do atual, com redução do número de casos de obesidade e sobrepeso. No entanto, é exatamente o contrário que vem acontecendo (11).

Certamente, você deve ter se deparado com pacientes, amigos ou, até mesmo por experiência própria, que optaram por uma dieta com restrição calórica, a qual não funcionou a longo prazo. O desfecho quase sempre é o mesmo: inicialmente perde-se peso, na maioria das vezes provenientes da redução de massa magra, apresentando em seguida recuperação gradual e progressiva do peso inicial ou, até mesmo, ganhando mais peso do que havia no início da dieta. Por que isso ocorre? Provavelmente não estamos tratando a causa base da doença. Estamos simplificando a obesidade como um distúrbio do equilíbrio calórico, quando, na verdade, está evidente que a regulação do tecido adiposo é muito mais complexa, com a sua produção de citocinas inflamatórias e hormônios reguladores do apetite e do metabolismo (11). Não estou preconizando que devemos comer desenfreadamente quaisquer alimentos em quantidades calóricas altas, mas que a contagem de calorias dos alimentos, com uma redução calórica do consumo total diário, não é o sinônimo de uma dieta saudável, nem tampouco da cura da obesidade/sobrepeso.

Nas últimas décadas foi introduzido nas sociedades a ideia de que a gordura do alimento era a grande vilã de uma dieta saudável. Isso levou diversos países, como os Estados

Unidos da América, a formalizar diretrizes que incentivavam o baixo consumo de gordura dietética (12). Os indivíduos acreditaram que a gordura era a responsável pelo aumento dos casos de obesidade, bem como de doenças cardiovasculares na população. Isto já traz uma inverdade, pois gorduras dietéticas naturais, como as encontradas no abacate ou azeite de oliva, as quais tem quantidade calórica relativamente alta, apresentam estudos que evidenciam exatamente o contrário: reduzem o risco cardiovascular (9).

Esse conselho dado à população de que devemos consumir alimentos de “baixa gordura” e de “baixo colesterol” resultou em desfechos danosos à saúde. A ciência por detrás desta mensagem foi baseada, em grande parte, em estudos observacionais, os quais têm segurança questionável (13). Vale destacar ainda que a ciência tem se corrompido por conflitos de interesse advindos de grandes comerciantes e empresas multinacionais, o que gera uma ameaça à saúde pública. Infelizmente, acadêmicos, instituições e periódicos científicos, cuja responsabilidade deve ser voltada aos pacientes, têm, muitas vezes, compactuado com indústrias alimentícias com o fito de maiores ganhos financeiros, degradando a integridade científica (14).

Desde que as diretrizes para redução do consumo de gordura e colesterol na dieta foram implementadas, o consumo de alimentos de baixa qualidade, como carboidratos refinados e óleos vegetais poliinsaturados tem aumentado de maneira devastadora, e, ao invés da redução de casos de obesidade no mundo, vivemos hoje um cenário de aumento desenfreado da incidência de obesos na população, bem como do diabetes mellitus tipo 2 (13).

Estudos recentes têm mostrado que a resistência insulínica, base fisiopatológica do diabetes mellitus tipo 2, está intimamente relacionada ao sobrepeso e a obesidade. Dentre os fatores que os correlacionam, certamente a insulina tem o papel mais importante na interligação dessas duas morbidades (6).

A insulina é um hormônio natural, produzido pelo pâncreas, cuja principal função é a de consumo e armazenamento de energia. A maioria das células do nosso corpo utiliza a glicose como fonte primária de energia. A insulina, então, tem o papel de possibilitar a entrada da glicose nas células dos diversos tecidos do corpo humano para que a utilizem como energia.

A energia proveniente dos alimentos é armazenada de duas maneiras: como glicogênio e como gordura corporal. A maior parte desse armazenamento se faz no fígado a partir do

excesso de glicose derivada do carboidrato e da proteína. Quando o organismo estiver em uma circunstância de necessidade energética e falta de disponibilidade imediata na corrente sanguínea, o fígado converte o glicogênio armazenado em seu tecido em glicose, e o disponibiliza ao organismo. Outra parte do armazenamento de energia se faz no tecido muscular esquelético na forma de glicogênio, no entanto, apenas as células musculares esqueléticas que armazenam o glicogênio podem utilizá-lo como fonte energética (6).

A quantidade de estoque de energia no fígado é limitada. Existe um momento em que o tecido hepático se torna incapaz de armazenar a energia proveniente dos alimentos em glicogênio. Então, o excesso de glicose não armazenado pelas células do fígado é convertido em triglicerídeos para formação de gordura, fenômeno denominado de lipogênese, o qual é sinalizado também pela insulina. Em resumo, quando comemos, a produção de insulina aumenta para consumo e estoque de energia, o armazenamento se faz como glicogênio e gordura corporal. Quando jejuamos (período de privação de alimento), a insulina baixa e o organismo obtém a energia necessária por meio dos estoques hepáticos e da gordura corporal ("queima de gordura"). Diante disso, podemos chegar na seguinte conclusão: o aumento dos níveis de insulina, o qual acontece com o consumo de alimentos, engorda, ao passo que a queda dos níveis desse hormônio no período de jejum possibilita ao corpo obter energia dos estoques, gerando a "queima" (15).

Os níveis altos de insulina e a estimulação constante cursam com esgotamento de armazenamento pelo tecido hepático, o que está relacionado com a resistência à insulina, base da fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2. Então, aumentar a dose ou a ação da insulina gera ainda mais resistência insulínica. É um ciclo vicioso. A resistência aumenta a exposição, e quanto mais exposição maior é a resistência. Vimos que os altos níveis de insulina levam ao ganho de peso e a obesidade. Portanto, tanto o diabetes tipo 2, quanto a obesidade são consequências de um mesmo problema: a hiperinsulinemia (6).

Muitos profissionais conduzem seus pacientes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 com medicações que aumentam ainda mais os níveis de insulina ou que aumentam a sua ação. Essas medicações vão desde a própria insulina, aplicada de maneira exógena em subcutâneo, até antidiabetogênicos orais que auxiliam no controle dos níveis de glicose. A sulfonilureia é uma droga que reduz a glicemia com o estímulo da produção da insulina pelas células beta pancreáticas. As tiazolidinedionas aumentam os efeitos da insulina já presente no organismo. O resultado disso é a redução dos níveis de glicose no sangue, porém, como há

um aumento dos níveis de insulina ou aumento da sua ação, o indivíduo ganha peso, e esse é um efeito colateral sabido pelos próprios profissionais de saúde que a prescrevem (6).

Isto me parece uma grande controvérsia. O próprio médico sabe que a medicação que está prescrevendo irá levar, em última instância, ao ganho de peso e à piora da resistência insulínica, uma vez que causará um maior aumento dos níveis sanguíneos desse hormônio (6).

Considerando que o uso da insulina para controlar a glicemia aumenta o ganho de peso e a síndrome metabólica, será que podemos considerar este fato um ato iatrogênico? É importante entender que sim. Não é coerente darmos aos nossos pacientes insulina ou medicamentos orais que aumentem a ação insulínica, sabendo que isto leva ao sobrepeso/obesidade e ao aumento da resistência insulínica, gerando um ciclo vicioso e piorando a própria doença em que se quer tratar (16). Além disso, é importante ressaltar que a hiperinsulinemia pode causar danos microvasculares clássicos do diabetes mellitus tipo 2, e não só a hiperglicemia. Portanto, frente ao objetivo de reduzir o nível sanguíneo de glicose, é coerente procurarmos outros meios, que não sejam aumentando a insulina, para amenizar ou mesmo evitar as complicações do diabetes do tipo 2(6).

O jejum, ao contrário do que muitos pensam, não é uma dieta atual ou “da moda”. Esse costume está presente desde as civilizações antigas, como na Grécia antiga, que reconhecia o período de jejum com algo intrinsecamente benéfico à saúde humana. Esse período era chamado por eles de limpeza, desintoxicação e purificação. Algumas religiões também praticam rituais de jejum, como o Ramadã dos mulçumanos, o qual é considerado período de fortalecimento e renovação da fé, da prática mais intensa de caridade e da vivência profunda dos valores familiares. O jejum, realizado no nono mês do calendário islâmico e com duração de cerca de 29 a 30 dias, é obrigatório a todos os mulçumanos que chegam à puberdade. Esse ato não se limita somente à abstinência de comer ou beber, mas também de todas as coisas más, maus pensamentos ou maus atos. Existem ainda periódicos antigos da medicina que mostram o uso do jejum como meio de cura de algumas doenças da época. Portanto, fora sua importância na história, cultura e religião, o jejum intermitente tem se mostrado uma boa alternativa dietética para aqueles pacientes que apresentem aos exames laboratoriais de triagem resultados compatíveis com resistência insulínica e/ou síndrome metabólica. Existem vários protocolos propostos de períodos de jejum, como o jejum intermitente, o de dias alternados e o estendido. Vale ressaltar que, em certos casos, o jejum é contraindicado, como em gestantes ou em grandes enfermos (15).

O embasamento científico para essa teoria se deve ao conhecimento de que o jejum, ao permitir a queda da produção de insulina pelas células beta pancreáticas, concede que o organismo procure outras fontes de energia para manter as funções vitais do corpo. Neste cenário, ocorre glicogenólise hepática e lipólise dos tecidos gordurosos viscerais e do subcutâneo, a fim de disponibilizar glicose e ácidos graxos, respectivamente, aos diversos órgãos do corpo humano. Isto auxilia na diminuição do esgotamento de armazenamento energético do fígado e na redução da quantidade de gordura visceral e subcutânea, as quais levam, em última instância, à redução da resistência insulínica (15).

Apesar da teoria fisiopatológica exposta, os profissionais de saúde, em geral, não costumam dar importância suficiente ao papel das MEV para o tratamento do diabetes tipo 2. Isto provavelmente se deve à falta de evidências robustas ou resistência de alguns profissionais em diminuir o papel das medicações, seja por desconhecimento da fisiopatologia da doença, seja por conflito de interesse. É repugnante pensar nisto, mas há profissionais que fecham os olhos para o conhecimento científico e para o melhor do paciente, e escolhem uma conduta medicamentosa por interesse econômico, quando são bonificados por esta empresa. Acontece também de profissionais serem enganados pela indústria farmacêutica, baseando-se em estudos científicos patrocinados pela própria empresa de interesse, as quais usam artimanhas de aspectos estatísticos e técnicas de análise de relatórios de ensaios clínicos, pervertendo o processo científico e afirmando ajudar o paciente, sem muitas vezes não ajudar. Acontece que as MEV não são de interesse econômico para nenhuma indústria farmacêutica. O interesse da indústria farmacêutica é que haja cada vez mais doentes usando suas medicações. Se este paciente se trata da doença diagnosticada, é um paciente a menos comprando e gerando lucro para a empresa (14).

Desta forma, ressalto o valor da mudança do estilo de vida em diversas patologias, como o diabetes tipo 2. É importante destacar também que colocar a prescrição de medicações como o principal objetivo de uma consulta médica pode não trazer a resposta clínica esperada. Por fim, sugiro que profissionais da saúde reconsiderem as bases terapêuticas do diabetes tipo 2, dando a relevância necessária às MEV, passando as orientações e o apoio necessário aos pacientes. Estas, quando bem planejadas e aderidas pelo paciente, são capazes de reverter esta doença (6).

4. CONCLUSÃO

Pode-se dizer que a prevalência do diabetes tipo 2 vem aumentando e que a preocupação com os hábitos de vida (alimentação e atividade física) deveria acompanhar estes números. Percebemos nas vivências da clínica médica que muitos profissionais da saúde desacreditam na capacidade terapêutica dessas medidas conservadoras em controlar e reverter o diabetes tipo 2. Sem a orientação do profissional de saúde na melhoria da alimentação e na eliminação do sedentarismo, dificilmente o paciente irá aderir por si só às mudanças de hábitos de vida. Dado a importância da dieta e da atividade física no controle e reversão do diabetes tipo 2, pode-se dizer que é de suma importância a atuação multidisciplinar do nutrólogo, do nutricionista e do profissional de educação física, para a efetiva redução desta doença na população.

REFERÊNCIAS

1. Foss-Freitas MC, Foss MC, Foss NT. Diabetes melito: abordagem nutrológica. Em: Ribas Filho D, Suen VMM, coordenadores. Tratado de Nutrologia. 2ª ed. Brasil: Manole; 2018. p. 547-567.

2. Linha guia diabetes mellitus [sede Site]. Paraná: Secretaria de Estado da Saúde do Paraná; 2018 [acesso 01 de agosto de 2019]. Epidemiologia [3 páginas]. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/linhaguiadiabetes2018.pdf.

3. Cersosimo E. Diabetes e obesidade - nutroprevenção e nutroterapia. Em: Ribas Filho D, Suen VMM, coordenadores. Tratado de Nutrologia. 2ª ed. Brasil: Manole; 2018. p. 579-610.

4. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S165-S172.

5. Lehnen H, Zechner U, Haaf T. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. Mol Hum Reprod. 2013 Jul;19(7): 415-22.

6. Fung J. O código do diabetes: previna e reverta naturalmente o diabetes tipo 2. 1ª ed. Brasil: nVersos; 2018.

7. Milech A *et al.* Princípios básicos, avaliação e diagnóstico do diabetes mellitus. Em: Oliveira JEP, Vendio S, organizadores. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. 1ª ed. São Paulo: AC FARMACÊUTICA LTDA; 2016. p. 1-122.

8. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S13-S28.

9. Fung J. O código da obesidade: decifrando os segredos da prevenção e cura da obesidade. 1ª ed. Brasil: nVersos; 2018.

10. Souto JC. Mais de 50 ensaios clínicos randomizados [sede Site]. Porto Alegre; 2016. [acesso 20 de junho de 2019] Disponível em: http://www.lowcarb-paleo.com.br/2012/06/colesterol-i.html.

11. Souto JC. Evolução e seleção natural: implicações dietéticas. Porto Alegre; 2011. [acesso 22 de junho de 2019] Disponível em: http://www.lowcarb-paleo.com.br/2011/12/evolucao-eselecao-natural-implicacoes.html.

12. Nissen SE. Annals of Internal Medicine, "U.S. Dietary Guidelines: An Evidence-Free Zone" Apr. 19;164(8):558-9, 2016. doi: 10.7326/M16-0035. Epub 2016 Jan 19.

13. Pimentel J. Obesidade e o Relatório do Reino Unido [sede Site]. Vitória; 2018 [acesso 20 de junho de 2019]. Disponível em: https://drjulianopimentel.com.br/alimentacao/obesidade-relatorio-reino-unido.

14. Gøtzsche PC. Deadly medicines and organised crime: how big pharma has corrupted healthcare. Cornwall: Radcliffe Publishing; 2013.

15. Fung J, Moore J. The Complete Guide to Fasting: heal your body through intermittent, altenate-day, and extended fasting. 1ª ed. Canada: Victory Belt Publishing; 2016.

16. Jamoulle M. Prevenção quaternária: primeiro não causar dano. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2015;10(35):1-3.

CAPÍTULO XII

INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS TIPO II NA PROGRESSÃO DA DOENÇA PERIODONTAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

INFLUENCE OF TYPE II DIABETES MELLITUS ON THE PROGRESSION OF PERIODONTAL DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-12

Matheus Saldanha Botão [1]
Nylane Maria Nunes de Alencar [2]

[1] Mestrando em Farmacologia Clínica. Universidade Federal do Ceará – UFC
[2] Doutora em Bioquímica. Universidade Federal do Ceará - UFC

RESUMO

A diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) e doença periodontal (DP) são condições crônicas prevalentes com diversas características patobiológicas em comum. Contudo, ainda não está totalmente esclarecido como as DPs são inflênciadas pelo DM2 e os mecanismos envolvidos nesse processo. Este estudo teve como objetivo sintetizar dados da literatura em torno da influência entre DM2 e progressão da DP. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada em janeiro de 2025, por meio de uma busca nas bases de dados da PubMed/MEDLINE, Web of Science e LILACS, utilizando-se os descritores em ciências da saúde (DeCS) “Association”, “Diabetes Mellitus”, “Periodontitis”, “Diabetes Mellitus, Type 2” e “Periodontal Disease”, interligados por “and/or”. Foram selecionados estudos de caso-controle, sem distinção de idioma, publicados em um recorte temporal de 10 anos (2015 a 2025). Ao todo, 09 estudos foram incluídos. Dentre os resultados qualitativos, embora a microbiota periodontal em pacientes diabéticos seja semelhante à de não-diabéticos, os estudos sugerem que fatores como hiperglicemia e anormalidades na resposta imune do hospedeiro frente às infecções bucais parecem desempenhar papel crucial na maior prevalência dessa complicação em diabéticos. Os estudos destacaram ainda que o DM2 não controlado aumenta o risco e a gravidade das DPs, enquanto a presença de DP grave pode agravar o controle glicêmico devido à inflamação sistêmica e à resistência à insulina. Desse modo, pacientes com DM2 apresentam maior propensão a desenvolver condições periodontais mais graves e a evolução da DP tende a ser mais agressiva em indivíduos com controle glicêmico inadequado.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Doença Periodontal. Fisiopatologia.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and periodontal disease (PD) are prevalent chronic conditions with several common pathobiological characteristics. However, it is not yet fully understood how PDs are influenced by T2DM and the mechanisms involved in this process. This study aimed to synthesize data from the literature on the influence between T2DM and PD progression. This is an integrative literature review carried out in January 2025, through a search in the PubMed/MEDLINE, Web of Science and LILACS databases, using the health sciences descriptors (DeCS) “Association”, “Diabetes Mellitus”, “Periodontitis”, “Diabetes Mellitus, Type 2” and “Periodontal Disease”, interconnected by “and/or”. Case-control studies, without distinction of language, published in a time frame of 10 years (2015 to 2025) were selected. In total, 09 studies were included. Among the qualitative results, although the periodontal microbiota in diabetic patients is similar to that of non-diabetics, studies suggest that factors such as hyperglycemia and abnormalities in the host's immune response to oral infections seem to play a crucial role in the higher prevalence of this complication in diabetics. The studies also highlighted that uncontrolled T2DM increases the risk and severity of PD, while the presence of severe PD can worsen glycemic control due to systemic inflammation and insulin resistance. Thus, patients with T2DM are more likely to develop more severe periodontal conditions, and the progression of PD tends to be more aggressive in individuals with inadequate glycemic control.

Keywords: Diabetes Mellitus. Periodontal Disease. Pathophysiology.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) consiste em uma condição metabólica crônica, caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, sendo uma das principais causas de mortalidade global entre as doenças não transmissíveis (Serón *et al.,* 2023). Dados epidemiológicos publicados ao final do ano de 2023 pela vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico – VIGETEL Brasil, destacaram que globalmente, o diabetes afeta cerca de 537 milhões de pessoas (Vigetel, 2023).

Com base nesses dados, o Brasil ocupou o quinto lugar mundial, com aproximadamente 16,8 milhões de adultos afetados, com idades entre 20 e 79 anos, ficando atrás apenas da China, Índia, Estados Unidos e Paquistão. Além disso, cerca de 90% dos casos no Brasil são de diabetes do tipo 2 (DM2), sendo que mais de 46% dessas pessoas desconhecem sua condição. Assim, o diabetes afeta 10,2% da população total do Brasil. Em termos comparativos, esse índice representa um aumento significativo em relação a 2021, quando era de 9,1%, sendo o diagnóstico mais comum entre as mulheres (11,1%) do que entre os homens (9,1%) (Vigetel, 2023).

Por outro lado, a periodontite é descrita na literatura como uma forma avançada de doença periodontal (DP), sendo classificada como uma das doenças mais comuns no mundo (Tao *et al.,* 2022). Dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2022 destacaram que as doenças bucais são apontadas como um grande ponto de atenção para a saúde pública de muitos países, sendo que a DP foi considerada a principal causa de perda dentária (OMS, 2022).

A DP é predominantemente causada por um desequilíbrio na microbiota oral, mas fatores como a DM2, tabagismo, uso de determinados medicamentos como os anti-hipertensivos e predisposição genética também influenciam seu desenvolvimento (Bains *et al.,* 2022). A íntima relação entre o desenvolvimento e a progressão da DP e a presença de DM como um fator contribuinte tem sido uma preocupação para os profissionais da odontologia e medicina (Serón *et al.,* 2023).

Nessa perspectiva, pacientes com DM têm um risco maior de desenvolver DPs graves devido à elevada taxa de infecções, estresse oxidativo, disfunção imunológica e um estado pró-inflamatório associado à hiperglicemia e a distúrbios metabólicos e hemodinâmicos (Tao *et al.,* 2022). Devido às diversas particularidades dos pacientes diabéticos, que incluem alterações que afetam a imunidade e a resposta inflamatória, esses indivíduos devem ser

tratados como pacientes especiais, necessitando de cuidados específicos (Sczepanik *et al.,* 2020).

Contudo, ainda não está totalmente esclarecido como as DPs influenciam o controle glicêmico no diabetes e os mecanismos exatos envolvidos nesse processo. Com isso, este estudo teve como objetivo sintetizar dados da literatura em torno da correlação entre DM2 e DP.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (Ercole; De Melo; Alcoforado, 2014), realizada em janeiro de 2025. O planejamento metodológico seguiu o modelo sugerido por Souza, Silva e Carvalho (2010), que abrange as seguintes etapas: 1) formulação da pergunta inicial da pesquisa; 2) seleção dos artigos relevantes; 3) tabulação dos dados coletados para análise posterior; 4) avaliação crítica dos estudos identificados; 5) comparação e síntese dos principais resultados encontrados nos artigos selecionados; 6) apresentação dos achados qualitativos na revisão da literatura científica.

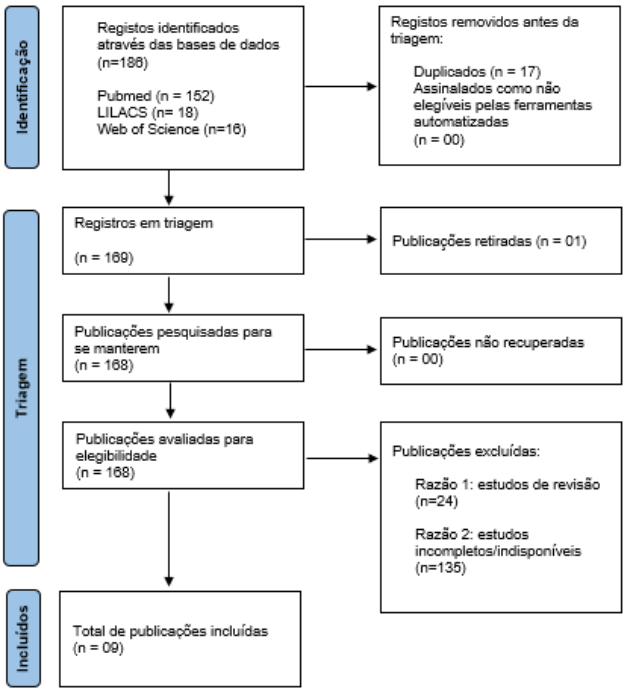
Com isso, inicialmente a seguinte questão foi formulada para que fosse realizada a busca de estudos na literatura: *“"Qual é a relação entre o Diabetes Mellitus Tipo II e a ocorrência, gravidade e progressão da doença periodontal?”*. Como etapa seguinte, combinações de palavras foram adaptadas para cada pesquisa nas bases de dados *PubMed/MEDLINE, Web of Science* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), por meio dos operadores booleanos “*and/or*”, utilizando-se Descritores em Ciências da Saúde *“Association”, “Diabetes Mellitus”, “Periodontitis”, “Diabetes Mellitus, Type 2”* e *“Periodontal Disease",*

Foram incluídos estudos de caso-controle sem distinção de idioma, publicados em um recorte temporal de 10 anos (2015 a 2025), na língua inglesa, portuguesa (Brasil) ou espanhola. Por outro lado, foram removidos relatos de casos, série de casos, estudos de viabilidade, estudos de coorte, *in vivo, in vitro,* relacionados a DM1, estudos sobre o DM2 e DP e seu impacto na qualidade de vida, retrospectivos, transversais, revisões de literatura, teses de doutorado, dissertações de mestrado, notas do editor, incompletos, indisponíveis, estudos em duplicidade, anais de evento, dados inferiores a 2015, estudos epidemiológicos e artigos de opinião.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa inicial descobriu a identificação de um total de 186 estudos através de diversas fontes. Com base na análise dos títulos e resumos, aplicando todos os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, foi possível selecionar 09 estudos para inclusão na amostra final. A fim de ilustrar de forma clara o processo metodológico durante a busca nas bases de dados, a Figura 1 foi desenvolvida.

Figura 1 - Diagrama de fluxo, ilustrando a sequência de seleção de estudos.



Fonte: Dados da pesquisa, 2025.

Posteriormente, uma uma matriz *Excel* para facilitar o mapeamento de dados com as seguintes variáveis de interesse do estudo: autor, ano de publicação, tamanho da amostra, país, desfecho de correlação. Com o objetivo de resumir os elementos essenciais de cada estudo tabulado, empregou-se uma estrutura analítica descritiva para examinar o conteúdo de cada artigo. Isso envolveu uma avaliação abrangente de todos os materiais, permitindo a identificação e criação de categorias resultantes da análise aprofundada das publicações, as quais ajudaram a ilustrar os tópicos de interesse. A Tabela 1 sintetiza os principais achados dos estudos incluídos na presente revisão.

Tabela 1 – Síntese dos estudos incluídos na presente revisão, destacando o autor, ano de publicação, amostra, país e desfecho de correlação em relação à DM2 e DP

Autor/ano	Amostra	País	Desfecho de correlação
Frias-Bulhosa *et al.*, 2018	343 pacientes com DM2 (grupo DM2) e 323 controles (grupo nDM2).	Portugal	Indivíduos com DM2 apresentaram pior condição oral em comparação aos sem a doença.
Hsu *et al.*, 2019	242 pacientes do caso e 198 controles foram incluídos.	Taiwan	Pacientes com DM2 e controle glicêmico ruim devem melhorar as práticas de cuidados periodontais.
Battancs *et al.*, 2020[a]	128 participantes foi incluído no estudo, distribuídos em quatro grupos: (I) pacientes fumantes com DM (SDM); (II) pacientes não fumantes com DM (NSDM); (III) fumantes sem DM (grupo controle, SC); e (IV) não fumantes sem DM (grupo controle, NSC).	Hungria	O tabagismo prejudica o periodonto e o dano é ainda maior em fumantes com DM2.
Battancs *et al.*, 2020[b]	128 participantes, divididos em quatro grupos de 32 pessoas cada: (1) fumantes com diabetes mellitus (DM); (2) não fumantes com DM; (3) fumantes sem DM (grupo controle); e (4) não fumantes sem DM (grupo controle).	Hungria	Há uma correlação entre a DM2 e DP, sendo o tabagismo um fator contribuinte para o agravamento da condição em saúde periodontal
Quadri *et al.*,2020	166 casos e 332 controles com idade média de 37,5 anos	Arábia Saudita	DM2 não controlado foi descrito como um importante preditor da DP.
Cirelli *et al.*, 2021	(I) controle, com 334 indivíduos sem DM2 e periodonto saudável; (II) periodontite (P), com 358 pacientes com periodontite moderada ou grave e sem DM2; (III) P + DM2, com 239 pacientes com DM2 e periodontite moderada ou grave.	Brasil	O risco aumentado de desenvolver periodontite no grupo periodontite e DM2 foi correlacionado.
Abbas *et al.*, 2022	105 pacientes com DM2 e o mesmo número no grupo controle.	Iraque	Pacientes com DM2 tinham PD mais grave e mais alta em relação ao grupo controle.
More *et al.*, 2023	Pacientes de 35 a 44 anos com DM2 (*n* = 185) e controles (*n* = 185)	Índia	Periodontite foi encontrada associada a DM2.
Mirea *et al.*, 2024	O estudo incluiu 112 pacientes, sendo 56 com lesões dentárias e periodontais complicadas (grupo de estudo) e 56 com lesões superficiais (grupo de controle).	Romênia	Pacientes com complicações microvasculares, glicemia elevada e inflamação crônica (fibrinogênio alto) têm maior propensão a desenvolver lesões periodontais graves.

Fonte: autores (2025)

A relação entre DM e DP tem sido amplamente investigada, e estudos epidemiológicos mostram claramente que o diabetes aumenta tanto o risco quanto a gravidade das DPs (Portes

et al., 2021; Matoori, 2022). Diversos fatores associados ao diabetes, como o tipo de diabetes, idade do paciente, maior duração da doença e controle glicêmico inadequado, contribuem para a progressão e agravamento da DP (Preshaw; Bissett, 2020).

Frias-Bulhosa *et al.* (2018), em um estudo com 343 pacientes com DM2 e 323 controles, demonstraram que os indivíduos com DM2 apresentaram condições orais significativamente piores em comparação aos controles, corroborando a evidência de que a hiperglicemia pode agravar as doenças periodontais. De forma semelhante, Hsu *et al.* (2019) observaram que os pacientes com DM2 e controle glicêmico inadequado necessitavam de melhores práticas de cuidados periodontais para controlar a evolução das doenças gengivais e periodontais. Este achado é relevante, pois sugere que a gestão adequada da glicemia pode ter um impacto positivo na saúde bucal de pacientes diabéticos.

Assim, o DM é um importante modificador, utilizado como indicador da progressão da DP. Tanto a DP quanto o DM2, individualmente, apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios (Serón *et al.,* 2023). No entanto, quando ocorrem simultaneamente, há uma intensificação da resposta imunoinflamatória.

Sobre isso, Quadri *et al.* (2020), em um estudo com 166 pacientes, apontaram o controle inadequado da glicemia como um preditor importante para o desenvolvimento de periodontite em indivíduos com DM2. A correlação entre o controle glicêmico e a saúde periodontal reforça a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no tratamento do DM2, envolvendo tanto o controle metabólico quanto a atenção à saúde bucal. Cirelli *et al.* (2021) também corroboram esse ponto ao observarem que indivíduos com DM2 têm um risco substancialmente maior de desenvolver periodontite, especialmente aqueles que já apresentam sinais de inflamação periodontal.

Nessa perspectiva, a nível celular, macrófagos do tipo M1, neutrófilos e células polimorfonucleares (PMN) geralmente têm suas funções aumentadas, enquanto as células dendríticas estão reduzidas ou imaturas. Como resultado, as citocinas pró-inflamatórias como IL-1β, IL-17, IL-6, TNFα e INFγ tendem a ser mais elevadas, enquanto a IL-10 mais reduzida (Bains *et al.,* 2022). Esse quadro contribui para a grande destruição dos tecidos periodontais, lesões vasculares micro e macro, alterações no perfil lipídico (como LDL e triglicerídeos) e dificuldades no controle dos níveis de glicose no sangue (Wang *et al.,* 2020).

Além disso, Abbas *et al.* (2022) e More *et al.* (2023) relataram que os pacientes com DM2 apresentaram maior gravidade de periodontite em comparação aos controles, com evidências

de que a doença periodontal tende a ser mais agressiva em diabéticos. A relação entre os níveis elevados de glicemia e a severidade das lesões periodontais sugere que a hiperglicemia pode ter um efeito negativo direto na resposta inflamatória e na cicatrização periodontal.

Por outro lado, o estudo de Battancs *et al.* (2020a) e Battancs *et al.* (2020b) fornecem uma perspectiva adicional ao explorar o impacto do tabagismo, um fator de risco conhecido para doenças periodontais, em indivíduos com DM2. Os autores concluíram que o tabagismo piora significativamente a condição periodontal, especialmente em indivíduos com DM2, aumentando a severidade da periodontite. Este resultado enfatiza a importância de estratégias de cessação do tabagismo como parte do manejo da saúde periodontal em diabéticos, um aspecto frequentemente negligenciado no cuidado global desses pacientes.

As principais alterações do DM2 e da DP envolvem aspectos celulares complexos que explicam o processo patológico e justificam a relação entre ambas as condições. A inflamação, como mecanismo celular, pode responder à agressão dependendo de sua origem (Sczepanik *et al.,* 2020). Modificação da membrana plasmática, disfunção mitocondrial, má regulação energética, reconhecimento da agressão e eliminação inadequada de detritos podem ser os mecanismos intracelulares alterados que explicam o processo fisiológico por trás da relação entre DM e DP (Bains *et al.,* 2022).

As células utilizam processos oxidativos através de reações catabólicas para produção de energia e mecanismos de defesa contra bactérias e moléculas externas (Ray *et al.,* 2023). A via da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) é o regulador central do status de energia intracelular, e sua composição de isoformas depende da expressão genética específica do tecido, o que pode explicar os múltiplos efeitos da AMPK (Wang *et al.,* 2020).

Inúmeras células estão envolvidas na cicatrização de feridas, e a ativação a jusante da AMPK tem sido relacionada a uma redução na capacidade de proliferação celular e a uma redução da diferenciação osteogênica de células-tronco do ligamento periodontal humano (PDL) (Sczepanik *et al.,* 2020). Essa redução proliferativa foi associada ao atraso na cicatrização de feridas e remodelação tecidual em pacientes com diabetes, o que poderia explicar a intensa destruição tecidual observada em pacientes com periodontite com uma forma ativa mais baixa de AMPK (Ray *et al.,* 2023).

Além disso, pacientes com DP associada ao DM2 apresentam necroptose com altos níveis de RIP1, RIP3 e p-MLKL, além de altos níveis de produção de ROS e produtos finais de glicação avançada (AGE), e diminuição da expressão do fator ativador de transcrição 4 (ATF4)

(Ahmad; Haque, 2021). Foi demonstrado que as substâncias antioxidantes (AOX) podem regular positivamente a expressão de ATF4 eliminando ROS em condições hiperglicêmicas e suprimindo fortemente as proteínas RIP1 e RIP3, prevenindo a necroptose na DP associada ao diabetes (Wang *et al.,* 2020).

Mirea *et al*. (2024) destacam a associação entre lesões periodontais graves e complicações microvasculares em pacientes com DM2, particularmente aqueles com inflamação crônica e níveis elevados de fibrinogênio. Esse estudo adiciona uma nova dimensão ao debate, mostrando que a presença de comorbidades associadas ao DM2 pode intensificar as complicações periodontais, ressaltando a importância de um monitoramento integral para esses pacientes.

O controle glicêmico do paciente está diretamente ligado à presença e à severidade da doença periodontal. Pacientes diabéticos com controle glicêmico inadequado têm maior propensão a desenvolver periodontite em comparação aos bem controlados e aos não-diabéticos. Além disso, o grau de controle glicêmico pode influenciar a resposta ao tratamento periodontal não-cirúrgico, com pacientes bem controlados mostrando resultados semelhantes aos não-diabéticos, enquanto isso não ocorre de maneira consistente com os descontrolados (Pretto; Tordjman; Ouanounou, 2022).

O diabetes agrava a resposta do periodonto à placa bacteriana por meio de alterações bioquímicas, genéticas, ambientais, imunológicas e teciduais. Estas incluem glicosilação não enzimática, produção aumentada de mediadores inflamatórios, alterações no colágeno e lesões vasculares (Golub; Lee, 2020).

As mudanças na resposta imune, como a disfunção dos neutrófilos, contribuem para a severidade da DP (Portes *et al.,* 2021). Além disso, fatores genéticos e ambientais, incluindo medicamentos e alterações locais, podem aumentar a predisposição ao desenvolvimento tanto do diabetes quanto da DP (Beck; Philips; Rao, 2020).

Os mecanismos biológicos subjacentes às interações entre diabetes e DP são complexos e multifacetados. Essas interações podem ser explicadas por vários fatores patofisiológicos compartilhados entre as duas condições, que incluem alterações na resposta imune, efeitos da hiperglicemia sobre o metabolismo do tecido conjuntivo e microvasculatura, além de respostas inflamatórias exacerbadas (Golub; Lee, 2020).

Além disso, os níveis elevados de glicose promovem a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) no colágeno, aumentando sua rigidez e diminuindo sua

solubilidade. Isso compromete a capacidade de reparo e remodelação do tecido conjuntivo periodontal. As alterações na microvasculatura observadas em complicações diabéticas, como a angiopatia diabética, também são evidentes no periodonto (Preshaw; Bissett, 2020).

Tang *et al.* (2023) sugeriram que o aumento do TNF-α circulante em resposta à inflamação gengival poderia contribuir diretamente para a resistência à insulina, afetando órgãos como fígado, músculos e tecido adiposo, e indiretamente aumentando a liberação de ácidos graxos livres, que também promovem resistência à insulina. Além disso, o TNF-α foi identificado como um potente antagonista do receptor de insulina.

Para pacientes DM com DP, a terapia periodontal pode ter benefícios significativos no controle glicêmico, especialmente em indivíduos com controle glicêmico deficiente e extensa destruição periodontal prévia ao tratamento (Pretto; Tordjman; Ouanounou, 2022). O parâmetro mais utilizado para avaliar o impacto da terapia periodontal no diabetes é a hemoglobina glicada (HbA1c), que reflete o controle glicêmico nos últimos 2-3 meses (Portes *et al.,* 2021).

Em pacientes com DM2, onde já existe uma significativa resistência à insulina, a resistência adicional induzida pela infecção periodontal pode agravar o controle glicêmico. No caso do diabetes tipo 1 (DM1), doses normais de insulina podem não ser suficientes para manter um bom controle glicêmico na presença de resistência tecidual induzida pela infecção (Loos; Van Dyke, 2020).

A inflamação sistêmica induzida pelas DPs pode contribuir para a resistência à insulina, um fator chave na patogênese do DM2. Esta resistência à insulina pode persistir mesmo após a recuperação clínica das infecções periodontais, exacerbando o controle glicêmico nos pacientes diabéticos (Pretto; Tordjman; Ouanounou, 2022).

Desse modo, a conexão entre DPs, inflamação sistêmica e resistência à insulina destaca a importância da saúde bucal no manejo do DM2. O tratamento periodontal não só visa melhorar a saúde oral, mas também pode ter benefícios significativos no controle glicêmico e na saúde geral dos pacientes (Fischer *et al.,* 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DM2 não controlado aumenta o risco e a gravidade das DPs, enquanto a presença de DP grave pode agravar o controle glicêmico devido à inflamação sistêmica e à resistência à insulina. Fatores como hiperglicemia, acúmulo de produtos finais de glicação avançada,

disfunção imunológica e alterações na microvasculatura desempenham papéis centrais nessa interação. Assim, o tratamento periodontal deve ser integrado às intervenções multidisciplinares para otimizar a saúde bucal e sistêmica de indivíduos com DM2.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Kholoud Saeed *et al.* Periodontal Disease And Type 2 Diabetics Versus Non diabetics In Adhamiyah Sector, Baghdad-Iraq, 2018. **Medico-Legal Update**, v. 22, n. 3, 2022.

AHMAD, Rahnuma; HAQUE, Mainul. Oral health messiers: Diabetes mellitus relevance. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, p. 3001-3015, 2021.

BAINS, Vivek Kumar *et al.* Markers, pathways, and current evidence for periodontitis-associated insulin resistance: a narrative review. **Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry**, v. 12, n. 5, p. 475-487, 2022.

BATTANCS, Emese *et al.* Periodontal disease in diabetes mellitus: A case–control study in smokers and non-smokers. **Diabetes Therapy**, v. 11, p. 2715-2728, 2020.

BECK, James D.; PHILIPS, Kamaira H.; RAO, Sanjana S. Periodontal disease and systemic interactions (periodontal medicine): Current epidemiological evidence. **Current Oral Health Reports**, v. 7, p. 54-61, 2020.

CIRELLI, Thamiris *et al.* Association of type 2 diabetes mellitus and periodontal disease susceptibility with genome-wide association–identified risk variants in a Southeastern Brazilian population. **Clinical oral investigations**, v. 25, p. 3873-3892, 2021.

COLUCI, Marina Zambon Orpinelli; ALEXANDRE, Neusa Maria Costa; MILANI, Daniela. Construção de instrumentos de medida na área da saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 925-936, 2015.

ERCOLE, Flávia Falci; DE MELO, Laís Samara; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **REME-Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, 2014.

FISCHER, Ricardo Guimaraes *et al.* What is the future of Periodontal Medicine?. **Brazilian oral research**, v. 35, p. e102, 2021.

FLOR, Luisa Sorio; CAMPOS, Monica Rodrigues. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 20, p. 16-29, 2017.

FRIAS-BULHOSA, J. *et al.* Self-rated health and oral health in type 2 diabetic patients-a case-control study. **Revista Por-tuguesa De Estomatologia Medicina Dentaria E Cirurgia Maxilofacial**, v. 59, n. 4, p. 181-90, 2018.

GOLUB, Lorne M.; LEE, Hsi-Ming. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. **Periodontology 2000**, v. 82, n. 1, p. 186-204, 2020.

HOFFMANN, Tammy C.; MONTORI, Victor M.; DEL MAR, Chris. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. **Jama**, v. 312, n. 13, p. 1295-1296, 2014.

HSU, Yuan-Jung *et al.* Periodontal treatment experience associated with oral health-related quality of life in patients with poor glycemic control in type 2 diabetes: A case-control study. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 20, p. 4011, 2019.

LEHANE, Elaine *et al.* Evidence-based practice education for healthcare professions: an expert view. **BMJ evidence-based medicine**, 2018.

LOOS, Bruno G.; VAN DYKE, Thomas E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. **Periodontology 2000**, v. 83, n. 1, p. 26-39, 2020.

M. PRESHAW, Philip; M. BISSETT, Susan. Periodontitis and diabetes. **BDJ Team**, v. 7, n. 5, p. 27-35, 2020.

MATOORI, Simon. Diabetes and its Complications. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 5, n. 8, p. 513-515, 2022.

MIREA, Adina Andreea *et al.* The Associations of Dental and Periodontal Lesions with the Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Case–Control Study. **Life**, v. 14, n. 12, p. 1585, 2024.

MORE, Saudamini G. *et al.* Risk of periodontitis & dental caries among 35 to 44 year old diabetic individuals: A case control study. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 27, n. 4, p. 386-391, 2023.

PORTES, Juliana *et al.* Diabetes mellitus and periodontitis share intracellular disorders as the main meeting point. **Cells**, v. 10, n. 9, p. 2411, 2021.

PRETTO, Christian; TORDJMAN, Joshua; OUANOUNOU, Aviv. Management of the Glycemic Index Through Periodontal Management With Pharmacological Agents. **Journal of the California Dental Association**, v. 50, n. 5, p. 265-276, 2022.

QUADRI, Mir Faeq Ali *et al.* A case–control study of type 2 diabetes mellitus and periodontitis in Saudi Arabian adults. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, p. 1741-1748, 2020.

RAY, Rina Rani. Periodontitis: an oral disease with severe consequences. **Applied biochemistry and biotechnology**, v. 195, n. 1, p. 17-32, 2023.

SADEGHI-BAZARGANI, Homayoun; TABRIZI, Jafar Sadegh; AZAMI-AGHDASH, Saber. Barriers to evidence-based medicine: a systematic review. **Journal of evaluation in clinical practice**, v. 20, n. 6, p. 793-802, 2014.

SCZEPANIK, Fábio Sá Carneiro *et al.* Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. **Periodontology 2000**, v. 84, n. 1, p. 45-68, 2020.

SERÓN, Constanza *et al.* Diabetes, periodontitis, and cardiovascular disease: towards equity in diabetes care. **Frontiers in Public Health**, v. 11, p. 1270557, 2023.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

STRAUS, Sharon E. *et al*. **Evidence-based medicine E-book: How to practice and teach EBM**. Elsevier Health Sciences, 2018.

TANG, Ziwei *et al*. The effect of antibiotics on the periodontal treatment of diabetic patients with periodontitis: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1013958, 2023.

TAO, Lucy Y. *et al*. Diabetes medication metformin inhibits osteoclast formation and activity in in vitro models for periodontitis. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 777450, 2022.

WANG, I.-Ching *et al*. Association between periodontitis and systemic medication intake: a case-control study. **Journal of Periodontology**, v. 91, n. 10, p. 1245-1255, 2020.

CAPÍTULO XIII

EPIGENÉTICA E SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO: IMPACTOS NA SAÚDE REPRODUTIVA

EPIGENETICS AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: IMPACTS ON REPRODUCTIVE HEALTH

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-13

Fernanda Morais Fernandes Guerra [1]
Thalita Basso Scandolara [2]
Cristiana Libardi Miranda Furtado [3]

[1] Biomédica, Mestranda pelo Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC).
[2] Farmacêutica e Pesquisadora de Pós-doutorado, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC).
[3] Bióloga e Professora Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Universidade Federal do Ceará (UFC).
[3] Bióloga e Professora Pesquisadora do Núcleo de Biologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade de Fortaleza – UNIFOR.

RESUMO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma condição comum que afeta entre 5% e 20% das mulheres em idade reprodutiva, sendo a principal causa de infertilidade devido à anovulação. Caracteriza-se por uma combinação de sintomas, como hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e a presença de ovários com múltiplos cistos. A SOP tem uma apresentação clínica variada e frequentemente está associada a comorbidades como obesidade, diabetes e resistência à insulina, as quais podem impactar negativamente a qualidade de vida das mulheres afetadas. Embora a doença tenha uma base genética, sua etiologia ainda não está completamente esclarecida, e muitos casos não apresentam uma causa definida para seu surgimento ou manifestações clínicas. Pesquisas sugerem que os mecanismos epigenéticos, responsáveis pela modulação da expressão dos genes sem alterar a sequência de DNA, desempenham um papel importante no desenvolvimento da SOP. Tais mecanismos podem ser influenciados por fatores ambientais, como alterações no metabolismo, níveis elevados de andrógenos, e mudanças no estilo de vida, incluindo dieta inadequada, obesidade e falta de exercício físico. Esses fatores podem causar modificações epigenéticas que alteram o epigenoma, resultando em manifestações clínicas como a anovulação crônica e infertilidade. Essa revisão da literatura visa explorar as evidências existentes sobre a contribuição dos mecanismos epigenéticos e genéticos na SOP, além de destacar as implicações dessas descobertas para a identificação de novas abordagens terapêuticas e estratégias de tratamento para a infertilidade nas Tecnologias de Reprodução Assistida (TRAs).

Palavras-chave: síndrome do ovário policístico. obesidade. comorbidades. epigenética. metilação do DNA

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common condition that affects between 5% and 20% of women of reproductive age and is the main cause of infertility due to anovulation. It is characterized by a combination of symptoms, such as hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and the presence of ovaries with multiple cysts. PCOS has a varied clinical presentation and is often associated with comorbidities such as obesity, diabetes and insulin resistance, which can negatively impact the quality of life of affected women. Although the disease has a genetic basis, its etiology is still not completely clear, and many cases do not have a defined cause for their onset or clinical manifestations. Research suggests that epigenetic mechanisms, responsible for modulating gene expression without altering the DNA sequence, play an important role in the development of PCOS. These mechanisms can be influenced by

environmental factors, such as changes in metabolism, high levels of androgens, and changes in lifestyle, including inadequate diet, obesity and lack of physical exercise. These factors can cause epigenetic modifications that alter the epigenome, resulting in clinical manifestations such as chronic anovulation and infertility. The scientific literature indicates that an analysis of the genetic and epigenetic profile of women with PCOS is essential to understanding the different forms of the disease. This literature review aims to explore the existing evidence on the contribution of epigenetic and genetic mechanisms in PCOS, as well as highlighting the implications of these findings for the identification of new therapeutic approaches and treatment strategies for infertility in Assisted Reproductive Technologies (ART).

Keywords: polycystic ovary syndrome. obesity. comorbidities. epigenetics. DNA methylation.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma condição endócrina comum, que afeta mulheres em idade reprodutiva e é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas, como irregularidades menstruais (oligomenorréia), excesso de andrógenos (hiperandrogenismo) e a presença de ovários com múltiplos cistos (Asuncion *et al*. 2000; Azziz *et al*. 2016). A prevalência da SOP varia de 6% a 14%, dependendo dos critérios diagnósticos adotados, sendo uma das principais causas de infertilidade associada à falta de ovulação (March *et al*. 2010; Sanchon *et al*. 2012). O hiperandrogenismo, por sua vez, está diretamente ligado à anovulação crônica observada na SOP, sendo responsável por cerca de 40% dos casos de infertilidade entre as mulheres afetadas (Azziz *et al*. 2006).

Mulheres com SOP frequentemente apresentam comorbidades associadas, incluindo obesidade, que agrava muitos dos sintomas e aumenta o risco de complicações metabólicas como dislipidemia e distúrbios no metabolismo da glicose e resistência à insulina (RI) (Teede, Deeks, and Moran 2010; Azziz *et al*. 2006; Carmina and Lobo 2004). A resistência à insulina está associada a elevados níveis de marcadores de inflamação crônica, o que reforça a ideia de que a SOP pode ser vista como um estado pró-inflamatório. As complicações metabólicas decorrentes dessa síndrome também elevam o risco de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes tipo 2 (DMT2) (Muscari *et al*. 2007; Dehdashtihaghighat *et al*. 2013). Devido à variedade de sintomas e comorbidades observadas, a SOP é considerada uma condição complexa, ainda não completamente compreendida em sua fisiopatologia, com fatores (epi)genéticos e ambientais que desempenham papéis importantes tanto no surgimento quanto na exacerbação das manifestações clínicas (Sagvekar *et al*. 2019).

A infertilidade atinge aproximadamente 74% das mulheres com SOP (Vitek, Hoeger, and Legro 2016), muitas das quais recorrem a tratamentos de reprodução assistida (TRA) para obter gametas que possam ser fertilizados. Durante a estimulação ovariana controlada,

embora essas pacientes apresentem um grande número de folículos em desenvolvimento, a síndrome do hiperestímulo ovariano (SHO) frequentemente ocorre, e a qualidade dos oócitos obtidos pode ser comprometida. Os oócitos extraídos muitas vezes apresentam heterogeneidade em termos de tamanho e grau de maturação, além de apresentarem baixa capacidade reprodutiva, o que pode resultar em falhas na implantação e dificuldades em alcançar uma gestação (Wei *et al*. 2018; Lai *et al*. 2018). Estudos indicam que a baixa qualidade oocitária está relacionada a uma interação inadequada entre as células do cumulus e o oócito, sendo que alterações no complexo cumulus-oócito (COC) são comumente encontradas nas pacientes com SOP (Zhu *et al*. 2015). Adicionalmente, os oócitos em metáfase II (MII) de mulheres com SOP apresentam um perfil alterado na expressão de genes envolvidos na competência e capacitação oocitária (Wei *et al*. 2011).

Embora os estudos genéticos e epigenéticos sobre a SOP tenham avançado, as evidências ainda são inconclusivas, devido à grande diversidade de alterações clínicas observadas na síndrome. Essa variabilidade está relacionada a uma rede complexa e multifatorial de interações que determinam as diferentes alterações fisiopatológicas da doença. Recentemente, foi possível identificar alguns fatores ambientais que influenciam o epigenoma, impactando genes essenciais para a foliculogênese e gametogênese, e que podem contribuir para o desenvolvimento da síndrome ovariana e para a diversidade de fenótipos apresentados pelas pacientes (Eiras *et al*. 2021). A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na SOP pode ser fundamental para melhorar a qualidade de vida das pacientes, não apenas em relação aos tratamentos das alterações fisiopatológicas, como obesidade, resistência à insulina e inflamação crônica, mas também no que diz respeito aos aspectos reprodutivos, incluindo a infertilidade associada à síndrome e o aprimoramento das estratégias de reprodução assistida.

Este capítulo visa explorar a interação entre a síndrome do ovário policístico, a obesidade e as alterações epigenéticas, analisando como esses fatores estão interligados e influenciam o desenvolvimento da condição, além de discutir os mecanismos epigenéticos que podem contribuir para a manifestação clínica da SOP.

1.1. Aspectos Genéticos da SOP

Estudos de associação genômica de grande escala têm revelado uma série de marcadores genéticos associados à predisposição para a Síndrome dos Ovários Policísticos

(SOP). Essas variações genéticas desempenham papéis essenciais em importantes vias metabólicas e hormonais, como o processamento de insulina e glicose, a predisposição ao diabetes, o metabolismo dos andrógenos, além de estarem envolvidas no crescimento e na maturação dos folículos ovarianos e oócitos. Entre os principais marcadores encontrados, destacam-se os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) em genes relacionados à função ovariana, produção hormonal e resistência à insulina, incluindo os genes CYP17, CYP19, CYP11A, LH, FSHR, AMH, LHCGR, GATA4, FTO e INSR. O gene AR, responsável pelo receptor androgênico, também se destaca, pois tem um papel crucial na foliculogênese e oogênese, já que é diretamente influenciado pelos hormônios androgênicos, que são fatores chave no desenvolvimento da SOP (Khan, Ullah, and Basit, 2019; Tian *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2012; Eiras *et al.*, 2021).

Além disso, a perda da estabilidade genômica dos oócitos e das células do cumulus pode estar ligada à senescência reprodutiva e à anovulação crônica, que são características comuns da síndrome ovariana. As alterações teloméricas, que afetam a integridade genética das células, têm sido associadas ao desenvolvimento de doenças relacionadas à falência tecidual (Agarwal *et al.*, 2010). Modificações nos processos epigenéticos, que controlam a expressão dos genes, também desempenham um papel importante no potencial reprodutivo e no surgimento de distúrbios como a SOP. Mecanismos epigenéticos como a metilação do DNA, as modificações nas histonas e os RNAs não codificadores (ncRNAs) alteram a estrutura da cromatina, afetando a expressão gênica e a função celular, além de promoverem a estabilidade genômica, prevenindo rearranjos cromossômicos (Deaton and Bird, 2011; Hu, Li, and Duan, 2018).

A complexidade da SOP, com seus múltiplos padrões de herança e fenótipos variados, levou alguns pesquisadores a sugerirem que fatores genéticos podem ser influenciados por estímulos ocorridos durante o desenvolvimento embrionário e fetal. Esses fatores podem ter efeitos duradouros, aumentando a vulnerabilidade a outras doenças ao longo da vida. Condições ambientais no útero, como hiperandrogenismo, desequilíbrio nutricional e síndrome metabólica, podem afetar a reprogramação epigenética do feto. Isso pode ser um fator desencadeante do desenvolvimento da SOP ou da exacerbação de seus sintomas na infância ou na idade adulta (Davies e Norman, 2002; Diaz-Garcia *et al.*, 2011). Além disso, essas condições podem contribuir para o surgimento de distúrbios no crescimento e desenvolvimento embrionário, como síndromes neurodegenerativas e síndromes de

imprinting genômico, cujas taxas aumentam após tratamentos de fertilização assistida (Manipalviratn *et al.*, 2009).

Por fim, mudanças no estilo de vida, como a adoção de uma alimentação balanceada e o aumento da atividade física, têm um impacto direto sobre o epigenoma, podendo melhorar tanto a função reprodutiva quanto atenuar os sintomas metabólicos e hormonais da SOP. Essas modificações no cotidiano podem ser decisivas no tratamento da síndrome e na qualidade de vida das mulheres que convivem com ela (Brennan *et al.*, 2017; Mahoney, 2014).

1.2. Introdução à SOP e Suas Comorbidades

As alterações metabólicas e o hiperandrogenismo presentes na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) frequentemente se associam a outras condições de saúde, como Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), doenças cardiovasculares (DCV) e problemas de fertilidade. No entanto, essas alterações se expressam de maneira variável, o que torna o diagnóstico e o tratamento da SOP desafiadores. Em razão da diversidade de manifestações clínicas, a SOP é considerada uma condição poligênica, envolvendo uma rede complexa de interações ambientais e mecanismos epigenéticos que contribuem coletivamente para a fisiopatologia da síndrome, cujos efeitos podem variar conforme a população estudada (Concha *et al.*, 2017; Eiras *et al.*, 2021; Ilie e Georgescu, 2015; Xu, Azziz e Goodarzi, 2010).

Pesquisas de associação genômica têm identificado alguns marcadores genéticos que ajudam na identificação de variantes genômicas associadas ao desenvolvimento da SOP. Entre as principais variantes encontradas, estão genes como LHCGR, FSHR, CYP11A, THADA, ERBB4, GATA4, HSD17B5, FSHB, HMGA2, RAB5B/SUOX, INSR e H6PD, todos envolvidos em processos de biossíntese e metabolismo de andrógenos e hormônios femininos, resistência à insulina, estresse oxidativo e o desenvolvimento do diabetes tipo 2 (DMT2) (Ju *et al.*, 2015; Voight *et al.*, 2010; Reddy *et al.*, 2014). No entanto, essas variantes têm um efeito modesto no desenvolvimento da doença e não explicam completamente a variedade de manifestações clínicas observadas na SOP (Welt e Duran, 2014). Portanto, acredita-se que a predisposição genética, em conjunto com fatores ambientais, induza modificações no epigenoma, sendo esse fator uma das principais alterações associadas à etiologia da síndrome (Bollati e Baccarelli, 2010; Eiras *et al.*, 2021; Bruni, Capozzi e Lello, 2021).

Modificações no controle epigenético da expressão gênica, devido a fatores ambientais, como alterações hormonais e mudanças no estilo de vida, podem resultar em

uma reprogramação aberrante do epigenoma, alterando as funções celulares fundamentais e, consequentemente, contribuindo para o desenvolvimento ou agravamento da SOP, especialmente nas questões ovarianas e de fertilidade (Filippou e Homburg, 2017; Raperport e Homburg, 2019; Dumesic *et al.*, 2014). Mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, modificações nas proteínas histonas e RNAs não codificadores, desempenham um papel crucial na alteração da estrutura da cromatina, promovendo um padrão diferencial de expressão gênica, específico para o tempo e o tecido (Haig, 2004).

A metilação do DNA, processo diretamente relacionado ao silenciamento ou à redução da atividade gênica, ocorre por meio da adição de um grupo metil à citosina, em regiões ricas em dinucleotídeos CpG (Citosina-fosfato-Guanina), conhecidas como ilhas CpG. Essas regiões, geralmente hipometiladas, são encontradas em locais chave do genoma, como em regiões promotoras de genes, e têm um papel crucial na regulação da transcrição gênica. Por outro lado, as regiões com baixa concentração de dinucleotídeos CpG são predominantemente hipermetiladas, o que confere estabilidade ao genoma e proteção contra danos no DNA (Breton-Larrivee, Elder e McGraw, 2019; Geiman e Muegge, 2010). Alterações nos padrões de metilação de genes relacionados à produção de andrógenos, metabolismo da insulina, obesidade e metabolismo lipídico têm sido frequentemente investigadas na fisiopatologia da SOP.

Apesar do impacto das alterações epigenéticas no desenvolvimento da SOP, ainda se sabe pouco sobre os genes envolvidos, especialmente considerando os diferentes fenótipos da síndrome. Em um estudo de Kokosar *et al.* (2016), foi identificado um padrão diferencial de metilação em 79 genes entre mulheres com SOP e resistência à insulina (RI) em comparação com aquelas sem resistência. A resistência à insulina é uma característica marcante da SOP, com prevalência estimada de 50 a 90% dos casos. Ela está associada à hiperinsulinemia compensatória, que influencia a produção de hormônios androgênicos e contribui para o hiperandrogenismo, principal fator envolvido na anovulação crônica característica da SOP (Diamanti-Kandarakis e Dunaif, 2012). A hipermetilação do gene LMNA foi observada em mulheres com SOP e resistência à insulina, e parece estar relacionada ao hiperandrogenismo nessas pacientes (Ting *et al.*, 2013).

A obesidade afeta cerca de 50% das mulheres com SOP, sendo uma preocupação constante para os sistemas de saúde pública. Ela pode ocorrer independentemente da resistência à insulina e tem um papel importante na produção de andrógenos e na anovulação

crônica. Além disso, as alterações epigenéticas em mulheres com SOP, obesas ou não, podem estar relacionadas com a disfunção dos genes LHCGR, INSR e PPARGC1A, os quais estão envolvidos na ação do hormônio LH, na resistência à insulina e no metabolismo energético, respectivamente (Yildiz, Knochenhauer e Azziz, 2008; Hutchison *et al.*, 2011; Zhao *et al.*, 2017; Jones *et al.*, 2015). Mudanças no estilo de vida, como a prática regular de atividade física e uma alimentação saudável, são consideradas a primeira linha de tratamento para mulheres com SOP e obesidade, mostrando efeitos significativos na qualidade de vida e nos desfechos reprodutivos. Essas modificações podem reprogramar o epigenoma de genes relacionados às alterações endócrinas e metabólicas da SOP, resultando na melhoria da resistência à insulina, redução do hiperandrogenismo e controle de outras complicações metabólicas, como o diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares, além de restaurar a fertilidade (Kogure *et al.*, 2016; Miranda-Furtado *et al.*, 2016; Ribeiro *et al.*, 2020; Brennan *et al.*, 2017).

1.3. Mecanismos Epigenéticos na SOP e Infertilidade

Diferentemente do que é observado para as mutações genéticas, as epimutações, ou alterações nos mecanismos epigenéticos de controle da expressão gênica, são passíveis de reprogramação sendo altamente influenciada pelo ambiente. A exposição intrauterina a elevados níveis de andrógenos durante o desenvolvimento embrionário pode estar relacionada ao desenvolvimento da SOP na vida adulta. As alterações metabólicas e hormonais podem reprogramar o epigenoma de maneira aberrante e contribuir para a variedade de manifestações clínicas ou agravamento nas mulheres com SOP, bem como afetar o microambiente ovariano e resultar na perda do potencial reprodutivo ou infertilidade.

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma condição complexa e heterogênea, caracterizada por uma combinação de alterações metabólicas e hormonais, como resistência à insulina, hiperandrogenismo e anovulação crônica. Esses distúrbios não apenas afetam a função reprodutiva, mas também se associam a um risco elevado para doenças metabólicas, como o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), doenças cardiovasculares (DCV) e complicações relacionadas à obesidade. A variabilidade nas manifestações clínicas da SOP dificulta o diagnóstico preciso e o tratamento adequado, sugerindo que a síndrome resulta de uma interação multifatorial, envolvendo fatores genéticos, epigenéticos e ambientais.

As evidências apontam que a SOP é uma condição poligênica, com várias variantes genéticas implicadas na sua fisiopatologia. Genes relacionados ao metabolismo dos andrógenos, resistência à insulina e biossíntese hormonal têm sido identificados como marcadores potenciais para a doença, mas sua contribuição individual é limitada, não explicando a totalidade da variedade de sintomas clínicos observados. A crescente compreensão sobre o papel da epigenética na Síndrome do Ovário Policístico sugere que modificações no epigenoma, induzidas por fatores ambientais, como alterações hormonais, estilo de vida e exposição a estressores, desempenham um papel crucial no desenvolvimento e agravamento da síndrome. Mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA, têm sido observados como importantes reguladores da expressão gênica e podem influenciar diretamente a manifestação dos sintomas da SOP, especialmente no que diz respeito à resistência à insulina e ao hiperandrogenismo.

Além disso, a obesidade, uma das comorbidades mais prevalentes na SOP, agrava significativamente os sintomas da síndrome, interferindo na produção hormonal e exacerbando a anovulação. Nesse contexto, intervenções no estilo de vida, como a adoção de uma alimentação balanceada e a prática regular de atividade física, surgem como abordagens terapêuticas essenciais. Essas mudanças não apenas melhoram o controle metabólico e a sensibilidade à insulina, mas também podem levar a uma reprogramação epigenética, promovendo benefícios a longo prazo na saúde reprodutiva e na qualidade de vida das mulheres com SOP.

Por fim, embora os avanços na pesquisa genômica e epigenética tenham proporcionado insights valiosos sobre a SOP, ainda há muito a ser explorado para entender completamente os mecanismos subjacentes à síndrome e suas manifestações clínicas diversas. A integração de dados genéticos, epigenéticos e ambientais pode abrir novas possibilidades para tratamentos personalizados, visando uma abordagem mais eficaz no manejo da SOP e na prevenção de suas complicações associadas.

REFERÊNCIAS

Agarwal, S., Y. H. Loh, E. M. McLoughlin, J. Huang, I. H. Park, J. D. Miller, H. Huo, M. Okuka, R. M. Dos Reis, S. Loewer, H. H. Ng, D. L. Keefe, F. D. Goldman, A. J. Klingelhutz, L. Liu, and G. Q. Daley. 2010. 'Telomere elongation in induced pluripotente stem cells from dyskeratosis congenita patients', *Nature*, 464: 292-6.

Asuncion, M., R. M. Calvo, J. L. San Millan, J. Sancho, S. Avila, and H. F. Escobar-Morreale. 2000. 'A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain', *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 2434-8.

Azziz, R., E. Carmina, Z. Chen, A. Dunaif, J. S. Laven, R. S. Legro, D. Lizneva, B. Natterson-Horowtiz, H. J. Teede, and B. O. Yildiz. 2016. 'Polycystic ovary syndrome', *Nat Rev Dis Primers*, 2: 16057.

Azziz, R., E. Carmina, D. Dewailly, E. Diamanti-Kandarakis, H. F. Escobar-Morreale, W. Futterweit, O. E. Janssen, R. S. Legro, R. J. Norman, A. E. Taylor, S. F. Witchel, and Society Androgen Excess. 2006. 'Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline', *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 4237-45.

Bollati, V., and A. Baccarelli. 2010. 'Environmental epigenetics', *Heredity (Edinb)*, 105: 105-12.

Brennan, L., H. Teede, H. Skouteris, J. Linardon, B. Hill, and L. Moran. 2017. 'Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome', *J Womens Health (Larchmt)*, 26: 836-48.

Breton-Larrivée, M., E. Elder, and S. McGraw. 2019. 'DNA methylation, environmental exposures and early embryo development', *Anim Reprod*, 16: 465-74.

Bruni, V., A. Capozzi, and S. Lello. 2021. 'The Role of Genetics, Epigenetics and Lifestyle in Polycystic Ovary Syndrome Development: the State of the Art', *Reprod Sci*.

Carmina, E., and R. A. Lobo. 2004. 'Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome', *Fertil Steril*, 82: 661-5.

CALCATERRA, Valeria *et al.* Polycystic ovary syndrome in insulin-resistant adolescents with obesity: the role of nutrition therapy and food supplements as a strategy to protect fertility. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 1848, 2021.

Concha C, F., T. Sir P, S. E. Recabarren, and F. Pérez B. 2017. '[Epigenetics of polycystic ovary syndrome]', *Rev Med Chil*, 145: 907-15.

Deaton, A. M., and A. Bird. 2011. 'CpG islands and the regulation of transcription', *Genes Dev*, 25: 1010-22.

Dehdashtihaghighat, S., A. Mehdizadehkashi, A. Arbabi, M. Pishgahroudsari, and S. Chaichian. 2013. 'Assessment of C-reactive Protein and C3 as Inflammatory Markers of Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study', *J Reprod Infertil*, 14: 197-201.

Diamanti-Kandarakis, E., and A. Dunaif. 2012. 'Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications', *Endocr Rev*, 33: 981- 1030.

Dumesic, D. A., M. O. Goodarzi, G. D. Chazenbalk, and D. H. Abbott. 2014. 'Intrauterine environment and polycystic ovary syndrome', *Semin Reprod Med*, 32: 159-65.

Echiburú, B., F. Pérez-Bravo, M. Maliqueo, A. Ladrón de Guevara, C. Gálvez, N. Crisosto, and T. Sir-Petermann. 2012. 'CAG repeat polymorphism of androgen receptor gene and Xchromosome inactivation in daughters of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationship with endocrine and metabolic parameters', *Gynecol Endocrinol*, 28: 516-20.

Eiras, M. C., D. P. Pinheiro, K. A. M. Romcy, R. A. Ferriani, R. M. D. Reis, and C. L. M. Furtado. 2021. 'Polycystic Ovary Syndrome: the Epigenetics Behind the Disease', *Reprod Sci*.

Filippou, P., and R. Homburg. 2017. 'Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS?', *Hum Reprod Update*, 23: 421-32.

Geiman, T. M., and K. Muegge. 2010. 'DNA methylation in early development', *Mol Reprod Dev*, 77: 105-13.

Gomes, M. V., C. C. Gomes, W. Pinto, and E. S. Ramos. 2007. 'Methylation pattern at the KvDMR in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome conceived by ICSI', *Am J Med Genet A*, 143A: 625-9.

Haig, D. 2004. 'The (dual) origin of epigenetics', *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 69: 67-70.

Hong, E. P., and J. W. Park. 2012. 'Sample size and statistical power calculation in genetic association studies', *Genomics Inform*, 10: 117-22.

Hu, H., B. Li, and S. Duan. 2018. 'The Alteration of Subtelomeric DNA Methylation in Aging-Related Diseases', *Front Genet*, 9: 697.

Hutchison, S. K., N. K. Stepto, C. L. Harrison, L. J. Moran, B. J. Strauss, and H. J. Teede. 2011. 'Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome', *J Clin Endocrinol Metab*, 96: E48-56.

Ilie, I. R., and C. E. Georgescu. 2015. 'Polycystic Ovary Syndrome-Epigenetic Mechanisms and Aberrant MicroRNA', *Adv Clin Chem*, 71: 25-45.

Jones, M. R., M. A. Brower, N. Xu, J. Cui, E. Mengesha, Y. D. Chen, K. D. Taylor, R. Azziz, and M. O. Goodarzi. 2015. 'Systems Genetics Reveals the Functional Context of PCOS Loci and Identifies Genetic and Molecular Mechanisms of Disease Heterogeneity', *PLoS Genet*, 11: e1005455.

Ju, R., W. Wu, J. Fei, Y. Qin, Q. Tang, D. Wu, Y. Xia, J. Wu, and X. Wang. 2015. 'Association analysis between the polymorphisms of HSD17B5 and HSD17B6 and risk of polycystic ovary syndrome in Chinese population', *Eur J Endocrinol*, 172: 227-33.

Keefe, D. L., K. Marquard, and L. Liu. 2006. 'The telomere theory of reproductive senescence

in women', *Curr Opin Obstet Gynecol*, 18: 280-5.

Khan, M. J., A. Ullah, and S. Basit. 2019. 'Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives', *Appl Clin Genet*, 12: 249-60.

KOGURE, Gislaine Satyko *et al*. Women with polycystic ovary syndrome have greater muscle strength irrespective of body composition. **Gynecological Endocrinology**, v. 31, n. 3, p. 237-242, 2015.

KOGURE, Gislaine Satyko *et al*. Resistance exercise impacts lean muscle mass in women with polycystic ovary syndrome. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 48, n. 4, p. 589-598, 2016.

KOGURE, Gislaine S. *et al*. Hyperandrogenism enhances muscle strength after progressive resistance training, independent of body composition, in women with polycystic ovary syndrome. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 32, n. 9, p. 2642-2651, 2018.

KOGURE, Gislaine Satyko *et al*. Body image and its relationships with sexual functioning, anxiety, and depression in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of affective disorders**, v. 253, p. 385-393, 2019.

KOGURE, Gislaine Satyko *et al*. Physical performance regarding handgrip strength in women with polycystic ovary syndrome. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 42, n. 12, p. 811-819, 2020.

KOGURE, Gislaine Satyko *et al*. The effects of aerobic physical exercises on body image among women with polycystic ovary syndrome. **Journal of affective disorders**, v. 262, p. 350-358, 2020.

KOGURE, Gislaine Satyko *et al*. Obesity contributes to telomere shortening in polycystic ovary syndrome. **Reproductive Sciences**, p. 1-9, 2024.

Kokosar, M., A. Benrick, A. Perfilyev, R. Fornes, E. Nilsson, M. Maliqueo, C. J. Behre, A. Sazonova, C. Ohlsson, C. Ling, and E. Stener-Victorin. 2016. 'Erratum: Epigenetic and

Transcriptional Alterations in Human Adipose Tissue of Polycystic Ovary Syndrome', *Sci Rep*, 6: 25321.

Lai, Q., W. Xiang, Q. Li, H. Zhang, Y. Li, G. Zhu, C. Xiong, and L. Jin. 2018. 'Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome', *Front Med*, 12: 518-24.

Mahoney, D. 2014. 'Lifestyle modification intervention among infertile overweight and obese women with polycystic ovary syndrome', *J Am Assoc Nurse Pract*, 26: 301-8.

March, W. A., V. M. Moore, K. J. Willson, D. I. Phillips, R. J. Norman, and M. J. Davies. 2010. 'The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria', *Hum Reprod*, 25: 544-51.

MIMOUNI, Nour El Houda *et al*. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. **Cell metabolism**, v. 33, n. 3, p. 513-530. e8, 2021.

Miranda Furtado, C. L., K. B. Salomao, C. G. Verruma, S. B. Paulino Leite, A. F. Lopes Rios, M. Bialecka, I. Moustakas, H. Mei, C. C. P. de Paz, G. Duarte, S. M. Chuva de Sousa Lopes, and E. S. Ramos. 2019. 'Variation in DNA methylation in the KvDMR1 (ICR2) region in first-trimester human pregnancies', *Fertil Steril*, 111: 1186-93.

Miranda-Furtado, C. L., F. K. Ramos, G. S. Kogure, B. A. Santana-Lemos, R. A. Ferriani, R. T. Calado, and R. M. Dos Reis. 2016. 'A Nonrandomized Trial of Progressive Resistance Training Intervention in Women With Polycystic Ovary Syndrome and Its Implications in Telomere Content', *Reprod Sci*, 23: 644-54.

Muscari, A., S. Antonelli, G. Bianchi, G. Cavrini, S. Dapporto, A. Ligabue, C. Ludovico, D. Magalotti, G. Poggiopollini, M. Zoli, and Pianoro Study Group. 2007. 'Serum C3 is a stronger inflammatory marker of insulin resistance than C-reactive protein, leukocyte count, and erythrocyte sedimentation rate: comparison study in an elderly population', *Diabetes Care*, 30: 2362-8.

PEDROSO, Daiana CC *et al*. Telomere Length and Telomerase Activity in Immature Oocytes and Cumulus Cells of Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Reproductive Sciences**, v. 27, p. 1293-1303, 2020.

Raperport, C., and R. Homburg. 2019. 'The Source of Polycystic Ovarian Syndrome', *Clin Med Insights Reprod Health*, 13: 1179558119871467.

Reddy, K. R., M. L. Deepika, K. Supriya, K. P. Latha, S. S. Rao, V. U. Rani, and P. Jahan. 2014. 'CYP11A1 microsatellite (tttta)n polymorphism in PCOS women from South India', *J Assist Reprod Genet*, 31: 857-63.

RIBEIRO, Victor Barbosa *et al*. Association of measures of central fat accumulation indices with body fat distribution and metabolic, hormonal, and inflammatory parameters in women with polycystic ovary syndrome. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 63, p. 417-426, 2019.

RIBEIRO, Victor B. *et al*. Effects of continuous and intermittent aerobic physical training on hormonal and metabolic profile, and body composition in women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. **Clinical endocrinology**, v. 93, n. 2, p. 173-186, 2020.

Sagvekar, P., P. Kumar, V. Mangoli, S. Desai, and S. Mukherjee. 2019. 'DNA methylome profiling of granulosa cells reveals altered methylation in genes regulating vital ovarian functions in polycystic ovary syndrome', *Clin Epigenetics*, 11: 61.

Sanchon, R., A. Gambineri, M. Alpanes, M. A. Martinez-Garcia, R. Pasquali, and H. F. Escobar-Morreale. 2012. 'Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: a study in blood donors', *Hum Reprod*, 27: 1209-16.

Shah, N. A., H. J. Antoine, M. Pall, K. D. Taylor, R. Azziz, and M. O. Goodarzi. 2008. 'Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism and polycystic ovary syndrome', *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 1939-45.

Shi, Y., H. Zhao, Y. Cao, D. Yang, Z. Li, B. Zhang, X. Liang, T. Li, J. Chen, J. Shen, J. Zhao, L. You, X. Gao, D. Zhu, X. Zhao, Y. Yan, Y. Qin, W. Li, J. Yan, Q. Wang, L. Geng, J. Ma, Y. Zhao, G. He, A. Zhang, S. Zou, A. Yang, J. Liu, B. Li, C. Wan, J. Shi, J. Yang, H. Jiang, J. E. Xu, X. Qi, Y. Sun, Y. Zhang, C. Hao, X. Ju, D. Zhao, C. E. Ren, X. Li, W. Zhang, J. Zhang, D. Wu, C. Zhang, L. He, and Z. J. Chen. 2012. 'Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome', *Nat Genet*, 44: 1020-5.

Teede, H., A. Deeks, and L. Moran. 2010. 'Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan', *BMC Med*, 8: 41.

Tian, Y., J. Li, S. Su, Y. Cao, Z. Wang, S. Zhao, and H. Zhao. 2020. 'PCOS-GWAS Susceptibility Variants in', *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11: 274.

Ting, W., Q. Yanyan, H. Jian, H. Keqin, and M. Duan. 2013. 'The relationship between insulin resistance and CpG island methylation of LMNA gene in polycystic ovary syndrome', *Cell Biochem Biophys*, 67: 1041-7.

Vitek, W., K. Hoeger, and R. S. Legro. 2016. 'Treatment strategies for infertile women with polycystic ovary syndrome', *Minerva Ginecol*, 68: 450-7.

Voight, B. F., L. J. Scott, V. Steinthorsdottir, A. P. Morris, C. Dina, R. P. Welch, E. Zeggini, C. Huth, Y. S. Aulchenko, G. Thorleifsson, L. J. McCulloch, T. Ferreira, H. Grallert, N. Amin, G. Wu,

C. J. Willer, S. Raychaudhuri, S. A. McCarroll, C. Langenberg, O. M. Hofmann, J. Dupuis, L. Qi, A. V. Segrè, M. van Hoek, P. Navarro, K. Ardlie, B. Balkau, R. Benediktsson, A. J. Bennett, R. Blagieva, E. Boerwinkle, L. L. Bonnycastle, K. Bengtsson Boström, B. Bravenboer, S. Bumpstead, N. P. Burtt, G. Charpentier, P. S. Chines, M. Cornelis, D. J. Couper, G. Crawford, A. S. Doney, K. S. Elliott, A. L. Elliott, M. R. Erdos, C. S. Fox, C. S. Franklin, M. Ganser, C. Gieger, N. Grarup, T. Green, S. Griffin, C. J. Groves, C. Guiducci, S. Hadjadj, N. Hassanali, C. Herder, B. Isomaa, A. U. Jackson, P. R. Johnson, T. Jørgensen, W. H. Kao, N. Klopp, A. Kong, P. Kraft, J. Kuusisto, T. Lauritzen, M. Li, A. Lieverse, C. M. Lindgren, V. Lyssenko, M. Marre, T. Meitinger, K. Midthjell, M. A. Morken, N. Narisu, P. Nilsson, K. R. Owen, F. Payne, J. R. Perry, A. K. Petersen, C. Platou, C. Proença, I. Prokopenko, W. Rathmann, N. W. Rayner, N. R. Robertson, G. Rocheleau, M. Roden, M. J. Sampson, R. Saxena, B. M. Shields, P. Shrader, G. Sigurdsson, T. Sparsø, K. Strassburger, H. M. Stringham, Q. Sun, A. J. Swift, B. Thorand, J. Tichet, T. Tuomi, R. M. van Dam, T. W. van Haeften, T. van Herpt, J. V. van Vliet-Ostaptchouk, G. B. Walters, M. N. Weedon, C. Wijmenga, J. Witteman, R. N. Bergman, S. Cauchi, F. S. Collins, A. L. Gloyn, U. Gyllensten, T. Hansen, W. A. Hide, G. A. Hitman, A. Hofman, D. J. Hunter, K. Hveem, M. Laakso, K. L. Mohlke, A. D. Morris, C. N. Palmer, P. P. Pramstaller, I. Rudan, E. Sijbrands, L. D. Stein, J. Tuomilehto, A. Uitterlinden, M. Walker, N. J. Wareham, R. M. Watanabe, G. R. Abecasis, B. O. Boehm, H. Campbell, M. J. Daly, A. T. Hattersley, F. B. Hu, J. B. Meigs, J. S. Pankow, O. Pedersen, H. E. Wichmann, I. Barroso, J. C. Florez, T. M. Frayling, L. Groop, R. Sladek, U. Thorsteinsdottir, J. F. Wilson, T. Illig, P. Froguel, C. M. van Duijn, K. Stefansson, D. Altshuler, M. Boehnke, M. I. McCarthy, MAGIC investigators, and GIANT Consortium. 2010. 'Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis', *Nat Genet*, 42: 579-89.

Wei, L. N., X. Y. Liang, C. Fang, and M. F. Zhang. 2011. 'Abnormal expression of growth differentiation factor 9 and bone morphogenetic protein 15 in stimulated oocytes during maturation from women with polycystic ovary syndrome', *Fertil Steril*, 96: 464-8.

Wei, Y., H. Zhang, Q. Wang, and C. Zhang. 2018. 'Single Cell Genetics and Epigenetics in Early Embryo: From Oocyte to Blastocyst', *Adv Exp Med Biol*, 1068: 103-17.

Welt, C. K., and J. M. Duran. 2014. 'Genetics of polycystic ovary syndrome', *Semin Reprod Med*, 32: 177-82.

Xu, N., R. Azziz, and M. O. Goodarzi. 2010. 'Epigenetics in polycystic ovary syndrome: a pilot study of global DNA methylation', *Fertil Steril*, 94: 781-3 e1.

Yildirim, B., N. Sabir, and B. Kaleli. 2003. 'Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome', *Fertil Steril*, 79: 1358-64.

Yildiz, B. O., E. S. Knochenhauer, and R. Azziz. 2008. 'Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome', *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 162-8.

Zhao, H., Y. Zhao, Y. Ren, M. Li, T. Li, R. Li, Y. Yu, and J. Qiao. 2017. 'Epigenetic regulation of an adverse metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the impact of the leukocyte methylation of PPARGC1A promoter', *Fertil Steril*, 107: 467-74.e5.

Zhu, L., C. S. Han, Z. L. Cao, Z. B. Wang, R. G. Han, B. Wang, and Q. Y. Sun. 2015. 'Confocal Microscopic Analysis of the Spindle and Chromosome Configurations of in vitro- Matured Oocytes from Different Types of Polycystic Ovary Syndrome Patients', *Gynecol Obstet Invest*, 80: 179-86.

CAPÍTULO XIV

NEUROPSICOLOGIA DO PRIMEIRO EPISÓDIO PSICÓTICO: NEUROINFLAMAÇÃO E O IMPACTO DE DÉFICITS COGNITIVOS

NEUROPSYCHOLOGY OF FIRST EPISODE PSYCHOSIS: NEUROINFLAMMATION AND COGNITIVE IMPACTS

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-14

Lorena Lopes da Silva [1]
Mayara Amélia de Aguiar Maia Saldanha [2]
João Pedro Oliveira Freire [3]
Danielle S. Macêdo [4]

[1] Mestranda em Medicina Translacional.Programa de Pós Graduação em Medicina. Universidade Federal do Ceará - UFC
[2] Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará – UFC
[3] Mestrando em Medicina Translacional. Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará – UFC
[4] Professora Associada do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Pesquisadora do Laboratório de Neuropsicofarmacologia do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

RESUMO

Os transtornos mentais que apresentam psicose de forma primária, como a esquizofrenia e o transtorno esquizoafetivo, ou de forma episódica durante crises graves, como no transtorno afetivo bipolar (TAB), são distúrbios neuropsiquiátricos graves com etiologia ainda incerta. O primeiro episódio psicótico (PEP) é frequentemente descrito como a manifestação inicial de transtornos psicóticos, podendo associar-se a alterações neuro estruturais, funcionais e neuroquímicas no cérebro, como respostas inflamatórias, além de causar sérios prejuízos funcionais ao indivíduo. Este capítulo explora a relação entre o PEP, a neuroinflamação e as funções neuropsicológicas. Domínios essenciais para a modulação do comportamento, destacando os impactos e as implicações dessas alterações no funcionamento cognitivo e social dos indivíduos afetados. Para isso, realizamos uma revisão bibliográfica dos estudos dos últimos dez anos sobre o PEP, mecanismos neuro inflamatórios e as funções cognitivas de pacientes no início do transtorno. Sob a perspectiva neurocientífica, o foco foi direcionado especificamente para avaliação neuropsicológica e a neuroinflamação. Os resultados mostraram que alguns indivíduos com PEP, posteriormente diagnosticados com esquizofrenia ou transtorno bipolar, podem apresentar déficits cognitivos e processos neuro inflamatórios. No entanto, esse declínio cognitivo pode ser minimizado por meio de um diagnóstico mais preciso e de intervenções de reabilitação adequadas.

Palavras-chave: Psicose primária, Avaliação Neuropsicológica, Neuroinflamação, Esquizofrenia, Transtorno bipolar.

ABSTRACT

Mental disorders that present with psychosis either primarily, such as schizophrenia and schizoaffective disorder, or episodically during severe crises, such as bipolar affective disorder (BAD), are serious neuropsychiatric disorders with an uncertain etiology. The first psychotic episode (FEP) is often described as the initial manifestation of psychotic disorders, and may be associated with neurostructural, functional and neurochemical alterations in the brain, such as inflammatory responses, in addition to causing serious functional impairments to the individual. This chapter explores the relationship between FEP, neuroinflammation and neuropsychological functions. These domains are essential for the modulation of behavior, highlighting the impacts and implications of these alterations on the cognitive and social functioning of affected individuals. To this end, we conducted a literature review of studies from the last ten years on FEP, neuroinflammatory mechanisms and the cognitive functions of patients at the onset of the disorder. From a neuroscientific perspective, the focus was specifically directed towards neuropsychological assessment and neuroinflammation.

Keywords: Primary psychosis, Neuropsychological assessment, Neuroinflammation, Schizophrenia, Bipolar disorder.

1. INTRODUÇÃO

Transtornos mentais que se manifestam com psicose de forma primária incluem a esquizofrenia e o transtorno esquizoafetivo. Em alguns casos, a psicose ocorre de maneira episódica, como no transtorno afetivo bipolar. Essas condições neuropsiquiátricas são graves e de origem incerta, apesar da existência de diversos fatores fisiopatológicos possivelmente envolvidos. (DICKERSON; SEVERANCE; YOLKEN, 2017; NGUYEN *et al.*, 2018).

Déficits significativos no funcionamento social, nas funções cognitivas e percurso ocupacional são evidenciados ao longo da vida da maioria dos pacientes. Os déficits cognitivos em indivíduos diagnosticados com Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), após o primeiro episódio clínico significativo, têm sido evidenciados em estudos recentes, pacientes com TAB em episódio maníaco demonstram maior comprometimento em funções como atenção, memória de trabalho, memória verbal e função executiva (ROMAN *et al.* (2021) .

A maioria dos pacientes ainda enfrenta dificuldades significativas no funcionamento social e ocupacional ao longo da vida. Diante desse cenário, há um grande interesse em investigar estratégias preventivas para os transtornos psicóticos.

É amplamente reconhecido que a intervenção precoce está ligada a melhores desfechos clínicos em indivíduos com esquizofrenia. Isso fortalece a expectativa de que o tratamento durante a fase prodrômica da doença possa impedir a progressão para um transtorno psicótico, contribuindo para a diminuição do risco de sintomas persistentes e incapacidades. Perkins *et al.* (2015) observaram em seu trabalho preditores e mecanismos mais comuns para o desenvolvimento da psicose.

As variáveis com maior impacto no algoritmo de previsão foram: maior intensidade de pensamentos incomuns e desconfiança, redução na velocidade de processamento, desempenho inferior na aprendizagem de listas verbais e deterioração do funcionamento social no ano que antecedeu a avaliação inicial, evidenciando alterações nas funções cognitivas (PERKINS et al (2015).

Cannon (2016) destacou a necessidade de enfrentar importantes desafios na predição, diagnóstico e terapêutica dos transtornos mentais graves. Atualmente os tratamentos farmacológicos disponíveis para a esquizofrenia por exemplo são restritos e frequentemente apresentam baixa tolerabilidade. A compreensão das vias biológicas e repercussões nos processos cognitivos, como alterações nos níveis neural, neuroquímico e molecular que participam mecanicamente no declínio funcional e no início dos sintomas se faz necessária,

bem como o desenvolvimento de novas técnicas para identificação de biomarcadores e testes de intervenções direcionadas às vias de sinalização molecular envolvidas (CANNON, 2016).

Barrichello *et al.* (2021) evidenciaram em seu estudo que os mecanismos inflamatórios estão associados a um curso mais grave de transtornos mentais com psicose, refletindo sua natureza sistêmica. Jones *et al.* (2021) demonstraram que o estresse oxidativo está frequentemente ligado à redução dos níveis intra e extracelulares do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), uma molécula fundamental para a neuroplasticidade. O estudo também apontou um aumento de citocinas pró-inflamatórias, o que pode contribuir significativamente para o declínio neurocognitivo em pacientes com transtorno afetivo bipolar (TAB).

Essas alterações podem estar associadas aos efeitos da exposição crônica ao estresse, frequentemente relacionado à fisiopatologia do transtorno afetivo bipolar (TAB). Grewal *et al.* (2023), em seu estudo sobre neuroprogressão, destacaram uma maior permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) em pacientes com TAB, o que favorece a neuroinflamação e contribui para a progressão do transtorno, facilitando o transporte de biomarcadores inflamatórios para o sistema nervoso central.

Neste capítulo, exploramos a relação entre a neuroinflamação e as doenças mentais, destacando o papel potencial do sistema imunológico como um mecanismo subjacente à fisiopatologia dos transtornos mentais graves. Também ressaltamos a influência desses processos em transtornos mentais significativos, como o transtorno afetivo bipolar e a esquizofrenia, com ênfase nos sintomas psicóticos e nos impactos nas funções cognitivas.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Transtornos do espectro da esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar, primeiro episódio psicótico

Os transtornos mentais graves frequentemente estão associados ao Primeiro Episódio Psicótico (PEP) como um de seus principais eventos iniciais, incluindo a esquizofrenia e o transtorno afetivo bipolar. Ambos são transtornos neuropsiquiátricos severos cuja etiologia permanece indefinida (DICKERSON; SEVERANCE; YOLKEN, 2017). Pesquisas destacam a relevância da intervenção precoce em pacientes com PEP, considerando o prognóstico desfavorável relacionado ao diagnóstico tardio e à demora no início do tratamento.

Em uma revisão sistemática, Prakash *et al.* demonstraram uma visão abrangente sobre o panorama epidemiológico dos transtornos psicóticos na Inglaterra, no período de 1950 a 2009 .

Inicialmente solicitadas pelo Departamento de Saúde do País, foi observado que aproximadamente 32% dos adultos apresentam início de psicose anualmente, com maior incidência entre os 15 e 25 anos. Cerca de 70% dos casos de primeiro episódio psicótico (PEP) são atendidos em serviços de emergência psiquiátrica.

Entre os diagnósticos, o transtorno bipolar foi o mais consistente ao longo do tempo (96,5%), seguido por esquizofrenia (75%), transtorno delirante (72,7%), transtorno depressivo maior com sintomas psicóticos (70,1%), transtorno psicótico breve (61,1%) e transtorno esquizofreniforme (PRAKASH *et al.*, 2021).

Sabe-se que existem variações observadas que indicam que os fatores ambientais e sociais desempenham um papel relevante na origem dos transtornos psicóticos, atuando em conjunto com os aspectos genéticos. Dessa forma, é fundamental considerar as especificidades de cada contexto para elaborar estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes, ajustadas às necessidades da população do Brasil.

2.2. A neuroinflamação no transtorno PEP, TAB e Esquizofrenia

A esquizofrenia e transtorno bipolar, são uma das principais causas globais de incapacidade (NGUYEN *et al.*, 2018), pois produzem alterações significativas no funcionamento social do indivíduo. No TAB por exemplo, o comportamento pode se mostrar alterado de modo potencialmente prejudicial, incluindo comportamentos de risco, como hipersexualidade, desinibição social, problemas com a justiça e rompimentos de vínculos. (MILÉRIO, 2018).

Os transtornos psicóticos têm origens variadas, com diferentes fatores fisiopatológicos que podem contribuir para o seu desenvolvimento (NGUYEN *et al.*, 2018). Pesquisas recentes sugerem que a ativação do sistema imunológico pode desempenhar um papel importante na etiopatogenia desses distúrbios. Interações complexas entre o sistema imunológico e o cérebro, que influenciam o desenvolvimento, a sobrevivência e o funcionamento dos neurônios, podem ter relevância tanto para a compreensão das causas quanto para o tratamento de várias doenças do sistema nervoso central (SNC), incluindo condições psiquiátricas (KHANDAKER *et al.*, 2015).

Apesar de o cérebro ser tradicionalmente considerado um ambiente imunologicamente protegido pela barreira hematoencefálica, algumas células imunológicas, como a micróglia, responsável por cerca de 10% da massa celular cerebral e de origem hemopoiética, desempenham papéis importantes no SNC. Durante processos inflamatórios sistêmicos, a micróglia libera citocinas que se ligam a receptores neuronais, alterando neurotransmissores, plasticidade sináptica e níveis de cortisol. Essas mudanças podem impactar o humor, a cognição e o comportamento (NGUYEN *et al.*, 2018).

Estudos apontam para uma possível relação entre transtornos psiquiátricos e processos inflamatórios, embora os mecanismos que sustentam essa conexão ainda não sejam totalmente esclarecidos (AGUIAR *et al.*, 2010). Um aumento na resposta inflamatória e no estresse oxidativo pode levar à inflamação cerebral, promovendo a ativação da micróglia. Essa ativação ocorre predominantemente pelo fenótipo M1, caracterizado pela elevação de mediadores pró-inflamatórios como interleucina-1b (IL-1b), fator de necrose tumoral (TNF a), interleucina-6 (IL-6), radicais superóxido, glutamato e óxido nítrico.

Em contraste, o fenótipo M2 está relacionado à produção de citocinas anti-inflamatórias, incluindo IL-10, fator de crescimento de insulina-1 (IGF-1), fator de crescimento transformador-b (TGF-b) e fatores neurotróficos (NGUYEN *et al.*, 2018; RÉUS *et al.*, 2015). A ativação microglial está frequentemente associada à "neuroinflamação" observada em pacientes com transtornos psiquiátricos (RÉUS *et al.*, 2015). Estudos transversais indicam que a esquizofrenia está associada a um desequilíbrio nas citocinas e à propensão à produção de citocinas pró-inflamatórias.

O primeiro episódio psicótico e as recaídas psicóticas agudas também estão associadas ao aumento das concentrações séricas de interleucina 6 (IL6) e outras citocinas pró inflamatórias, como fator de necrose tumoral α (TNFα), interleucina 1β, interferon 1β, interferon γ e diminuição das concentrações séricas de citocinas anti-inflamatória interleucina 10 (IL10), que se normaliza após remissão dos sintomas com tratamento antipsicótico.

Outros demonstraram que níveis mais altos de PCR estão associados à idade mais precoce do início da doença, um estudo dos perfis de citocinas no transtorno afetivo bipolar também revelou níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, tanto na fase maníaca quanto na deprimida do transtorno bipolar, em comparação com indivíduos saudáveis (ALAM; ABDOLMALEKY; ZHOU, 2017).

Evidências cumulativas em neurobiologia indicaram que a ativação e a alteração das cascatas inflamatórias imunes afetam diretamente a conectividade neural e os circuitos (LANDEK-SALGADO; FAUST; SAWA, 2016).

Descobriu-se que alguns mecanismos inflamatórios podem ser parcialmente compartilhados entre esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar. Ambos os distúrbios compartilham um aumento do marcador de ativação imune sistêmica inata (sCD14), sugerindo um aumento do estado inflamatório (TANAKA *et al.*, 2017).

2.3. Funções cognitivas no TAB, Esquizofrenia e PEP

Após o primeiro episódio psicótico (PEP), os diagnósticos mais comuns são transtorno bipolar (TAB) e esquizofrenia, destacando-se como as principais condições associadas a manifestações psicóticas iniciais. O transtorno bipolar, caracterizado por episódios de mania, hipomania e depressão, frequentemente inclui sintomas psicóticos durante as fases iniciais e mais graves da doença. Já a esquizofrenia, marcada por delírios, alucinações e desorganização do pensamento, apresenta um curso mais persistente e progressivo. Ambos os transtornos compartilham fatores de risco genéticos e ambientais, além de alterações neurobiológicas semelhantes, como disfunções dopaminérgicas e neuroinflamação. O reconhecimento precoce dessas condições é essencial para guiar intervenções específicas e melhorar o prognóstico dos pacientes.

Evidências recentes sobre o curso de transtornos mentais graves, como a esquizofrenia e transtorno bipolar, descrevem um comprometimento cognitivo, disfunções das redes neurais e aumento de mediadores inflamatórios. Alterações em regiões anatômicas cerebrais, como o hipocampo, e déficits cognitivos que predizem prejuízo funcional estão presentes tanto no PEP quanto, na cronicidade em pacientes com esquizofrenia e TAB, sendo possível observar a neuroprogressão (LEWANDOWSK *et al.*, 2020).

2.4. A avaliação neuropsicológica e suas contribuições no diagnóstico do PEP, TAB e esquizofrenia

Estudos neuropsicológicos sobre o perfil cognitivo da esquizofrenia e do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) têm revelado dados significativos sobre o declínio cognitivo em pacientes psicóticos. A neuropsicologia é a ciência dedicada ao estudo dos aspectos comportamentais e cognitivos relacionados a alterações neurológicas.

Para isso, utiliza a avaliação neuropsicológica como principal método, que envolve a aplicação de entrevistas e testes neuropsicológicos, tanto qualitativos quanto quantitativos, com o objetivo de compreender o funcionamento cognitivo através do desempenho das funções executivas como atenção, memória, inteligência, percepção e raciocínio, entre outras. Esse processo visa traçar um perfil neuropsicológico do indivíduo investigado, contribuindo para o diagnóstico, a identificação de disfunções no funcionamento cognitivo e a definição de aspectos a serem trabalhados na reabilitação (FONSECA, 2018).

Baseado nos estudos de Bombassaro (2020), pacientes diagnosticados com esquizofrenia apresentaram escores mais baixos nas Escalas Wechsler de Inteligência para Adultos nos subtestes que demandam atenção, velocidade de processamento, aspectos de processamento visual das funções executivas, resolução de problemas, cognição e julgamento social, além de déficits na integração e organização perceptual de estímulos complexos. A autora identifica uma desaceleração cognitiva na esquizofrenia, evidenciando alterações no córtex pré-frontal, podendo resultar em prejuízos na capacidade de planejamento, atenção e memória (BOMBASSARO,2020).

2.5. Impacto nas funções cognitivas no PEP, esquizofrenia e TAB

Estudos sugerem que o tempo de doença e a demora até a remissão de sintomas, destacando-se aqui os sintomas negativos, configuram-se como um dos fatores que produzem mais prejuízos cognitivos aos pacientes psicóticos.

A necessidade de um diagnóstico e intervenções mais precisas para a obtenção de um melhor prognóstico é fundamental (FUKUMOTO *et al.*, 2014). Quando se trata do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), estudos sugerem que pessoas diagnosticadas com TAB possuem piores resultados em testes de atenção seletiva, aprendizagem verbal e aprendizagem visual.

Déficits em outras funções executivas como memória verbal, memória visual, memória de trabalho e de funções executivas em comparação com grupos de controle sem o transtorno. Estes déficits não demonstram, ainda, redução significativa após a estabilização do humor (FRIAS, 2017; ELIAS,2016).

Esses prejuízos têm um impacto considerável na vida dos sujeitos diagnosticados com o transtorno. Além dos desafios associados às flutuações de humor, os prejuízos cognitivos podem afetar no desenvolvimento e na aprendizagem de habilidades essenciais na vida

desses sujeitos. Dessa maneira, é evidente a necessidade de estudos que possam identificar e tratar mais rapidamente às alterações oriundas do TAB (ASSUNÇÃO *et al.*, 2022).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo, discutimos as evidências que relacionam a neuroinflamação ao primeiro episódio psicótico (PEP) e sua influência sobre os déficits cognitivos frequentemente observados nesses pacientes. A compreensão das interações entre processos inflamatórios e Funcionamento cerebral emergiu como uma área promissora na psiquiatria, destacando a relevância da ativação microglial e de mediadores inflamatórios no impacto sobre funções cognitivas, como atenção, memória e processamento de informações.

Os achados sugerem que a neuroinflamação desempenha um papel central na etiopatogenia do PEP, contribuindo tanto para as manifestações clínicas quanto para o agravamento dos déficits cognitivos. A identificação precoce desses processos, aliada a intervenções terapêuticas que visem mitigar a inflamação e promover a neuroproteção, pode representar um avanço significativo no tratamento e na reabilitação de pacientes com PEP.

Apesar dos progressos, ainda há lacunas a serem preenchidas, especialmente no que diz respeito à individualização das abordagens terapêuticas e à identificação de biomarcadores confiáveis, que permitam diferenciar subgrupos de pacientes com base na atividade inflamatória.

Estudos futuros devem focar na integração de dados clínicos, neurobiológicos e cognitivos para aprimorar o entendimento dessa complexa interação e, consequentemente, oferecer estratégias mais eficazes para minimizar o impacto da neuroinflamação sobre o funcionamento cognitivo e a qualidade de vida desses indivíduos.

Assim, ao reforçar a importância da neuroinflamação no PEP, este capítulo contribui para um panorama mais abrangente das relações entre inflamação, psicopatologia e cognição, além de apontar caminhos para intervenções mais precisas e personalizadas no campo da saúde mental.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, C. C. T. *et al.* Esquizofrenia: uma doença inflamatória? *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 59, n. 1, p. 52–57, 2010.

ALAM, R.; ABDOLMALEKY, H. M.; ZHOU, J.-R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, v. 174, n. 6, p. 651–660, set. 2017.

ASSUNÇÃO, I. L.; COELHO, D. C.; MEINERTZ, E. F.; *et al.* Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. *E-Acadêmica*, [S. l.], v. 3, n. 2, p. e2432146, 2022. DOI: 10.52076/eacad v3i2.146. Disponível em: https://eacademica.org/eacademica/article/view/146. Acesso em: 30 dez. 2024.

BOMBASSARO, T. Perfil neuropsicológico de pacientes com esquizofrenia. Orientador: Dr. André Barciela Veras. 2020. 55 p. Dissertação (Pós-Graduação – Mestrado e Doutorado em Psicologia) - Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, 2020.

CANNON, T. D. Brain biomarkers of vulnerability and progression to psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, v. 42 Suppl 1, n. Suppl 1, p. S127-32, jul. 2016.

DICKERSON, F.; SEVERANCE, E.; YOLKEN, R. The microbiome, immunity, and schizophrenia and bipolar disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 62, p. 46–52, maio 2017.

ELIAS, L. R. Déficit cognitivo em crianças e adolescentes com transtorno bipolar em eutimia: revisão sistemática e meta-análise. 2016. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016. DOI: http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/21849. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/21849. Acesso em: 5 dez. 2024.

FRÍAS, Á.; DICKSTEIN, D. P.; MERRANKO, J.; *et al.* Longitudinal cognitive trajectories and associated clinical variables in youth with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 2017 Jun; 19.

FUKUMOTO, M.; HASHIMOTO, R.; OHI, K.; *et al.* Relation between remission status and attention in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 68, n. 3, p. 234-241, março 2014.

GREWAL, S.; McKINLAY, S.; KAPCZINSKI, F.; PFAFFENSELLER, B.; WOLLENHAUPT-AGUIAR, B. Biomarcadores de neuroprogressão e estadiamento tardio no transtorno bipolar: uma revisão sistemática. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 57, n. 3, p. 328-343, mar. 2023. DOI: 10.1177/00048674221091731. Epub em: 11 abr. 2022. PMID: 35403455; PMCID: PMC9950598.

JONES, G. H.; VECERA, C. M.; PINJARI, O. F.; MACHADO-VIEIRA, R. Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder. *Journal of Biomedical Science*, v. 28, n. 1, p. 45, 2021. DOI: https://doi.org/10.1186/s12929-021-00742-6.

KHANDAKER, G. M. *et al.* Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *The Lancet Psychiatry*, v. 2, n. 3, p. 258–270, mar. 2015.

LANDEK-SALGADO, M. A.; FAUST, T. E.; SAWA, A. Molecular substrates of schizophrenia: homeostatic signaling to connectivity. *Molecular Psychiatry*, v. 21, n. 1, p. 10–28, 22 jan. 2016.

MELLER, R.; PATEL, S.; DUARTE, D.; KAPCZINSKI, F.; DE AZEVEDO CARDOSO, T. Bipolar disorder and frontotemporal dementia: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 144, n. 5, p. 433-447, nov. 2021. DOI: 10.1111/acps.13362.

NGUYEN, T. T. *et al.* Overview and systematic review of studies of microbiome in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, v. 99, p. 50–61, abr. 2018.

PERKINS, D. O. *et al.* Towards a psychosis risk blood diagnostic for persons experiencing high risk symptoms: preliminary results from the NAPLS project. *Schizophrenia Bulletin*, v. 41, n. 2, p. 419-428, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1093/schbul/sbu099. Acesso em: [fev,2025].

PRAKASH, J.; CHATTERJEE, K.; SRIVASTAVA, K.; CHAUHAN, V. S. Primeiro episódio de psicose: quanto tempo dura? Uma revisão da evolução e trajetória. *Revista de Psiquiatria Industrial*, v. 30, n. 2, p. 198-206, 2021.

RÉUS, G. Z. *et al.* The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*, v. 300, p. 141–154, ago. 2015.

TANAKA, T. *et al.* Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience Research*, v. 115, p. 59–63, fev. 2017.

CAPÍTULO XV

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS E NEUROPSIQUIÁTRICAS EM MULHERES COM COVID LONGA PÓS-GESTAÇÃO: IMPACTOS NA SAÚDE MATERNA E NO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL

IMMUNOLOGICAL AND NEUROPSYCHIATRIC ALTERATIONS IN WOMEN WITH LONG COVID POST-PREGNANCY: IMPACTS ON MATERNAL HEALTH AND CHILD NEURODEVELOPMENT

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-15

Mayara Amélia de Aguiar Maia Saldanha [1]
Ana Isabelle de Góis Queiroz [2]
Pedro Mikael da Silva Costa [3]
Maria Francilene Souza Silva [4]
Lorena Lopes da Silva [5]
Danielle S. Macêdo [6]

[1] Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará – UFC
[2] Doutora em Farmacologia. Universidade Federal do Ceará - UFC
[3] Doutor em Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará – UFC
[4] Doutora em Biotecnologia. Pós doutoranda, Funcap (PD2: 0175-00245.01.02/20). Universidade Federal do Ceará – UFC
[5] Mestranda em Medicina Translacional. Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará - UFC
[6] Professora Associada do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Pesquisadora do Laboratório de Neuropsicofarmacologia do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

RESUMO

Este capítulo examina as alterações imunológicas e neuropsiquiátricas em mulheres que contraíram COVID-19 durante a gestação, com foco nas implicações da COVID longa para a saúde materno-infantil. A COVID longa, ou síndrome pós-aguda da COVID-19 (SPAC), caracteriza-se por sintomas persistentes, como fadiga, alterações cognitivas e transtornos de humor, exacerbados pelas adaptações imunológicas da gravidez e do período pós-parto. O estudo investiga o papel das citocinas inflamatórias, especialmente IL-6 e TNF-α, na saúde materna e no neurodesenvolvimento infantil, como autismo e esquizofrenia. Esses dados ressaltam a importância de investigar como mediadores inflamatórios, como a IL-6, podem impactar o desenvolvimento cerebral e contribuir para riscos a longo prazo no neurodesenvolvimento infantil. Pode-se destacar as necessidades de monitoramento clínico contínuo e de estratégias de intervenção precoce para mitigar os impactos a longo prazo da COVID longa na saúde materno-infantil.

Palavras-chave: COVID longa; Saúde Materno-Infantil; Citocinas Inflamatórias; Gestação e Pós-parto; Estudos Longitudinais; Neurodesenvolvimento Infantil.

ABSTRACT

This chapter examines immunological and neuropsychiatric changes in women who contracted COVID-19 during pregnancy, with a focus on the implications of long COVID for maternal and child health. Long COVID, or post-acute COVID-19 syndrome (SPAC), is characterized by persistent symptoms such as fatigue, cognitive changes and mood disorders, exacerbated by the immunological adaptations of pregnancy and the postpartum period. The study investigates the role of inflammatory cytokines, especially IL-6 and TNF-α, in maternal health and child neurodevelopment, such as autism and schizophrenia... These data highlight the importance of investigating how inflammatory mediators, such as IL-6, can impact brain development and contribute to long-term risks in child neurodevelopment. It can highlight the need for ongoing clinical monitoring and early intervention strategies to mitigate the long-term impacts of long COVID on maternal and child health.

Keywords: Long COVID; Maternal-Infant Health; Inflammatory Cytokines; Pregnancy and Postpartum; Longitudinal Studies; Child Neurodevelopment.

1. INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 trouxe desafios à saúde global, impactando significativamente diversos aspectos da sociedade. Dados de estudos recentes destacam que a infecção por SARS-CoV-2 aumentou as internações hospitalares, sobrecarregando sistemas de saúde em todo o mundo (NALBANDIAN *et al.*, 2021; TAQUET *et al.*, 2022). Na saúde da mulher, gestantes infectadas apresentaram maior incidência de partos prematuros e complicações obstétricas (KAMINSKI *et al.*, 2019; MOR; ALADO; ALVERO, 2017). Esses efeitos ilustram a amplitude dos impactos da pandemia, especialmente em populações vulneráveis.

A síndrome pós-aguda da COVID-19, conhecida como COVID longa, caracteriza-se pela persistência de sintomas que podem durar semanas ou meses após a fase aguda da infecção. Esses sintomas incluem fadiga, dificuldades cognitivas, dispneia e alterações neuropsiquiátricas, impactando negativamente a qualidade de vida das pacientes (NALBANDIAN *et al.*, 2021; TAQUET *et al.*, 2022). Durante a gravidez, os efeitos da COVID podem ser ainda mais pronunciados devido à alteração na resposta imunológica materna, aumentando a susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 (GEORGAKOPOULOU *et al.*, 2025). Infecções durante a gestação podem resultar em complicações tanto para a mãe quanto para o bebê, aumentando a ocorrência de partos prematuros e internações em unidades de terapia intensiva (KAMINSKI *et al.*, 2019; MOR; ALDO; ALVERO, 2017).

As citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF-α, são mediadores centrais da resposta imunológica na gestação e seu desequilíbrio está associado a complicações obstétricas e prejuízos no neurodesenvolvimento infantil (ZARETSKY *et al.*, 2004; BLOMSTRÖM *et al.*, 2015). A IL-6, por exemplo, atravessa a barreira placentária e pode estar relacionada a distúrbios neuropsiquiátricos, como autismo e esquizofrenia, contribuindo para a síndrome da resposta inflamatória fetal (YOCKEY; IWASAKI, 2018). Além disso, o TNF-α afeta a função placentária e eleva o risco de complicações gestacionais (BLOMSTRÖM *et al.*, 2015).

A resposta inflamatória exacerbada pela infecção pelo SARS-CoV-2 é frequentemente chamada de "tempestade de citocinas", marcada pelo aumento de citocinas inflamatórias, como interferon gama e interleucinas IL-1B, IL-6 e IL-12 (ANTONIO, 2020). Esses processos inflamatórios sustentados podem comprometer a saúde materna e o desenvolvimento fetal, reforçando a necessidade de estudos que investiguem suas repercussões a longo prazo.

Portanto, este capítulo objetiva investigar as alterações imunológicas e neuropsiquiátricas associadas à COVID longa em mulheres que contraíram SARS-CoV-2

durante a gestação e seus impactos na saúde materna e no neurodesenvolvimento infantil. Espera-se contribuir para o desenvolvimento de estratégias de monitoramento e intervenções precoces que possam mitigar os efeitos a longo prazo dessa condição.

2. COVID LONGA E AS ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS: IMPACTOS MATERNOS E INFANTIS NO PERÍODO PÓS-GESTACIONAL

A pandemia de COVID-19 trouxe à tona não apenas os efeitos imediatos da infecção, mas também as complicações a longo prazo, como a COVID longa. Esta condição, caracterizada pela persistência de sintomas por mais de quatro semanas após uma fase aguda, inclui fadiga, disfunções cognitivas, alterações respiratórias e distúrbios psiquiátricos (KUBOTA, KURODA, SONE, 2023; GEORGAKOPOULOU, 2024).

Mulheres grávidas e crianças estão entre os grupos mais vulneráveis aos efeitos da COVID longa. As gestantes, em particular, enfrentam desafios adicionais devido às alterações fisiológicas derivadas da gravidez, que podem agravar os efeitos do SARS-CoV-2, tanto durante a infecção aguda quanto em suas sequelas de longo prazo. Esses impactos podem afetar não apenas a saúde materna, mas também o desenvolvimento fetal, com possíveis repercussões no período pós-gestacional (CALCATERRA, 2024).

As alterações neuropsiquiátricas, como déficits cognitivos, fadiga, distúrbios do sono, ansiedade e depressão, estão entre as principais consequências da COVID longa. Estudos indicam que essas manifestações estão fortemente ligadas à neuroinflamação, apontando que a infecção pelo coronavírus pode aumentar a predisposição ao desenvolvimento de condições neuropsiquiátricas (KUBOTA, KUROTA, SONE, 2023).

Os sintomas da COVID longa estão associados ao aumento de marcadores inflamatórios, corroborando a presença de alterações imunológicas nessa condição. Uma síndrome com características semelhantes à COVID longa é a síndrome inflamatória multissistêmica (MIS), cuja etiologia ainda é desconhecida, mas que também envolve alterações imunológicas e inflamatórias. Essa similaridade torna a MIS uma possível referência para auxiliar na compreensão e investigação do quadro crônico causado pelo SARS-CoV-2. O processo inflamatório observado inclui o fenômeno conhecido como tempestade de citocinas, mediada por citocinas pró-inflamatórias, entre as quais a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), os quais destacam-se como os principais mediadores envolvidos (THEOHARIDES, 2021). Esses marcadores inflamatórios

possuem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, estimulando a resposta do sistema nervoso central (SNC) por meio da ativação dos mastócitos e, subsequentemente, da micróglia. Esse processo ocorre principalmente pela ativação dos receptores Toll-like (TLRs), que desencadeiam a liberação de novas citocinas pró-inflamatórias, estabelecendo um ciclo inflamatório persistente no SNC (CRAIG, 2022). Esses processos inflamatórios sustentados para um ciclo inflamatório persistente tem o potencial de agravar os sintomas neuropsiquiátricos.

No que tange a neuroinflamação durante o período gestacional, a placenta desempenha um papel fundamental na comunicação entre a gestante e o feto, atuando como a principal interface materno-fetal. Essa estrutura é essencial para a troca de nutrientes, gases e metabólitos, além de ser determinante na regulação da resposta imunológica (HAN,2021). Em condições como a COVID-19, o estímulo viral pode induzir respostas inflamatórias na placenta, aumentando o risco de complicações gestacionais e afetando negativamente o desenvolvimento fetal, com especial impacto no desenvolvimento cerebral. Esse processo de ativação imunológica materna no neurodesenvolvimento fetal é parcialmente mediado pela micróglia presente no cérebro do feto (SHOOK, 2024).

Nesse contexto, a infecção por coronavírus durante o período gestacional, o desenvolvimento de COVID longa materno-fetal e as possíveis consequências no período pós-gestacional, com impacto tanto para a mãe quanto para o feto, necessitam de maior investigação. Alternativas para compreender esses processos incluem o acompanhamento em diferentes momentos, como a análise da placenta, a avaliação de marcadores maternos, incluindo citocinas, o monitoramento do desenvolvimento fetal e o suporte por meio de uma abordagem multidisciplinar (HAN, 2021). Nesse cenário, os estudos longitudinais oferecem uma visão abrangente dos efeitos de longo prazo da COVID longa, permitindo a identificação de intervenções precoces para melhorar a saúde materno-infantil.

3. IMPACTOS INFLAMATÓRIOS DA COVID-19 DURANTE A GESTAÇÃO: EFEITOS MATERNO-INFANTIS E PERSPECTIVAS PARA MONITORAMENTO E INTERVENÇÃO LONGITUDINAL

Mulheres que contraíram COVID-19 durante a gravidez e desenvolveram COVID longa no período pós-gestacional frequentemente apresentam níveis elevados de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF-α, sugerindo um estado inflamatório crônico (SHOOK, 2024). Esses marcadores inflamatórios estão associados aos sintomas comuns da COVID longa,

incluindo fadiga crônica, alterações cognitivas e distúrbios neurológicos persistentes (ALBERTI, 2020; BLOMSTRÖM *et al.*, 2015). O monitoramento contínuo desses níveis de citocinas pode ajudar a entender melhor a duração e a gravidade dos sintomas, além de orientar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

A análise das evidências sobre os impactos da COVID longa na saúde materno-infantil visa consolidar o conhecimento sobre as consequências dessa infecção durante a gestação e seus efeitos no período pós-gestacional (GEORGAKOPOULOU *et al.*, 2025). É fundamental que novas pesquisas ampliem a compreensão da relação entre a infecção viral e as alterações inflamatórias no organismo materno, com ênfase no papel das citocinas IL-6 e TNF-α no desenvolvimento da COVID longa (LENG *et al.*, 2023). Além disso, é necessário considerar como esses fatores influenciam a saúde mental das mulheres afetadas, bem como suas condições socioeconômicas e familiares (TAQUET *et al.*, 2021; NALBANDIAN *et al.*, 2021). Esses aspectos reforçam a urgência de abordagens terapêuticas mais eficazes e políticas públicas destinadas a mitigar os efeitos da COVID longa

4. IMPACTOS IMUNOLÓGICOS DA COVID LONGA NO PERÍODO PÓS-GESTACIONAL: IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE MATERNA, DESENVOLVIMENTO FETAL E PRÁTICAS CLÍNICAS

A resposta inflamatória provocada pela COVID-19, especialmente o aumento das citocinas IL-6 e TNF-α, pode ter efeitos adversos tanto na saúde materna quanto no desenvolvimento fetal. Mulheres que apresentam COVID longa no período pós-gestacional enfrentam frequentemente níveis elevados dessas citocinas, ocasionando um estado inflamatório persistente. Este quadro inflamatório está associado a condições psiquiátricas, como depressão e ansiedade, nas mães (TAQUET *et al.* 2021). O processo inflamatório prolongado pode aumentar o risco de transtornos neuropsiquiátricos nas crianças, como autismo e esquizofrenia, refletindo o impacto indireto da infecção materna no desenvolvimento infantil (TAQUET *et al.* 2022). Além disso, Fronteira e Simon (2022) discutem as sequelas neuropsiquiátricas causadas pela inflamação persistente e destacam que essas mudanças podem alterar o neurodesenvolvimento da criança, afetando sua saúde mental e cognitiva. Esses estudos reforçam a importância de considerar a "tempestade de citocinas" e seu impacto a longo prazo, com implicações para a saúde materna e o desenvolvimento fetal.

A IL-6, especificamente, tem a capacidade de atravessar a barreira placentária, influenciando diretamente o ambiente fetal e promovendo alterações no

neurodesenvolvimento do bebê. Estudos como os de Zaretsky *et al.* (2004) e Blomström *et al.* (2015) mostram que a resposta inflamatória materna pode estar relacionada a distúrbios cognitivos e comportamentais nas crianças. Esses achados enfatizam a importância do monitoramento precoce do neurodesenvolvimento infantil cujas mães tiveram infecção por COVID-19 durante a gestação, dado o potencial impacto das citocinas inflamatórias em seus primeiros anos de vida.

Embora as pesquisas estejam avançadas, ainda existem lacunas significativas no entendimento dos efeitos a longo prazo da COVID longa em mulheres pós-gestacionais. A maioria dos estudos existentes foca nos impactos imediatos da infecção ou em populações não específicas, como pacientes graves com comorbidades. Estudos sobre a síndrome pós-aguda de COVID-19, como os de Nalbandian *et al.* (2021) e Taquet *et al.* (2021), indicam que a inflamação persistente e os sintomas neuropsiquiátricos podem se prolongar por meses ou até anos, o que torna a abordagem terapêutica um desafio a longo prazo. Portanto, uma avaliação longitudinal dessas mulheres que tiveram COVID-19 durante a gestação é essencial para fornecer dados mais robustos sobre as consequências dessa condição na saúde materna e infantil.

A transferência de citocinas inflamatórias pela placenta, conforme discutido por Zaretsky *et al.* (2004), destaca a importância da identificação de intervenções terapêuticas que possam ser implementadas para mitigar esses efeitos. A adoção de imunomoduladores, por exemplo, é uma estratégia que já tem sido considerada em outros cenários inflamatórios crônicos, mas que precisa ser testada especificamente no contexto pós-gestação de mulheres com COVID longa. As abordagens terapêuticas podem incluir o uso de medicamentos que modulam a resposta inflamatória, além de práticas integrativas que visem melhorar o equilíbrio imunológico da mãe e do feto.

A análise dos estudos disponíveis também destaca a necessidade de políticas públicas que integrem essas questões no cuidado contínuo das mulheres pós-gestação. Intervenções terapêuticas devem ser direcionadas para reduzir as inflamações crônicas, melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas e prevenir complicações neuropsiquiátricas a longo prazo, como sugerido por estudos recentes (TAQUET *et al.*, 2022; NALBANDIAN *et al.*, 2021). Além disso, novas pesquisas podem servir de base para o desenvolvimento de protocolos clínicos que incluam o monitoramento contínuo das mães e de seus filhos, com foco no

diagnóstico precoce de alterações neuropsiquiátricas e no neurodesenvolvimento infantil, proporcionando intervenções precoces e personalizadas.

Ampliar a compreensão sobre os efeitos da COVID longa em mulheres no período pós-gestacional busca contribuir para um aprofundamento nesse tema, indicando que a inflamação crônica causada pela infecção pode ter consequências graves não apenas para a saúde materna, mas também para o desenvolvimento dos filhos. A análise das evidências disponíveis permitirá, ao longo do tempo, consolidar uma base de dados robusta, capaz de influenciar a prática clínica e promover melhorias no cuidado e na qualidade de vida das mulheres e de seus bebês.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação dos impactos de longo prazo da COVID-19 em populações vulneráveis, como gestantes e mulheres no período pós-parto, revela a importância crítica de compreender as complexas interações entre inflamação crônica e saúde materno-infantil. A persistência de sintomas associados a COVID longa, como alterações cognitivas, fadiga e distúrbios neuropsiquiátricos, está fortemente vinculada a níveis elevados de citocinas inflamatórias, especialmente IL-6 e TNF-α, que podem atravessar a barreira placentária e influenciar o neurodesenvolvimento fetal.

A literatura sugere que a inflamação materna prolongada pode aumentar o risco de condições neuropsiquiátricas em crianças, como autismo e esquizofrenia, destacando a necessidade de monitoramento contínuo e intervenções terapêuticas precoces para mitigar esses riscos. Além disso, os impactos na saúde mental das mulheres pós-gestação requerem abordagens clínicas que integrem práticas preventivas e terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dessas questões. A análise de grandes coortes permitirá uma melhor compreensão das variáveis que podem influenciar as respostas imunológicas maternas e suas consequências para os bebês, ampliando a aplicabilidade dos achados para políticas públicas e práticas clínicas.

Diante dessas evidências, é necessário que estudos futuros ampliem o entendimento das implicações imunológicas e neuropsiquiátricas da COVID longa, especialmente no contexto materno-infantil. A adoção de estratégias terapêuticas inovadoras e políticas públicas externas para o monitoramento longitudinal pode oferecer suporte essencial para mães e crianças, promovendo intervenções personalizadas e eficazes.

As considerações expostas neste capítulo enfatizam a necessidade imperativa de uma abordagem multidisciplinar que incorpore cuidados integrados de saúde para mulheres impactadas pela COVID longa e seus filhos, garantindo, dessa forma, um futuro mais saudável e resiliente para essas populações.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal do Ceará, ao Laboratório de Neuropsicofarmacologia, e aos participantes que contribuíram para este estudo e ao professor Gislei Frota Aragão pela excelente condução e ensinamentos sobre metodologia científica.

REFERÊNCIAS

AFSHAR, Y. *et al*. Apresentação clínica da doença por Coronavírus 2019 (COVID-19) em gestantes e recentemente gestantes. **Obstetrícia e Ginecologia**, v. 136, n. 6, p. 1117–1125, 2020.

ANTONIO, M. V. do N. *et al*. Tempestade de citocinas na COVID-19. ***ULAKES Journal of Medicine***, v. 1, 20 jul. 2020.

BAIG, A. M. *et al*. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. **ACS Chem. Neurosci**, 2020. p. 0–3.

CALCATERRA, Valeria *et al*. Long COVID in Children, Adults, and Vulnerable Populations: A Comprehensive Overview for an Integrated Approach. **Diseases**, *[S. l.]*, v. 12, n. 5, 2024.

CRAIG, Colin F.; FILIPPONE, Rhiannon T.; STAVELY, Rhian; BORNSTEIN, Joel C.; APOSTOLOPOULOS, Vasso; NURGALI, Kulmira. Neuroinflammation as an etiological trigger for depression comorbid with inflammatory bowel disease. **Journal of Neuroinflammation**, *[S. l.]*, v. 19, n. 1, p. 1–30, 2022.

FRONTERA, J. Á.; SIMON, N. M. Preenchendo lacunas de conhecimento no diagnóstico e tratamento de sequelas neuropsiquiátricas de COVID-19. **Psiquiatria *JAMA* (Chicago, Illinois)**, v. 8, p. 811, 2022.

GEORGAKOPOULOU, Vasiliki Epameinondas; TASKOU, Chrysoula; SPANDIDOS, Demetrios A.; SARANTAKI, Antigoni. Long COVID-19 and pregnancy: A systematic review. **Biomedical Reports**, *[S. l.]*, v. 22, n. 1, 2025.

HAN, Velda X.; PATEL, Shrujna; JONES, Hannah F.; DALE, Russell C. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. **Nature Reviews Neurology**, *[S. l.]*, v. 17, n. 9, p. 564–579, 2021.

KAMINSKI, V. L.; ELLWANGER, J. H.; CHIES, J. A. B. Extracellular vesicles in host-pathogen interactions and immune regulation—exosomes as emerging actors in the immunological theater of pregnancy. **Heliyon**, v. 5, e02355, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02355. Acesso em: 15 jan. 2025.KUBOTA, Takafumi;

KURODA, Naoto; SONE, Daichi. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, *[S. l.]*, v. 77, n. 2, p. 84–93, 2023. DOI: 10.1111/pcn.13508.

LENG, Albert; SHAH, Manuj; AHMAD, Syed Ameen; PREMRAJ, Lavienraj; WILDI, Karin; LI BASSI, Gianluigi; PARDO, Carlos A.; CHOI, Alex; CHO, Sung Min. **Pathogenesis Underlying Neurological Manifestations of Long COVID Syndrome and Potential Therapeutics**. **Cells**, 2023. DOI: 10.3390/cells12050816.

MONTE, A. S. *et al*. Two-hit model of schizophrenia induced by neonatal immune activation and peripubertal stress in rats: study of sex differences and brain oxidative alterations. **Behavioural Brain Research**, v. 331, p. 30–37, 2017.

NALBANDIAN, A. *et al*. Síndrome pós-aguda de COVID-19. **Medicina da Natureza**, v. 27, n. 4, p. 601–615, 2021.

SHOOK, Lydia L. *et al*. Maternal SARS-CoV-2 impacts fetal placental macrophage programs and placenta-derived microglial models of neurodevelopment. **Journal of Neuroinflammation**, *[S. l.]*, v. 21, n. 1, p. 1–19, 2024. DOI: 10.1186/s12974-024-03157-w.

TAQUET, Maxime *et al*. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236,379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. ***The Lancet Psychiatry***, v. 8, n. 5, p. 416-427, 2021.

TAQUET, Maxime *et al*. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1,284,437 patients. ***The Lancet Psychiatry***, v. 9, n. 10, p. 815-827, 2022.

THEOHARIDES, Theoharis C.; CHOLEVAS, Christos; POLYZOIDIS, Konstantinos; POLITIS, Antonios. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. **BioFactors**, *[S. l.]*, v. 47, n. 2, p. 232–241, 2021. DOI: 10.1002/biof.1726.

TOMLINSON, M. S. *et al*. Microorganismos na placenta: ligações com inflamação precoce e neurodesenvolvimento em crianças. ***Revisões de Microbiologia Clínica***, v. 32, n. 3, 2019.

ZARETSKY, M. V. *et al*. Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. **Obstetrics and Gynecology**, v. 103, n. 3, p. 546–550, mar. 2004.

YOCKEY, Laura J.; IWASAKI, Akiko. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. **Immunity**, 2018. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.017.

CAPÍTULO XVI

ADESÃO AOS PROTOCOLOS DE RECOMENDAÇÃO DE NÁUSEAS E VÔMITOS INDUZIDOS POR QUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE PESSOAS COM CÂNCER: UMA BREVE REVISÃO

ADHERENCE TO CHEMOTHERAPY-INDUCED NAUSEA AND VOMITING RECOMMENDATION PROTOCOLS IN THE TREATMENT OF PEOPLE WITH CANCER: A BRIEF REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-16

Tayanne de Lima Magalhães [1]
José Aurillo Rocha [2]
Andrea Bezerra Rodrigues [3]

1 Enfermeira, Especialista em Cancerologia pelo Instituto do Câncer do Ceará e Mestranda em Farmacologia Clínica pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará e Enfermeira Assistencial do Núcleo de Oncologia e Hematologia do Ceará.
2 Médico, Docente do mestrado profissional de Farmacologia Clínica pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará e Oncologista clínico do Núcleo de Oncologia e Hematologia do Ceará/Oncovie.
3 Enfermeira, Especialista em Oncologia pelo Hospital Israelita Albert Einstein (SP). Doutora em Enfermagem, Docente da Universidade Federal do Ceará e do Mestrado Profissional do Programa de Pós Graduação em Saúde da Família (RENASF/UFC-FioCruz).

RESUMO

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) são efeitos colaterais experimentados na terapia do câncer que podem causar sensações ruins, piora da qualidade de vida, declínio do estado nutricional e diminuição do status funcional. As diretrizes para tais efeitos são consolidadas, porém vários estudos e pesquisas indicam que a adesão a essas orientações ainda é insuficiente (AAPRO *et al.*, 2021). Este estudo busca revisar a literatura sobre a adesão às diretrizes antieméticas para NVIQ, identificando barreiras e propondo estratégias para otimizar sua implementação. Trata-se de uma revisão de literatura, de caráter narrativo. A amostra inclui a seleção de três artigos originais publicados na íntegra nos idiomas português, inglês e nos últimos cinco anos. Foi utilizada a base de dados Pubmed. A pesquisa foi feita no período de dezembro de 2024 e janeiro de 2025 utilizando os seguintes descritores: náuseas, vômitos, oncologia, quimioterapia. Foram selecionados três artigos que demonstram os efeitos deletérios da baixa adesão às diretrizes antieméticas. Entre os motivos que levam a não adesão à profilaxia das diretrizes estão a administração de profilaxia complexa, a subnotificação das NVIQ, e o aumento dos custos da profilaxia. Novas estratégias para melhorar a adesão às diretrizes, como aumentar a conscientização sobre as diretrizes, usar regimes antieméticos simples e com evidência científica para evitar que os pacientes sub notifiquem episódios de NVIQ, são extremamente necessários para melhorar a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento do câncer e, finalmente, sua resposta e sobrevivência.

Palavras-chave: Náuseas. Vômitos. Oncologia. Quimioterapia.

ABSTRACT

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are the side effects experienced in cancer therapy that can cause ruinous sensations, poor quality of life, declining nutritional status and decreased daily functioning. The guidelines for these effects are not consolidated, however several studies and research indicate that addition to these guidelines is still insufficient. This is a literature review, of an exploratory-descriptive nature. The show includes a selection of original articles published in their entirety in the languages of Portuguese, and English and in the last five years. It was used based on Pubmed data. The research was conducted between December 2024 and January 2025 using the

following descriptors: nausea, vomiting, oncology, chemotherapy. Foram selected three articles that support the hypothesis of low addition to the antiemetic guidelines. I conclude that urgent measures are only necessary to develop strategies to improve the implementation of antiemetic drugs, enabling better quality of life for patients during cancer treatment and, finally, their response and survival.

Keywords: Nausea, vomiting, oncology, chemotherapy

1. INTRODUÇÃO

A quimioterapia continua sendo uma modalidade de tratamento comum para o câncer. Embora possa causar mais sobrevivência, muitas vezes leva a efeitos colaterais angustiantes, como náuseas e vômitos, que podem ser muito inconvenientes para os pacientes. Essas náuseas e vômitos são denominadas náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ), dado seu mecanismo específico (GUPTA; WALTON; KATARIA, 2021).

As diretrizes antieméticas internacionais classificam os agentes quimioterápicos com base no risco de causar vômitos agudos, na ausência de profilaxia adequada. Essa classificação inclui: quimioterapia altamente emetogenicidade (HEC), quimioterapia moderadamente emetogênica (MEC), quimioterapia de baixa emetogenicidade (LEC) e quimioterapia minimamente emetogênica (AAPRO *et al.* 2021).

Apesar da profilaxia, em cerca de 20% a 30% dos pacientes ocorrem vômitos, e de 40% a 50% experimentam a náusea ao receber a terapia sistêmica (JAHN *et al.*, 2022). A NVIQ faz o paciente experimentar sensações ruins e resulta na piora da qualidade de vida, no declínio do estado nutricional e na diminuição do status funcional. (CROWDER *et al.,* 2021).

As náuseas e os vômitos induzidos por quimioterapia podem resultar em diversos efeitos deletérios aos pacientes, sendo que os mesmos vão desde desequilíbrio hidroeletrolítico, à desidratação e a perda de peso. Os efeitos fisiológicos podem interferir negativamente na vida social, profissional e no bem-estar psicológico dos pacientes (EFE ERTÜRK; TAŞCI, 2021). As náuseas e vômitos têm como consequência pode resultar na diminuição da adesão e/ou descontinuidade do tratamento e interferir na eficácia da terapêutica (YAN *et al.*, 2023).

Os fatores de risco para NVIQ são determinados principalmente pelo tipo e pela intensidade do tratamento, mas também por fatores individuais relacionados ao paciente. De acordo com as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) atualizada em 2024, os principais fatores de risco são idade mais jovem <60 anos, sexo feminino, história prévia de NVIQ, uso de álcool, história de enjoo matinal durante a gravidez, ansiedade e expectativa de náuseas antes do tratamento, e outras causas como: obstrução intestinal

parcial ou completa, disfunção vestibular, metástases cerebrais, desequilíbrio hidroeletrolítico, entre outros (NCCN, 2024).

As NVIQ geralmente são classificadas em cinco categorias: NVIQ agudos, que ocorre nos primeiros momentos da terapia anticâncer e cessam nas primeiras 24 horas após quimioterapia, NVIQ tardios, que acontecem após 24 horas da aplicação da quimioterapia, podendo perdurar até 7 dias. Essa última ocorre mais com o uso dos seguintes quimioterápicos: cisplatina, antraciclinas, carboplatina, e ciclofosfamida, NVIQ antecipatória, que ocorre antes mesmo da infusão da quimioterapia. A NVIQ antecipatória ocorre após uma experiência negativa anterior com a terapia anticâncer, com uma incidência de 16% a 58% dos pacientes. Nesse tipo, as náuseas são mais comuns do que os vômitos. Já a NVIQ inovadora ocorre quando, apesar do uso de antieméticos profiláticos, faz-se necessário o uso de resgate com antieméticos. E por último, a NVIQ refratária, acontece mesmo com o uso profilático de antieméticos e também com o uso de antieméticos de resgate durante os ciclos de quimioterapia subsequentes (NCCN, 2023).

Embora as recomendações sejam claras e consistentes entre os diversos comitês de diretrizes como ASCO, ESMO, vários estudos e pesquisas indicam que a adesão a essas orientações ainda é insuficiente. A prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) poderia ser significativamente aprimorada em pacientes submetidos a regimes de quimioterapia, caso as diretrizes fossem seguidas (AAPRO *et al*. 2022).

Sendo assim o estudo busca revisar a literatura sobre a adesão às diretrizes antieméticas para NVIQ, identificando barreiras e propondo estratégias para otimizar sua implementação.

2. METODOLOGIA

O estudo utiliza como método a revisão narrativa de literatura, a qual tem o propósito de reunir o conhecimento científico acerca das implicações das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia durante o tratamento do paciente com câncer, e, assim, contribuir com o desenvolvimento e conhecimento da temática.

A questão norteadora de pesquisa utilizada para guiar busca na base de dados foi: ‘’ Quais são as principais barreiras que impactam a adesão às diretrizes antieméticas para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ), e que estratégias podem ser propostas para otimizar a implementação dessas diretrizes na prática clínica?’’. A busca

por publicações foi realizada na base de dados PubMed (*National Library of Medicine*). Para a identificação dos artigos foram utilizados os descritores do Mesh (*Medical Subject Headings*) : “Nausea”, “Vomito”, “Oncology” ou “Chemotherapy”.

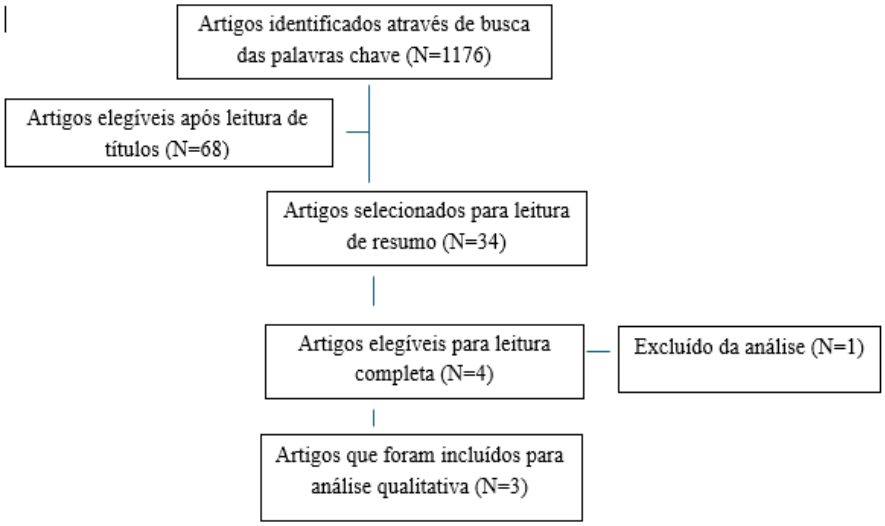
A pesquisa foi realizada por estudos que contivessem a combinação de descritores no título e/ou resumo, escritos em português ou inglês e publicados nos últimos 5 anos.

Inicialmente, foram excluídos da pesquisa os estudos duplicados, e artigos em formato de carta e relatos de caso. Posteriormente, foram excluídos, após a leitura do resumo, os artigos que fugiam ao tema proposto ou que se tratavam de pacientes que não estavam em tratamento com medicamentos antineoplásicos, bem como protocolos de pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados três artigos que tratam sobre o tema objeto desta pesquisa. Abaixo segue o fluxograma da revisão da literatura (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de Busca de Literatura e Bancos de Dados.



Após a seleção dos artigos, foi elaborado um quadro sinóptico com as informações coletadas (Quadro 1).

Quadro 1. Síntese dos estudos selecionados para a construção da revisão de literatura.

Autor/ano	Local	População estudada	Objetivo do estudo	Desenho do estudo	Principais resultados	Conclusão/desfecho
Junho 2020	Irã	Adultos que receberam quimioterapia ambulatorial pela primeira vez.	Avaliar a adesão às diretrizes da American Society of Clinical Oncology (ASCO), de 2017.	Estudo transversal, retrospectivo, que comparou os dados identificados com os resultados das diretrizes da ASCO.	A seleção de diferentes regimes para a profilaxia de NVIQ aguda foi compatível em 0%, 22%, 4% e 40% dos regimes de quimioterapia de alto, moderado, baixo e mínimo potencial emetogênico, respectivamente. No entanto, a dose prescrita de regimes para o tratamento de NVIQ estava inteiramente de acordo com as recomendações da diretriz da ASCO.	Apesar do instituto estudado ser considerado um centro de referência e afiliado à universidade, a adesão às recomendações da diretriz ASCO (2017) para a profilaxia de NVIQ foi baixa devido à falta de prescrição de olanzapina e à prescrição excessiva de serotonina, antagonistas da neurocinina e antagonistas da dopamina.
Maio 2022	Europa	Adultos sendo tratados com HEC ou MEC, de um dia.	Avaliar as taxas gerais (Dias 1–5) de resposta completa (sem êmese/sem uso de resgate) em pacientes que receberam e que não receberam profilaxia de náuseas e vômitos consistentes com as diretrizes antieméticas usando diariamente por 5 dias após a quimioterapia.	Estudo prospectivo, multicêntrico, conduzido em 35 locais na Áustria, Bulgária, República Tcheca, Polônia, Romênia e Eslováquia, entre setembro de 2016 e agosto de 2019.	Apenas 23% de todos os pacientes receberam profilaxia para NVIQ consistente com as diretrizes. As taxas de resposta completa foram significativamente maiores em pacientes que receberam profilaxia de náuseas e vômitos consistentes com as diretrizes do que em pacientes que receberam profilaxia inconsistente com as diretrizes. Isso foi observado em todos os pacientes, bem como naqueles que receberam quimioterapia altamente e moderadamente emetogênica.	Estratégias multifacetadas abrangentes para melhorar a consistência das diretrizes são extremamente necessárias para melhor atender os pacientes submetidos à quimioterapia emetogênica.

Autor/ano	Local	População estudada	Objetivo do estudo	Desenho do estudo	Principais resultados	Conclusão/desfecho
Março 2021	Europa	Médicos geograficamente representativos de cinco países europeus (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido)	Analisar o uso de regimes baseados em NK_1 RA para a prevenção de NVIQ associado a HEC, incluindo quimioterapia com antraciclinas e regimes baseados em carboplatina (qualquer dose de carboplatina) em cinco países europeus: França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido.	Médicos geograficamente representativos da França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido foram selecionados para envolvimento no tratamento e número de pacientes tratados por mês. Os dados dos pacientes de janeiro a dezembro de 2018 foram coletados de prontuários médicos e extrapolados com base no número total de médicos que prescrevem quimioterapia.	A adesão às recomendações da diretriz MASCC/ESMO de 2016 para a prevenção de NVIQ aguda associada a regimes baseados em HEC e carboplatina foi abaixo do ideal na prática clínica do mundo real em cinco países europeus. O uso dos NK1 RAs apesar de terem sido incluídos nas diretrizes de 2004, o estudo mostrou que eles foram prescritos em apenas 45% dos tratamentos baseados em cisplatina e em 42% dos tratamentos baseados em AC durante 2018. A "preferência do médico" foi identificada como a principal barreira para a implementação da profilaxia. Nenhuma profilaxia antiemética foi prescrita para até 12% dos tratamentos.	Os resultados indicaram a baixa adesão às diretrizes antieméticas MASCC/ESMO na prática clínica do mundo real na Europa. Apenas 15% de todos os tratamentos baseados em HEC e carboplatina para os quais a profilaxia baseada em NK_1 RA é recomendada receberam o tripleto NK_1 RA–5-HT_3 RA–dexametasona em conformidade com as diretrizes. Faz-se necessário novas estratégias para melhorar a adesão às diretrizes, como aumentar a conscientização sobre as diretrizes, usar regimes antieméticos simples e convenientes e evitar que os pacientes subnotifiquem episódios de NVIQ.

Fonte: Autoria própria

Embora existam recomendações claras e consistentes em todos os comitês de diretrizes, diversos estudos e pesquisas indicam que a adesão a essas orientações é insuficiente e que a prevenção do NVIQ poderia ser significativamente melhorada para os pacientes. Um estudo europeu que reforçou essa ideia evidenciou que apenas 23% dos pacientes receberam a profilaxia adequada para prevenção de NVIQ recomendada pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO). O mesmo estudo demonstrou que, tanto no grupo geral de pacientes quanto nos subgrupos submetidos a quimioterapia altamente emetogênica e quimioterapia moderadamente emetogênica, a proporção de pacientes com resposta completa na fase geral foi consideravelmente maior entre aqueles tratados com a profilaxia consistente com as diretrizes, em comparação aos que receberam profilaxia inconsistente com as diretrizes. Em todos os grupos, a diferença absoluta ultrapassou 10%,

representando uma melhoria clinicamente relevante que sustenta a necessidade de adesão às diretrizes (Matti *et al*. 2022).

Reforçando a ideia de que a adesão às diretrizes é insuficiente, um estudo publicado em 2021, também na Europa, relatou que o uso de antagonistas do receptor NK1 (NK1 RA), que são recomendados para profilaxia de NVIQ nas diretrizes da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) desde 2004, foi prescrito para apenas 45% dos tratamentos baseados em cisplatina e em 42% dos tratamentos baseados em AC.

Reforçando o fato, o estudo realizado no Irã mostrou que a quantidade total de não adesão à prescrição da profilaxia correta para NVIQ recomendada pela ASCO 2017 foi de mais de 83%. Outro dado alarmante europeu foi que 12% de todos os tratamentos baseados em HEC e carboplatina, nenhuma profilaxia antiemética foi administrada para a prevenção de CINV, incluindo 12% dos regimes baseados em cisplatina, 4% dos AC e 19% dos regimes baseados em carboplatina, todos protocolos de alto e moderado potencial emetogênico.

Alguns motivos que levam a não adesão à profilaxia das diretrizes que foram citados são: a administração de profilaxia tripla ser complexa, exigindo a administração de agentes com diferentes formulações, doses e esquemas. Além disso, a subutilização de NK_1 RAs pode ser devido à falta de reembolso para esses agentes em alguns dos países participantes das pesquisas, pois é uma medicação de mais alto custo. A falta de conhecimento sobre as diretrizes também foi citada e até mesmo a não prescrição de medicamentos orais para pacientes internados.

No estudo realizado no Irã, no grupo com alto potencial emetogênico, as duas principais razões para a falta de adesão às recomendações das diretrizes foram a falta de prescrição de olanzapina oral ou a prescrição de metoclopramida, como antagonismo à dopamina (EBRAHIMI; MEHRZAD; MOGHADDAS, 2020).

Táticas abrangentes e diversificadas são imprescindíveis para promover uma adesão consistente às diretrizes antieméticas, garantindo um melhor atendimento aos pacientes submetidos à quimioterapia emetogênica. Estudos recentes enfatizam diversas oportunidades e abordagens para alcançar esse objetivo, destacando a necessidade de esforços contínuos e abrangentes que envolvem educação, treinamento e monitoramento eficazes de todos os profissionais envolvidos. Entre as estratégias sugeridas estão: visitas educacionais realizadas por líderes de opinião, a implementação de protocolos antieméticos padronizados integrados aos formulários de solicitação de quimioterapia, o fornecimento de

feedback aos médicos sobre a gravidade e extensão dos episódios de NVIQ relatados pelos pacientes, além de intervenções clínicas realizadas por farmacêuticos, sempre que as prescrições de antieméticos não estejam alinhadas às diretrizes (CHAN *et al.*, 2012).

Uma limitação do estudo foi a quantidade restrita de trabalhos que avaliaram o efeito da implementação das diretrizes no atendimento ao paciente, a partir da perspectiva do controle dos sintomas. Apesar de ser repetidamente demonstrado que seguir as diretrizes melhora a prevenção de NVIQ, observa-se frequentemente que a adesão às recomendações antieméticas não é ideal, resultando em pacientes que sofrem desnecessariamente com esses sintomas, sugerindo a necessidade de mais pesquisas em torno da temática.

Podemos citar algumas estratégias como sugeridas pelos estudos avaliados para reduzir a taxa de não adesão à diretriz de medicamentos para profilaxia de NVIQ. A exemplo disso foi demonstrado que prescrições controladas por farmácia ou enfermagem e ferramentas de pedidos de software podem aumentar a adesão baseada em diretriz. Implementar a profilaxia baseada em software de NVIQ e programas educacionais contínuos foram considerados. Outro ponto é estimular esforços a longo prazo incluindo a equipe multidisciplinar, entre médicos, farmacêuticos e enfermeiros, construindo programas de educação, treinamento e monitoramento eficientes de todos os indivíduos. As estratégias incluem visitas educacionais de extensão por líderes de opinião, o uso de protocolos antieméticos padronizados integrados aos formulários de pedido de quimioterapia, fornecendo feedback aos médicos sobre a extensão e a gravidade dos resultados do NVIQ do paciente e intervenções clínicas por farmacêuticos quando os pedidos de antieméticos não estão alinhados com as diretrizes.

Outro ponto citado como barreira à adesão às diretrizes foi a automedicação em domicílio, que pode conter erros, seja devido ao não entendimento do uso ou à extensa quantidade de comprimidos a ingerir no decorrer do tratamento oncológico, e essa ingestão oral estimular a náusea. Uma solução para isso seria simplificar os regimes antieméticos em uma cápsula de dose única e formulação endovenosa, proporcionando prevenção de NVIQ por 5 dias, com uma administração única antes da quimioterapia. Todas essas estratégias podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento oncológico e, consequentemente, melhorar sua resposta terapêutica e sobrevivência. Portanto, é essencial que as barreiras à adesão sejam superadas, promovendo uma aplicação eficaz das diretrizes antieméticas na prática.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados indicam uma baixa adesão às diretrizes antieméticas, mesmo com o amplo arsenal de antieméticos eficazes amplamente disponíveis. Novas estratégias para melhorar a adesão às diretrizes, como aumentar a conscientização sobre as diretrizes, usar regimes antieméticos simples e com evidência científica para evitar que os pacientes subnotifiquem episódios de NVIQ, são extremamente necessários para melhorar a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento do câncer e, finalmente, sua resposta e sobrevivência.

REFERÊNCIAS

AAPRO, Matti *et al*. Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of the nausea/emesis registry in oncology (nero). **European Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 166, p. 126-133, maio 2022. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.028.

AAPRO, Matti *et al*. Practice Patterns for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Antiemetic Guideline Adherence Based on Real-World Prescribing Data. **The Oncologist**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 1073-1082, 17 mar. 2021. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1002/onco.13716.

CHAN, Alexandre *et al*. Assessment of the Relationship Between Adherence with Antiemetic Drug Therapy and Control of Nausea and Vomiting in Breast Cancer Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. **Journal Of Managed Care Pharmacy**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 385-394, jun. 2012. Academy of Managed Care Pharmacy. http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2012.18.5.385.

CROWDER, S. L. *et al*. Metagenomics and chemotherapy-induced nausea: A roadmap for future research. **Cancer**, v. 128, n. 3, p. 461–470, 13 out. 2021.

DEATRICK, D.; AALBERG, J.; CAWLEY, J. **A Guide to Creating and Evaluating Patient Materials**. Guidelines for Effective Print Communication. Corporight, 2010. Available.from:<http://www.mainehealth.org/workfiles/MH_LRC/MH_Print%20Guidelines_Intranet.pd f>. Acess in: 16 Jan. 2025.

EBRAHIMI, Mahbobeh; MEHRZAD, Valiollah; MOGHADDAS, Azadeh. Adherence to ASCO for Prophylaxis of Acute Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting in Iran. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 1567-1572, 1 jun. 2020. EpiSmart Science Vector Ltd. http://dx.doi.org/10.31557/apjcp.2020.21.6.1567.

EFE ERTÜRK, N.; TAŞCI, S. The Effects of Peppermint Oil on Nausea, Vomiting and Retching in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: An Open Label Quasi–Randomized Controlled Pilot Study. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 56, p. 102587, jan. 2021.

GUPTA, K.; WALTON, R.; KATARIA, S. P. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends. **Cancer Treatment and Research Communications**, v. 26, n. 100278, p. 100278, 2021.

JAHN, F. *et al*. The prevention and treatment of nausea and vomiting during tumor therapy. **Deutsches Ärzteblatt international**, 27 dezembro 2024.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Version 1.2024 – December 13, 2023. Available at: <URL>. Access on: 27 Dezembro 2024.

YAN, Yuqian *et al*. Acupuncture for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients: a systematic review and meta **:** analysis. **Cancer Medicine**, [S.L.], v. 12, n. 11, p. 12504-12517, 24 maio 2023. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/cam4.5962.

CAPÍTULO XVII

A UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO TRANEXÂMICO EM PROCEDIMENTOS NEUROCIRÚRGICOS E CIRURGIAS TRANESFENOIDAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

USE OF TRANEXAMIC ACID IN NEUROSURGICAL AND TRANSSPHENOIDAL SURGERIES: AN INTEGRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-17

Tiago Silva Holanda Ferreira [1]
Demetrius Fernandes Nascimento [2]
Maria Elisabete Amaral de Moraes [3]

[1] Médico Neurocirurgião. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos. Universidade Federal do Ceará - UFC
[2] Famacêutico. Mestre e Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará - UFC. Coordenador de Pesquisa Clínica, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos. Universidade Federal do Ceará - UFC
[3] Médica Clínica. Mestre em Farmacologia UFC, Doutora em Farmacologia Clínica Oxford University - Inglaterra. Professora Titular de Farmacologia Clínica Universidade Federal do Ceará – UFC

RESUMO

Introdução: A perda sanguínea transoperatória está relacionada ao aumento da necessidade de transfusões, da morbidade e da mortalidade**.** O Ácido Tranexâmico é um antifibrinolítico que possui a ação de impedir a degradação da fibrina. O benefício em procedimentos neurocirúrgicos é incerto. **Métodos:** Utilizou-se a base Medline pesquisando-se os seguintes descritores MeSH: “pituitary neoplasms”, “tranexamic acid”, “e “neurosurgical procedures” compreendendo o período de 2014 a 2024. Do total de 79 artigos iniciais, 12 artigos foram selecionados para o estudo. **Resultados:** O estudo englobou 4843 participantes. Observou-se redução da necessidade de transfusões intra operatórias, com redução da perda volêmica transoperatória em casos de traumatismos cranianos em em craniotomias, assim como em cirurgias espinhais. Não há dados conclusivos para tumores cerebrais e cirurgias transesfenoidais. Não houve redução da necessidade de intervenção cirúrgica nos casos de hematomas intracranianos. **Considerações Finais:** O ácido tranexâmico pode reduzir a perda volêmica transoperatória em casos de traumatismo cranioencefálico, craniotomias e cirurgias espinhais, reduzindo os riscos de transfusões, porém os dados são inconclusivos para tumores cerebrais e cirurgias tranesfenoidais.

Palavras-chave: Neurocirurgia. Ácido Tranexâmico. Hemorragia Operatória. Cirurgia Transesfenoidal.

ABSTRACT

Introduction: Transoperative blood loss is related to increased need for transfusions, morbidity, and mortality. Tranexamic acid is an antifibrinolytic that prevents fibrin degradation. Its benefit in neurosurgical procedures is uncertain. **Methods:** The Medline database was used to search for the following MeSH descriptors: “pituitary neoplasms”, “tranexamic acid” and “neurosurgical procedures” covering the period from 2014 to 2024. Of the 79 initial articles, 12 were selected for the study. **Results:** The study included 4843 participants. A reduction in the need for intraoperative transfusions was observed, with a decrease in transoperative volume loss in cases of head trauma and craniotomies, as well as in spinal surgeries. There is no conclusive data for brain tumors and transsphenoidal surgeries. There was no reduction in the need for surgical intervention in cases of intracranial hematomas. **Final Considerations**: Tranexamic acid can reduce intraoperative volume loss in cases of traumatic brain injury, craniotomy, and spinal surgeries, reducing the risk of transfusions, but the data are inconclusive for brain tumors and transsphenoidal surgeries.

Keywords: Neurosurgery. Tranexamic Acid. Operative Hemorrhage. Transsphenoidal Surgery.

1. INTRODUÇÃO

Perda sanguínea transoperatória está relacionada ao aumento da necessidade de transfusões e ao aumento da morbidade e da mortalidade dos pacientes. Há forte associação da perda de sangue massiva no transoperatório com mortalidade dos pacientes em procedimentos neurocirúrgicos, além do consumo de fatores da coagulação e de plaquetas (KARKOUTI, 2004; KIT, 2015; FARIA, 2020; HUI, 2012; MEBEL, 2016). Isto leva ao aumento da morbidade e da mortalidade relacionadas à cirurgia.

A perda volêmica também aumenta a resposta inflamatória sistêmica e leva ao aumento do tempo de permanência em UTI. Recente avaliação que incluiu 8159 pacientes submetidos a craniotomia para tumor cerebral demonstrou aumento no risco de morte de 2,47 a 12,33 vezes em pacientes com quedas de hemoglobina transoperatórias desencadeando ainda maiores custos com saúde (OSORIO, 2023; ZHANG, 2023; WEISEL, 2017; OSORIO, 2023).

Os antifibrinolíticos são um grupo de medicações que reduzem a atividade da plasmina. Este grupo de medicações promove a estabilidade do coágulo sanguíneo para evitar o processo natural de fibrinólise (KOLEV, 2016; WEISEL, 2017). A estabilidade hemostática transoperatória é crucial na manutenção dos níveis de hemoglobina.

O Ácido Tranexâmico é um antifibrinolítico análogo sintético da lisina. Sua ação está relacionada à ligação aos receptores aderidos à fibrina. A estabilidade do trombo corrobora para o controle das hemorragias. Também é descrita inibição direta da plasmina, bem como possível efeito anti-inflamatório da droga (PATEL, 2022; WEISEL, 2017; WONG, 2021).

Apesar de já ter fundamentado o uso em cirurgias cardíacas, traumas e cirurgias ortopédicas, o uso do ácido tranexâmico na prática neurocirúrgica vem sendo estudado de forma mais eficiente nas últimas duas décadas. Análises revisionais e metanálises vêm mostrando efetividade deste fármaco na redução da necessidade de transfusões e na redução da perda volêmica (MONTROY, 2018; FARIA, 2020).

Há discussões do benefício do ácido tranexâmico em procedimentos neurocirúrgicos visando a redução do risco de ressangramento de aneurismas intracranianos, no traumatismo cranioencefálico, nas cirurgias craniofaciais, nas cirurgias espinhais e em cirurgias complexas da base do crânio que mostram tendência a melhores resultados com redução da morbidade e da mortalidade (FARIA, 2020; GRAFEO, 2021; MEBEL, 2016).

O ácido tranexâmico pode reduzir a perda volêmica perioperatória, reduzindo os riscos de transfusões e podendo reduzir o tempo de permanência dos pacientes em unidade de terapia intensiva e hospitalar no período pós-operatório, podendo – também – reduzir o uso de medicações vasopressoras neste grupo de pacientes.

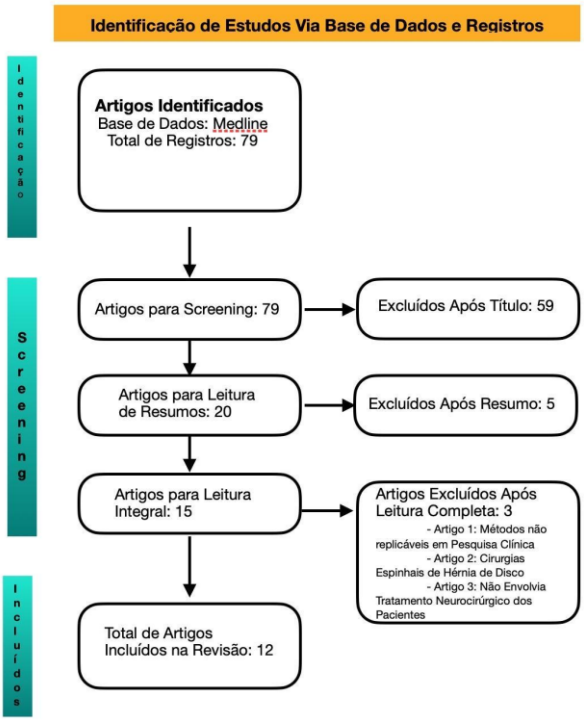
2. MÉTODOS

A pesquisa dos dados foi realizada no mês de novembro de 2024 utilizando-se a base de dados Medline. Utilizou-se como descritores (MeSH) “pituitary neoplasms”, “tranexamic acid”, “ e “neurosurgical procedures” utilizando-se o período de 2014 a 2024.

Foram encontrados um total de 79 artigos. Deste total, após a leitura dos títulos, foram excluídos 59 artigos. Um total de 20 artigos seguiu para as leituras dos resumos. Destes excluiu-se 5 artigos, totalizando 15 para leitura integral. Após esta fase realizada, 3 artigos foram excluídos pelos critérios de exclusão, totalizando 12 artigos selecionados para inclusão no estudo (Figura 1).

Utilizamos como critérios de inclusão: artigos disponibilizados em língua inglesa publicados nos últimos 10 anos em revistas indexadas. Os critérios de exclusão aplicados foram os seguintes: artigos em outros idiomas, artigos que incluíram pacientes pediátricos e artigos que incluíam casos de reoperação.

Figura 1 - Descrição da Seleção dos Artigos com Flow Chart



Fonte: Própria do Autor

3. RESULTADOS

A pesquisa na base de dados revelou os principais estudos que relacionaram a utilização do ácido tranexâmico durante procedimentos neurocirúrgicos em pacientes adultos no período de 2014 a 2024. Estes estudos englobam casos de tumores da base do crânio, craniotomias, tumores cerebrais, hematomas subdurais crônicos, hematomas intracranianos, hemorragia subaracnóide, cirurgias espinhais e traumatismos cranioencefálicos.

Após avaliação dos critérios de definição, resultou-se na escolha de 12 estudos englobando 4843 participantes. Todos os estudos selecionados foram publicados em revistas indexadas, e houve resultados conflitantes da utilização do ácido tranexâmico quando avaliados os diferentes procedimentos neurocirúrgicos.

Foi possível avaliar que houve impacto na redução da perda volêmica transoperatória em grupos de pacientes submetidos às cirurgias espinhais e às cirurgias de tumores da base do crânio, podendo-se pressupor como hipótese da análise dos artigos que a utilização do ácido tranexâmico em cirurgias endoscópicas endonasais para adenomas de hipófise pode trazer redução das necessidades de transfusões e perda sanguínea transoperatória.

As informações dos artigos selecionados estão sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Artigos selecionados com estudos que discutem o impacto da utilização do ácido tranexâmico em procedimentos neurocirúrgicos em adultos.

Artigo (Autor/ Ano)	Revista Científica	Objetivo do Estudo	Amostra	Principais Achados
Mabel et al, 2016	Anesthesia & Analgesia	Determinar a relação entre o uso do ácido tranexâmico e transfusões sanguíneas	519 participantes	O ácido tranexâmico reduz a necessidade de transfusão sanguínea em cirurgias de base de crânio
Baschera et al, 2018	World Neurosurgery	Observar e comparar os padrões clínicos atuais entre os centros de tratamento do Hematoma Subdural Crônico	84 participantes	Não há consenso acerca da efetividade do ácido tranexâmico nos hematomas subdurais crônicos
Bukhari et al, 2020	J Park Medical Association	Examinar os dados relacionados ao uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos à cirurgias para tumores cerebrais	Não Explícito	Dados estatísticos são inconclusivos sobre o controle da perda sanguínea em cirurgias de tumores cerebrais

Artigo (Autor/ Ano)	Revista Científica	Objetivo do Estudo	Amostra	Principais Achados
Edlmann et al, 2020	Acta Neurochirurgie	Revisar pesquisas clínicas em hematomas subdurais crônicos	Não Explícito	Mais estudos são necessários para avaliar a função do ácido tranexâmico nos hematomas subdurais crônicos
Graffeo et al, 2021	World Neurosurgery	Definir um protocolo para o uso do ácido tranexâmico em pacientes submetidos a cirurgia para doença de cushing	30 participantes	O ácido tranexâmico reduz o risco de perda volêmica em cirurgias endonasais em casos de Doença de Cushing
Wu et al, 2021	British Medical Journal	Avaliar a efetividade do ácido tranexâmico em pacientes com traumatismo cranioencefálico submetidos a cirurgia	1288 participantes	Há impacto na redução do risco de perda de sangue transoperatória em pacientes com traumatismo cranioencefálico
De Faria et al, 2021	Neurosurgical Review	Analisar a efetividade e o risco do uso do ácido tranexâmico em neurocirurgia	Não explícito	Ácido tranexâmico é uma medicação promissora para manter a hemostasia em cirurgias espinhas e de traumatismo cranioencefálico
Lamsal et al, 2022	Neurology India	Avaliar a efetividade do ácido tranexâmico no aspecto do campo cirúrgico em cirurgias de adenomas de hipófise	63 participantes	O uso do ácido tranexâmico pode reduzir o risco de hemorragia transoperatória em pacientes submetidos a cirurgia transesfenoidal
Nguyen et al, 2023	Journal of Neurosurgery	Realizar uma revisão sistemática sobre o uso do ácido tranexâmico na ressecção dos meningiomas	381 participantes	O ácido tranexâmico parece reduzir os riscos de perda sanguínea transoperatória em pacientes com meningiomas
Brown et al, 2024	World Neurosurgery	Avaliar o risco de doença tromboembólica em pacientes submetidos a tratamento neurocirúrgico com uso do ácido tranexâmico	Não explícito	O ácido tranexâmico reduz o risco de hemorragia e a necessidade de transfusão em pacientes neurocirúrgicos

Artigo (Autor/ Ano)	Revista Científica	Objetivo do Estudo	Amostra	Principais Achados
Hollingworth et al, 2024	Neurosurgery	Avaliar a efetividade do ácido tranexâmico em pacientes com hematoma intracraniano	2325 participantes	O ácido tranexâmico não reduziu a necessidade de intervenções cirúrgicas em pacientes com hematomas intracranianos
Shiferaw et al, 2024	World Neurosurgery	Avaliar os cuidados perioperatórios com os pacientes submetidos a craniotomia para tumor cerebral na Etiópia	153 participantes	Não houve diferença estatística na perda volêmica transoperatória de pacientes que utilizaram ácido tranexâmico em pacientes submetidos a craniotomia

Fonte: Própria do Autor

4. DISCUSSÃO

Perdas sanguíneas transoperatórias estão relacionadas ao aumento da necessidade de transfusões e ao aumento da morbidade e da mortalidade dos pacientes. Em cirurgias de grande porte, a utilização de medicamentos antifibrinolíticos vem sendo estudada para a redução destes riscos com bons resultados da sua utilização (KARKOUTI, 2004; KIT, 2015; FARIA, 2020; HUI, 2012; MEBEL, 2016; ZHANG, 2023).

O Ácido Tranexâmico é uma droga análoga sintética da lisina. Sua ação está relacionada à ligação aos receptores de fibrina, o que impede sua degradação. Este efeito aumenta a estabilidade do trombo e impede esta via de fibrinólise, o que leva a estabilidade da hemostasia e consequente redução das hemorragias (PATEL, 2022; WEISEL, 2017; WONG, 2021).

Seu uso vem sendo estudado em diversas doenças. Ganham destaque cirurgias cardíacas, traumatismos, cirurgias ortopédicas e hemorragias pós-parto. Nas cirurgias cardíacas, seu uso é recomendado para reduzir a perda volêmica e a necessidade de transfusões sanguíneas. As doses usuais de 10mg/kg de ataque na indução anestésica e 1-2mg/kg/h durante a cirurgia (MONTROY, 2018; FARIA, 2020).

O ácido tranexâmico nas cirurgias neurológicas é estudado de forma mais eficiente nas últimas duas décadas. Revisões sistemáticas e metanálises vêm mostrando efetividade deste grupo de medicações na redução da necessidade de transfusões e na redução da perda

volêmica quando comparado ao placebo em algumas doenças neurocirúrgicas (FARIA, 2020; DE FARIA, 2021; BROWN, 2024).

Análises em pacientes com hemorragias subaracnoideas evidenciaram redução do risco de ressangramentos de aneurismas rotos nas primeiras 24 horas após o ictus, impactando positivamente na redução da mortalidade neste período (DE FARIA, 2021; WU, 2021).

No traumatismo cranioencefálico, o uso do ácido tranexâmico também vem sendo estudado com resultados satisfatórios, onde encontrou-se impacto positivo na redução da mortalidade e da perda sanguínea transoperatória (BASCHERA, 2018; EDLMANN, 2020; HOLLINGWORTH, 2024; WU, 2021).

Nos casos de hematoma subdural crônico e de hematoma intracraniano espontâneo, a utilização do fármaco antifibrinolítico não se mostrou eficaz para evitar a necessidade de cirurgia nestes grupos, no entanto não houve aumento dos riscos de doenças tromboembólicas nos estudos avaliados (BASCHERA, 2018; EDLMANN, 2020).

Nas cirurgias espinhais, os benefícios se mostraram na capacidade de redução do volume de perda sanguínea transoperatório na casa de 49%, na redução da necessidade de transfusões e na redução do tempo cirúrgico. Além destes benefícios, a utilização do ácido tranexâmico impactou na redução do tempo de permanência hospitalar pós-operatória (DE FARIA, 2021; FARIA, 2020).

Em recente metanálise, foi estudado o uso do ácido tranexâmico no tratamento neurocirúrgico de meningiomas e de tumores da base do crânio. A droga reduziu a perda volêmica transoperatória e a necessidade de transfusões sanguíneas intra e pós-operatórias (BUKHARI, 2020; NGUYEN, 2023; SHIFERAW, 2024).

Apesar dos usos descritos e das evidências científicas já documentadas em algumas doenças da prática neurocirúrgica como observado neste trabalho, o uso do ácido tranexâmico ainda requer adequada análise científica acerca de suas efetividade e segurança no tratamento neurocirúrgico dos adenomas de hipófise por exemplo (GRAFFEO, 2021; LAMSAL, 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, observamos que o ácido tranexâmico pode reduzir a perda volêmica perioperatória, reduzindo os riscos de transfusões e podendo reduzir o tempo de permanência dos pacientes em unidade hospitalar no período pós-operatório em cirurgias neurológicas. Avaliar sua efetividade em cirurgias endoscópicas para adenomas de hipófise é importante, havendo poucos dados disponíveis na Literatura, o que gera dúvidas da efetividade e da segurança deste grupo de fármacos aplicados a esta doença.

REFERÊNCIAS

ABATE SHIFERAW A, NEGASH AY, TIRSIT A, KUNAPAISAL T, GOMEZ C, THEARD MA, VAVILALA MS, LELE AV. Perioperative Care and Outcomes of Patients with Brain Tumors Undergoing Elective Craniotomy: Experience from an Ethiopian Tertiary-Care Hospital. World Neurosurg. 2024 Jan;181:e434-e446. doi: 10.1016/j.wneu.2023.10.077. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37865195.

BASCHERA D, TOSIC L, WESTERMANN L, OBERLE J, ALFIERI A. Treatment Standards for Chronic Subdural Hematoma: Results from a Survey in Austrian, German, and Swiss Neurosurgical Units. World Neurosurg. 2018 Aug;116:e983-e995. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.145. Epub 2018 May 29. PMID: 29857208.

BROWN NJ, HARTKE JN, PACULT M, BURKETT KR, GENDREAU J, CATAPANO JS, LAWTON MT. Tranexamic Acid Demonstrates Efficacy without Increased Risk for Venous Thromboembolic Events in Cranial Neurosurgery: Systematic Review of the Evidence and Current Applications in Nontraumatic Pathologies. World Neurosurg. 2024 Mar;183:29-40. doi: 10.1016/j.wneu.2023.11.148. Epub 2023 Dec 3. Erratum in: World Neurosurg. 2024 Sep;189:248. doi: 10.1016/j.wneu.2024.06.092. PMID: 38052364.

BUKHARI SS, SHAMIM MS. Utility of Tranexamic acid to minimize blood loss in brain tumour surgery. J Pak Med Assoc. 2020 Apr;70(4):764-766. PMID: 32296233.

DE FARIA JL, DA SILVA BRITO J, COSTA E SILVA LT, KILESSE CTSM, DE SOUZA NB, PEREIRA CU, FIGUEIREDO EG, RABELO NN. Tranexamic acid in Neurosurgery: a controversy indication-review. Neurosurg Rev. 2021 Jun;44(3):1287-1298. doi: 10.1007/s10143-020-01324-0. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32556832.

EDLMANN E, HOLL DC, LINGSMA HF, BARTEK J JR, BARTLEY A, DUERINCK J, JENSEN TSR, SOLEMAN J, SHANBHAG NC, DEVI BI, LAEKE T, RUBIANO AM, FUGLEHOLM K, VAN DER VEKEN J, TISELL M, HUTCHINSON PJ, DAMMERS R, KOLIAS AG; International Collaborative Research Initiative on Chronic Subdural Haematoma (iCORIC) study group. Systematic review of current randomised control trials in chronic subdural haematoma and proposal for an international collaborative approach. Acta Neurochir (Wien). 2020 Apr;162(4):763-776. doi: 10.1007/s00701-020-04218-8. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32025806.

FARIA, J.L. BRITO, J.S. SILVA, L.T.C. Cols. Tranexamic acid in Neurosurgery: a controversy indication—review. Neurosurgical Review. 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s10143-020-01324-0.

GRAFFEO CS, CARLSTROM LP, COHEN SC, PERRY A, CHOBY G, VAN GOMPEL JJ. Perioperative Tranexamic Acid for ACTH-Secreting Pituitary Adenomas: Implementation Protocol Results and Trial Prospectus. World Neurosurg. 2021 Sep;153:e359-e364. doi: 10.1016/j.wneu.2021.06.111. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34229096.

HOLLINGWORTH M, WOODHOUSE LJ, LAW ZK, ALI A, KRISHNAN K, DINEEN RA, CHRISTENSEN H, ENGLAND TJ, ROFFE C, WERRING D, PETERS N, CICCONE A, ROBINSON T, CZŁONKOWSKA A, BERECZKI D, EGEA-GUERRERO JJ, OZTURK S, BATH PM, SPRIGG N; TICH-2 Investigators. The Effect of Tranexamic Acid on Neurosurgical Intervention in Spontaneous Intracerebral Hematoma: Data From 121 Surgically Treated Participants From the Tranexamic Acid in IntraCerebral Hemorrhage-2 Randomized Controlled Trial. Neurosurgery. 2024 Sep 1;95(3):605-616. doi: 10.1227/neu.0000000000002961. Epub 2024 May 24. PMID: 38785451; PMCID: PMC11302947.

HUI, F.K. SCHUETTE, A.J. LIEBER, M. e-Aminocaproic Acid in Angiographically Negative Subarachnoid Hemorrhage Patients Is Safe: A Retrospective Review of 83 Consecutive Patients. Neurosurgery. 70. 702 – 706. 2012.

KARKOUTI, K. WIJEYSUNDERA, D.N. YAU, T.M. Cols. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. Transfusion. 44. 1453 – 1462. 2004.

KOLEV, K. LONGSTAFF, C. Bleeding related to disturbed fibrinolysis. British Journal of Hematology. 175. 12 - 23. 2016.

KIT NG, W.C. JERATH, A. WASOWICZ, M. Tranexamic acid: a clinical review. Anaesthesiology Intensive Care. 47(4). 339 – 350. 2015.

LAMSAL R, PANDA NB, WIG J. Effect of Tranexamic Acid on Blood Loss and the Quality of Surgical Field in Transsphenoidal Pituitary Surgeries: Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Control Trial. Neurol India. 2022 May-Jun;70(3):960-964. doi: 10.4103/0028-3886.349622. PMID: 35864625.

MEBEL D, AKAGAMI R, FLEXMAN AM. Use of Tranexamic Acid Is Associated with Reduced Blood Product Transfusion in Complex Skull Base Neurosurgical Procedures: A Retrospective Cohort Study. Anesth Analg. 2016 Feb;122(2):503-8. doi: 10.1213/ANE.0000000000001065. PMID: 26554461.

MONTROY, J. HUTTON, B. MOODLEY, P. Cols. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: A systematic review and meta-analysis. Transfusion Medicine Review. doi: 10.1016/j.tmrv.2018.02.003. 2018.

NGUYEN A, BROWN NJ, GENDREAU J, NGUYEN BA, PENNINGTON Z, ZHANG A, HARRIS MH, CHAKRAVARTI S, DOUSE DM, VAN GOMPEL JJ. The association of thromboembolic complications and the use of tranexamic acid during resection of intracranial meningiomas: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurosurg. 2023 Oct 6;140(4):1008-1018. doi: 10.3171/2023.7.JNS23849. PMID: 37856372.

OSORIO, R.C. AABEDI, A.A. CARSON, W. Cols. Risk Factors of Significant Postoperative Hemorrhage After Pituitary Neuroenocrine Tumor Resection: A Case-Control Study of 1066 Surgeries. Neurosurgery. Fevereiro, 16. 2023. DOI: 10.1227/neu.0000000000002404.

PATEL, P.A. WYROBEK, J.A. BUTWICK, A.J. Cols. Update on aplications and limitations of perioperative tranexamic acid. Anesthesia and Analgesia. 135(3). 460 – 473. 2022.

POST, R. GERMANS, M.R. TJERKSTRA, M.A. Cols. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a Randomized controlled trial. The Lancet. Publicado online em 21/12/2021. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32518-6.

WEISEL, J.W. e LITIVINOV, R.I. Fibrin formation, structure and properties. Em Parry, D.A.D. e Squire, J.M. Fibrous Proteins: Structures and Mechanisms, Subcellular Biochemistry 82. 2017. DOI: 10.1007/978-3-319-49674-0_13.

WONG, J. GEORGE, R.B. HANLEY, C.M. Cols. Tranexamic acid: current use in obstetrics, major orthopedic and trauma surgery. Canadian Journal of Anesthesiology. 68. 894 – 917. 2021.

WU B, LU Y, YU Y, YUE H, WANG J, CHONG Y, CUI W. Effect of tranexamic acid on the prognosis of patients with traumatic brain injury undergoing craniotomy: study protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open. 2021 Nov 25;11(11):e049839. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049839. PMID: 34824110; PMCID: PMC8627390.

ZHANG, Y. JIA, L. TIAN, Y. Cols. Association of Postoeprative Drift in Hemoglobin with Mortality after Brain Tumor Craniotomy. Journal of Neurosurgery. Feb 8. doi: 10.1227/neu.0000000000002396. 2023.

CAPÍTULO XVIII

ABORDAGENS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE PARA A INCONTINÊNCIA URINÁRIA FEMININA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

PRIMARY HEALTH CARE APPROACHES TO FEMALE URINARY INCONTINENCE: A SCOPING REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-18

Romário Yanes de Carvalho Lima [1]
José Ananias Vasconcelos Neto [2]

[1] Mestrando em Saúde da Mulher e da Criança. Programa de Pós-Graduação em Saúde-UFC
[2] Professor Adjunto da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia-UFC

RESUMO

A incontinência urinária feminina (IU) é uma condição prevalente que impacta em aspectos físicos, emocionais e sociais, afetando a qualidade de vida de milhões de mulheres. No contexto da Atenção Primária à Saúde (APS), a IU é subdiagnosticada devido ao estigma social associado à condição e à limitada capacidade de manejo adequado dos profissionais de saúde. Este estudo realizou uma revisão de escopo com o objetivo de mapear estratégias e práticas implementadas na APS para o manejo da IU em mulheres. A busca foi realizada nas bases PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde, com publicações entre 2012 e 2023, resultando em 10 estudos relevantes. Os resultados indicaram que as intervenções conservadoras e as orientações comportamentais apresentam benefícios significativos na melhoria da qualidade de vida das pacientes. Apesar disso, lacunas foram identificadas, como a falta de protocolos padronizados, recursos insuficientes e carência de formação contínua para os profissionais de saúde. O estigma social continua sendo uma barreira ao acesso ao sistema de saúde. Conclui-se que estratégias de intervenções multidisciplinares e centradas no paciente são fundamentais para superar esses desafios. Políticas públicas que priorizem a capacitação profissional, a conscientização social e o fortalecimento da infraestrutura da APS são essenciais para avanços na assistência às mulheres com IU.

Palavras-chaves: Incontinência urinária, Atenção Primária à Saúde, Saúde da mulher, Educação em saúde.

ABSTRACT

Female urinary incontinence (UI) is a prevalent condition that significantly affects the quality of life of millions of women worldwide, negatively impacting physical, emotional, and social aspects. In the context of Primary Health Care (PHC), UI is often underdiagnosed due to the social stigma associated with the condition and the limited training of healthcare professionals to address this issue. This study conducted a scoping review using the PRISMA-Scr methodology to map strategies and practices implemented in PHC for the management of UI in women. The search was conducted in the PubMed, Scopus, and Virtual Health Library databases, considering publications from 2012 to 2023, resulting in the inclusion of 10 relevant studies. The results indicated that conservative interventions, such as pelvic floor muscle training and behavioral guidance, are widely used in PHC, presenting significant benefits in symptom reduction and improvement in patients' quality of life. Despite this, important gaps were identified, such as the lack of standardized protocols, insufficient resources, and a lack of continuous training for healthcare professionals. Additionally, social stigma remains a relevant barrier to accessing appropriate diagnosis and treatment. It is concluded that integrated strategies based on multidisciplinary and patient-centered interventions are fundamental to overcoming these challenges. Public policies prioritizing professional training, social awareness, and strengthening the PHC infrastructure are essential for significant advances in the care of women with UI.

Keywords: Urinary incontinence, Primary Health Care, Women's health, Health education.

1. INTRODUÇÃO

A incontinência urinária (IU) é uma condição prevalente que afeta milhões de mulheres mundialmente, impactando negativamente sua qualidade de vida física, emocional e social. Globalmente, estudos estimam que entre 20 a 40% das mulheres experienciam algum grau de IU, sendo esta mais comum entre idosas, embora mulheres jovens também possam ser afetadas devido a fatores obstétricos e ginecológicos (Cousins; O'dell; Woodward, 2017).

No contexto da Atenção Primária à Saúde (APS), a IU é frequentemente subdiagnosticada devido ao estigma associado à condição e à falta de treinamento dos profissionais de saúde para abordá-la. Contudo, a APS desempenha um papel estratégico, especialmente ao promover intervenções conservadoras, como o fortalecimento do assoalho pélvico e orientações comportamentais (Fray; Taylor, 2020).

Nesse sentido, as revisões de escopo se destacam como ferramentas essenciais para a organização e análise de evidências, mapeando lacunas no conhecimento e orientando o planejamento de políticas e ações de saúde. A metodologia PRISMA-Scr (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) oferece um padrão robusto para revisões exploratórias, garantindo maior rigor e transparência ao processo (Tricco *et al.*, 2018). Este estudo tem como objetivo mapear as estratégias e práticas utilizadas na APS para a abordagem da incontinência urinária feminina, contribuindo para o aprimoramento da assistência em saúde.

2. METODOLOGIA

Esta revisão de escopo foi desenvolvida conforme a metodologia PRISMA-Scr, que padroniza a condução e o relato de revisões de escopo, permitindo maior transparência e replicabilidade dos métodos aplicados. A metodologia PRISMA-Scr é amplamente reconhecida como uma estrutura robusta para mapear evidências disponíveis e identificar lacunas em áreas de pesquisa específicas.

A pergunta de pesquisa foi estruturada utilizando o modelo PCC (População, Conceito e Contexto), formulando-se o seguinte questionamento: Quais são as estratégias e práticas utilizadas na Atenção Primária à Saúde para a abordagem da incontinência urinária feminina? As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados e bibliotecas: PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Os termos de busca foram elaborados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH), utilizando operadores booleanos (AND, OR) para maximizar os resultados. Os descritores incluíram: "Urinary Incontinence", "Primary Health Care", "Therapy", "Health Education", bem como seus equivalentes em português e espanhol, permitindo uma cobertura abrangente em três idiomas. O período considerado para a busca foi de 2012 a 2023, incluindo estudos publicados nos últimos 10 anos.

2.1. Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos que abordaram estratégias e intervenções na Atenção Primária à Saúde voltadas à incontinência urinária em mulheres. Artigos duplicados, fora do período selecionado ou fora do escopo temático foram excluídos. Não foram considerados estudos publicados apenas em formato de resumo, editoriais ou opiniões.

2.2. Processo de Seleção e Análise dos Dados

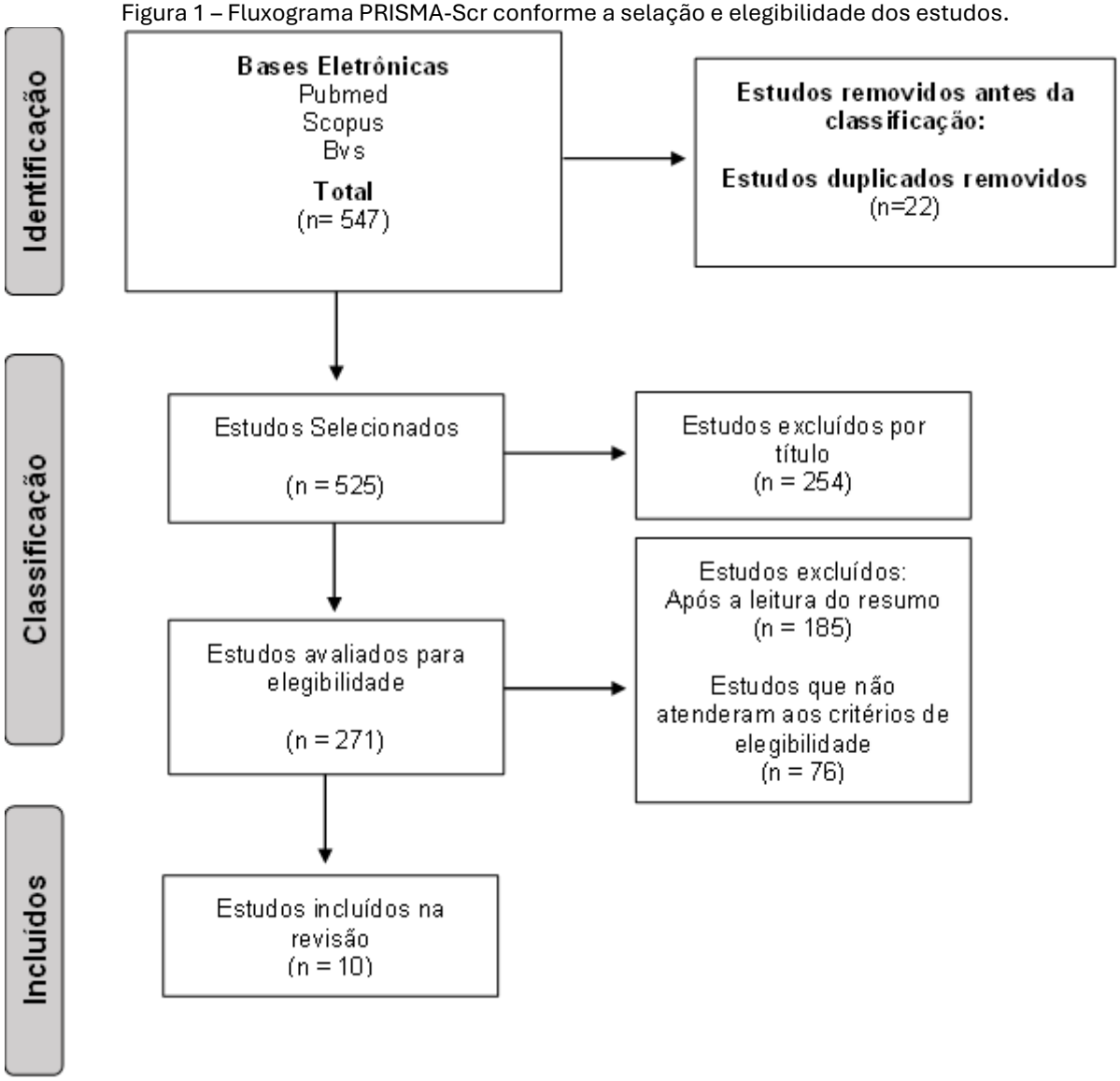
O processo de seleção ocorreu em três etapas: Triagem Inicial: Leitura de títulos e resumos para verificar a relevância ao tema; Avaliação de Elegibilidade: Análise detalhada dos textos completos, considerando os critérios de inclusão e exclusão; Inclusão Final: Extração de dados dos artigos selecionados utilizando uma tabela padronizada com informações sobre autor, ano, metodologia, resultados e recomendações. Os dados foram organizados de forma descritiva, priorizando a identificação de tendências e lacunas no tema. O processo de seleção dos estudos foi documentado em um fluxograma conforme o modelo PRISMA, detalhando as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos.

3. RESULTADOS

Das 547 publicações inicialmente identificadas nas bases de dados PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), 22 estudos duplicados foram removidos, resultando em 525 artigos para triagem inicial. Nesta etapa, 254 artigos foram excluídos após a análise dos títulos. Em seguida, durante a avaliação dos resumos, 185 estudos foram eliminados. Por fim, 76 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade após a leitura completa. Esse processo resultou na inclusão final de 10 estudos para compor a revisão (Figura 1). Este processo detalhado e sistemático assegura maior rigor metodológico e transparência, em conformidade com a metodologia PRISMA-Scr, destacando a robustez da pesquisa ao mapear evidências e lacunas no tema investigado. O Quadro 1 apresenta uma

síntese dos principais estudos incluídos nesta revisão de escopo, destacando o autor, ano, título, objetivo, metodologia empregada e os principais resultados obtidos, de modo que, essa organização visa facilitar a compreensão das evidências disponíveis sobre as estratégias e práticas na atenção primária à saúde para a abordagem da incontinência urinária feminina.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA-Scr conforme a selação e elegibilidade dos estudos.



Fonte: Autoria própria.

Quadro 1 – Síntese dos principais estudos incluídos nesta revisão de escopo.

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Volkmer *et al.*, 2012	Incontinência urinária feminina: revisão sistemática de estudos qualitativos	Analisar resultados de pesquisas qualitativas sobre incontinência urinária feminina.	Revisão sistemática de 30 estudos qualitativos.	Identificou que a maioria das mulheres enfrenta a perda de urina "silenciosamente", destacando a necessidade de compreender as implicações pessoais, familiares e sociais da condição.
Santos e Vaz, 2017	Conhecimento de profissionais da atenção primária à saúde sobre a abordagem terapêutica na incontinência urinária feminina	Verificar o conhecimento de profissionais da APS sobre a abordagem terapêutica na incontinência urinária feminina.	Estudo transversal descritivo com aplicação de questionários a médicos e enfermeiros.	Constatou que, embora os profissionais possuam conhecimento geral sobre a incontinência urinária feminina, há divergências entre o saber teórico e a prática clínica, indicando necessidade de educação continuada.
Pereira *et al.*, 2024	Cuidados de enfermagem a mulheres com incontinência urinária na atenção primária: revisão integrativa	Analisar os cuidados que os profissionais de enfermagem da APS desenvolvem com mulheres que apresentam incontinência urinária.	Revisão integrativa da literatura utilizando a estratégia PICo.	Identificou quatro categorias de cuidados: encaminhamento, tratamento comportamental, educação em saúde e sistematização da assistência de enfermagem, ressaltando a importância de novas pesquisas para aprimorar a assistência.
Malinauskas e Torelli, 2022	Atuação da fisioterapia na incontinência urinária em mulheres na atenção primária à saúde: uma revisão integrativa	Verificar as intervenções desenvolvidas pelo fisioterapeuta no tratamento conservador da incontinência urinária feminina na APS.	Revisão integrativa de artigos nas bases PubMed, PEDro, LILACS e SciELO.	As intervenções, tanto individuais quanto coletivas, incluíram predominantemente o treinamento dos músculos do assoalho pélvico, resultando em melhora na perda urinária, frequência e qualidade de vida.
Pereira e Ribeiro, 2022	Atenção primária na prevenção da incontinência urinária feminina: revisão integrativa de literatura	Demonstrar o papel da atenção primária na prevenção da incontinência urinária feminina.	Revisão de literatura incluindo estudos dos últimos 10 anos.	Programas de treinamento dos músculos do assoalho pélvico e intervenções educativas na APS mostraram-se eficazes na prevenção da incontinência urinária feminina.
Silva *et al.*, 2022	Manejo clínico da incontinência urinária em mulheres por enfermeiros da Estratégia de Saúde da Família	Analisar a atuação dos enfermeiros da ESF no manejo clínico da incontinência urinária em mulheres.	Pesquisa descritiva com abordagem quantitativa em Unidades Básicas de Saúde.	Evidenciou que, embora os enfermeiros reconheçam a importância do manejo da incontinência urinária, há lacunas na prática clínica, indicando a necessidade de capacitação específica.
Assis, 2019	Atuação dos enfermeiros na abordagem e manejo da incontinência urinária feminina na atenção básica de saúde	Identificar as produções científicas sobre o conhecimento e estratégias utilizadas por enfermeiros na ABS para abordagem e manejo de mulheres com incontinência urinária.	Revisão integrativa de literatura.	Encontrou escassez de estudos sobre o tema, indicando a necessidade de mais pesquisas para embasar a prática dos enfermeiros na atenção básica.

AUTOR/ANO	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Oliveira *et al.*, 2020	Incontinência urinária feminina: uma abordagem diagnóstica e terapêutica na atenção primária à saúde	Discutir os principais métodos diagnósticos e terapêuticos da incontinência urinária feminina na APS.	Revisão bibliográfica sistematizada.	Destacou a importância de uma abordagem multidisciplinar e individualizada, além da necessidade de desmistificar a condição para melhorar a adesão ao tratamento.
Dibai e Aveiro, 2018	Desatenção à mulher incontinente na atenção primária de saúde no SUS	Compreender as implicações sociais e afetivas de mulheres com perda urinária que frequentam uma unidade de APS sem perspectiva de tratamento.	Estudo qualitativo com entrevistas semiestruturadas.	Revelou que a falta de atenção adequada na APS leva a sentimentos de vergonha e isolamento, reforçando a necessidade de capacitação profissional e políticas públicas efetivas.
Alves e Costa, 2020	A atuação da fisioterapia na reabilitação de mulheres com incontinência urinária na atenção primária à saúde	Analisar a atuação da fisioterapia na reabilitação de mulheres com incontinência urinária na APS.	Revisão integrativa de literatura.	Constatou que o treinamento dos músculos do assoalho pélvico é a principal intervenção utilizada, com resultados positivos na redução dos sintomas e melhoria da qualidade de vida.

Fonte: Autoria própria.

4. DISCUSSÃO

A incontinência urinária feminina é uma condição prevalente que afeta significativamente a qualidade de vida das mulheres, especialmente naquelas com idade avançada. Estudos indicam que sua prevalência pode variar entre 25% e 45% nas mulheres adultas, aumentando com a idade (Castro *et al.*, 2024). No contexto da Atenção Primária à Saúde (APS), a abordagem desta condição é essencial para promover o bem-estar e a autonomia das pacientes.

A APS desempenha um papel crucial na identificação precoce e no manejo da incontinência urinária, de modo que, profissionais de saúde, como médicos e enfermeiros, são frequentemente os primeiros a serem consultados pelas pacientes. No entanto, pesquisas mostram que há uma lacuna significativa no conhecimento desses profissionais sobre as abordagens terapêuticas adequadas para a incontinência urinária feminina (Heidemann *et al.*, 2023). Essa deficiência pode resultar em diagnósticos tardios e tratamentos inadequados, prolongando o sofrimento das pacientes.

A educação em saúde é uma estratégia essencial para capacitar os profissionais da APS no manejo da incontinência urinária, onde, Programas de treinamento que enfatizam o fortalecimento dos músculos do assoalho pélvico têm demonstrado eficácia na prevenção e

tratamento da condição (Agostinho *et al.*, 2022). Além disso, a implementação de políticas públicas que promovam a formação contínua dos profissionais pode contribuir significativamente para a melhoria da assistência prestada.

A atuação interdisciplinar na APS é fundamental para o manejo eficaz da incontinência urinária feminina, o qual a integração de fisioterapeutas, por exemplo, permite a aplicação de intervenções específicas, como o treinamento dos músculos do assoalho pélvico, que têm mostrado resultados positivos na redução dos sintomas (Rocha *et al.*, 2021). Essa abordagem colaborativa facilita a oferta de um cuidado mais abrangente e centrado na paciente.

A sensibilização das mulheres sobre a incontinência urinária é igualmente importante, tendo em vista que, muitas pacientes não buscam ajuda devido ao constrangimento ou à percepção de que a condição é uma consequência natural do envelhecimento. Campanhas educativas que desmistifiquem a incontinência urinária e incentivem a procura por tratamento podem aumentar a adesão das pacientes às intervenções propostas (Carvalho *et al.*, 2020).

Os resultados desta revisão de escopo destacam a prevalência de abordagens conservadoras na Atenção Primária à Saúde (APS) para o manejo da incontinência urinária feminina, como o fortalecimento do assoalho pélvico e intervenções educativas. Observou-se, no entanto, uma lacuna significativa na capacitação dos profissionais de saúde, o que impacta na eficácia das estratégias implementadas, de modo que, reforça a necessidade de políticas públicas voltadas à educação continuada e à padronização de protocolos clínicos.

Além disso, os estudos incluídos revelaram a importância do acolhimento humanizado, especialmente diante do estigma associado à incontinência, um fator que frequentemente impede as mulheres de procurarem tratamento. Esses dados convergem com a literatura existente, que evidencia a relevância de intervenções interdisciplinares e de uma abordagem centrada na paciente para a promoção de sua saúde e bem-estar (Carvalho *et al.*, 2020; Rocha *et al.*, 2021).

A pesquisa científica tem contribuído para o desenvolvimento de novas abordagens no manejo da incontinência urinária feminina na APS, de modo que, estudos recentes exploram o uso de tecnologias inovadoras e intervenções baseadas em evidências para aprimorar o tratamento. A incorporação dessas inovações na prática clínica pode potencializar os resultados terapêuticos e melhorar a qualidade de vida das pacientes (Souza *et al.*, 2018).

Apesar dos avanços, ainda existem desafios a serem superados, o qual, a falta de recursos em algumas unidades de APS e a ausência de protocolos padronizados podem

limitar a eficácia das intervenções. Logo, é imprescindível que gestores e formuladores de políticas de saúde reconheçam a importância do manejo da incontinência urinária e invistam em infraestrutura e capacitação profissional (Mendonça *et al.*, 2019).

A abordagem humanizada no atendimento às mulheres com incontinência urinária é essencial, de modo que, o acolhimento empático e o respeito às particularidades de cada paciente fortalecem o vínculo terapêutico e favorecem a adesão ao tratamento. Com isso, profissionais de saúde devem estar atentos às questões emocionais envolvidas e oferecer suporte adequado durante todo o processo de cuidado (Albuquerque *et al.*, 2022).

A integração de práticas complementares, como a acupuntura e a terapia comportamental, pode ser considerada no manejo da incontinência urinária na APS. Essas intervenções, quando aplicadas por profissionais capacitados, podem auxiliar no controle dos sintomas e proporcionar alívio às pacientes, sendo assim, é fundamental que haja evidências científicas que respaldem sua eficácia e segurança (Albuquerque *et al.*, 2022).

Nesse contexto, o manejo da incontinência urinária feminina na Atenção Primária à Saúde requer uma abordagem multifacetada que inclua a capacitação dos profissionais, a educação das pacientes, a atuação interdisciplinar e o investimento em recursos e infraestrutura. Desse modo, somente por meio de uma assistência integral e humanizada será possível minimizar o impacto dessa condição na vida das mulheres e promover sua saúde e bem-estar.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apresentadas nesta revisão de escopo destacam a importância da Atenção Primária à Saúde como um espaço privilegiado para o manejo da incontinência urinária feminina. Logo, a adoção de estratégias conservadoras, como o treinamento dos músculos do assoalho pélvico e as intervenções educativas, demonstrou eficácia na melhora dos sintomas e na qualidade de vida das pacientes.

No entanto, desafios como o estigma associado à condição, a insuficiência de capacitação dos profissionais de saúde e a carência de recursos e protocolos padronizados ainda limitam a efetividade do cuidado. Esses achados reforçam a necessidade de políticas públicas que priorizem a capacitação continuada, o fortalecimento da infraestrutura da APS e o desenvolvimento de programas de conscientização voltados às mulheres e aos profissionais.

Além disso, o presente estudo evidencia que abordagens interdisciplinares e centradas no paciente são fundamentais para uma assistência integral e humanizada, o qual, investimentos na formação de equipes multidisciplinares, bem como a incorporação de tecnologias inovadoras e práticas baseadas em evidências, podem potencializar os resultados terapêuticos. Assim, para superar as barreiras identificadas, é essencial que a APS seja continuamente aprimorada como um espaço de promoção de saúde e equidade, garantindo às mulheres um cuidado digno, eficaz e livre de preconceitos.

REFERÊNCIAS

AGOSTINHO, M. F.; PEREIRA, S. A.; MARTINS, G. S. Enfermagem em Estomaterapia. Universidade Regional do Cariri, 2022. Disponível em: https://scholar.google.com/citations?user=ErrMNfoAAAAJ. Acesso em: 25 dez. 2024.

ALBUQUERQUE, J. P.; FIGUEIREDO, D. R.; SOARES, L. C. O impacto da terapia comportamental na qualidade de vida de mulheres com incontinência urinária. Universidade de Lisboa, 2022. Disponível em: https://scholar.google.com/citations?user=5ZSxmZUAAAAJ. Acesso em: 25 dez. 2024.

ALVES, A. S.; COSTA, R. E. A atuação da fisioterapia na reabilitação de mulheres com incontinência urinária na atenção primária à saúde. Recima21: Revista de Ciências Médicas, v. 10, n. 4, p. 18-29, 2020. Disponível em: https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/2073?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 25 dez. 2024.

ASSIS, M. A.; OLIVEIRA, F. R. Atuação dos enfermeiros na abordagem e manejo da incontinência urinária feminina na atenção básica de saúde. Revista de Pesquisa em Saúde, v. 19, n. 3, p. 124-134, 2019. Disponível em: https://sienp.educative.com.br/exibir_pdf.php?id=MTIw&utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 25 dez. 2024.

CARVALHO, M. I.; ANDRADE, J. R.; SILVA, T. M. O Serviço Social nos Cuidados de Saúde Primários: contexto, perspetivas e desafios. Universidade de Lisboa, 2020. Disponível em: https://scholar.google.com/citations?user=8-wNc7oAAAAJ. Acesso em: 25 dez. 2024.

CASTRO, R. A.; KIRBY, M.; BERNDT, R. E. Avaliação das novas tecnologias na incontinência urinária e prolapso genital. Universidade Federal de São Paulo, 2024. Disponível em: https://scholar.google.com/citations?user=RyiXX3YAAAAJ. Acesso em: 25 dez. 2024.

COUSINS, S.; O'DELL, L.; WOODWARD, S. Women's experiences of urinary incontinence: A narrative review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, v. 213, p. 147-154, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.02.006.

DIBAI, E. R.; AVEIRO, F. M. Desatenção à mulher incontinente na atenção primária de saúde no SUS. Revista Brasileira de Política e Administração Pública, v. 8, n. 2, p. 100-109, 2018. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/884446/desatencao-a-mulher-incontinente-na-atencao-primaria-de-saude-no-sus.pdf. Acesso em: 25 dez. 2024.

FRAY, M.; TAYLOR, E. The role of primary care in the management of incontinence. British Journal of General Practice, v. 70, n. 694, p. 450-451, 2020. DOI: https://doi.org/10.3399/bjgp20X712985.

HEIDEMANN, I. T. S. B.; ALMEIDA, F. P.; SILVA, C. M. Atenção Primária à Saúde: Promoção da Saúde e Determinantes Sociais. Universidade Federal de Santa Catarina, 2023. Disponível em: https://scholar.google.com/citations?user=WnY_o24AAAAJ. Acesso em: 25 dez. 2024.

MALINAUSKAS, L.; TORELLI, J. P. Atuação da fisioterapia na incontinência urinária em mulheres na atenção primária à saúde: uma revisão integrativa. Revista Baiana de Saúde Pública, v. 46, n. 3, p. 25-34, 2022. Disponível em: https://rbsp.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/view/3644?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 25 dez. 2024.

MENDONÇA, F. R.; LIMA, C. A.; LOPES, A. G. Inovações terapêuticas para o manejo da incontinência urinária feminina. Universidade de Coimbra, 2019. Disponível em: https://scholar.google.com/citations?user=OO_hOZ4AAAAJ. Acesso em: 25 dez. 2024.

OLIVEIRA, P. H.; CARDOSO, T. R. Incontinência urinária feminina: uma abordagem diagnóstica e terapêutica na atenção primária à saúde. Revista de Medicina da UNICAMP, v. 35, n. 5, p. 57-67, 2020. Disponível em: https://www.fcm.unicamp.br/comau/sites/default/files/2022-08/INCONTIN%C3%8ANCIA%20URIN%C3%81RIA%20FEMININA.pdf. Acesso em: 25 dez. 2024.

PEREIRA, L. R.; SILVA, F. S.; NOGUEIRA, M. J. Cuidados de enfermagem a mulheres com incontinência urinária na atenção primária: revisão integrativa. Revista de Saúde Pública, v. 58, n. 2, p. 123-132, 2024. Disponível em: https://revistaft.com.br/cuidados-de-enfermagem-a-mulheres-com-incontinencia-urinaria-na-atencao-primaria-revisao-integrativa. Acesso em: 25 dez. 2024.

PEREIRA, R. M.; RIBEIRO, A. L. Atenção primária na prevenção da incontinência urinária feminina: revisão integrativa de literatura. Revista Brasileira de Saúde da Família, v. 9, n. 1, p. 54-64, 2022. Disponível em: https://www.dwcenter.com.br/ojs3/index.php/RBSF/article/view/1392?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 25 dez. 2024.

ROCHA, A. C. P.; SANTOS, L. V.; FERREIRA, M. A. Conhecimentos, atitudes e prática de médicos e enfermeiros da Estratégia Saúde da Família em relação à incontinência urinária feminina. Universidade Federal de São Carlos, 2021. Disponível em: https://scholar.google.com/citations?user=452TbBwAAAAJ. Acesso em: 25 dez. 2024.

SANTOS, F. J.; VAZ, A. G. Conhecimento de profissionais da atenção primária à saúde sobre a abordagem terapêutica na incontinência urinária feminina. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 17, n. 2, p. 315-323, 2017. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/10/947368/2837-18238-5-pb.pdf. Acesso em: 25 dez. 2024.

SILVA, L. A.; MOREIRA, C. R.; OLIVEIRA, J. F. Manejo clínico da incontinência urinária em mulheres por enfermeiros da Estratégia de Saúde da Família. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 75, n. 4, p. 475-483, 2022. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1526951. Acesso em: 25 dez. 2024.

SOUZA, R. F.; ALVES, P. R.; MEDEIROS, F. R. Incontinência urinária e sua relação com fatores de risco ginecológicos. Universidade Federal de Minas Gerais, 2018. Disponível em: https://scholar.google.com/citations?user=qQavawQAAAAJ. Acesso em: 25 dez. 2024.

TRICCO, A. C. *et al*. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. Annals of Internal Medicine, v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018. DOI: https://doi.org/10.7326/M18-0850.

VOLKMER, C.; MONTANHA, L. M.; SILVEIRA, D. Incontinência urinária feminina: revisão sistemática de estudos qualitativos. Ciência & Saúde Coletiva, v. 17, n. 3, p. 743-753, 2012. Disponível em: https://www.scielo.br/j/csc/a/KjdKsM6z4Sm33DFTmsdxh9w. Acesso em: 25 dez. 2024.

CAPÍTULO XIX

AVALIAÇÃO DO USO RACIONAL DOS MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS E ANTIPSICÓTICOS E SUA PRESCRIÇÃO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: REVISÃO DE ESCOPO

EVALUATION OF THE RATIONAL USE OF ANTIDEPRESSANT AND ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS AND THEIR PRESCRIPTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A SCOPING REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-19

Marcos Paula da Silva [1]
Francisca Cléa Florenço de Sousa [2]

[1] Médico psiquiatra, pós-graduando do Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica (UFC), Faculdade de Medicina, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará.
[2] Professora Titular do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará.

RESUMO

A utilização de medicamentos antidepressivos e antipsicóticos deve ser feita de maneira criteriosa, visando promover a saúde mental enquanto minimiza riscos como eventos adversos e interações medicamentosas. A prescrição deve ser adequada às necessidades individuais, por períodos apropriados e com custos acessíveis, tanto para os pacientes quanto para a sociedade. O estudo proposto é uma revisão de escopo que visa avaliar o uso e prescrição de antidepressivos e antipsicóticos em crianças e adolescentes, focando no controle e monitoramento dessas prescrições. O objetivo do estudo é fornecer uma análise sobre o uso racional desses medicamentos e como o controle e monitoramento podem contribuir para a eficácia dos tratamentos em saúde mental infantojuvenil. O estudo revelou que a depressão em jovens é frequentemente associada a sentimentos de tristeza e alterações de humor, muitas vezes causados por problemas sociais, familiares e escolares. A depressão pode ter formas graves, afetando o comportamento social, escolar e familiar, o que exige abordagens terapêuticas individualizadas e aprimoramento da farmacoterapia. O estudo também ressaltou a importância do controle e monitoramento na prescrição desses medicamentos, defendendo a criação de políticas públicas que promovam a saúde mental e previnam a automedicação, que pode trazer riscos tanto para os pacientes quanto para a comunidade.

Palavras-chave: Antidepressivos. Antipsicóticos. Criança e adolescente. Prescrição

ABSTRACT

The use of antidepressant and antipsychotic medications should be approached with caution, aiming to promote mental health while minimizing risks such as adverse events and drug interactions. Prescriptions must be tailored to individual needs, administered for appropriate durations, and remain affordable for both patients and society. The proposed study is a scoping review that seeks to evaluate the use and prescription of antidepressants and antipsychotics in children and adolescents, with a focus on controlling and monitoring these prescriptions. The objective of the study is to provide an analysis of the rational use of these medications and how proper control and monitoring can contribute to the effectiveness of mental health treatments in the pediatric and adolescent population. The study revealed that depression in young people is often associated with feelings of sadness and mood changes, frequently triggered by social, family, and school-related problems. Depression can manifest in severe forms, affecting social, school, and family behavior, necessitating individualized therapeutic approaches and improvements in pharmacotherapy. The study also highlighted the importance of control and monitoring in the prescription of these medications, advocating for the development of public policies that promote mental health and prevent self-medication, which can pose risks to both patients and the community.

Keywords: Antidepressants. Antipsychotics. Children and Adolescents. Prescription.

1. INTRODUÇÃO

O uso racional dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos é um desafio na prática prescritora nos serviços públicos de saúde. A utilização de forma racional dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos baseia-se na premissa da promoção da saúde mental nas demandas infanto juvenis, apesar do risco à exposição a eventos adversos e interações medicamentosas (HAHN e BRAUS, 2012). Por conta disso, o uso racional de medicamentos está relacionado à prescrição dos fármacos indicados para as condições clínicas por um período apropriado, em doses adequadas às necessidades individuais e ao menor custo possível (para o indivíduo ou para a sociedade) (SILVA *et al.*, 2020).

Nos atendimentos das demandas infanto juvenis, é de suma importância o papel do profissional médico no acompanhamento e monitoramento das condições crônicas de alguns tratamentos. Há a necessidade de manutenção e combinação com outros medicamentos por longos períodos, perpassando pela padronização das condutas e estabelecimento de listas de medicamentos essenciais pelos serviços. Dessa forma, torna-se possível o acesso a terapias seguras e eficientes. (MOJTABAI e OLFSON, 2010).

Atualmente, o estudo da farmacologia clínica associado ao uso de medicamentos psicotrópicos pode gerar impacto relevante nos estabelecimentos de saúde, oferecendo serviços de qualidade em saúde mental e auxiliando os profissionais e gestores na atuação de forma interdisciplinar. Desse modo, para monitorar e avaliar o uso racional de medicamentos como antidepressivos e antipsicóticos, é extremamente importante a aplicação de estratégias e práticas avaliativas bem definidas e direcionadas para o monitoramento dessas prescrições. Com isso, é possível alcançar resultados positivos no projeto terapêutico das crianças e adolescentes.

Este artigo é um estudo de revisão de escopo proposto em avaliar o uso racional dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos em crianças e adolescentes na perspectiva do controle e monitoramento das prescrições. A revisão de escopo tem sido descrita como uma metodologia científica que visa a examinar a extensão e natureza das produções ou esclarecer conceitos que fundamentam uma dada área; identifica a viabilidade ou relevância de realizar revisão sistemática e, configurando um exercício preliminar a revisão sistemática que apura a pergunta de revisão. Desse modo, a revisão de escopo pode auxiliar o revisor a examinar evidências emergentes, quando a produção científica existente é recente ou

incipiente, quanto examinar como as pesquisas estão sendo conduzidas em áreas já consolidadas (ARSEY e O'MALLEY (2005).

Logo, questiona-se: Como se dá o uso e a prescrição dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos em crianças e adolescentes na perspectiva do controle e monitoramento?

O objetivo do estudo é avaliar o uso racional dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos e sua prescrição em crianças e adolescentes na perspectiva do controle e monitoramento por meio de uma revisão de escopo.

2. METODOLOGIA

A metodologia utilizada no estudo foi a de Scoping Review, sendo um método de revisão proposto pelo Instituto Jonna Briggs (JBI). Tal método permite mapear os principais conceitos, clarificar áreas de pesquisa e identificar lacunas do conhecimento (JBI, 2015).

A elaboração da pergunta do estudo utilizou-se da estratégia *Population, Concept e Context* (PCC) para uma scoping review (JBI, 2015). Foram definidos: P - criança e adolescente; C - antidepressivos e antipsicóticos e C - prescrição e avaliação, desde que considere análise do uso dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos em crianças e adolescentes nos serviços de saúde públicos.

Foram incluídos estudos empíricos e teóricos, publicados em inglês, espanhol ou português, que envolvessem os medicamentos antidepressivos e antipsicóticos em crianças e adolescentes, prescrição, controle e monitoramento. Os conteúdos mais importantes relacionados ao objeto do estudo foram estudados. Foram excluídos os estudos que abordassem apenas saúde mental, sem abordarem as práticas prescritivas ao tratamento de crianças e adolescentes em uso de medicamentos antidepressivos e antipsicóticos.

Após a formulação da questão norteadora, sintetizada no objetivo, inicia-se a busca dos estudos a serem revisados. Tal procura requer um processo de decisão, que passou pela escolha das bases de dados em que foram pesquisados os estudos, dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos levantados a partir das estratégias de busca desenhada, e que tipo de publicações entraria para a revisão (artigos, teses, dissertações, etc).

O estudo de Arksey e O'Malley (2005) identificou que as bibliografias dos estudos encontrados através das pesquisas de banco de dados – especialmente revisões sistemáticas e revisões da literatura tradicional – para garantir que esses estudos foram incluídos no

exercício da revisão. Tal processo identificou outras referências, embora tenha sido atingido um ponto de saturação onde não estavam sendo identificados novos estudos.

Neste sentido, o levantamento bibliográfico foi realizado no período de novembro e dezembro de 2024, utilizando as bases de dados *Scientific Electronic Library* (SCIELO) e *National Library of Medicine* (PubMed). Inicialmente, foram analisadas as palavras contidas nos títulos, resumos e descritores. Os estudos selecionados que respondiam à questão norteadora desta revisão foram lidos na íntegra e suas referências foram analisadas em busca de estudos adicionais.

Utilizou - se ainda, as bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) para adequação às demais bases de dados e plataformas foram também utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) para as bases em português: antidepressivos e antipsicóticos, criança e adolescente e prescrição. As referências listadas nos estudos encontrados também foram pesquisadas, visando identificar documentos adicionais para inserção potencial.

3. RESULTADOS

Dos 85 estudos encontrados, após leitura dos títulos e resumos dos artigos, 30 foram selecionados por preencherem os critérios de inclusão estabelecidos. Entre os selecionados, nove foram excluídos por estarem publicados em mais de uma base de dados e oito por não contemplarem em sua totalidade o tema, se referindo apenas à saúde mental em adultos.

Nesta revisão, a amostra final totalizou treze estudos selecionados. O processo de busca e seleção dos estudos desta revisão está apresentado conforme recomendações do JBI, segundo checklist adaptado do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (JOANNA BRIGGS, 2015).

Foram treze estudos sobre o uso dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos em crianças e adolescentes incluídos nesta revisão publicados e disponibilizados no período de 2011 a 2024. Dentre eles, doze eram artigos científicos e (01) um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) (Quadro 1).

Os estudos sobre a temática abrangem pesquisas de abordagem qualitativa e com propósitos de estudo semelhantes sobre o impacto do uso dos antidepressivos e antipsicóticos em criança e adolescente, práticas avaliativas e monitoramento correlacionado a análise de controle e monitoramento das prescrições médicas.

Nesse sentido, o quadro 2 apresenta avaliação do uso e a prática prescritora dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos em crianças e adolescentes no controle e monitoramento das prescrições.

Quadro 1. Estudos sobre o uso dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos em crianças e adolescentes conforme ano de publicação, autoria, periódico/instituição, título, país do estudo e tipo de publicação.

N	Ano	Autoria	Periódico Instituição	Título	Pais	Publicação
1	2019	DAMASCENO *et al.*,	Revista Saúde Viva Multidisciplinar da AJES, Juína/MT, v. 2, n. 2, jan./dez.	Riscos do uso de antidepressivos entre jovens Universitários da área da saúde	Br	Artigo
2	2020	BARBOSA, E.S.S; RODRIGUES, K.S.R;ABREU, C.R.C.	Revista JRG de Estudos Acadêmicos - Ano III (2020), volume III, n.7 (jul./dez.)	Antidepressivos utilizados por adolescentes assistidos no centro de atenção psicossocial (caps ii) em cidade ocidental-Go	Br	Artigo
3	2022	BOLFE, G.K	Universidade de Santa Cruz do Sul. Curso de Farmácia	Avaliação da utilização de antidepressivos por usuários da farmácia municipal de Santa Cruz do Sul - RS	Br	TCC
4	2018	CONCEIÇÃO, S.D; ANDREOLI, S.B; ESPERIDIÃO, M.A; SANTOS, D.N.	Epidemiol. Serv. Saúde. Brasília.	Atendimentos de crianças e adolescentes com transtornos por uso de substâncias psicoativas nos Centros de Atenção Psicossocial no Brasil, 2008-2012*	Br	Artigo
5	2023	DINIZ, K.M.X; OLIVEIRA, J.J.L.	Rev.Multi.Sert. v.Suplementar 2, n.1, p.S60-S68,	Avaliação do uso de antidepressivos em um centro de atenção psicossocial (caps iii) na cidade de serra talhada – PE.	Br	Artigo
6	2022	LIMA, *et al.*,	Archives of Health, Curitiba, v.3, n.2, p.264-269, special edition, mar., 2022. ISSN 2675-4711	O uso de antidepressivos em crianças e adolescentes e seus efeitos colaterais.	Br	Artigo
7	2023	MARQUES, N.J; SANTOS, G.S; FERREIRAT.V	Revista Saúde dos Vales	O uso de antidepressivos em crianças e adolescentes.	Br	Artigo
8	2024	CIUSZ, S.B; COLACITE, J.	Brazilian Journal of Health Review ISSN: 2595-6825	O uso de antidepressivos na adolescência: uma revisão bibliográfica	Br	Artigo
9	2022	MATOS, W.A; SOARES, R.N; SANTOS, M.V	Research, Society and Development, v. 11, n. 16, e331111638131.	Uso de antidepressivos na infância e adolescência.	Br	Artigo

N	Ano	Autoria	Periódico Instituição	Título	Pais	Publicação
10	2020	SILVA, S.N *et al.*	Ciência & Saúde Coletiva, 25(7):2871-2882, 2020	Uso de medicamentos nos Centros de Atenção Psicossocial: análise das prescrições e perfil dos usuários em diferentes modalidades do serviço	Br	Artigo
11	2011	BRAGA, A.R.M	Brasília Med 2011;48(3):209-307	Uso de psicofármacos na infância e na Adolescência para o pediatra geral	Br	Artigo
12	2020	PANDE, M.N.R *et al.*	Ciência & Saúde Coletiva, 25(6): 2305-2314	Este ilustre desconhecido: considerações sobre a prescrição de psicofármacos na primeira infância	Br	Artigo
13	2023	SILVA *et al.*,	Farmácia: Pesquisa, produção e difusão de conhecimentos 3	Prescrição e utilização de antidepressivos em adolescentes: uma revisão de literatura	Br	Artigo

Fonte: Elaborado pelo Autor.

Quadro 2. Avaliação do uso e a prática prescritora dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos em crianças e adolescentes no controle e monitoramento das prescrições.

Estudo	Descrição da problemática	Intervenções apontadas
1	Os jovens têm recorrido cada vez mais à experiência da automedicação e do uso de substâncias psicoativas lícitas e ilícitas, mediante a exposição frequente no ambiente acadêmico.	A necessidade da busca pela orientação profissional antes da utilização desses medicamentos avaliando os riscos e benefícios dos mesmos visando melhor qualidade de vida dos acadêmicos.
2	O diagnóstico da depressão é ainda mais difícil em adolescentes do que em adultos, já que a sintomatologia nessa fase da vida possui características específicas.	A perturbação depressiva tem crescido nos últimos anos, os médicos dos cuidados de saúde primários de saúde são os primeiros a tomar contrato com essa contrariedades ,sendo assim é importante a avaliação precoce de adolescentes com risco de desenvolver essa patologia.
3	O crescente consumo dos fármacos torna importante conhecer o perfil de usuários dessas medicações e então buscar entender quais as causas que levam esses pacientes a quadros depressivos.	O uso indiscriminado de antidepressivos se tornou uma forte realidade no país, provocando tolerância, dependência e outras reações, deixando visível a necessidade da intervenção farmacêutica.
4	Importância do perfil dos atendimentos a crianças e adolescentes com transtornos mentais e comportamentais decorrentes do uso de substâncias psicoativas realizados pelos Centros de Atenção Psicossocial.	Recomenda-se a ampliação do debate sobre o consumo de substâncias psicoativas por crianças e adolescentes, propondo e/ou fortalecendo intervenções mais além da prevenção, haja vista a atual escassez de estudos sobre o tema.

Estudo	Descrição da problemática	Intervenções apontadas
5	A depressão é caracterizada por sentimento de tristeza e alterações do humor, podendo apresentar-se como sintoma, síndrome ou doença, onde o tratamento é feito com uso de fármacos antidepressivos, desse modo, avaliar quais os antidepressivos mais utilizados pelos usuários do CAPS III em Serra Talhada – PE.	O antidepressivo mais utilizado no CAPS III em Serra Talhada - PE é a Fluoxetina, sendo esse medicamento da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, que apresentam menos riscos de reações adversas quando comparados com os demais antidepressivos utilizados na instituição (Amitriptilina e Nortriptilina).
6	Os transtornos de depressão e de ansiedade em crianças e adolescentes fazem-se frequentes na atualidade e podem ocorrer devido a problemas sociais, familiares e escolares.	Na depressão em crianças e adolescentes, é bastante comum a terapia medicamentosa. Dessa forma, é necessária a precisão do diagnóstico quando se prescreve os psicofármacos, para que se escolha um que melhor se adeque ao quadro clínico e assim possa ser benéfico aos pacientes juvenis.
7	O transtorno depressivo maior (TDM) é um dos transtornos mentais mais comuns em crianças e adolescentes; embora a prevalência estimada seja de 5 a 6% em adolescentes de 13 a 18 anos e de 5 a 6% em crianças de 6 a 12 anos.	O uso de antidepressivos em crianças e adolescentes requer uma abordagem cautelosa e individualizada, levando em consideração os aspectos clínicos, riscos potenciais e envolvimento dos profissionais de saúde mental.
8	A depressão quando acomete jovens e crianças pode impactar de forma severa, gerando consequências negativas no comportamento social, escolar e familiar desse grupo.	Com o passar dos anos vem se aprimorando a farmacoterapêutica no tratamento da depressão, criando expectativas que com uso da tecnologia de aprimoramento torna- se possível descoberta de novas drogas com capacidade de melhorar as capacidades humanas.
9	Em crianças e adolescentes, a depressão maior e a ansiedade são consideradas transtornos mentais comuns que causam dificuldades sociais e acadêmicas e aumentam a ideação suicida e o suicídio, necessitando de intervenção psicológica e farmacológica. Sendo necessário, um histórico médico detalhado para a introdução medicamentosa em curto prazo.	A prescrição de antidepressivos deve ser cautelosa e pontual, pois exige do profissional que a prescreve conhecimentos sobre os protocolos adequados para a administração medicamentosa, no que diz respeito à dosagem correta do medicamento, à composição química e às reações adversas do mesmo.
10	A identificação de diversos aspectos, como os medicamentos mais prescritos nos serviços, é importante para a tomada de decisão, planejamento e monitoramento das políticas de Assistência Farmacêutica.	O uso de medicamentos nos CAPS diferiu segundo a modalidade do serviço, tendo sido observado um maior grau de utilização nos CAPS AD (Álcool e drogas).
11	A urgência psiquiátrica na criança raramente se expõe de forma repentina numa família. Quase sempre, o evento considerado agudo é precedido por um período de falta de ajustamento da criança e ou uma relação comprometida e ou conflituosa com sua família.	O tratamento de adolescentes deve enfocar, além da abstinência de toda substância psicoativa, áreas como atividades escolares e profissionalizantes, dúvidas vocacionais, ambiente e relacionamentos sociais, assim como atividades de lazer, todas fundamentais para o andamento normal do processo da adolescência.
12	Problematiza o aumento do número de crianças diagnosticadas com transtornos mentais e comportamentais, assim como as respectivas prescrições de psicotrópicos.	Faz-se necessário um sistema de alimentação de dados sobre a prescrição e distribuição nas farmácias públicas e privadas com dados precisos sobre o perfil dos consumidores nos receituários dos medicamentos controlados.

Estudo	Descrição da problemática	Intervenções apontadas
13	A depressão, o mal do nosso século, além de afetar adultos que era o comum, hoje em dia afeta cerca de 2% das crianças e 5% dos adolescentes do mundo.	Pode-se acentuar a importância do farmacêutico na terapia medicamentosa da depressão na faixa etária jovem e criança

Fonte: Elaborado pelo Autor.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este estudo avalia o uso de medicamentos antidepressivos e antipsicóticos nos serviços públicos de saúde, especialmente nos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), analisando o uso racional desses fármacos e as práticas de prescrição clínica.

Ressalta-se que os CAPS surgiram como serviço substitutivo aos hospitais psiquiátricos, resultado da Reforma Psiquiátrica e da implantação de políticas públicas de Saúde Mental no Brasil. Dessa forma, foi sancionada no país a Lei 10.216, em 2001, que redirecionou a assistência em saúde mental, privilegiando tratamento em serviços de base comunitária, dispondo sobre a proteção e os direitos das pessoas com transtornos mentais, e a Lei 336, de 2002, que incluiu diferentes modalidades de serviços, entre elas o CAPS AD e CAPS infanto juvenis, para atendimento a indivíduos com transtornos relacionados.

Considera-se ainda o estudo de Melo et al (2018) que afirma que a depressão é a terceira causa de afastamento do trabalho no Brasil, levando a um gasto de quase 200 milhões de reais em pagamentos de benefícios pelo INSS. Logo, o uso indiscriminado e crescente de antidepressivos se tornou uma realidade no país, podendo provocar tolerância, levar a dependência e outras reações adversas, deixando visível a necessidade de intervenção (SILVA E VIANA, 2015).

Também importante frisar o estudo de Marques *et al.*, (2023) que afirma que dentre os transtornos mentais em crianças e adolescentes, o mais comum é o transtorno depressivo maior, embora a prevalência estimada seja de 5 a 6% em adolescentes de 13 a 18 anos e de 5 a 6% em crianças de 6 a 12 anos. No entanto, há poucos estudos para entender como os antidepressivos funcionam nessa faixa etária. Para os mesmos autores, as crianças e adolescentes apresentam sintomas depressivos indiferenciados, como irritabilidade, recusa escolar e comportamento agressivo, o que pode ser a principal razão pela qual o transtorno depressivo maior ainda é subdiagnosticado e não tratado em comparação aos adultos.

A adoção de mecanismos e práticas gerenciais na utilização do uso racional dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos nas demandas infantojuvenis mostra-se cada

vez mais necessária para implementação na prescrição clínica mais eficiente, buscando alocar de maneira racional os recursos disponíveis para o projeto terapêutico destas demandas no CAPSi. Entretanto, a avaliação periódica da prescrição clínica, para verificar se a mesma está respondendo ao tratamento e observar a possibilidade de recaídas e internações, assim é mais fácil para o prescritor identificar se o paciente se adaptou ao medicamento prescrito, se apresenta ou não efeitos adversos e avaliar a necessidade de ajuste posológico (DE MENEZES; DE MARIZ, 2011).

Assim, pode-se verificar na análise dos estudos definidos na revisão de escopo. Entre os estudos selecionados nesta revisão, foi possível verificar que a maioria (1, 2, 7, 8, 9, 10 e 11) tratava sobre uso dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos em crianças e adolescentes (Quadro 1). O questionamento da revisão de escopo em relação ao objeto de estudo foi verificar como se dá o uso e a prescrição dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos em crianças e adolescentes na perspectiva do controle e monitoramento.

O Estudo 01 destacou a experiência da automedicação e do uso de substâncias psicoativas lícitas e ilícitas, frequentemente influenciada pela exposição no ambiente acadêmico. Enfatizou a necessidade que se avalie cuidadosamente os riscos e benefícios dos medicamentos com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos acadêmicos.

O estudo 02 aborda o diagnóstico de depressão em adolescentes, que costuma ser mais difícil do que em adultos, já que a sintomatologia nessa fase da vida possui características específicas. Além disso, ele ressalta que o transtorno depressivo tem crescido nos últimos anos e que os médicos dos serviços primários de saúde são importantes na identificação e avaliação precoce das demandas infanto juvenis com riscos de desenvolver essa patologia.

Os estudos 07 e 08 retratam que a depressão quando acomete jovens e crianças pode impactar de forma severa, gerando consequências negativas no comportamento social, escolar e familiar desse grupo. No estudo 09, a depressão maior e a ansiedade são consideradas transtornos mentais comuns que causam dificuldades sociais e acadêmicas e aumentam a ideação suicida e o suicídio, necessitando de intervenção psicológica e farmacológica. A prescrição de antidepressivos deve ser cautelosa e pontual, pois exige do profissional que a prescreve conhecimentos sobre os protocolos adequados para a administração medicamentosa, no que diz respeito à dosagem correta do medicamento, à composição química e às reações adversas do mesmo.

O estudo 11 aborda a prática de urgência psiquiátrica e o planejamento de monitoramento das políticas de Assistência Farmacêutica, sugerindo como necessário um sistema de alimentação de dados sobre a prescrição e distribuição nas farmácias públicas e privadas com dados precisos sobre o perfil dos consumidores nos receituários dos medicamentos controlados.

Desse modo, a discussão acerca do objeto de estudo demonstra que as crianças e adolescentes são muito susceptíveis à depressão, levando ao comprometimento da saúde física e mental do indivíduo e a consequências ainda mais graves, como é o caso do suicídio (RUIZ, 2022). Ainda, foi observado que a classe de antidepressivos mais utilizados para o tratamento com adolescentes são os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) que são eles: Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Venlafaxina e Citalopram. Estes são fármacos de primeira escolha (BARBOSA, 2020).

Em relação aos adolescentes que fazem o uso de antidepressivos necessitam de medicação correta e monitoramento integral, pois na depressão grave tem um risco aumentado para cometer suicídio. Assim, a ação dos profissionais da equipe multiprofissional dos serviços de saúde é primordial para redução de sinais e sintomas oriundos do tratamento medicamentoso, melhorando a adesão à farmacoterapia e a qualidade de vida, podendo minimizar os casos de depressão grave e melhorar os desfechos em saúde.

5. CONCLUSÃO

A revisão de escopo apresentou experiências sobre avaliação do uso racional e da prescrição dos medicamentos antidepressivos e antipsicóticos e sua prescrição em crianças e adolescentes, sendo uma realidade cotidiana e um desafio na prática prescritora dos serviços de saúde mental.

Os achados do estudo mostraram a depressão em crianças e adolescentes de forma incisiva nas biografias analisadas. As biografias afirmavam: “a depressão como sentimento de tristeza e alterações do humor devido a problemas sociais, familiares e escolares”; ainda, de “formas graves e consequência negativa no comportamento social, escolar e familiar, criando abordagens individuais, aprimorando a farmacoterapêutica no tratamento da depressão”; conhecer o perfil de usuários dessas medicações e então buscar entender quais as causas que levam esses pacientes a quadros depressivos”, e outras.

Por fim, os resultados apresentados reforçam a necessidade do controle, monitoramento da prescrição dos psicofármacos as crianças e adolescentes, de uma política pública para a definição de intervenções e estratégias de promoção da saúde mental, visando à prevenção da automedicação que possa trazer riscos aos usuários e à comunidade. Não resta dúvida entre os autores pesquisados de que a depressão em crianças e adolescentes interfere em atividades fundamentais da vida e nas fases de desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

ARSEY, H; O'MALLEY, L. Scoping Studies: towards a methodological framework. **In J Soc Res Methodol**. 2005; 8(1):19-32.

BARBOSA, E.S.; RODRIGUES, K.D.S.R. & CARVALHO, A.C.R. (2020). Antidepressivos utilizados por adolescentes assistidos no centro de atenção psicossocial (caps II) na cidade ocidental-go. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos,** 3(7), 329-335.

BARBOZA, M.P.; MEDEIROS, D.B.S.; SILVA, N.M.; SOUZA, P.G.V.D. O uso de antidepressivos na adolescência e sua automedicação. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento,** [S. l.], v. 10, n. 15, pág. e310101522995, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i15. 22995.

BRAGA, A.R.M. Uso de psicofármacos na infância e na Adolescência para o pediatra geral. **Brasília Med** 2011;48(3):209-307.

BOLFE, G.K. **Avaliação da utilização de antidepressivos por usuários da farmácia municipal de Santa Cruz do Sul – RS**. Universidade de Santa Cruz do Sul. Curso de Farmácia, 2019.

CIUSZ, S.B; COLACITE, J. O uso de antidepressivos na adolescência: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review** ISSN: 2595-6825.

CONCEIÇÃO, S.D; ANDREOLI, S.B; ESPERIDIÃO, M.A; SANTOS, D.N. Atendimentos de crianças e adolescentes com transtornos por uso de substâncias psicoativas nos Centros de Atenção Psicossocial no Brasil, 2008-2012. **Epidemiol. Serv. Saúde**. Brasília, 2018.

DAMASCENO *et al.*, Riscos do uso de antidepressivos entre jovens Universitários da área da saúde. **Revista Saúde Viva Multidisciplinar da AJES**, Juína/MT, v. 2, n. 2, jan./dez.

DE MENEZES, F. G DE MARIZ, L. C. V. Avaliação dos hábitos de prescrição no tratamento de esquizofrenia. **Revista Eletrônica de Farmácia** Vol. VIII (3), 65 - 76, 2011.

DINIZ, K.M.X; OLIVEIRA, J.J.L. Avaliação do uso de antidepressivos em um centro de atenção psicossocial (caps iii) na cidade de serra talhada – PE. **Rev.Multi.Sert. v.Suplementar 2, n.1**, p.S60-S68, 2023.

GUSMÃO, A.B. *et al*. Tratamento da Depressão Infantil: Atuação Multiprofissional do Psicólogo e do Farmacêutico. **Temas em Saúde**, v. 20, n. 1, p. 428-450, 2020.

HAHN, M; BRAUS, D.F. Psychiatric polypharmacy: hazard through drug-drug-interaction and possibilities for prevention. **Versicherungsmedizin** 2012; 64(3):127-131.

INSTITUTE, J.B. Methodology for JBI Scoping Reviews - Joanna Briggs 2015. **[Internet]. Australia: JBI**; c2015. [cited 2015 Jul 10]. Availablefrom: http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_ v2.pdf.

LIMA, L. M. R.; GOMIDE, S. J.; FARINHA, M. G. Uso de drogas por universitários de cursos exclusivamente noturnos. **Rev. Nufen: Phenom. Interd**., Belém, v.7, n.2, dez.2015.

MATOS, W.A; SOARES, R.N. Uso de antidepressivos na infância e adolescência. **Research, Society and Development,** 2022. v. 11, n. 16, e331111638131.

MARQUES, N.J; SANTOS, G.S; FERREIRA. T. V. O uso de antidepressivos em crianças e adolescentes. **Revista Saúde dos Vales**, 2023.

MOJTABAI, R; OLFSON, M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. **Arch Gen Psychiatry**, 2010, 67(1), 26-36. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.175

MOREIRA, M. S.; MORAIS, R. G.; MOREIRA, E. A. *et al.*, Uso de psicofármacos em crianças e adolescentes. **Rev. da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v.12, n.2, ago/dez. 2014.

MELO F *et al.* Hábitos e Preferências de consumo de pessoas diagnosticas com depressão. **Revista Brasileira de Marketing – ReMark**. V.17 nº6, 2018.

OLIVEIRA, L; CASTRO, L. Uso indiscriminado dos benzodiazepínicos: a contribuição do farmacêutico para uso consciente. **Revista Brasileira de Farmacologia**. 2019.

PANDE, M.N.R *et al*. Este ilustre desconhecido: considerações sobre a prescrição de psicofármacos na primeira infância. **Ciência & Saúde Coletiva**, 25(6): 2305-2314, 2020

RUIZ, B.A. *et al*. Depressão infanto-juvenil: do diagnóstico ao tratamento. **Brazilian Journal of Health Review**. Curitiba, v. 5, n. 2, p.4649-4659, mar./apr.,2022. ISSN: 2595-682.

SANTOS, C.M; PIMENTA, C.A; NOBRE, M.R. A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev Latino-am Enfermagem** 2007 maio-junho; 15(3)

SILVA A.; VIANA G. Prevalência do uso de antidepressivos em pacientes atendidos na estratégia de saúde e família. **Integrart**, Vitória da Conquista, v.1, n.1, p.152-162, abr./set. 2015.

ZANELLA G. C. *et al.*, Atuação do farmacêutico na dispensação de medicamentos em centros de psicossocial de adultos no município de São Paulo/SP, Brasil. **Revista Ciência e Saúde Coletiva** 20(2):325-332, 2015.

ZHOU, X. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network metaanalysis. **Lancet Psychiatry**, v. 7, n. 7, p. 581-601, 2020.

CAPÍTULO XX

COMPORTAMENTO ALIMENTAR EM CRIANÇAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO NARRATIVA

EATING BEHAVIOR IN CHILDREN WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER: A NARRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-20

Talita Hayara Dantas Rodrigues Alencar Araripe Bezerra [1]
Francisca Cléa Florenço de Sousa [2]
Ana Patrícia Oliveira Moura Lima [3]

[1] Nutricionista pela Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Pós graduada em Nutrigenômica pelo Instituto de Pesquisa em Gestão e Saúde (IPGS).
[2] Doutorado em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará, Brasil (1997). Representante de Extensão | DFF UFC da Universidade Federal do Ceará, Brasil.
[3] Professor Auxiliar na Universidade de Fortaleza. Bolsista de pós- doutorado Júnior.

RESUMO

Introdução: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido como uma disfunção no neurodesenvolvimento caracterizado por padrões de comportamento rígidos e repetitivos com etiologia multifatorial e maior prevalência em indivíduos do sexo masculino. Objetivo: Investigar os principais fatores relacionados ao comportamento alimentar em crianças com transtorno do espectro autista. Métodos: Trata-se de uma revisão narrativa de literatura (RNL) de caráter amplo e se propõe a descrever o desenvolvimento da temática abordada, sob o ponto de vista teórico e contextual, buscando analisar e interpretar produções científicas existentes. Foi realizada uma busca das publicações/artigos, dos últimos 3 anos, utilizando a base de dados National Library of Medicine (PUBMED). Conclusão: Quando se trata de comportamento alimentar em crianças com autismo existem muitos fatores envolvidos como participação dos familiares, uso terapêutico de medicações, causas orgânicas e alimentação materna pré-natal.

Palavras-chave: Comportamento Alimentar. Transtorno Autista. Transtorno do Espectro Autista

ABSTRACT

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is defined as a neurodevelopmental dysfunction characterized by rigid and repetitive patterns of behavior with multifactorial etiology and greater prevalence in males. Objective: To investigate the main factors related to eating behavior in children with autism spectrum disorder. Methods: This is a broad narrative literature review (RNL) and aims to describe the development of the topic addressed, from a theoretical and contextual point of view, seeking to analyze and interpret existing scientific productions. A search for publications/articles from the last 3 years was carried out using the National Library of Medicine (PUBMED) database. Conclusion: When it comes to eating behavior in children with autism, there are many factors involved, such as family participation, therapeutic use of medications, organic causes and prenatal maternal nutrition.

Keywords: Feeding Behavior. Autistic Disorder. Autism Spectrum Disorder

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é definido como uma disfunção no neurodesenvolvimento caracterizado por padrões de comportamento rígidos e repetitivos. Com maior prevalência em indivíduos do sexo masculino, crianças com TEA apresentam atipias cognitivas com prejuízos nas percepções sociais, cognição e disjunção cognitiva (Lai, 2014; Wang, 2023).

Com etiologia composta por questões multifatoriais que englobam genética, neurologia, microbiota e aspectos sociais. Estima-se que prevalência global seja de 70 casos para cada 10.000 habitantes com maior taxa em meninos e no Brasil estima-se 27,2 casos para cada 10.000 habitantes apesar de poucos estudos multicêntricos e epidemiológicos nacionais (Pinto, *et al.*, 2016).

Um fato comportamental relevante observado em crianças com TEA é que estas normalmente apresentam padrões alimentares incomuns marcados pela restrição severa ou moderada de alimentos, hipersensibilidade sensorial, consumo inadequado de alimentos naturais ou minimamente processados levando a comportamentos de seletividade ou dificuldades alimentares que requer atenção especial, pois atinge cerca de 40 a 80 % das crianças com o diagnóstico (Ledford *et al.*, 2006; Cermak, *et al.*, 2010; Slough *et al.*, 2015; Suarez, 2013).

A seletividade alimentar incluir três domínios sendo eles: recusa a alimentos, alta frequência de ingestão única e repertório alimentar limitado levando a um baixo consumo de nutrientes essenciais ao desenvolvimento adequado acarretando distúrbios associados como obesidade, desnutrição, sobrepeso, alterações cognitivas e até mesmo comportamentais (Rocha *et al.*, 2019).

Com o objetivo de impulsionar novas terapias que auxiliam no desenvolvimento das crianças com TEA é de extrema importância identificar e analisar o comportamento alimentar de autistas e para que a neurociência tenha avanços consideráveis e conhecimentos mais profundos dos mecanismos cerebrais relacionados ao tema podendo, desta forma, trazer mais qualidade de vida aos indivíduos e suas famílias.

Assim, o objetivo do presente estudo é investigar os principais fatores relacionados ao comportamento alimentar em crianças com transtorno do espectro autista.

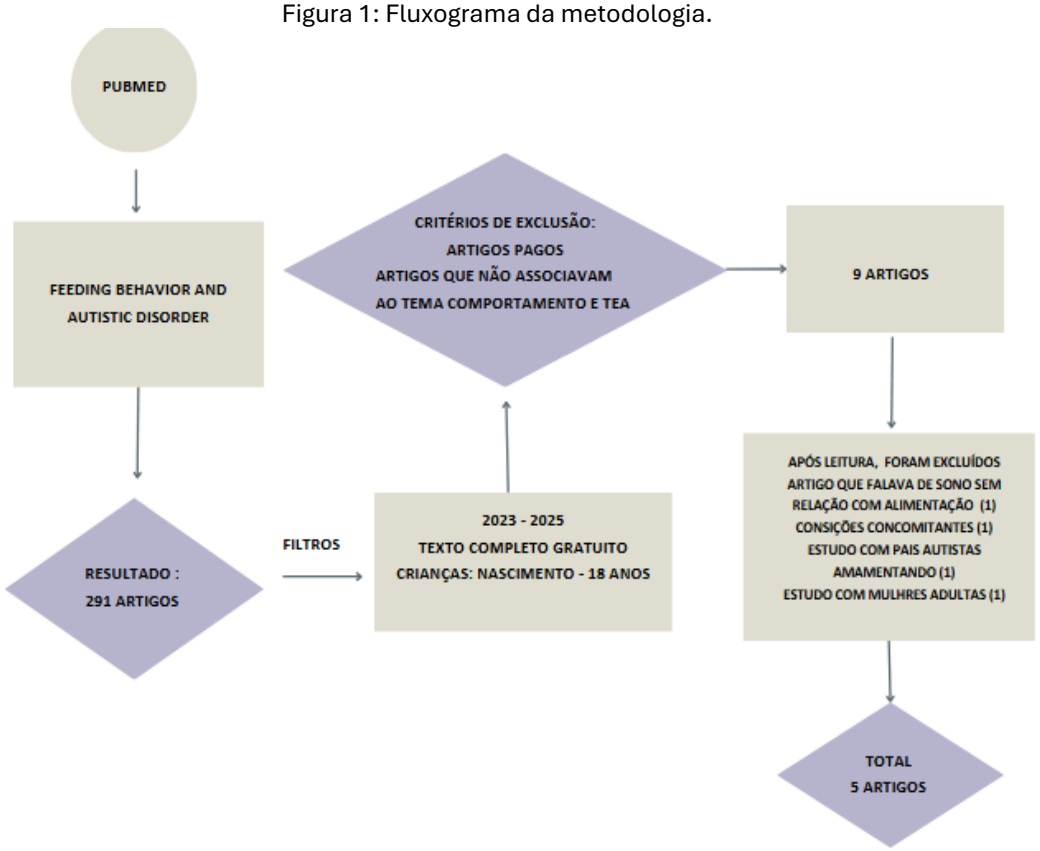
2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura (RNL) de caráter amplo e se propõe a descrever o desenvolvimento da temática abordada, sob o ponto de vista teórico e contextual, buscando analisar e interpretar produções científicas existentes. Essa síntese de trabalhos existentes favorece que lacunas sobre o tema sejam identificadas e novas pesquisas sejam realizadas posteriormente (Brum *et al.*,2015).

Foi realizada uma busca das publicações/artigos, dos últimos 3 anos, utilizando a base de dados National Library of Medicine (PUBMED) entre os períodos de dezembro de 2024 a janeiro de 2025. Foram utilizados descritores no idioma inglês Feeding Behavior AND Autistic Disorder cadastrados nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Após a seleção dos artigos realizou-se leitura e interpretação dos dados onde as informações foram agrupadas a um quadro para melhor compreensão do leitor e preenchido de acordo com autor/ano, objetivo, amostras e conclusão.

Figura 1: Fluxograma da metodologia.



Foram selecionados artigos entre os anos de 2023 a 2025, onde a maioria adotou o método qualitativo de pesquisa, através de delineamento de revisões, correlações e estudos

transversais cujos objetivos buscaram escrever sobre os padrões e comportamentos alimentares em crianças com TEA.

No Quadro 1 estão reunidos os principais resultados sobre os padrões e comportamentos alimentares em crianças portadoras do Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Quadro 1 - Distribuição dos resultados encontrados sobre os padrões e comportamentos alimentares em crianças portadoras do transtorno do espectro autista (TEA), publicados entre os períodos de 2023 a 2025.

AUTOR / ANO	OBJETIVO	AMOSTRA	CONCLUSÃO
Esposito *et al.* (2023)	Fornecer aos clínicos uma diretriz sobre seletividade alimentar em relação a possíveis explicações do fenômeno, juntamente com uma avaliação direta/indireta reunindo informações detalhadas e úteis sobre comportamentos alimentares alvo.	Os autores apresentam as normativas teóricas e práticas sobre o tema, abordando diagnóstico e prognóstico da seletividade alimentar no TEA, avaliação no TEA e intervenções para serem tomadas.	Oferece um protocolo clínico e educacional global para pessoas que abordam a seletividade alimentar em crianças, especialmente com TEA.
Xiang et al, (2023)	Comparar diferenças nos padrões de alimentação infantil (amamentação e suplementação alimentar complementar) entre crianças com transtorno do espectro autista (TEA) e crianças com desenvolvimento típico (DT) por meio de um estudo multicêntrico.	Foi analisado os padrões de amamentação e alimentação complementar em 1389 crianças com TEA e 1190 crianças TD. A Children *Neuropsychological and Behavior Scale-Revision 2016 (CNBS-R2016)* foi usada para avaliar os níveis de neurodesenvolvimento. A *Autism Behavior Checklist (ABC),* Social *Responsiveness Scale (SRS), Childhood Autism Rating Scale (CARS)* e *ASD Warning Behavior Subscale da CNBS-R2016* foram usadas para avaliar os sintomas do TEA.	Crianças com TEA tiveram uma duração menor de amamentação na infância, introdução tardia de alimentos complementares e menor aceitação de alimentos complementares do que crianças DT. As pontuações totais ABC e CARS foram menores no grupo de crianças com TEA que foram amamentadas por 12 meses ou mais do que no grupo que foi amamentado por menos de 6 meses. Crianças com TEA que receberam alimentos complementares após 6 meses tiveram menores pontuações de quociente geral (GQ), capacidade adaptativa, motricidade fina e linguagem do que aquelas que receberam alimentos complementares dentro de 4–6 meses. Crianças com TEA com baixa aceitação de alimentos complementares tiveram maiores pontuações ABC e SRS e menores pontuações motoras brutas do que aquelas que tiveram boa aceitação.

AUTOR / ANO	OBJETIVO	AMOSTRA	CONCLUSÃO
Thompson et al, (2023)	Entender os problemas de alimentação e os fatores que influenciam esses comportamentos é importante para desenvolver suportes para crianças e famílias.	A pesquisa examinou dois grupos de crianças autistas jovens que foram relatadas como comedoras exigentes por seus pais: aquelas com e aquelas sem hipersensibilidade oral.	Crianças com hipersensibilidade oral tiveram mais dificuldade com a aceitação de alimentos e seus pais relataram sentimentos mais negativos em relação à alimentação de seus filhos. No entanto, os dois grupos de crianças (com hipersensibilidade oral e não) não diferiram em seus sintomas médicos/motores orais, comportamento na hora das refeições ou uso de estratégias pelos pais nas refeições.
Nalbant et al, (2023)	Examinar os efeitos da N- Acetilcisteína (NAC) em sintomas cardinais, hábitos alimentares e de sono em crianças pré-escolares com TEA.	Investigação dos registros médicos de pacientes com TEA onde 37 crianças durante 8 semanas receberam NAC regularmente com duas doses divididas por dia (400-600 mg/dia).	Os resultados indicam que NAC aliviou a gravidade dos sintomas cardinais e reduziu os comportamentos problemáticos no TEA.
Friel et al, (2024)	Investigar as associações de padrões alimentares pré-natais com diagnóstico de TEA e características associadas ao TEA em duas grandes coortes prospectivas, o *Norwegian Mother, Father, and Child Cohort Study (MoBa)* e o *Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)*.	Este estudo de coorte usou dados dos estudos de coorte de nascimento MoBa e ALSPAC conduzidos na Noruega e no sudoeste da Inglaterra, respectivamente. Os participantes eram pessoas com gestações únicas com respostas autorrelatadas ao questionário de frequência alimentar. O MoBa recrutou entre 2002 e 2008, e o ALSPAC recrutou entre 1990 e 1992, e as crianças foram acompanhadas até os 8 anos de idade ou mais. As taxas de recrutamento foram de 41% no MoBa e 72% no ALSPAC.	Neste estudo de coorte de díades mãe-filho, a adesão a um padrão alimentar pré-natal saudável foi associada a menores chances de diagnóstico de TEA e dificuldades de comunicação social, mas não a comportamentos restritivos e repetitivos.

Fonte: Dados da pesquisa 2025.

Observa-se no quadro 1 que o tema TEA e comportamento alimentar vem sendo amplamente discutido, desde protocolos a serem estabelecidos, intervenções medicamentosas até padrões alimentares familiares.

A padronização na assistência deve fazer parte da rotina assistencial em toda e qualquer unidade de saúde em se tratando de algo tão complexo quanto o tema TEA (Esposito *et al*. 2023) vem oferecer um protocolo clínico e educacional global para pessoas que abordam

a seletividade alimentar para crianças, especialmente dentro do espectro autista. Porém vale ressaltar que desde 2009 os órgãos de fomento vêm na tentativa de implantação de avaliação transdisciplinar baseada no programa TEACCH onde evidenciaram que a abordagem, independente do grau de TEA demonstrou desenvolvimento satisfatório proporcionando nas áreas pesquisadas entre elas comportamentais (BRASIL, 2009).

Xiang et al, (2023) fizeram uma comparação entre as diferenças de padrão alimentar de crianças atípicas com TEA e crianças típicas por meio de um estudo multicêntrico onde identificaram que crianças com TEA tiveram uma duração reduzida na amamentação, assim como, introdução tardia de alimentos complementares e menor aceitação de outros alimentos. Levando em consideração a importância da introdução alimentar nos primeiros mil dias, os autores também encontraram achados evidenciando que crianças que foram expostas a alimentos complementares após os seis meses apresentaram maior capacidade adaptativa, motricidade fina e linguagem se comparada a crianças expostas prematuramente.

Esse fato reforça a importância de uma introdução de alimentos guiada preferencialmente por profissionais capacitados e bem direcionada após os seis meses de vida, respeitando os sinais de prontidão e ofertando alimentos na consistência adequada, além de variar as preparações. Um estudo de Gray *et al*. (2018) que resultados indicaram dificuldade na amamentação e que intervenções na primeira infância influenciam diretamente a aceitação futura a alimentos.

Thompson et al, (2023) com o objetivo de elucidar os problemas de alimentação e os fatores que influenciam esses comportamentos das crianças com TEA e suas famílias diante de exigências e dificuldades alimentares relacionada evidenciou que crianças com hipersensibilidade oral apresentaram maiores problemas na aceitação de alimentos e seus pais sentimentos mais negativos em relação a alimentação de seus filhos.

Lázaro et al,. (2017) demonstram que fatores relacionados a causas orgânicas como sensibilidade sensorial, dificuldade de mastigar ou chupar podem afetar diretamente nas escolhas alimentares. Os autores também trazem um questionamento relevante abordando o papel decisivo dos pais nas escolhas e incentivo da variedade alimentar.

Em se tratando de comportamento de crianças e familiares durante as refeições associado a alimentos desconhecidos Sthougt (2015) demonstrou que quando incentivadas as crianças apresentaram melhora na aceitação e quantidade de mordidas no alimento novo,

porém quando distraídas e sem incentivo dos pais a frequência de mordidas eram menores. Tal fato reforça a importância da participação parental na evolução e tratamento de crianças com seletividade alimentar.

Nalbant et al, (2023) com o objetivo de examinar os efeitos de 400 a 600 mg/dia de N-acetil cisteína (NAC) divididas em duas doses os resultados demonstram alívio na gravidade dos sintomas cardeais e redução de sintomas / comportamentos problemáticos relacionados ao sono e hábitos alimentares em crianças em idade pré escolar com TEA.

O uso de (NAC) não é algo recente, em 2012 Hardan e colaboradores fizeram um ensaio piloto controlado randomizado de utilizando o fármaco oral em crianças com TEA embasado pelo contexto do desequilíbrio nos sistemas excitatórios/inibitórios com anormalidades nas vias glutamatérgicas implicados na fisiopatologia do TEA onde os dados da investigação apoiaram a utilidade potencial na prática clínica com o objetivo de tratar irritabilidade em crianças com TEA.

Friel et al, (2024) buscaram investigar as associações de padrões alimentares pré-natais com diagnóstico de TEA como resultado da díade comprovaram que uma adesão a dieta saudável foi associada a menores chances de diagnóstico de TEA e dificuldade de comunicação social.

Além da alimentação adequada e saudável, outros fatores de risco estão sendo fundamentados na literatura com crianças prematuras não alcançam seu desenvolvimento cognitivo e apresentam baixo peso ao nascer, uso de medicamentos, antibióticos causando um desequilíbrio na microbiota intestinal, parto cesariana devido às diferenças na microbiota intestinal do que em crianças que nascem de parto normal, idade dos genitores (Sacchi, *et al.*, 2021; Tamburini, *et al.*, 2017; Axelsson, *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2021; Geetha, et al., 2019).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidências comprovam que houve uma evolução e crescimento exponencial considerável quando se trata de comportamento alimentar em crianças com TEA, muitos fatores envolvidos como participação dos familiares, uso terapêutico de medicações, causas orgânicas e alimentação materna pré-natal. Porém, é importante ressaltar que há muitas lacunas que precisam ser preenchidas para uma melhor assistência e com resultados positivos às famílias levando em consideração os impactos causados pelo TEA ao desenvolvimento neurológico, cognitivo, social dessas crianças.

REFERÊNCIAS

Axelsson *et al*,. (2019) Relação entre microbiota infantil e autismo?: resultados de um estudo nacional de coorte entre irmãos. Epidemiologia, 30(1), 52-60.

Brasil ,Rev. CEFAC 11 (suppl 2), 2009. https://doi.org/10.1590/S1516-18462009000600012
Brum *et al.*, (2015) Revisão narrativa de literatura: aspectos conceituais e metodológicos na construção do conhecimento da enfermagem. In: LACERDA, M.R.; COSTENARO, R.G.S. (Orgs). Metodologias da pesquisa para a enfermagem e saúde: da teoria à prática. Porto Alegre: Moriá. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>. Acesso em: 1 jan 2025.

Cermak *et al.*, (2010). Food Selectivity and Sensory Sensitivity in Children with Autism Spectrum Disorders. Journal Of The American Dietetic Association, [S.L.], v. 110, n. 2, p. 238-246, fev. Elsevier BV.

Esposito *et al. (2023)*. Food Selectivity in Children with Autism: Guidelines for Assessment and Clinical Interventions. International journal of environmental research and public health vol. 20,6 5092. 14 Mar. doi:10.3390/ijerph20065092.

Friel *et al.*, (2024). Healthy Prenatal Dietary Pattern and Offspring Autism.*JAMA network open* vol. 7,7 e2422815. 1 Jul, doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.22815.

Gray et al., (2018). Early history, mealtime environment, and parental views on mealtime and eating behaviors among children with ASD in Florida. Nutrients, 10: 1852-1867.

Geetha *et al.,* (2019). Autismo na Índia: um estudo de caso-controle para entender a associação entre fatores de risco socioeconômicos e ambientais. Acta Neurologica Belgica, 119(1), 393-401 .

Hardan *et al.,* (2012). A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. Biol Psychiatry. 2012 Jun 1;71(11):956-61.

Lai *et al.*, (2013) Autismo. Lanceta. 8 de março de 2014;383(9920):896-910. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61539-1. Epub 26 de setembro.

Ledfors *et al.,* Feeding Problems in Children With Autism Spectrum Disorders. Focus On Autism And Other Developmental Disabilities, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 153-166, ago. 2006. SAGE Publications.

Lázaro *et al.*, (2017). Narratives of mothers of children with autism spectrum disorders: focus on eating behavior. Am J Psychother, 39(3): 180-187.

Nalban *et al.*, (2023) Possible effects of N-acetylcysteine in autism spectrum disorders: major clinical aspects, eating behaviors, and sleeping habits. *The Turkish journal of pediatrics* vol. 65,5: 832-844. doi:10.24953/turkjped.2022.573.

Pinto *et al.* (2016). Autismo infantil: impacto do diagnóstico e repercussões nas relações familiares. Rev. Gaúcha Enferm. .37(3): e61572.

Rocha *et al.*, (2019). Análise da seletividade alimentar de crianças com transtorno do espectro autista, Maranhão, 1-8.

Suarez *et al.*, Sensory Processing in Children with Autism Spectrum Disorders and Impact on Functioning.Western Michigan University, 2013; 204-211.

Stough (2015). Mealtime behaviors associated with consumption of unfamiliar foods by young children with autism spectrum disorder. Appetite, 95: 324e333.

Thompson *et al.* (2023). Short report: The role of oral hypersensitivity in feeding behaviors of young autistic children. Autism : the international journal of research and practice vol. 27,4. 1157-1162. doi:10.1177/13623613221135091.

Tamburini *et al., (*2017). The microbiome in early life: implications for health outcomes. Nature Medicine, 22(7), 713- 723.

Wang *et al*,. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. Int J Mol Sci. 2023 Jan 17;24(3):1819. doi: 10.3390/ijms24031819.

Xiang *et al.* (2023) Association of feeding patterns in infancy with later autism symptoms and neurodevelopment: a national multicentre survey. *BMC psychiatry* vol. 23,1 174. 16 Mar. doi:10.1186/s12888-023-04667-2

Yang *et al.,* (2021). Anestesia, sexo e histórico de aborto podem influenciar a associação entre parto cesáreo e transtorno do espectro autista. BMC Pediatra, 21(1), 62-66.

CAPÍTULO XXI

EXPLORANDO O PAPEL DAS BETA-GLUCANAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA REVISÃO NARRATIVA

EXPLORING THE ROLE OF BETA-GLUCANS IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: A NARRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-21

Pauliane Valeska Chagas Batista [1]
Edna Fernandes do Nascimento [2]
Carla da Silva Cunha [2]
Vanessa Chagas de Moura [1]
Luanny Raquel Araripe Lacerda [2]
Thamires Silva Cavalcante [1]
Tatiana de Queiroz Oliveira [3]
Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos [4]

[1] Mestranda em Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional, Universidade Federal do Ceará– UFC.
[2] Mestranda em Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará– UFC.
[3] Pós-doutoranda em Programa de Pós-graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará– UFC.
[4] Doutora em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará– UFC.

RESUMO

As β-glucanas são carboidratos complexos encontrados naturalmente na parede celular de fungos, leveduras, algas marinhas e cereais. Atualmente, as glucanas surgem como alvos promissores no contexto de doenças do sistema nervoso central, em decorrência de suas propriedades imunomoduladoras, antioxidantes e neuroprotetoras, que auxiliam na atenuação do estresse oxidativo e da neuroinflamação. O presente estudo aborda atualizações sobre as β-glucanas na regulação neuroinflamatória e na modulação da resposta imunológica. Evidências sugerem que essas moléculas desempenham um papel neuroprotetor em condições como Alzheimer, esclerose múltipla e outras neuropatologias, reduzindo os danos associados a processos inflamatórios do sistema nervoso central. Além disso, também demonstram efeitos antidepressivos, contribuindo para o aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Esses polissacarídeos também minimizam a degeneração axonal em doenças associadas às micróglias. Apesar das evidências significativas sobre as β-glucanas no contexto neuroimune, ainda são necessárias análises adicionais para elucidar o mecanismo de ação específico em neuropatologias, a fim de validar seu uso clínico como um constituinte adjuvante no tratamento condições neuropatológicas.

Palavras-chave: β-glucanas. Imunomodulador. Neuroinflamação. Neuropatologias.

ABSTRACT

β-glucans are complex carbohydrates found naturally in the cell walls of fungi, yeasts, seaweeds and cereals. Currently, glucans are emerging as promising targets in the context of central nervous system diseases, due to their immunomodulatory, antioxidant and neuroprotective properties, which help to mitigate oxidative stress and neuroinflammation. This study provides an update on β-glucans in neuroinflammatory regulation and immune response modulation. Evidence suggests that these molecules play a neuroprotective role in conditions such as Alzheimer's, multiple sclerosis and other neuropathologies, reducing the damage associated with inflammatory processes in the central nervous system. In addition, they also demonstrate antidepressant effects, contributing to an increase in brain-derived neurotrophic factor (BDNF). These polysaccharides also minimize axonal degeneration in diseases associated with microglia. Despite the significant evidence on β-glucans in the neuroimmune context, further analysis is still needed to elucidate the specific mechanism of action in neuropathologies, in order to validate their clinical use as an adjuvant constituent in the treatment of neuropathological conditions.

Keywords: β-Glucans. Immunomodulator. Neuroinflammation. Neuropathologies.

1. INTRODUÇÃO

β-glucanas são moléculas que estruturam a parede celular de alguns cereais e fungos. Esses polissacarídeos podem se diferenciar em função da ligação entre as unidades de glicose existentes na cadeia principal, bem como das ramificações associadas a essa cadeia (Tsoni *et al.*, 2008). Nas últimas décadas, as β-glucanas têm recebido especial atenção por sua bioatividade, principalmente na imunomodulação e seu papel em doenças do sistema nervoso central (SNC) (Tsoni *et al.*, 2008).

Os polissacarídeos mencionados são importantes padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) envolvidos nas respostas imunes a fungos (Kim *et al.*, 2011). O potencial das β-glucanas têm se destacado por modificar o comportamento das células imunes, além de também influenciar a resposta a outros estímulos imunogênicos. A capacidade desses polissacarídeos de modular a imunidade é influenciada pelo tamanho, estrutura terciária e pelo grau de ramificação (Tsoni *et al.*, 2008).

As características estruturais implicam na interação e efeito imunomodulador das β-glucanas com determinados receptores de reconhecimento de padrão (PRR). Partículas maiores de glucanas como Curdlan e Zimosan são capazes de ativar leucócitos, resultando em fagocitose, bem como em atividades antimicrobianas e na produção de citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios (Goodrigde; Simmons; Underhill, 2007; Tsoni *et al.*, 2008). Por outro lado, glucanas intermediárias, como o fosfato de glucano, podem ativar fatores de transcrição, incluindo o NFκB, além de induzir a produção de citocinas e modular a inflamação estimulando a via imunológica da fosfoinositídeo-3-quinase (SIK-3) (Mata-Martínez; Bergón-Gutiérrez; Del Fresno, 2022). Em contrapartida, glucanas menores, tal como a laminarina, abrigam um potencial anti-inflamatório através da modulação de PRRs (Bao *et al.*, 2017).

No cerne desse efeito, Dectina-1 emergiu como principal alvo desses imunomoduladores em macrófagos (Kim *et al.*, 2011). Nos últimos anos, tem se destacado a capacidade das β-glucanas quanto a indução da modificação do comportamento das células imunes, influenciando também a resposta a outros estímulos imunogênicos (Kim *et al.*, 2011). Em estudos anteriores, foi reportado que em células microgliais essas substâncias aumentam sua capacidade fagocítica, porém, sem induzir a síntese de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (Castro; Calder; Roche, 2021).

Pesquisas destacam o papel das beta-glucanas como moléculas promissoras no tratamento de desordens do sistema nervoso central, devido às suas funções imunomoduladoras, antioxidantes e anti-inflamatórias que podem contribuir para a modulação de processos patológicos envolvidos nessas doenças (Castro; Calder; Roche, 2021). Estudos demonstram que as β-glucanas possuem potencial efeito antidepressivo. O Lentinano, um tipo de β-glucana, demonstrou induzir efeito antidepressivo no teste do nado forçado e suspensão de cauda em camundongos após administração única e após 5 dias de tratamento (Zhang *et al.*, 2022). Outra β-glucana extraída do fungo Maitake também demonstrou efeito antidepressivo em camundongos em testes preditivos para depressão, além de potencializar a transmissão sináptica pelos receptores AMPA (Bao *et al.*, 2016).

Em doenças neurológicas como o Alzheimer, as glucanas provenientes de *Saccharomyces cerevisiae*, funcionam como estratégia terapêutica de prevenção e tratamento por meio da regulação da microbiota intestinal. Por intermédio de compostos produzidos pelo intestino, as glucanas conseguem inibir a neuroinflamação induzida pelo inflamossomo Proteína 3 associada ao domínio de proteína térmica do receptor semelhante a NOD (NLRP3) (Xo *et al.*, 2024). Além disso, o papel imunomodulador também foi identificado em β-glucanas na esclerose múltipla (Zhang *et al.*, 2022). A glucana Curdlan reduziu as pontuações clínicas e a degeneração axonal sem alterações na inflamação ou na persistência viral no SNC (Zhang *et al.*, 2022).

As explorações do aspecto funcional multifacetado das β-glucanas em patologias que afligem o sistema nervoso central, indicam abordagens terapêuticas promissoras. Dessa forma, o objetivo desta revisão narrativa foi delinear o progresso dessas moléculas, desde um alvo farmacológico a um artefato translacional em condições clínicas. Dessa forma, o estudo ressalta a atuação dessas estruturas em diferentes distúrbios, de forma a contribuir para a elucidação do seu papel no sistema neuroimune.

2. MÉTODO

O trabalho objetivou reunir dados referentes à atuação das beta-glucanas no sistema nervoso central a partir de dados obtidos na literatura científica. A escolha da temática baseou-se na necessidade de um levantamento de dados de produções científicas em relação às propriedades imunológicas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras das beta-glucanas, visando-se a melhor compreensão de seus potenciais farmacológicos no sistema

nervoso central. Assim, a presente revisão narrativa busca contribuir com a reunião de dados científicos que facilitem a compreensão e estudo dos polissacarídeos em questão.

A adoção do mnemônico PICO foi fundamental para a orientação, seleção, organização e análise dos artigos, especialmente em relação à formulação da pergunta-chave: "Como as beta-glucanas podem influenciar/atuar no tratamento de doenças relacionadas ao sistema nervoso central?". O mnemônico citado é uma ferramenta amplamente utilizada na condução e formulação de perguntas científicas, visto que, permite, através de sua estrutura e composição a facilitação de buscas por evidências relevantes.

Dessa forma, ao aderir a estratégia do mnemônico PICO, foram definidos critérios específicos, que conduziram estrategicamente a pesquisa bibliográfica. Cada componente do mnemônico foi selecionado de forma cautelosa, considerando:

P (Paciente/População): Retrata o enfoque da pesquisa em modelos de animais não-humanos. Tal adoção baseou-se no fato de estudos em animais oferecerem insights pertinentes sobre os efeitos das beta-glucanas antes de serem analisadas em humanos.

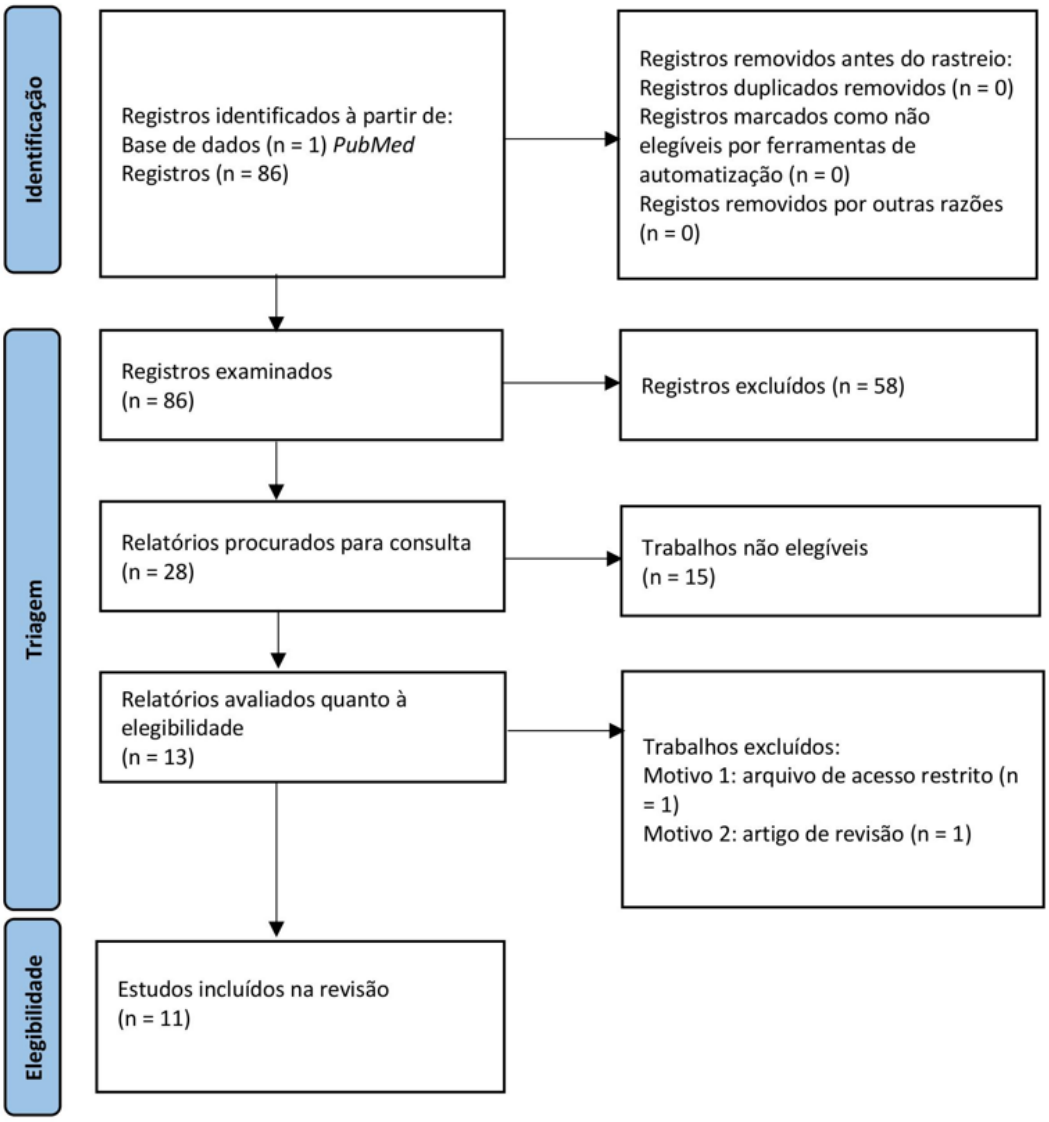
I (Intervenção): A intervenção consistiu na administração de beta-glucanas. O componente em questão foi crucial para entendimento acerca de como essas substâncias podem atuar de forma terapêutica nas condições estudadas.

C (Comparação): A comparação envolveu a utilização de beta-glucanas em diferentes doenças e contextos relacionados ao sistema nervoso central. Desse modo, foi possível avaliar a eficácia da intervenção em amplas condições, proporcionando uma visão mais abrangente dos seus efeitos e de seu potencial.

O (Resultado): Os resultados esperados incluíram os efeitos das beta-glucanas em doenças neuropsiquiátricas e em condições adjacentes. Assim, a estratégia possibilitou delimitar os desfechos que deveriam ser considerados e selecionados para a pesquisa.

Inicialmente a busca contou com a geração de 86 artigos pela base de dados PubMed. Desses artigos, 58 não foram elegíveis para análise nesta revisão por não conterem as palavras-chave "Beta-glucans" e "Central nervous system" no título ou resumo. Após a busca inicial realizou-se o refinamento de dados, como pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 – Diagrama de fluxo para seleção dos artigos (Modelo PRISMA)



Fonte: Autoria própria.

Desse modo, com o estabelecimento da estratégia PICO, a pesquisa foi realizada na base de dados PubMed. Os descritores MeSH "Beta-glucans" e "Central nervous system" foram intercalados pelo operador booleano "AND", garantindo que os artigos encontrados abordassem especificamente o tema de interesse. A busca concentrou-se em trabalhos pré-clínicos com animais não-humanos, escritos em inglês e publicados nos últimos 14 anos, assegurando que as informações fossem relevantes e atualizadas.

Assim, o uso do mnemônico PICO não apenas facilitou a organização da pesquisa, mas também garantiu que os artigos selecionados fossem diretamente pertinentes à questão investigada, resultando em uma revisão narrativa mais coesa e fundamentada.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 11 artigos foi selecionado para a revisão bibliográfica. Informações acerca do título, autoria, ano de publicação, metodologia e conclusão dos estudos podem ser consultadas na Tabela 1. Os artigos analisaram ações de beta-glucanas no sistema nervoso central por meio de diversas metodologias. Todas as pesquisas realizaram experimentos em camundongos ou ratos, utilizando tanto animais machos quanto fêmeas em tratamentos agudos e crônicos com beta-glucanas. Esses polissacarídeos foram administrados por via oral, intraperitoneal, intravenosa ou intraocular em modelos animais para depressão, Alzheimer, esclerose múltipla, obesidade, toxoplasmose, esmagamento do nervo óptico retro-orbital e oclusão transitória da artéria cerebral média.

Tabela 1 – Artigos selecionados para revisão narrativa.

Título	Autores e ano	Métodos	Conclusão
Yeast β-glucan alleviates high-fat diet-induced Alzheimer's disease-like pathologies in rats via the gut-brain axis	Mo *et al.* (2024)	Ratas Sprague-Dawley foram tratadas com dieta normal ou rica em gordura, recebendo solução salina ou solução com β-glucana por via oral durante 80 semanas. Coletaram-se pellets fecais, utilizaram-se de isotiocianato de fluoresceína–dextrana (FITC-Dextrana 4) e ressonância magnética, bem como realizaram-se técnicas de imunohistoquímica e imunofluorescência e testes comportamentais de campo aberto, reconhecimento de objetos e labirinto aquático de Morris.	A administração a longo prazo de β-glucana amenizou déficits patológicos símiles à Doença de Alzheimer induzidos por dieta rica em gordura em ratos. Essa melhora pode ser explicada em parte pela modulação da microbiota intestinal e de seus metabólitos, mediando os efeitos protetores da β-glucana.
Microglia-Dependent Reversal of Depression-Like Behaviors in Chronically Stressed Mice by Administration of a Specific Immuno-stimulant β-Glucan	Zhao *et al.* (2024a)	Induziu-se depressão em camundongos C57BL6/J machos através do modelo de estresse imprevisível crônico. Analisou-se efeitos da administração de doses de 5, 10 e 20 mg/kg de β-glucana após períodos de 3, 5 ou 8 horas e 1, 7 ou 14 dias. Também foram realizados tratamentos com minociclina e PLX3397. Testes de suspensão de cauda, nado forçado e preferência por sacarose foram executados, bem como técnica de imunofluorescência.	A β-glucana é um imunomodulador com propriedades antidepressivas que requer ativação da micróglia para desencadear seus efeitos protetores, promovendo aumento da resposta imune sem gerar respostas neuroinflamatórias. Os efeitos demonstrados nos animais são dose-dependentes e tornam a β-glucana uma estratégia potencial para manejo da depressão.

Título	Autores e ano	Métodos	Conclusão
Obligatory role of microglia-mobilized hippocampal CREB-BDNF signaling in the prophylactic effect of β-glucan on chronic stress-induced depression-like behaviors in mice	Zhao *et al.* (2024b)	Camundongos C57BL6/J machos em modelo de estresse imprevisível crônico foram tratados com β-glucana, minociclina, PLX3397 ou solução salina. Inibidor de CREB 666-15, receptor antagonista de BDNF K252a, anticorpo de BDNF e fluido cerebroespinal artificial foram infundidos no hipocampo dos animais. Realizaram-se testes de comportamento de suspensão de cauda, nado forçado e preferência por sacarose. Técnicas de imunofluorescência e western blot e PCR em tempo real foram executadas.	A β-glucana administrada uma vez previamente ao estresse foi capaz de prevenir o comprometimento da sinalização de BDNF no hipocampo e recuperar a função de CREB, o que resultou na prevenção de comportamentos depressivos símiles nos animais.
Lentinan has a beneficial effect on cognitive deficits induced by chronic Toxoplasma gondii infection in mice	Liu *et al.* (2023)	Modelo de infecção por Toxoplasma gondii foi realizado em camundongos C57BL/6J, que foram tratados com Lentinano ou PBS. Realizaram-se testes de comportamento de construção de ninho, reconhecimento de objetos e localização de objeto. Ensaios de carga de cisto, morfologia de espinha dendrítica, teste de sobrevivência de taquizoíto e técnicas de cultura de células, imunofluorescência e microscopia eletrônica de transmissão foram empreendidos.	O Lentinano, ao diminuir a quantidade de cistos da infecção e prevenir fatores como neuroinflamação, perda sináptica e comprometimento de neurito, demonstrou potencial de melhorar prejuízos cognitivos provocados pela infecção por Toxoplasmose gondii nos animais.
Curdlan, a Microbial β-Glucan, Has Contrasting Effects on Autoimmune and Viral Models of Multiple Sclerosis	Sato *et al.* (2022)	Em dois modelos animais para esclerose múltipla envolvendo encefalomielite provocada por mecanismos autoimune ou viral, camundongos SJL/J foram tratados com curdlan ou PBS. Análises imunohistoquímicas e histológicas, ensaios linfoproliferativos, ELISA, PCR em tempo real e análise de componentes principais foram performados.	Curdlan apresentou efeitos distintos nos dois modelos animais para esclerose múltipla, intensificando a desmielinização inflamatória no modelo autoimune e promovendo melhora da degeneração axonal no modelo viral.
Modulation of Microglia Polarization through Silencing of NF-κB p65 by Functionalized Curdlan Nanoparticle-Mediated RNAi	Ganbold *et al.* (2020)	Após síntese e caracterização do complexo CMI/sip65, células de micróglia primária foram isoladas, cultivadas e submetidas à transfecção de siRNA. Técnicas de PCR em tempo real, ELISA e imunocitoquímica foram utilizadas. Ademais, utilizou-se modelo animal de oclusão transitória da artéria cerebral média com camundongos Balb/c, havendo posterior análise morfológica da região do infarto e da função neurológica.	Em análises in vitro, a entrega de siRNA pelo CMI contra NF-κB p65 para a micróglia, em condição de privação de glicose e oxigênio, reduziu níveis de citocinas pró-inflamatórias, aumentou o número de citocinas anti-inflamatórias e promoveu resgate de morte celular neuronal. Nos dados in vivo, sip65 complexado a CMI permitiu a distribuição de siRNA na micróglia e silenciamento do NF-κB p65 no local de peri-infarto. Consequentemente, houve redução do infarto e do dano neurológico.

Título	Autores e ano	Métodos	Conclusão
β-glucan attenuates cognitive impairment via the gut-brain axis in diet-induced obese mice	Shi *et al.* (2020)	Camundongos machos C57BL/6J foram divididos em experimento de curto ou longo prazo de suplementação com β-glucana, dieta rica em gordura, ração a base de grão ou adição de antibióticos à água. Testes comportamentais de localização de objeto, reconhecimento de objeto e aninhamento foram realizados. No experimento a longo prazo, amostras de sangue, conteúdo do ceco, cólon, fígado, gordura e tecido cerebral foram coletadas. No experimento a curto prazo, o conteúdo fecal foi coletado. Outrossim, empreenderam-se análises de mRNA, expressão de proteínas, tolerância a glicose, técnicas de imunohistoquímica, microscopia eletrônica de transmissão, sequenciamento de gene RNAr 16s da microbiota intestinal, ELISA, western blotting e PCR-RT.	A β-glucana administrada a longo prazo reduziu déficit cognitivo, bem como inibiu a ativação da micróglia, a neuroinflamação, melhorou sinalização de insulina para sinaptogênese e inibiu fosforilação da proteína Tau no hipocampo. O polissacarídeo também preveniu o comprometimento da barreira mucosa colônica e endotoxemia, alterações na microbiota intestinal. Todavia, a ação de antibióticos na microbiota suprimiu os efeitos da β-glucana a longo prazo. A curto prazo, a β-glucana preveniu alterações na microbiota antes da ocorrência de mudanças cognitivas. Os dados observados evidenciam papel da β-glucana em atuar no eixo cérebro-intestino e melhorar a função cognitiva e cerebral.
Yeast β-glucan alleviates cognitive deficit by regulating gut microbiota and metabolites in Aβ1-42-induced AD-like mice	Xu *et al.* (2020)	Em modelo de disfunção cognitiva induzida por peptídeos Aβ1–42, camundongos selvagens (WT) C57BL/6J foram tratados com β-glucanas de tamanho molecular grande ou pequeno ou água deionizada por 4 semanas. Realizaram-se testes de comportamento de campo aberto, labirinto em cruz elevado e labirinto aquático de Morris. Técnicas de coloração de fatias do cérebro com hematoxilina-eosina, western blotting, mensurações com ELISA, extração de DNA de amostras fecais, sequenciamento de gene de RNA, análise da microbiota fecal, análise metagenômica funcional preditiva, extração e análise de ácidos graxos de cadeia curta, ensaios metabólicos, imunofluorescência e determinação de citocinas foram executadas.	Os efeitos benéficos da β-glucana nos animais com déficits cognitivos símiles à Doença de Alzheimer estão relacionados ao eixo intestino-cérebro, de modo que esses resultados podem ser explicados pela regulação do desbalanço da microbiota intestinal. Os mecanismos possíveis associados à melhora dos sintomas cognitivos podem ser redução da neuroinflamação e da resistência à insulina no cérebro.
Lentinan produces a robust antidepressant-like effect via enhancing the prefrontal Dectin-1/AMPA receptor signaling pathway	Bao *et al.* (2017)	Camundongos CD-1 machos foram tratados com Lentinano, solução salina, imipramina, laminarina ou bloqueador GYKI 52466 específico de AMPA. Executaram-se os testes comportamentais de suspensão de cauda, campo aberto e nado forçado, bem como a técnica de western blot.	Os acentuados efeitos antidepressivos apresentados pelo Lentinano podem ser explicados por um mecanismo novo de sinalização de receptores dectina-1 e AMPA. Os resultados demonstrados no estudo tornam Lentinano uma β-glucana com potencial terapêutico para tratamento da depressão.

Título	Autores e ano	Métodos	Conclusão
The Prefrontal Dectin-1/AMPA Receptor Signaling Pathway Mediates The Robust and Prolonged Antidepressant Effect of Proteo-β-Glucan from Maitake	Bao *et al.* (2016)	Camundongos machos CD-1 receberam tratamento de proteo-β-glucana, solução salina, imipramina, laminarina ou inibidor GYKI 52466 específico de AMPA e foram submetidos aos testes de comportamento de suspensão de cauda, campo aberto e nado forçado. Técnicas de western blot e preparação sinaptossomal foram empregadas.	A proteo-β-glucana apresenta efeitos antidepressivos fortes e prolongados, mediados pelo aumento da sinalização de receptores dectina-1 e AMPA no córtex pré-frontal dos camundongos. O receptor dectina-1, assim, é um potencial alvo para o desenvolvimento de fármacos antidepressivos.
Neuroinflammation triggered by β-glucan/dectin-1 signaling enables CNS axon regeneration	Baldwin *et al.* (2015)	Camundongos C57BL/6 selvagens (WT) e transgênicos foram submetidos a lesão por esmagamento do nervo óptico retro-orbital e à inflamação por injeção de padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs). Técnicas de citometria de fluxo e construção de camundongos quiméricos também foram realizadas.	Zimosan promoveu regeneração em comprimento de axônios ganglionares da retina por meio do receptor dectina-1, mas também, dispensavelmente, de TLR2. Curdlan demonstrou eficácia similar ao zimosan ao gerar regeneração axonal por meio da sinalização de dectina-1 e CARD9, ativando CREB.

Fonte: Autoria própria.

Em modelos de doenças degenerativas, animais tratados com beta-glucanas apresentaram efeitos benéficos neurológicos, cognitivos, metabólicos e regulatórios do microbioma intestinal. Mo *et al.* (2024) evidenciaram que a administração a longo prazo de beta-glucana de levedura em ratos tratados com dieta rica em gordura (*high fat diet* ou HFD) reduziu prejuízo cognitivo, patologias neurológicas símiles à doença de Alzheimer e neuroinflamação gerada pelo inflamassoma NLRP3. Nesse estudo, esses efeitos foram potencialmente mediados pela remodelação da disbiose bacteriana intestinal associada ao aumento favorável da produção de ácidos graxos de cadeia curta. Dessa forma, o estudo mostra a importância da conexão das β-glucanas e a redução da neuroinflamação, que também pode ser observada em outras doenças de cunho neuropsiquiátrico. Além disso, a modulação da microbiota intestinal e sua relação com esses efeitos sugere uma nova janela de intervenções vinculadas a dietética na complementação de tratamentos de ordem neuropsiquiátrica.

Observaram-se resultados semelhantes no estudo de Xu *et al.* (2020), em que se avaliaram camundongos submetidos a modelo animal de Alzheimer induzido por Aβ1–42. Assim, as beta-glucanas desse estudo foram capazes de melhorar a cognição, diminuir a hiperfosforilação da proteína tau no hipocampo e a perda neuronal, aumentar níveis de bactérias benéficas e reduzir a quantidade de bactérias patogênicas no microbioma intestinal,

bem como estimular a produção de ácidos graxos de cadeia curta pelas bactérias intestinais. Além disso, as beta-glucanas reduziram a neuroinflamação hipocampal e a resistência à insulina no cérebro.

Por outro lado, a beta-glucana Curdlan apresentou efeitos distintos em dois modelos animais para esclerose múltipla na investigação de Sato *et al.* (2022), o que pode sugerir que o modelo de doença e outras variáveis podem surtir diferentes efeitos. No modelo autoimune, Curdlan gerou uma progressão da doença de forma aguda, provocando paralisia motora sem remissão ou morte dos camundongos. Ainda nesse modelo, o Curdlan intensifica a desmielinização, a infiltração de neutrófilos e células T na medula espinhal e a produção de citocinas pró-inflamatórias, mas não altera a resposta linfoproliferativa. No modelo viral, essa beta-glucana atrasou o estabelecimento da doença, reduziu a gravidade dos sintomas e o dano axonal, mas não influenciou em respostas linfoproliferativas ou na expressão de genes de quimiocinas ou relacionados à imunidade humoral ou celular. Em suma, tais resultados possibilitam inferir que tanto a escolha do tipo de beta-glucana quanto os aspectos particulares do modelo de doença a ser analisada são de fundamental importância para a obtenção do sucesso no efeito terapêutico.

Em relação à depressão, vários estudos demonstraram o forte potencial de tratamento com uso de beta-glucanas em camundongos (Zhao *et al.*, 2024a; Zhao *et al.*, 2024b; Bao *et al.*, 2017; Bao *et al.,* 2016). Em Zhao *et al.* (2024a), os efeitos antidepressivos observados podem ter sido produzidos pela estimulação da micróglia. Nessa pesquisa, doses de 10 e 20 mg/kg de beta-glucana reverteram sintomas depressivos induzidos por estresse crônico imprevisível, e a dose de 20 mg/kg ainda apresentou efeito antidepressivo dose-dependente. Utilizando esse mesmo modelo animal, Zhao *et al.* (2024b) evidenciou a ação da beta-glucana em prevenir comportamentos depressivos e no comprometimento da sinalização de BDNF no hipocampo. Ademais, o efeito preventivo da beta-glucana deveu-se, possivelmente, ao aumento de BDNF no hipocampo, por meio da atuação da proteína CREB, após estimulação da micróglia pela beta-glucana e pela sinalização TrkB.

A administração única de Lentinano na pesquisa de Bao *et al.* (2017) gerou um intenso efeito antidepressivo – que permaneceu após 1 ou 5 dias da aplicação da beta-glucana –, provavelmente mediado pelo receptor dectina-1. Essa beta-glucana também aumentou os níveis do receptor AMPA p-GluR1(S845) no córtex pré-frontal dos animais. Bao *et al.* (2016)

alcançaram dados semelhantes quanto à influência da proteo-β-glucana oriunda do fungo Maitake, na sinalização dos receptores de dectina-1 e AMPA.

Em modelo animal de toxoplasmose, demonstrou-se potencial do Lentinano em tratar o déficit cognitivo de animais contaminados com a parasitose na pesquisa de Liu *et al*. (2023). No hipocampo, o Lentinano reduziu a neuroinflamação e ativação da micróglia, recuperou o perfil de transcriptoma ligado à função cognitiva, inibiu citocinas pró-inflamatórias e o fator C1q associado à ativação da micróglia, diminuiu danos em neuritos, aumentou a quantidade de espinhas dendríticas na região CA1 e melhorou a ultra estrutura sináptica. Assim, o Lentinano apresentou ação antiparasitária e protetora de déficits cognitivos gerados pela infecção por *Toxoplasma gondii*.

A ação benéfica de beta-glucana sobre cognição de camundongos obesos e a relação desse efeito com a microbiota intestinal foram identificadas por Shi *et al*. (2020). Nesse sentido, a suplementação de beta-glucana a longo prazo protegeu os animais de déficits cognitivos induzidos pelo modelo animal com comprometimento cognitivo dismetabólico. No hipocampo, a beta-glucana inibiu ativação microglial, reduziu expressão de RNAm de citocinas pró-inflamatórias, melhorou a sinalização de insulina no processo de sinaptogênese e inibiu a fosforilação da proteína Tau. O polissacarídeo também melhorou a integridade da barreira intestinal e a composição da microbiota do intestino. A administração a curto prazo da beta-glucana, por sua vez, alterou o perfil da microbiota intestinal.

Em outro estudo, evidenciou-se a capacidade do Zimosan em promover acúmulo de células mieloides derivadas do sangue na lesão do nervo óptico e regenerar axônios do gânglio retinal (Baldwin *et al.*, 2015). Nessa pesquisa, receptores dectina-1 e TLR2 colaboraram entre si para efetuar essa regeneração axonal, mas o papel da dectina-1 foi mais determinante. Curdlan, uma beta-glucana particulada encontrada no zimosan, regenera os axônios através da sinalização de dectina-1 e domínio de recrutamento da caspase 9 (CARD9), o que ativa a proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMP cíclico (CREB) em células mieloides. Ademais, a ação regeneradora através da dectina-1 ocorre por um mecanismo autônomo não celular e indireto, e a ativação desse receptor promove fagocitose do Zimosan pela micróglia e células mieloides.

Em análises *in vivo* de modelo animal de oclusão transitória da artéria cerebral média na pesquisa de Ganbold *et al*. (2020), o complexo sip65/CMI levou siRNA para a micróglia em uma área de peri-infarto, provocando silenciamento de NF-κB p65 e regulando a resposta

inflamatória. Ademais, observou-se mudança no perfil de micróglia M1 para M2 na região de peri-infarto e redução do dano tecidual e celular, com menor nível de edema e picnose.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É sabido que o sistema nervoso central possui uma série de mecanismos bioquímicos que atuam como moduladores de padrões de defesa quando o organismo se encontra em condições disfuncionais e/ou patológicas. No entanto, em animais, alguns mecanismos bioquímicos e fisiológicos não conseguem reverter ou atenuar, por si só, determinados padrões encontrados em neuropatologias.

Nesse contexto, os trabalhos analisados exploraram por meio de diferentes abordagens a importância das beta-glucanas na modulação de padrões fisiológicos em modelos animais de condições como Alzheimer, depressão, toxoplasmose, esclerose múltipla e comprometimento cognitivo.

Portanto, os padrões imunomoduladores, antioxidantes e neuroprotetores identificados nos trabalhos analisados indicam o impacto benéfico de intervenções que utilizaram estas substâncias na regulação do funcionamento do sistema nervoso central, principalmente por meio da regeneração, reparação e modulação do funcionamento de algumas vias importantes em condições neuropatológicas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às instituições de fomento CNPq, FUNCAP, CAPES e aos membros e colaboradores do laboratório de Neuropsicofarmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC). Reconhecemos e agradecemos também aos autores e co-autores dos trabalhos mencionados nessa revisão por fornecerem importantes dados científicos pertinentes para a manutenção do progresso da ciência.

REFERÊNCIAS

BALDWIN, K. T. *et al.* Neuroinflammation triggered by β-glucan/dectin-1 signaling enables CNS axon regeneration. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 8, p. 2581-2586, 2015.

BAO, H. *et al.* Lentinan produces a robust antidepressant-like effect via enhancing the prefrontal Dectin-1/AMPA receptor signaling pathway. **Behavioural brain research**, v. 317, p. 263-271, 2017.

BAO, H. *et al*. The prefrontal dectin-1/AMPA receptor signaling pathway mediates the robust and prolonged antidepressant effect of proteo-β-glucan from Maitake. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 28395, 2016.
BAO, M. *et al*. Oxidized curdlan activates dendritic cells and enhances antitumor immunity. **Carbohydrate Polymers**, v. 264, 15 jul. 2021.

CASTRO, E. M.; CALDER, P. C.; ROCHE, H. M. β-1, 3/1, 6-glucans and immunity: state of the art and future directions. **Molecular nutrition & food research**, v. 65, n. 1, p. 1901071, 2021.

GANBOLD, T. *et al*. Modulation of microglia polarization through silencing of NF-κB p65 by functionalized curdlan nanoparticle-mediated RNAi. **ACS applied materials & interfaces**, v. 12, n. 10, p. 11363-11374, 2020.

GOODRIDGE, H. S.; SIMMONS, R. M.; UNDERHILL, D. M. Dectin-1 stimulation by Candida albicans yeast or zymosan triggers NFAT activation in macrophages and dendritic cells. **The Journal of Immunology**, v. 178, n. 5, p. 3107-3115, 2007.

KIM, H. S. *et al*. Stimulatory effect of β-glucans on immune cells. **Immune network**, v. 11, n. 4, p. 191-195, 2011.

LIU, S. *et al*. Lentinan has a beneficial effect on cognitive deficits induced by chronic Toxoplasma gondii infection in mice. **Parasites & Vectors**, v. 16, n. 1, p. 454, 2023.

MATA-MARTÍNEZ, P.; BERGÓN-GUTIÉRREZ, M.; DEL FRESNO, C. Dectin-1 Signaling Update: New Perspectives for Trained Immunity. **Frontiers in ImmunologyFrontiers Media S.A.**, , 14 fev. 2022.

MO, X. *et al*. Yeast β-glucan alleviates high-fat diet-induced Alzheimer's disease-like pathologies in rats via the gut-brain axis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 278, p. 134939, 2024.

SATO, F. *et al*. Curdlan, a microbial β-glucan, has contrasting effects on autoimmune and viral models of multiple sclerosis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 805302, 2022.

SHI, H. *et al*. β-glucan attenuates cognitive impairment via the gut-brain axis in diet-induced obese mice. **Microbiome**, v. 8, p. 1-21, 2020.

TSONI, S. V.; BROWN, G. D. β-Glucans and Dectin-1. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1143, n. 1, p. 45-60, 2008.

XU, M. *et al*. Yeast β-glucan alleviates cognitive deficit by regulating gut microbiota and metabolites in Aβ1–42-induced AD-like mice. **International journal of biological macromolecules**, v. 161, p. 258-270, 2020.

ZHANG, D. *et al*. The Dectin-1 Receptor Signaling Pathway Mediates the Remyelination Effect of Lentinan through Suppression of Neuroinflammation and Conversion of Microglia. **Genetics Research**, v. 2022, 2022.

ZHAO, C. *et al*. Microglia-Dependent Reversal of Depression-Like Behaviors in Chronically Stressed Mice by Administration of a Specific Immuno-stimulant β-Glucan. **Neurochemical Research**, v. 49, n. 2, p. 519-531, 2024a.

ZHAO, C. *et al*. Obligatory role of microglia-mobilized hippocampal CREB-BDNF signaling in the prophylactic effect of β-glucan on chronic stress-induced depression-like behaviors in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 964, p. 176288, 2024b.

CAPÍTULO XXII

CARACTERIZAÇÃO MACROSCÓPICA BIOARQUEOLÓGICA DE UMA MANDÍBULA HUMANA DO SÍTIO ARQUEOLÓGICO TOCA DOS ASTROS, CONGO, ESTADO DA PARAÍBA

MACROSCOPIC BIOARCHAEOLOGICAL CHARACTERIZATION OF A HUMAN MANDIBLE FROM THE TOCA DOS ASTROS ARCHAEOLOGICAL SITE, CONGO, STATE OF PARAÍBA

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-22

Thamires Silva Cavalcante [1]
Ana Beatriz Silva Cavalcante [2]
José Gonçalves de Sousa Júnior [3]
Pauliane Valeska Chagas Batista [4]
Vanessa Chagas de Moura [5]
Manoel Odorico de Moraes Filho [6]
Juvandi de Souza Santos [7]

[1] Professora Historiadora pela Universidade Estadual da Paraíba – UEPB. Mestranda da Pós – Graduação em Medicina Translacional, NPDM – UFC. Pesquisadora do Laboratório de Bioarqueologia Translacional (LABBAT), NPDM – UFC.
[2] Graduanda do curso de Ciências Biológicas (Bacharelado). Universidade Estadual da Paraíba – UEPB (campus I)
[3] Graduando do curso de Biotecnologia (Bacharelado). Universidade Federal do Ceará – UFC. Pesquisador voluntário do Laboratório de Bioarqueologia Translacional (LABBAT), NPDM – UFC.
[4] Bióloga pela Universidade Federal do Ceará – UFC. Mestranda do Programa de Pós – Graduação em Medicina Translacional, UFC. Pesquisadora do Laboratório de neuropsicofarmacologia, NPDM – UFC.
[5] Psicóloga pela Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Mestranda do Programa de Pós – Graduação em Medicina Translacional, UFC. Pesquisadora do Laboratório de neuropsicofarmacologia, NPDM – UFC.
[6] Coordenador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) e Laboratório de Bioarqueologia Translacional (LABBAT), NPDM – UFC.
[7] Professor Historiador da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB (campus I). Coordenador do Laboratório de Arqueologia e Paleontologia da UEPB (LABAP), UEPB.

RESUMO

O presente trabalho faz parte da linha de pesquisa da Bioarqueologia Translacional da Pós-Graduação em Medicina Translacional – NPDM/UFC. A finalidade é apresentar os resultados preliminares de análises macroscópicas e comparativas, realizadas em uma mandíbula humana, retirada de um contexto de sepultamento arqueológico do sítio cariri da Toca dos Astros, localizado no município de Congo, estado da Paraíba. A mandíbula foi obtida durante uma campanha de escavação realizada em maio de 2023, através da equipe do Laboratório de Arqueologia e Paleontologia da UEPB em parceria com outras instituições de ensino superior. Nesse sentido, a presente pesquisa considera que os dentes humanos são elementos com atribuições individuais, afetados de diferentes formas pela mastigação e que possuem a capacidade de conservar informações de DNA e biomarcadores de doenças. As análises foram executadas através da observação de imagens do material, tomando como base central com o auxílio da odontologia, através das considerações de dois dentistas. O trabalho buscou identificar morfologia dental, pontos de fragmentação, pontos de ausência dentária, aspectos de estrutura relacionados ao desgaste dental, indícios de cáries e estimativa de idade/morte. Por último, realizar um breve comparativo com outra mandíbula de contexto arqueológico semelhante do sítio arqueológico Serrote dos Ossos, Caraúbas, Paraíba. A mandíbula estudada se trata de um importante achado bioarqueológico e futuramente poderá resgatar através de exames histopatológicos, mais aspectos biológicos importantes sobre os povos pretéritos de parte do atual território paraibano associado a presença cariri.

Palavras-chave: Bioarqueologia Translacional. Mandíbula humana. Arqueologia. Cemitério cariri.

ABSTRACT

This work is part of the Translational Bioarchaeology research line of the Postgraduate Program in Translational Medicine - NPDM/UFC. The aim is to present the preliminary results of macroscopic and comparative analyses carried out on a human mandible taken from an archaeological burial context at the Toca dos Astros cariri site, located in the municipality of Congo, state of Paraíba. The mandible was obtained during an excavation campaign carried out in May 2023 by the UEPB Archaeology and Paleontology Laboratory team in partnership with other higher education institutions. In this sense, this research considers that human teeth are elements with individual attributions, affected in different ways by chewing and which have the capacity to preserve DNA information and disease biomarkers. In this sense, this research considers that human teeth are elements with individual attributions, affected in different ways by chewing and which have the capacity to preserve DNA information and disease biomarkers. Analyses were carried out by observing images of the material, using dentistry as a central basis, through the considerations of two dentists. The work sought to identify dental morphology, points of fragmentation, points of dental absence, aspects of structure related to dental wear, signs of caries and estimated age/death. Finally, a brief comparison was made with another mandible from a similar archaeological context at the Serrote dos Ossos archaeological site, Caraúbas, Paraíba. The mandible we studied is an important bioarchaeological find and in the future we will be able to recover, through histopathological examinations, more important biological aspects about the past peoples of part of the current territory of Paraíba associated with the Cariri presence.

Keywords: Translational Bioarchaeology. Human mandible. Archaeology. Cariri cemetery.

1. INTRODUÇÃO

O passado inexplorado dos povos denominados hoje indígenas, que habitaram a região do atual Nordeste brasileiro muito antes e durante o processo de colonização europeia, muitas vezes esconde fatos e cotidianos interessantes. Por muito tempo, o conhecimento sobre suas condições de vida esteve longe do alcance do mundo contemporâneo, deixando, quase sempre, somente os sepultamentos desses povos como fonte e indicação de seus locais de existência (Cavalcante, et al, 2023); (Souza, et al, 1994, p. 22 in: Santos & Coimbra (Org.), 1994).

Assim sendo, o resgate de ossadas humanas em contextos arqueológicos despertou o interesse científico da Bioarqueologia Translacional. Essa linha de investigação surge para redefinir essa situação, auxiliar na construção arqueológica e histórica, e principalmente, trazer os povos do passado ao presente, avaliando suas ossadas sob parâmetros biológicos. Para tanto, essa ciência trata dos restos mortais resgatados de cemitérios associados aos povos indígenas, outras populações e depósitos arqueológicos em geral, estudando desde o passado antes da colonização até os tempos próximos à atualidade (Souza, 2009, p. 135).

O termo translacional nesse contexto, significa que em suas análises a Bioarqueologia poderá contar com a ajuda das ciências médicas e forenses para alcançar resultados mais aprofundados. Esses resultados, por sua vez, além de gerar entendimento sobre os povos do passado poderão auxiliar em novas descobertas, por exemplo, através de análises químicas,

casos de doenças, epidemias e sequenciamento de DNA antigo, podendo ajudar a medicina atual e o desenvolvimento de medicamentos.[1]

Nesse viés, o campo bioarqueológico vêm produzindo várias informações fundamentais, que disponibilizam dados biológicos sobre indivíduos do passado de sítios arqueológicos do Nordeste, com ênfase em suas condições de saúde, idade, circunstâncias de sepultamento e morte (Guy *et al.*, 1997; apud Solari, et al, 2018).

Em resumo a bioarqueologia enquanto translacional, leva em consideração algumas etapas: Cova, laboratório e pesquisas junto à medicina.[2] Se trata de um trabalho que se inicia no campo de escavação com o mapeamento dos sepultamentos, podendo levar dias para a total ou parcial retirada de sedimento e exumação dos restos mortais. Muitas vezes, boa parte do trabalho é feito principalmente com o uso de pincéis para preservar o máximo das características ósseas, ao fim, armazenando tudo em segurança para ser levado ao laboratório (Cavalcante, 2023); (Ferreira, 2024).

Atualmente, existem pesquisas em andamento voltadas para o estudo de material bioarqueológico cearense e paraibano, em especial sobre dentes humanos desenvolvidas no NPDM/UFC (Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos), através do trabalho da equipe do LABBAT/UFC (Laboratório de Bioarqueologia Translacional).[3] Esses trabalhos também contam com as aplicações investigativas utilizadas na Antropologia Forense para obter resultados mais amplos, já que essa ciência compartilha técnicas de análise forense com Bioarqueologia Translacional. Isso é possível porque essa ciência de apoio trata de ossadas em contexto investigativo criminal para identificar vítimas através da estrutura óssea, determinando faixa etária, dentição, alguma lesão e sexo biológico (Souza, 2009, p. 121; 135).

A imagem de partes de indivíduos esqueletizados (Ferreira, 2024, p. 139) pode revelar até mesmo as características físicas, considerando que a chegada até esse processo de esqueleto e o estado de conservação estão submissas ao clima do local de sepultamento e ao tempo de morte. Uma pesquisa dessa categoria poderá identificar desde a variedade de tamanhos e formas ósseas, sexo biológico, informações étnicas, idade biológica, fraturas,

[1] Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará. Disponível em: https://medicinatranslacional.ufc.br/pt/coordenacao/

[2] Laboratório de Bioarqueologia Translacional (LABBAT/UFC - NPDM).

[3] Ibidem

desgastes, lesões, patologias gerais e até mesmo a alimentação desses indivíduos do passado (Solari, et al, 2018, p. 106 – 107).

A Bioarqueologia Translacional entra nesse cenário, como citado anteriormente, para ligar a medicina ao passado. Poderá obter, por exemplo, amostras de DNA antigo, que servirão de comparativo genético com às sociedades contemporâneas e até mesmo estabelecer comparativos de patologias presentes no passado identificadas em remanescentes bioarqueológicos (Ibidem, p. 115).

Isso é viável porque esses restos mortais resgatados, mesmo oriundos de escavações arqueológicas, podem ter até mais 1.000 anos com base em datações por C14 (Cavalcante, et al, 2023, p. 14), ainda assim conservam grande parte dos aspectos bioarqueológicos citados anteriormente. Essa classe de trabalho amplia os horizontes da pesquisa arqueológica, possibilitando uma leitura interdisciplinar dos sepultamentos, em sua maioria associados aos povos indígenas e o entendimento sobre povos que em muitos casos, possuem poucos ou nenhum registro histórico ou qualquer outra informação relacionada ao seu modo de vida e saúde (Souza, et al, 1994 in: Santos & Coimbra (Org.), 1994). Mediante isso, o presente trabalho pretende avaliar alguns aspectos de uma mandíbula humana, que se encontra bem conservada medindo pouco menos de 10cm de largura e comprimento. O achado mantém parte de sua dentição que é o principal informante da idade e futuramente para estudos mais amplos de doenças.

2. METODOLOGIA

A metodologia de trabalho partiu do minucioso processo de escavação arqueológica com duração geral de cerca de cinco dias, escavando até mais de 40 cm de profundidade, onde foram feitos os primeiros registros fotográficos e considerações sobre a mandíbula humana ainda em campo. Como parte das atividades da iniciação científica PIBIC – CNPq no ano de 2023 no Laboratório de Arqueologia e Paleontologia da UEPB, o material passou por higienização pincelar para remoção parcial de sedimento, dada a fragilidade da dentição, fotografado e armazenado na reserva técnica. Em conseguinte, no ano de 2024, já como parte das atividades do mestrado no Laboratório de Bioarqueologia Translacional da UFC, as imagens da mandíbula foram enviadas para dois dentistas que fizeram as primeiras avaliações macroscópicas.

A partir das informações disponibilizadas, o presente trabalho foi desenvolvido. Desse modo, foi possível expandir as análises da dentição, com a classificação dos pontos preservados e fragmentados, ademais estabelecer um comparativo com uma mandíbula humana do sítio arqueológico Serrote dos Ossos, Paraíba.

Das principais pesquisas utilizadas para a construção desse trabalho, a primeira delas se trata do artigo intitulado: "Sítio arqueológico Serrote dos Ossos, Caraúbas – PB e um breve estudo a partir do contexto fúnebre dos povos cariri" (Cavalcante, et al, 2023), que aborda apresentação e avaliação de artefatos e ossos humanos retirados de um cemitério cariri do estado da Paraíba, servindo de fonte comparativa para o estudo.

A seguir o artigo "Eu tinha um nome, um sorriso, uma ancestralidade e uma voz" (Ferreira, 2024), cuja autora traz considerações fundamentais sobre o lugar da pesquisa bioarqueológica, que deve considerar primeiramente humanizar de alguma forma os restos mortais dentro do cenário arqueológico. Em seguida, o artigo "Patologias invisíveis na Bioarqueologia da Infância" (Solari, et al, 2018), que trata do estudo das paleopatologias sem indícios em remanescentes bioarqueológicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO: MANDÍBULA HUMANA

Se trata de um ótimo achado bioarqueológico, localizado em um dos cerca de cinco pontos de sepultamentos do sítio/cemitério arqueológico Toca dos Astros, município de Congo, estado da Paraíba, em campanha realizada em maio de 2023, chefiada pelo arqueólogo Prof. Dr. Juvandi de Souza Santos (UEPB).

O achado acompanha inúmeros outros exemplares de remanescentes bioarqueológicos (ossos humanos, dentes e cabelo) dispostos em sepultamentos desarticulados, podendo existir um ou mais indivíduos sepultados em uma única cova. Ademais, foram encontrados remanescentes arqueológicos (Trançados e cerâmica) que podem trazer informações sobre ritos fúnebres executados em seus leitos de morte. Esses achados, por sua vez, estão associados à tradição cariri, tomando como base as características e localização dos sepultamentos sob um abrigo de pedra em um local de mata. Atualmente, os achados estão sob a guarda do Laboratório de Arqueologia e Paleontologia da UEPB (LABAP/UEPB) no município de Campina Grande, estado da Paraíba.

O abrigo rochoso onde o material foi encontrado apresentou remanescentes bioarqueológicos que apontam sexo biológico masculino e feminino, além de diferentes

idades com base em constatações morfológicas ósseas preliminares executadas por membros da equipe de escavação. A respeito da localização desses povos e de seus sepultamentos se sabe que:

À medida em que a temperatura se eleva, esses grupos mudam seus hábitos, procuram as meias encostas e os altos das serras onde conseguem mais alimentos e principalmente uma temperatura mais amena. Já existem indícios que grupos humanos buscavam os abrigos naturais no alto das serras para viverem temporariamente ou não, ou para práticas de rituais fúnebres (Santos, 2009, p. 48).

Nesse parágrafo, o autor esclarece as características dos locais de habitação desses povos citando, destacando principalmente a questão fúnebre, condizente com o local de sepultamento onde a mandíbula foi encontrada. Avaliar dentes humanos, em particular uma mandíbula em bom estado de conservação, pode fornecer informações valiosas sobre o indivíduo, uma vez que os dentes são uma fonte que registra o desenvolvimento desde a infância até a velhice. Ademais, é importante destacar que:

> Os dentes são especialmente importantes nos estudos bioarqueológicos sobre os estilos de vida das populações antigas pela sua boa preservação, pois representam o tecido mais resistente e quimicamente estável do corpo humano e muitas vezes são os únicos remanescentes que se conservam durante e após uma escavação. (Brothwell,1981 apud Solari, et al, 2016, p. 15).

De acordo com as considerações acima, os autores reforçam a relevância da dentição para a Bioarqueologia como os principais restos mortais e mais resistentes para pesquisas. Com base nisso, o objetivo da pesquisa com a mandíbula é trazer os resultados preliminares de análises macroscópicas, classificando, por exemplo, as partes conservadas da mandíbula, tratando do tipo, qualidade dos dentes e estimativa de idade biológica.

É importante esclarecer então, que o intuito do trabalho bioarqueológico translacional não é desrespeitar os restos mortais dos indivíduos em âmbito arqueológico, sua cultura e tão pouco depreciar sua condição ritualística fúnebre, já que as ossadas são removidas das covas e permanecem protegidas em instituições de guarda (Ferreira, 2024, p. 139 – 140). As pesquisas de alguma forma, buscam identificar covas até então desconhecidas, sinalizando um local de preservação patrimonial, científica/arqueológica e devolver o máximo de características biológicas possíveis aos indivíduos, seja trazendo à luz aspectos de sua vida, doenças, cultura ou morte. O trabalho de análise macroscópica foi executado através da observação de imagens feitas em campo, em seguida no Laboratório Bioarqueologia Translacional e compartilhadas com dois dentistas que colaboraram com as informações

centrais sobre as condições da mandíbula. A análise foi feita dessa forma porque o material se encontra no estado da Paraíba. A figura 1 apresenta um dos locais de retirada dos ossos humanos (cova) no sítio arqueológico Toca dos Astros.

Figura 1 – Sítio arqueológico Toca dos Astros, Congo, Paraíba (Local de escavação).

Fonte: Autoria própria (Thamires Silva Cavalcante)

A mandíbula em questão (Figura 2) pertenceu possivelmente a uma criança associada à tradição dos antigos povos cariri da Paraíba, com sexo biológico feminino, hipótese baseada no formato da protuberância mentual que define o queixo (região frontal da mandíbula). Essa informação pode ser considerada um indicador inicial, pelo fato de ser comum a protuberância mentual ser menos definida em pessoas do sexo biológico feminino e mais marcada em pessoas do sexo biológico masculino.

Figura 2 – Mandíbula humana retirada do sítio arqueológico Toca dos Astros, Congo, Paraíba

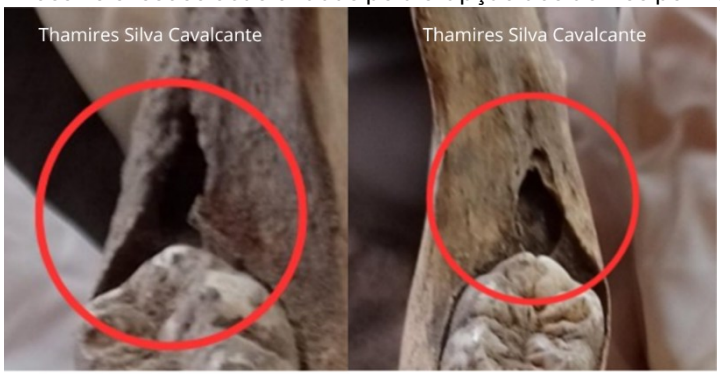
Fonte: Autoria própria (Thamires Silva Cavalcante)

O material se encontra com as extremidades superiores direita e esquerda parcialmente fragmentadas, que incluem a cabeça mandibular, fóvea pterigoidea, processo condilar, processo coronóide e incisura da mandíbula. O ramo e corpo estão preservados, sendo possível identificar o forame mentual e a protuberância mentual, ademais cerca de cinco cavidades alveolares frontais.

É fundamental salientar que, do ponto de vista bioarqueológico, quanto mais jovem o indivíduo mais promissor pode ser o estudo que define sua idade através da dentição, que ainda está em processo de aparecimento. A respeito da dentição, o dentista Dr. Aramys Matheus Ferreira da Costa (VivazClin - Saúde e Estética), colaborou determinando alguns aspectos importantes. Sobre o remanescente em questão, segundo o doutor, não é possível constatar, em primeiro momento, sequelas ósseas apresentáveis que não sejam as erupções de dentes permanentes na parte inferior.

Trata-se do resto mortal de uma criança com a idade biológica estimada entre 7 e 8 anos no momento da morte com base na dentição. Considerando que para a Bioarqueologia Translacional: “A estimação da idade da morte é baseada na análise do crescimento ósseo e processos de maturação. Um dos critérios utilizados para os indivíduos mais jovens é o grau do desenvolvimento dentário” (Solari, et al, 2016, p. 106), como é o caso da metodologia aplicada para as descrições estabelecidas. Além disso, as aberturas posteriores aos últimos molares podem ser a cortical óssea naturalmente lesionada (tecido ósseo presente na raiz dentária) se expandindo para dar espaço aos molares (Figura 3).

Figura 3 – Possíveis lesões ocasionadas pela erupção dos dentes permanentes.



Fonte: Autoria própria (Thamires Silva Cavalcante)

Em uma segunda opinião a perita legista em odontologia Adriana, atuante na Perícia Forense do Estado do Ceará (PEFOCE), constatou a presença de dois dentes permanentes

(destacados em vermelho) e quatro dentes decíduos (de leite – destacados em amarelo), conforme ilustrado na Figura 4, condizente assim com as primeiras colocações.

Figura 4 – Dentes permanentes (vermelho) e dentes decíduos (amarelo)

Fonte: Autoria própria (Thamires Silva Cavalcante)

Nas imagens (Figura 4) avaliadas, existem há dentes decíduos com anatomia menos delineada, apresentando pequenas lesões, evidências de cáries e cúspides desgastadas (dentes lisos e retos por atritos cotidianos ou questões de saúde). As cúspides, extensões que dão formas individuais para cada um dos dentes e auxiliam na mastigação. Segundo a especialista responsável, não há sinais aparentes de sífilis congênita (transmissão vertical de mãe para filho). Essa hipótese foi levantada com base nos molares em formato semelhante a uma amora, aspecto correlacionado com uma das sequelas da doença.

Figura 5 – Dentição

Fonte: Autoria própria (Thamires Silva Cavalcante)

Portanto, pode ser considerado que tal condição de desgaste pode estar ligada a "(...) uma alteração morfológica nos dentes que se caracteriza pela perda de substância do esmalte e/ou dentina, que pode surgir por diversas causas, desde uma atrição originada por um processo fisiológico, como a mastigação normal (atrição fisiológica) (...)" (Solari, et al, 2016, p. 21).

Além disso, no momento da morte da criança os primeiros molares permanentes estavam com pouco tempo em cavidade oral, ou seja, haviam sido expelidos pouco tempo antes do falecimento. A faixa de nascimento dessa dentição molar está entre 6 e 7 anos de idade, aproximada a idade de morte estimada e perda dos dentes frontais decíduos. Sendo assim, os molares não foram muito desgastados pela fisiologia da mastigação e tempo de deposição do corpo.

Diferente dos outros dentes, é possível verificar que existe uma preservação completa das cúspides dos molares que estão bem delineados (Figura 5). O desgaste dos dentes decíduos está correlacionando a alimentação grosseira e ao possível uso dos dentes como ferramentas para morder/rasgar, situação comumente encontrada em dentições atribuídas aos povos pretéritos de tradição cariri, já que se tratam de povos com recursos dispostos ao que a natureza oferecia.

Em geral, a única patologia que pode ser considerada é a cárie, por ser uma patologia comum por bactérias que desmineraliza a dentição ocasionando as pequenas cavidades, situação que possivelmente acometeu os quatro dentes decíduos da mandíbula. Nesse caso, as pequenas incisões podem ser fruto de algum outro fator a ser futuramente analisado em laboratório com recursos adequados. Outro fator importante é considerar a presença de cáries na parte superior dos dentes decíduos, onde consequentemente, suas marcas podem ter sido apagadas pelo desgaste que retirou a camada danificada.

O desgaste identificado poderia ser mais intenso em dentes de leite, considerando a menor parcela de proteção que estes dentes possuem em comparação aos dentes permanentes. Um dos dentes permanentes localizado do lado esquerdo se desprendeu da cavidade durante o trabalho de armazenamento em laboratório, onde foi possível constatar a boa preservação da raiz, que futuramente poderá ser fonte para a extração da polpa para obter DNA.

A face frontal constata a presença de seis cavidades alveolares e, portanto, a ausência de seis dentes, sendo eles caninos e incisivos inferiores (Figura 6), o que indica que esses

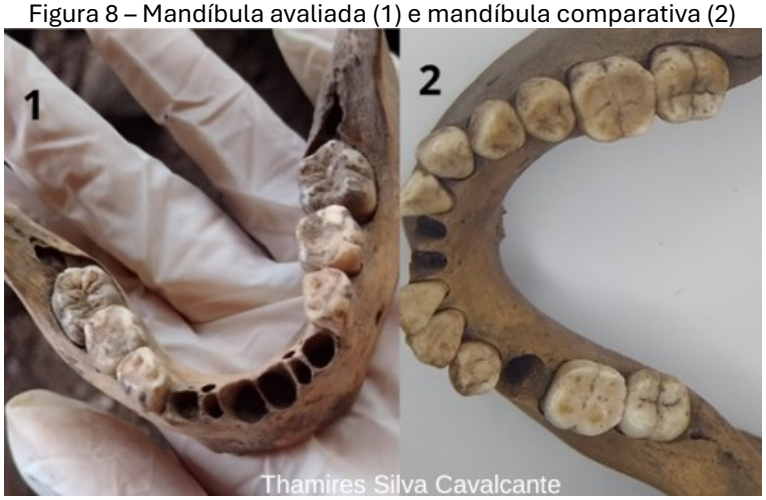
dentes eram de leite, já haviam caído e seriam substituídos por dentes permanentes, tomando como base para essa informação a idade do indivíduo de 7 a 8 anos e a faixa de 6 a 7, equivalente a troca dos dentes decíduos, a perda dos dentes pode ter ocorrido em *ante-mortem* (anterior a morte do indivíduo).

Figura 6 – Cavidades dentárias equivalentes aos dentes caninos e incisivos decíduos

Fonte: Autoria própria (Thamires Silva Cavalcante)

Com base em uma triagem preliminar para armazenamento em laboratório de todas as ossadas recolhidas, não foram localizados ou associados outros dentes soltos recolhidos durante a escavação aos espaços vazios da mandíbula. Consequentemente, foi feita uma comparação de desgaste com uma segunda mandíbula humana de um outro sítio arqueológico, associado à mesma tradição cariri (sítio Serrote dos ossos), localizado no município de Caraúbas, estado da Paraíba, próximo a região de Congo onde foi encontrada a primeira mandíbula avaliada (Figura 8).

Figura 8 – Mandíbula avaliada (1) e mandíbula comparativa (2)



Fonte: Autoria própria (Thamires Silva Cavalcante)

A mandíbula comparativa apresenta 11 dentes, incluindo incisivos e molares, além de algumas cavidades (Figura 8). De acordo com as considerações do dentista Dr. Aramys Matheus Ferreira da Costa (VivazClin - Saúde e Estética), apresenta um maior desgaste em todos os dentes, constatado pelo desaparecimento quase total das cúspides, mais perceptível nos dentes molares. Esse parecer reforça o fator alimentação grosseira como o principal responsável pela situação, juntamente ao uso dos dentes como ferramentas de tritura e corte.

Além disso, a datação por radiocarbono do sítio arqueológico ao qual o material comparativo pertence é de pouco mais de 1.000 anos de idade (Cavalcante, et al, 2023, p. 14), ainda assim com restos mortais bem conservados. A dentição ainda apresenta alguns pontos de cárie, sendo pertencente a um indivíduo jovem provavelmente do sexo biológico feminino. Assim, a primeira mandíbula, pertencendo a uma criança de 7 a 8 anos de idade e a mandíbula comparativa a um indivíduo com menos de 18 anos de idade, apresentam desgastes em níveis característicos e provenientes de possíveis hábitos cotidianos semelhantes.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao analisar de maneira preliminar, com auxílio da odontologia, a mandíbula do sítio arqueológico Toca dos Astros, Congo – PB, os resultados pretendidos foram alcançados. As primeiras informações de que se trata de um resto mortal infantil, com identificação de dentes decíduos e permanentes, além de desgaste. Mesmo preliminares, estes resultados são relevantes em sentido bioarqueológico. Essas constatações servem de base para novas pesquisas que poderão aprofundar o conhecimento bioarqueológico translacional sobre esses povos cariri do passado do atual território paraibano e sua saúde óssea/bucal.

A comparação preliminar com uma segunda mandíbula, com os mesmos traços de desgaste dentário, reforça que isso não se trata de um aspecto individual, mas sim resultado daquilo que vem a ser um hábito comum aos povos indígenas cariri. A produção científica bioarqueológica translacional é fundamental para consolidar informações que possam disseminar esses indivíduos antigos ao mundo científico contemporâneo.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pelo apoio financeiro através da bolsa de mestrado. Agradecemos também ao Laboratório de Bioarqueologia Translacional (LABBAT) e ao Núcleo de Pesquisa e

Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), da Universidade Federal do Ceará (UFC), pela estrutura e suporte para pesquisa oferecidos e ao Laboratório de Arqueologia e Paleontologia (LABAP) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) pela realização da escavação arqueológica e autorização para o estudo.

Agradecimentos à professora Historiadora Beatriz Freire, Mestranda de Medicina Translacional – Bioarqueologia Translacional (NPDM/UFC), à perita legista em odontologia Adriana, atuante na Perícia Forense do Estado do Ceará (PEFOCE) e ao o dentista Dr. Aramys Matheus Ferreira da Costa (VivazClin - Saúde e Estética) pelas contribuições à pesquisa.

REFERÊNCIAS

CAVALCANTE, Thamires Silva; *et al.* O sítio arqueológico Serrote dos Ossos, Caraúbas – PB e um breve estudo a partir do contexto fúnebre dos povos cariri. **Revista Tarairiú**, [S. l.], v. 1, n. 22, 2023. Disponível em: https://revista.uepb.edu.br/REVELAP/article/view/1967. Acesso em: 3 dez. 2024.

CAVALCANTE, Thamires Silva. A vida do povo tupi do sítio Moconha, Serra Grande, Paraíba, analisada a partir de sua cerâmica e ossos humanos. 2023. 111 f. **Trabalho de Conclusão de Curso** (Graduação em História) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2023.

CORREIA, Sueli de Jesus. **Análise do acervo ósseo do sítio Largo da Matriz, Marechal Deodoro–AL: das patologias às fraturas**. 2019.

DUARTE, Maria Emília Queiroz *et al.* Fatores associados à cronologia de erupção de dentes decíduos-revisão de literatura: erupção de dentes decíduos e fatores associados. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 9, n. 1, p. 139-151, 2011.

FERREIRA, Gabrielle Reis. Eu tinha um nome, um sorriso, uma ancestralidade e uma voz. **Revista de Arqueologia**, v. 37, n. 1, p. 137-146, 2024.

OLIVEIRA, Luciana. Determinação Do Grupo Étnico Pela Avaliação Da Morfologia Dos Dentes: Revisão De Literatura. 2013. (**Tese de título de especialista em Odontologia legal**). Faculdade de Odontologia de Piraciaba da Universidade Estadual de Campinas, 2013.

QUANDO devem cair os dentes de leite (e o que fazer). **Tua Saúde**. Disponível em: https://www.tuasaude.com/quando-caem-os-dentes-de-leite/ . Acesso em: 3 dez. 2024.

SANTOS, Gabriela Araujo dos. **Bioarqueologia aplicada ao estudo dos remanescentes humanos do sítio Parque das Pedras-PB: uma contribuição para a arqueologia no nordeste do Brasil**. 2018.

SOUZA, Sheila Maria Ferraz Mendonça de. Bioarqueologia e Antropologia Forense. Albuquerque: **revista de história**, v. 1, n. 2, 2009.

SANTOS, R. V.; COIMBRA JR, C. E. A. (Orgs.). Saúde e povos indígenas. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1994. 251 p. ISBN 978-85-7541-277-0. Disponível em: SciELO Books: http://books.scielo.org. Acesso em: 31 de Jan. 2024.

SOLARI, Ana *et al*. Patologias invisíveis na Bioarqueologia da Infância. **Revista de Arqueologia**, v. 31, n. 2, p. 103-117, 2018.

TERTO, Carolina Aschoff Diniz Sobreira. A cronologia da erupção dentária decídua: Uma revisão de literatura. **Revista Multidisciplinar do Sertão**, v. 1, n. 4, p. 622-630, 2019.

CAPÍTULO XXIII

CIRURGIA DE PTERÍGIO: UMA REVISÃO DESCRITIVA

PTERYGIUM SURGERY: A DESCRIPTIVE REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.fmt697.1124-23

George Emilio Sobreira Carneiro [1]
Bárbara Carneiro de Holanda [2]
Cecilia Ribeiro Carneiro [3]
Manoel Odorico de Moraes Filho [4]

[1] Médico oftalmologista, doutorando de medicina translacional da Universidade Federal do Ceará - UFC
[2] Médica residente em oftalmologia do Hospital de Olhos Leiria de Andrade
[3] Acadêmica de Medicina da Universidade de Fortaleza - UNIFOR
[4] Médico, Doutor em oncologia pela Universidade de Oxford, Doutor Honoris Causa pela Universidade do Paraná; Professor da UFC e Coordenador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos - NPDM UFC

RESUMO

O pterígio é uma das mais antigas doenças oculares descritas. O único tratamento resolutivo anatomicamente é a cirurgia; porém, com um risco de recidiva variável. Para esse capítulo realizamos um levantamento do que foi publicado na base de dados PubMed exclusivamente sobre essa cirurgia nos últimos 20 anos, expandimos a pesquisa para onde houve o direcionamento dos artigos. Identificamos a exérese de pterígio com transplante conjuntival fixado com cola de fibrina como a técnica cirúrgica ideal. Prospectamos o futuro dessa cirurgia, mediante os seus riscos e complicações.

Palavras-chave: Pterígio. Tratamento. Cirurgia. Oftalmologia.

ABSTRACT

Pterygium is among the oldest described eye diseases. The only anatomically resolving treatment is surgery; however, with a variable risk of recurrence. For this chapter, we carried out a survey of what was published in the PubMed database exclusively about this surgery in the last 20 years, we expanded the research to where the articles were directed. We identified pterygium excision with conjunctival transplantation fixed with fibrin glue as the ideal surgical technique. And we prospect the future of this surgery, considering its risks and complications.

Keywords: Pterygium. Treatment. Surgery. Ophthalmology.

1. INTRODUÇÃO

1.1. ETIMOLOGIA E DEFINIÇÃO

O Pterígio é uma patologia ocular, caracterizada entre outras coisas, pelo crescimento anormal de um tecido fibrovascular sobre a córnea em sua porção interpalpebral (Hossein J. 2020). Etimologicamente a palavra “Pterygium” vem do grego, sendo composta por duas partes: a palavra “Pteryx” que significa asa de pássaro ou simplesmente asa, e o sufixo "-ium” que sinaliza ou indica uma condição ou uma estrutura. Dessa forma, de maneira literal, Pterígio significa: em forma de asa. Caracterizando assim a sua aparência externa no olho (Figura 1).

Figura 1 – Aspecto externo do Pterigio

Fonte: Autoria própria com consentimento do indivíduo apresentado.

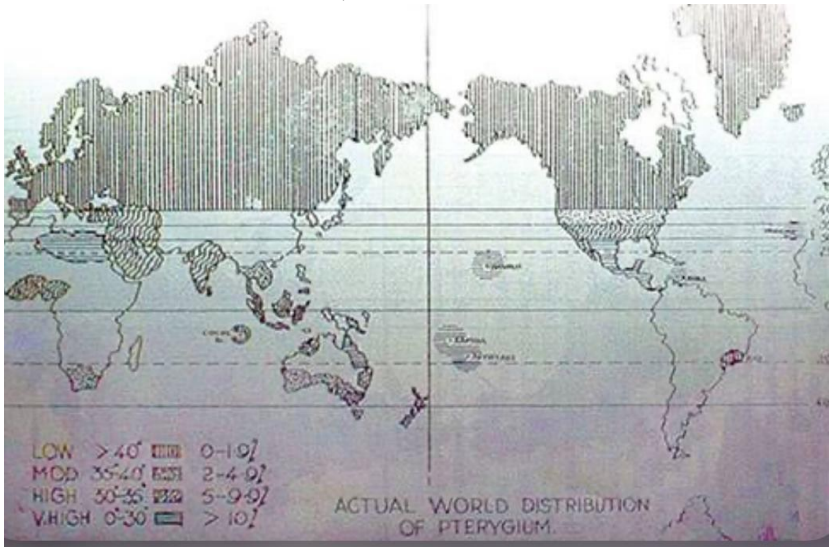
Devido ao seu aspecto externo facilmente reconhecido, a progressão natural da doença e o desfecho muitas vezes com perda da visão o pterígio é provavelmente uma das mais antigas patologias oculares relatadas (Duke-Elder, 1937). Sendo assim uma patologia muito estudada por todos os tempos; a sua definição merece ser expandida para seus aspectos fisiopatológico e histopatológicos já bastante estudados; e dessa forma podemos dizer que: O Pterígio é uma patologia ocular na qual por influência de fatores genéticos e climáticos ocorre um processo de cicatrização anormal na córnea associado a um crescimento centrípeto de células límbicas alteradas por um epitélio escamoso metaplásico, hiperplasia das células caliciformes, proliferação de fibroblastos no estroma conjuntival, formação de neovasos, proliferação de células inflamatórias com remodelação da matriz

celular (Biénzobas V.O, *et al.* 2023) gerando um crescimento fibrovascular sobre a córnea em forma de asa; o que leva a vermelhidão, desconforto estético, sintomas associados ao olho seco, alterações ceratométricas e refrativas, bem como diminuição e perda da visão em casos extremos (Peng Li, *et al.* 2021).

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Presente em diversas partes do mundo, a sua distribuição foi avaliada e colocada em mapa por Cameron (1965); porém sem uma visualização ideal da América do Sul (Figura 2) (Cameron M.E, *et al.* 1965). O fato é que a patologia concentra-se nas regiões tropicais, próximo a linha do equador, limitando-se a 37º a sul e a norte, em regiões de clima quente e seco; com prevalência variável em países como a India (9,5 a 13%), China (17,95%), Singapura (10,1%), Japão (30,8 %); é mais comum em negros e pardos (24%) que em brancos (10,2%). Ao que tudo indica, por trabalhar em ambientes abertos com maior exposição ao sol e luz ultravioleta acarreta um maior acometimento e gravidade da doença no sexo masculino, chegando a proporção de 2 homens para cada mulher afetada (Cunha R.N, 2005). No Brasil não temos uma estatística confiável, mas pelo DataSUS temos cerca de 3.000 pacientes em fila de espera por cirurgia só no estado do Ceará.

Figura 2 – Mapa publicado por Cameron em 1965. Apresentando a relação da latitude com a incidência de pterígio: latitude acima de 40° incidência menor que 1%; latitude de 35° a 40° incidência de 2% a 4%; latitude de 35° a 30° incidência de 5% a 10%; latitude de 0° a 30° incidência acima de 10%.



Fonte: Cameron, 1965

1.3. BASES GENÉTICAS E MOLECULARES

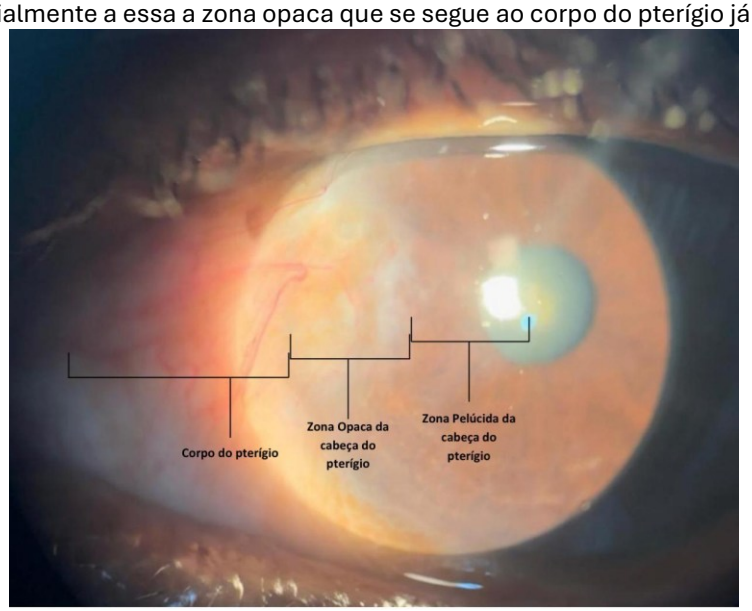
Embora a etiopatogenia não esteja completamente elucidada, diversos estudos apontam fatores genéticos relacionados à gênese e possivelmente à recidiva do pterígio. Genes como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-a), Interleucina 1 (IL-1) e o Interleucina 10 (IL-10) estão relacionados ao processo inflamatório existente no pterígio e podem ser estimulado pela exposição aos raios ultravioleta. O Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seus inibidores anti-VEGF parecem estar implicados na formação de neovasos. A Glutationa peroxidase 1 (GPX1) e a Superóxido Dismutase 2 (SOD2) são apontados pelo desequilíbrio de radicais livres e predisposição ao estresse oxidativo. Metaloproteinases de Matriz (MMPs), seus inibidores (TIMPs) e Colágeno do tipo 1 são presentes no pterígio e responsáveis pela degradação e reestruturação da matriz extracelular. A resposta imune pode ser identificada pelos Antígenos Leucocitário Humano (HLA). O gene p53 (TP53) relacionado ao ciclo celular está presente em mais de 20% dos pterígio e estão diretamente responsáveis pelas proteínas relacionadas à apoptose (Turan M, *et al*. 2022; Feng, *et al*. 2017; Cardenas-Cantu E, *et al*. 2016).

1.4. BIOMICROSCOPIA

O pterígio primário, ou seja, que nunca sofreu nenhuma intervenção cirúrgica, apresenta características biomicroscópicas identificáveis na lâmpada de fenda. O que o faz distinguir-se de outras patologias da superfície ocular. O professor Milton Ruiz Alves em seu livro que versa sobre conjuntiva cirúrgica (Alves M.R, 1999). Descreve que biomicroscopicamente:

> "...o pterígio se divide em 3 partes; cabeça (parte corneana), corpo (parte conjuntivas) e pescoço que une as duas partes. Na cabeça distingue-se uma orla avascular, semi transparente e gelatinosa: a zona pelúcida e próximo a ela uma outra faixa, não transparente, esbranquiçada e vascularizada: a zona opaca do pterigio. O corpo corresponde a porção mais vascularizada e espessa, podendo atingir a carúncula e a prega semilunar..." (Figura 3).

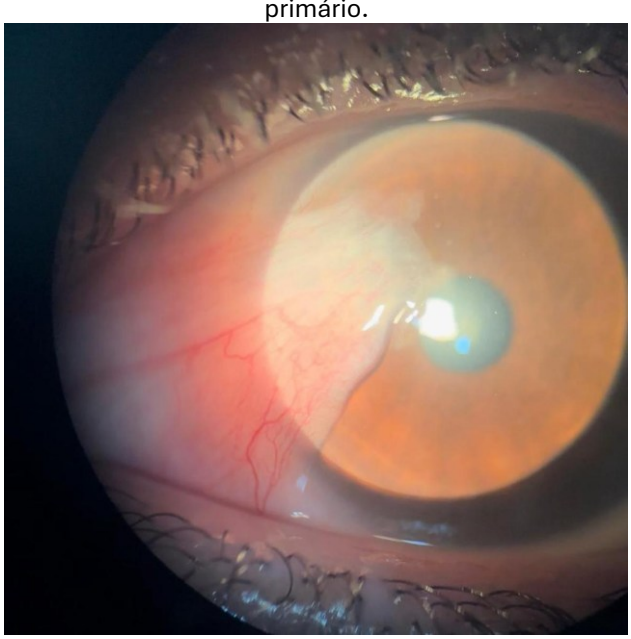
Figura 3 – Características do pterígio primário a lâmpada de fenda. Cabeça com a zona pelúcida se estendendo até a área pupilar; medialmente a essa a zona opaca que se segue ao corpo do pterígio já fora do foco luminoso.



Fonte: Autoria própria com consentimento do indivíduo apresentado.

O pterígio recidivado, entretanto, não segue o mesmo padrão de biomicroscopia, sobretudo no que se refere às características descritas para região denominada de cabeça do pterígio, comportando-se habitualmente de maneira mais agressiva, como se o padrão de crescimento fibrovascular do corpo do pterígio penetrasse sem resistência a córnea anteriormente transparente (Figura 4), (Alves M.R, 1999).

Figura 4 – Pterígio recidivado: aspecto mais agressivo e sem as características específicas da cabeça do pterígio primário.



Fonte: Autoria própria com consentimento do indivíduo apresentado.

1.5. CLASSIFICAÇÃO

Como já referido, o pterígio pode ser primário quando virgem de cirurgia ou recidivado quando previamente abordado cirurgicamente. Ainda existe a denominação de pterígio complicado quando há associação com cistos ou displasia conjuntival. Entretanto a classificação com impacto sintomático prognóstico cirúrgico se faz pelo tamanho da lesão que invade a córnea:

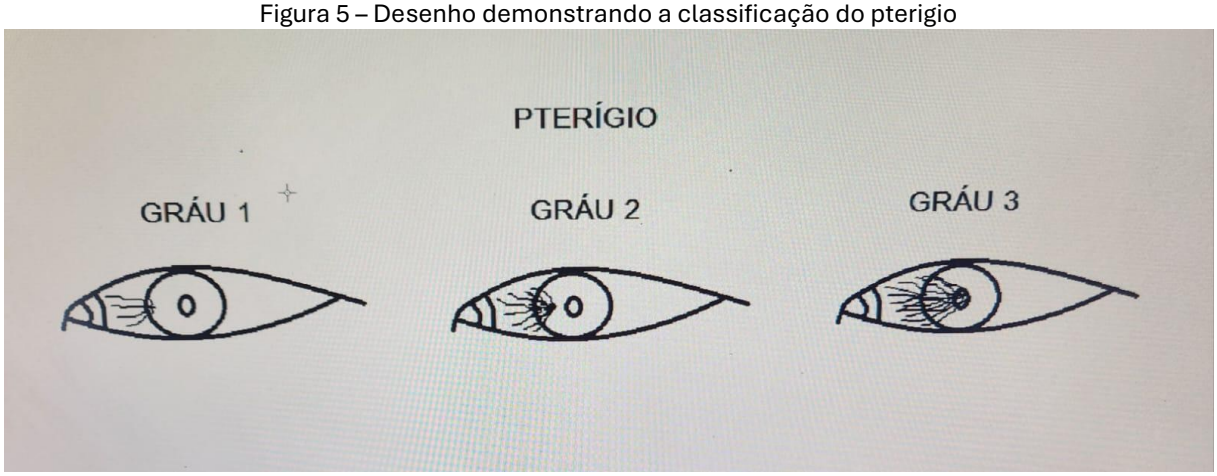
- GRAU 1: Lesão até 2 milímetros de invasão corneana. Habitualmente pouco sintomático e sem indução importante de astigmatismo;

- GRAU 2: Lesão de 2 a 4 milímetros de invasão corneana. Paciente com queixas referentes ao olho seco, vermelhidão ocular e de baixa da acuidade visual por alteração na refração;

- GRAU 3: Lesão acima de 4 milímetros de invasão corneana. A depender do tamanho da pupila atinge o eixo visual. Fora todos os sintomas anteriores, a baixa visual pode ser induzida também por privação de luz (Figura 5);

- GRAU 4: Lesão que cobre totalmente o eixo visual. Gera a privação da visão pelo pterígio (Não sendo essa graduação considerada por alguns autores e não exposta no desenho gráfico a seguir), (Rana Altan-Yaycioglu, *et al.* 2012; Nascimento E.J.F, 2020).

Figura 5 – Desenho demonstrando a classificação do pterigio



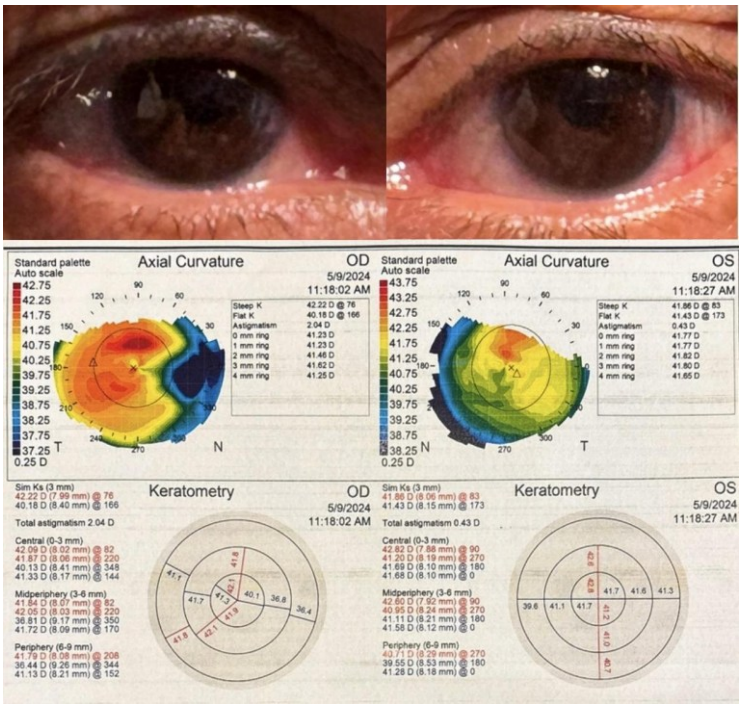
Fonte: Autoria do Dr José Hyder Dantas Carneiro - Médico Oftalmologista.

1.6. REFRATOMETRIA E CERATOMETRIA

As alterações de aplanamento corneano estão relacionadas ao tamanho do pterígio. Quanto maior e mais próximo ao ápice da córnea (porção central) maior será a diminuição da acuidade visual induzida pela alteração de grau, sobretudo do astigmatismo. Tal alteração

decorre possivelmente da tensão superficial da lágrima e acúmulo da mesma na interface da cabeça do pterígio, além da ação mecânica do mesmo tracionando a córnea (Rana Altan-Yaycioglu, *et al*. 2012), (Figura 6).

Figura 6 – Foto comparando a ceratoscopia de um olho com pterígio grau 2 (olho direito) e a ceratoscopia de um olho sem pterígio (olho esquerdo) do mesmo paciente. Observa-se a aberração topográfica induzida na córnea pelo pterígio onde a medida mais plana chega 37,25 dioptrias na área do mesmo, após o aplanamento uma área mais curva que chega a 42,50 dioptrias. No olho contralateral a variação já é bem suave de 41,75 dioptrias para 42,50 dioptrias. Apresentando na refração do paciente mais 4 graus de astigmatismo no olho afetado.



Fonte: Autoria própria com consentimento do indivíduo apresentado.

A única possibilidade de melhora das aberrações, das medidas da córnea indutoras do astigmatismo e da acuidade visual é a cirurgia. Rana Altan-Yaycioglu, da Faculdade de Medicina da Baskent University, na Turquia, avaliou retrospectivamente diversas técnicas cirúrgicas com e sem suturas e não encontrou diferenças estatísticas entre elas; todas reduziram igualmente o grau, sendo esse estável após 30 dias da cirurgia (Altan -Yaycioglu, *et al*. 2013). Cristina Garrido Mauro Campos em sua tese de mestrado na Escola Paulista de Medicina, confirma por videoceratoscopia que, quanto maior o pterígio, maior a alteração ceratométrica e o grau induzido; bem como mais significante será a melhora dos cirurgia, ainda, segundo a sua pesquisa não houve alteração ceratométrica significativa após 30 dias da cirurgia (Garrido C, *et al*. 1997). Entretanto, recomendamos que para casos associados a catarata em que usa-se uma lente intra-ocular de alta performance, sobretudo lentes

teóricas, que as medidas ceratométricas sejam feitas apenas após 60 dias após a cirurgia do pterigio e com um filme lacrimal estável.

1.7. TRATAMENTO

O único tratamento resolutivo para o pterígio é a cirurgia e sua principal complicação é a recorrência (Castaneda A.N, *et al*. 2024). Entretanto, a indicação da mesma não é imperativa e nem imediata após o diagnóstico. Nos casos de pterígio grau 1 até mesmo grau 2 sem sintomatologia importante e sem comprometimento visual pode se optar por medidas paliativas como o uso de lubrificantes de forma contínua e até mesmo de vasoconstrictores a base de nafazolina ou anti-inflamatórios tópicos desde que em uso esporádico (Alves M.R, 1999).

A indicação cirúrgica se faz pelo comprometimento da visão, pelo desconforto ocular, por questões estéticas e quando se pretende fazer uma cirurgia com intuito refrativo, seja ela com o uso do laser sobre a córnea ou através facectomia com implante de lente intra-ocular, pois a ceratometria faz parte deste preciso cálculo e a recidiva pode pôr a perder todo o resultado cirúrgico refracional almejado (Altan -Yaycioglu *et al*. 2013). Fica óbvio, portanto, que na cirurgia refrativa a responsabilidade do cirurgião aumenta. Tanto na indicação dos procedimentos, quanto no planejamento e execução dos mesmos o risco da recidiva deve ser levado em consideração e compartilhado com o paciente. O manejo medicamentoso e cuidados pós operatórios não são menos importantes (Castaneda A.N, *et al*. 2024).

1.8. OBJETIVO

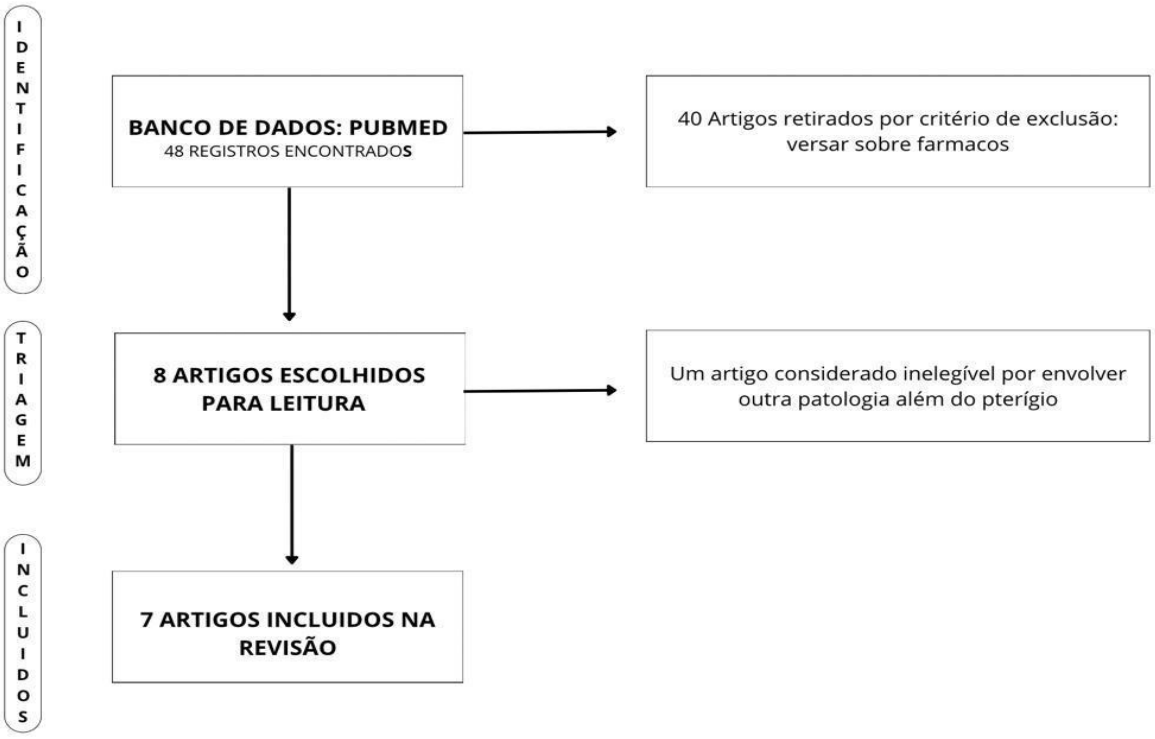
O objetivo deste capítulo é, através de uma revisão bibliográfica, identificar qual a técnica cirúrgica mais eficaz e segura para o tratamento do pterígio e prospectar novas possibilidades para cura de tal patologia.

2. MÉTODO

Utilizando como base de dados do PubMed, foi feito um levantamento do que se havia publicado sobre a cirurgia de pterígios nos últimos 20 anos, ou seja do período de 01 de Dezembro de 2004 a 31 de Novembro de 2024. Seguindo os critérios de inclusão: idioma português ou inglês, estudos clínicos ou estudos randomizados ou publicados em livros e documentos; foram identificados o total de 48 artigos.

Com o objetivo de avaliar exclusivamente a questão cirúrgica sem a influência de químicos, como critério de exclusão, todos os trabalhos que envolviam em suas pesquisas drogas a serem associadas e avaliadas mediante a cirurgia foram eliminados durante a leitura do título e do resumo. Restando apenas 8 artigos, dos quais após a leitura completa dos mesmos, um deles foi considerado inelegível por versar sobre o tratamento cirúrgico do pterígio associado ao tratamento cirúrgico de conjuntivocálase, fugindo assim do objetivo específico (Figura 7).

Figura 7 – Tabela da seleção de artigos (Flow chart)



3. A CIRURGIA PARA O TRATAMENTO DO PTERÍGIO (RESULTADO E DISCUSSÃO)

Embora o pterígio tenha sido citado por Hipócrates muitos séculos antes de Cristo, inclusive com proposição de tratamento com colírios a base de zinco, cobre, ferro, suco biliar, urina e leite materno (Duke-elder W, 1937; Cunha R.N, 2005). Embora a natureza e aspecto externo da doença a faça constantemente ser estudada e buscada solução para a mesma (Cunha R.N, 2005) apenas em 1897 Boeckmann realizou a primeira publicação de cirurgia para tratamento de pterígio na literatura inglesa (Cunha R.N, 2005). Desde então, inúmeras técnicas e variações foram tentadas: avulsão, excisão com tesoura e pinça, remoção do exclusiva corpo além do limbo, sepultamento da cabeça do pterígio para baixo do corpo,

esclera nua (técnica muito praticada até hoje apesar da alta recidiva - de 32% a 89%), rotação de retalho pediculado de conjuntiva, enxerto de membrana amniótica , uso de pasta de fibrina enriquecida por trombina (PET de fibrina) (Rubim M.R, *et al.* 2011), transplante homólogo de conjuntiva, transplante de limbo e transplante autólogo de conjuntiva (Biénzobas V.O, *et al.* 2023; Altan -Yaycioglu *et al.* 2013; Campos C.G.M, 1997).

Além das proposições cirúrgicas relatadas, inúmeras possibilidades de associações das cirurgias com fármacos e outras terapias também foram tentadas e abandonadas rapidamente como a cauterização com ácido carbólico, eletrólise, eletrochoque, radioterapia, crioterapia e fotocoagulação com laser de argônio (Cunha R.N, 2005). Algumas outras associações, talvez por apresentar complicações mais tardias, ainda estão em uso, a se relatar a associação com radiação por raios beta (beta-terapia), uso de anti-fibroblastos e anti-mitóticos como a mitomicina-C, 5-Fluorouracil e o oncotiotepa; ressalta-se, entretanto uma chance relativamente alta de complicações que vão de uma simples hiperemia e sintomas de olho seco até o grave afinamento escleral ou corneano chegando a exposição uveal e perfuração ocular (Fujitani A. 2010). Mais recentemente com uso dos inibidores do crescimento endotelial vascular (anti-VEGF) na oftalmologia, o mesmo vem sendo testado também para pterígio em períodos diversos: antes, durante e após o procedimento cirúrgico (Turan M et al, 2022).

Apesar de tanto esforço, assim como o mecanismo exato da doença, a cirurgia ou tratamento ideal para o pterígio não foi encontrada. Com índices de recidiva variados de 3,5 a 21% (Biénzobas V.O, *et al.* 2023), a técnica ideal colocada como padrão ouro para o tratamento do pterígio é a exérese do mesmo associada ao transplante conjuntival autólogo (Hossein J. 2020; Biénzobas V.O, *et al.* 2023; Castaneda A.N, *et al. 2*024; Rubim M.R, *et al.* 2011).

Naturalmente, a técnica descrita e divulgada por Barraquer (1980) e Kenyon (1985) (Cunha R.N, 2005) vem passando por pequenas mudanças ao longo dos anos. Vários estudos, como o de Hossein Jamali, da Universidade de Ciências Médicas De Shiraz no Irã, compararam fios de sutura de diversos materiais com nylon, seda, prolactina e polipropileno; sem mudanças significativas quanto à recidiva, entretanto com algum impacto sobre o conforto pós operatório e o manejo do controle por operatório (Hossein J. 2020). Logicamente que fios mais grossos e transados se tornam mais desconfortáveis; já os fios mais finos e monofilamentares com sutura embutida geram um operatório mais confortável, porém uma

retirada de pontos mais difícil ou um tempo de acompanhamento maior no caso de fios absorvíveis. Fora a chance maior de formação de granulomas (Peng Li, *et al*. 2021).

Ainda sobre a forma de fixação do enxerto autólogo, o adesivo tecidual de fibrina (cola de fibrina) habitualmente composto por fibrinogênio, fibronectina, fator XII e fator de von Willebrand associado no ato cirúrgico a uma solução de trombina e cálcio vem sendo cada vez mais usado por promover uma cirurgia mais rápida, um pós-operatório com maior conforto e um índice de recidiva menor ou igual a fixação por pontos (Rubim M.R, *et al*. 2016; Farid M, *et al*. 2009). A fixação sem sutura e sem cola de fibrina aguardando apenas o tempo de coagulação e aderência do tecido aposto no leito receptor também é possível, entretanto existe um risco de perda do enxerto e não é atualmente recomendado.

Existe ainda alguma controvérsia sobre o local da área doadora pela suposta possibilidade de um dia o mesmo paciente precisar fazer uma trabeculectomia para tratamento de glaucoma e a região superior ter uma certa hipertrofia da tenon e uma conjuntiva mais aderida gerando uma dificuldade a mais para o cirurgião. A retirada do enxerto da conjuntiva bulbar inferior é factível, porém o sítio temporal superior é mais protegido, menos desconfortável e logicamente menos propenso a granulomas; no mais não é impeditiva a trabeculectomia no mesmo sítio ou ao lado deste (Biénzobas V.O, *et al*. 2023).

Descrevemos aqui a cirurgia de pterigio com enxerto autólogo de conjuntiva com cola de fibrina; cirurgia “gold-standard” na atualidade: Após a instilação de colírio anestésico de tetracaína a 1%, é aplicado sobre a superfície ocular o gel de lidocaína a 2%; deve-se aguardar 5 minutos. Após a colocação do blefarostato a anestesia é completada uma solução de 0,3 ml de lidocaína 2% com epinefrina 1:200.000 abaixo do pterigio, essa solução é tracionada com um cotonete estéril para a área doadora. A retirada do pterígio se inicia pela cabeça do mesmo com lâmina fria número 15 até o limbo, depois com a tesoura retiramos o corpo do pterígio e a tenon circunvizinha preservando de preferência a prega semilunar. O passo seguinte, a retirada do enxerto da área doadora pode ser marcada com um compasso mediante a retirada do pterígio ou estimada conforme a experiência do cirurgião, o mais importante é que o enxerto seja fino e com a menor quantidade de tenon possível, isso facilita não só a recuperação da área doadora como a adesão do enxerto na área receptora. Após a colocação de uma gota de cada um dos dois componentes da cola no leito receptor o enxerto é posicionado respeitando a sua face epitelial para cima e sua porção limbar para região do o limbo receptor; a conjuntiva circunvizinha deve embutir o enxerto. Vale observar que evitamos

a cauterização, reservando a mesma para casos de maior necessidade. A descrição cirúrgica pode ser acompanhada pelo vídeo indicado no QR code abaixo (Figura 8).

Figura 8 – Vídeo da cirurgia (visão externa)

4. CONCLUSÃO

A remoção do pterígio associada ao auto-enxerto da conjuntiva bulbar superior temporal é a cirurgia “gold-standard” para o tratamento dos pterígios primários. Entretanto, a mesma não confere certeza quanto a não recidiva e os estudos mostram índices variáveis de insucesso.

O manejo pós operatório com controle da inflamação e manutenção de boa superfície ocular por controle do olho seco parece ser fundamental na prevenção da recidiva e em melhor resultado cirúrgico.

O desenvolvimento de biomateriais, cultura de células in-vitro para uso cirúrgico, medicações que inibam os fatores de crescimento ou a neo-vasculogênese podem ser o futuro próximo do tratamento do pterígio.

REFERÊNCIAS

ALVES, M. R. Atualidades em Oftalmologia USP – Volume 1 Conjuntiva Cirúrgica. Cap. 8, 1999.

BIÉNZOBAS, V. O. *et al*. Comparison of mini-simple limbal epithelial transplantation and conjunctival-limbal autograft for the treatment of primary pterygium: a randomised controlled trial. *J Ophthalmol*, v. 107, p. 1776-1781, 2023. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-320707.

CAMERON, M. E. *et al*. Pterygium throughout the world. p. 141-171, 1965.

CAMPOS, C. G. M. Acuidade visual, refração e videoceratografia após a cirurgia de pterígio. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 60, n. 5, p. 470-475, 1997. DOI: 10.5935/0004-2749.19970026.

CARDENAS-CANTU, E. *et al*. Molecular Basis of Pterygium Development. *Semin Ophthalmol*, v. 31, n. 6, p. 567-583, 2016. DOI: 10.3109/08820538.2014.971822.

CASTANEDA, A. N. *et al*. The effect of amniotic membrane transplantation or conjunctival autografts on the mucins MUCSA and MUC2 after pterygium resection: Six-month follow-up. *Translational Vision Science & Technology*, v. 13, n. 9, artigo 10, p. 1-11, 2024. DOI: 10.1167/tvst.13.9.10.

CUNHA, R. N. Transplante autólogo de conjuntiva com e sem tecido límbico no tratamento do pterígio primário. 2005. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Ribeirão Preto, 2005.

DUKE-ELDER, W. Text-book of Ophthalmology. St. Louis: CV Mosby, v. 2, 1937.

FARID, M. *et al*. Pterygium recurrence after excision with conjunctival autograft: A comparison of fibrin tissue adhesive to absorbable sutures. *Cornea Open*. *The Journal of Cornea and External Disease*, 2009. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318183a362.

FENG, Y. *et al*. Aberrant expression of genes and proteins in pterygium and their implications in the pathogenesis. *International Journal of Ophthalmology*, v. 10, n. 6, p. 973-981, 2017. DOI: 10.18240/ijo.2017.06.22.

FUJITANI, A. Corneal ulceration and corneal perforation after pterygium excision and topical mitomycin C therapy. *Ophthalmologica*, v. 207, n. 3, p. 162-164, 2010. DOI: 10.1159/000310424.

HOSSEIN, J. Clinical Outcomes of Silk versus Nylon sutures for suturing of conjunctival autograft in Pterygium surgery. *Poostchi Ophthalmology Research Center – Shiraz University of Medical Sciences*, v. 27, p. 110-116, 2020. DOI: 10.4103/meajo.MEAJO_166_19.

NASCIMENTO, E. J. F. Classificando grau de Pterígio utilizando aprendizado de máquina. *Journal of Health Informatics*, p. 248-253, 2020.

PENG, L. *et al*. Evaluation of optical quality in pterygium patients with a new modified sutureless and glue-free method. *BMC Ophthalmology*, v. 21, p. 410, 2021. DOI: 10.1186/s12886-021-02180-2.

RANA, A. Y. *et al*. Astigmatic changes following pterygium removal: Comparison of 5 different methods. 2012. DOI: 10.4103/0301-4738.109379.

RUBIN, M. R. *et al*. Eficácia do adesivo de fibrina na fixação do enxerto conjuntival autólogo em cirurgias de pterígio primário. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 74, n. 2, p. 123-126, 2011. DOI: 10.1590/S0004-27492011000200011.

TURAN, M. *et al*. The role of cyclophilin A And VEGF in the pathogenesis and recurrence of pterygium. *European Journal of Ophthalmology*, v. 33, n. 2, 2022. DOI: 10.1177/11206721221128664.

WONG, V. W. Y. *et al*. Prolactin sutures versus nylon sutures for suturing of conjunctival autograft in pterygium surgery: a randomized, controlled trial. *ACTA Ophthalmologica Scandinavica*, 2007. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.00904.x.

9 786553 812697