

3CIAM



ISSN
2675-6218

[HTTPS://RECIMA21.COM.BR/](https://recima21.com.br/)
BRASIL

3ª EDIÇÃO | 2022



<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i1.2555>

PUBLICADO: 12/2022

Ficha catalográfica elaborada pelos editores-chefes da RECIMA21

RECIMA21 – 3º CONGRESSO INTERDISCIPLINAR DA ÁREA MÉDICA - CIAM
São Paulo - SP, 2022.

Endereço eletrônico: <http://recima21.com.br>

ISSN: 2675-6218

1. Ensino 2. Educação 3. Ciências Sociais e Aplicada 4. Administração 5.
Tecnologia 6. Ciências Humanas 7. Engenharias 8. Ciências da Saúde 9. Gestão
Multidisciplinar e Organizações

Bibliotecária: Janaína Alves Abreu – CRB 8/8034

CDD. 300



APRESENTAÇÃO

Com o apoio do Conselho Regional de Medicina de Minas Gerais, Sociedade Brasileira de Urologia e Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia Regional Minas Gerais, o 3º Congresso Interdisciplinar da Área Médica, 3º CIAM, foi um evento 100% on-line, que ocorreu nos dias 23, 24 e 25 de setembro de 2022 contando com estudantes de todas as faculdades de medicina do Brasil.

O evento contou com cerca de 72 palestrantes, que, com propriedade, ensinaram uma medicina baseada em evidência e que tem a humanização como sua defesa. O congresso foi realizado ao vivo e com até 3 palestras ocorrendo de maneira simultânea, dando assim a oportunidade de o inscrito optar por qual palestra de maior interesse gostaria de assistir. Mesmo a distância física, o 3º CIAM foi realizado ao vivo, e buscou maneiras para se manter próximo de seus congressistas, fornecendo em sua plataforma ferramentas de interação entre congressistas, mediadores e palestrantes através de chat de dúvidas e enquetes ao decorrer de toda transmissão do evento, mostrando ser possível se transformar a discussão em saúde através do ambiente virtual. Ademais, todas as palestras ficaram disponíveis na plataforma, posteriormente ao evento, por 60 dias, dando a oportunidade de o inscrito assistir todas as palestras novamente.

O congresso abordou o tema “A medicina 4.0: Tecnologia, inovação no conhecimento e desenvolvimento de habilidades fora da curva”, com intuito de debater novas inovações tecnológicas no campo da medicina pós-pandemia e os seus benefícios para a sociedade.

3º CONGRESSO INTERDISCIPLINAR DA ÁREA MÉDICA



SUMÁRIO

20- APLICAÇÃO DAS DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE PARA PORTADORES DE ERROS INATOS DO METABOLISMO.....	05
21- ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA EM PACIENTES HIV POSITIVOS: UMA INFECÇÃO FÚNGICA OPORTUNISTA.....	13
22- DIETA EPIGENÉTICA NA PREVENÇÃO DE NEOPLASIAS MALIGNAS: UMA PERSPECTIVA SOBRE CÂNCER DE MAMA.....	22
23- EVALI E OUTRAS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA.....	32
24- BENEFÍCIOS DA ATIVIDADE FÍSICA NO FUNCIONAMENTO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....	40
25- BIOÉTICA NA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	49
26- DISPLASIA CAMPOMÉLICA, ABORDAGEM MULTIDIRECIONAL DA MANIFESTAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA.....	54
27- ETIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA: FATORES GENÉTICOS E COMPORTAMENTAIS....	63
28- ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DE HANSEN NO TERRITÓRIO BRASILEIRO DE 2016 A 2020.....	69



APLICAÇÃO DAS DIRETRIZES PARA ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇAS RARAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE PARA PORTADORES DE ERROS INATOS DO METABOLISMO

APPLICATION OF THE GUIDELINES FOR COMPREHENSIVE CARE TO PEOPLE WITH RARE DISEASES IN THE UNITED HEALTH SYSTEM FOR INBORN ERRORS OF METABOLISM

Victória Régia Arantes dos Santos¹

¹ Acadêmica do Curso de Medicina no Centro Universitário IMEPAC, Itumbiara, GO.

RESUMO

Introdução: Os erros inatos do metabolismo (EIM) são alterações genéticas capazes de interferir no correto funcionamento enzimático, requerendo acompanhamento contínuo para manutenção do bem-estar do indivíduo. A assistência integral à saúde dos portadores dessas variações é regulamentada pelas Diretrizes Para Atenção Integral Às Pessoas Com Doenças Raras (DPAIPCDR) e devem ser adotadas em todo o contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Assim sendo, objetivou-se avaliar se as DPAIPCDR são aplicadas no SUS e de que modo elas interferem no diagnóstico, serviços especializados e tratamento dos pacientes, quando se trata dos erros inatos. **Desenvolvimento:** Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, em busca de informações acerca dos procedimentos efetuados e disponibilizados por instituições públicas de saúde, nas plataformas Google Acadêmico e PubMed. Foram identificados 13 artigos que se encaixavam nos critérios de inclusão, sendo 1 na língua inglesa e 12 em português. Esses foram organizados em 3 eixos: diagnóstico, serviços especializados em EIM e tratamento, pensando nos principais pilares necessários para o atendimento completo dessa população. **Conclusões:** Durante a busca e análise dos artigos foi notável a baixa quantidade de estudos, atendimento especializado e serviços disponibilizados para EIM no SUS e outras instituições, em todo o território nacional.

PALAVRAS-CHAVE: Erros Inatos do Metabolismo. Atenção Integral à Saúde. SUS.

ABSTRACT

Introduction: Inborn errors of metabolism (IEM) are genetic alterations capable of interfering with the correct enzymatic functioning, requiring continuous monitoring to maintain the individual's well-being. Comprehensive health care for patients with these variations is regulated by the Guidelines for Comprehensive Care for People with Rare Diseases (DPAIPCDR) and must be adopted throughout the context of the Unified Health System (SUS). Therefore, the objective was to evaluate whether the DPAIPCDR are applied in the SUS and how they interfere in the diagnosis, specialized services and treatment of patients, when it comes to inborn errors. **Development:** An integrative literature review was carried out, in search of information about the procedures performed and made available by public health institutions, on Google Scholar and PubMed platforms. We identified 13 articles that fit the inclusion criteria, 1 in English and 12 in Portuguese. These were organized into 3 axes: diagnosis, specialized services in IEM and treatment, considering the main pillars necessary for the complete care of this population. **Conclusions:** During the search and analysis of articles, the low number of studies, specialized care and services available for EIM in the SUS and other institutions throughout the national territory was remarkable.

KEYWORDS: Inborn Errors of Metabolism. Comprehensive Health Care. SUS.

INTRODUÇÃO

Os erros inatos do metabolismo (EIM), causa das doenças metabólicas hereditárias, são alterações genéticas, comumente autossômicas recessivas, capazes de impedir o correto



funcionamento enzimático. Esse processo pode acarretar na interrupção de uma via metabólica, ao impossibilitar a síntese, degradação, armazenamento ou transporte de moléculas no organismo, ou seja, os processos de quebra de nutrientes e geração de energia.¹

São conhecidos cerca de 500 tipos de EIM, com frequência de aproximadamente 1/5000 nascidos vivos. Sendo que, no Brasil, estima-se 3000 novos casos a cada ano, tendo prevalência isolada de algumas doenças, como da fenilcetonúria, variando entre 1:12000 e 1:15000, da Doença da Urina de Xarope de Bordo com prevalência de 1:43000 e da Deficiência de Biotinidase com 1:125000 recém-nascidos vivos.^{1,2}

Algumas das doenças metabólicas hereditárias podem ser diagnosticadas durante a triagem neonatal, por meio do Teste de Guthrie, popularmente conhecido como teste do pezinho, exame que pode ser realizado desde às primeiras 48 horas do nascimento até o 30º dia de vida. Atualmente, o teste oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), engloba apenas seis doenças: fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito, síndromes falciformes, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de biotinidase.^{2,3}

Está em andamento a implementação, pelo SUS, do teste do pezinho ampliado, o qual rastreará cerca de 50 doenças. Essa ação representa um grande avanço no quesito de diagnóstico, pois quanto antes as doenças genéticas são diagnosticadas e tratadas, são maiores as chances de se evitar sequelas ou prejuízos graves à saúde do paciente^{3,4}. Além disso, ampliar a investigação de EIM já no período neonatal reduz a dificuldade enfrentada pelos profissionais da área da saúde para descoberta das síndromes em outros períodos da vida, em decorrência da variedade de sintomas clínicos inespecíficos.⁵

O tratamento adotado para as doenças metabólicas hereditárias depende de qual erro inato do metabolismo está presente e quando ele foi descoberto, bem como a constatação da substância que está sendo acumulada e provocando desequilíbrio metabólico, podendo ser aplicadas medidas agudas, visando a correção imediata, ou permanentes, evitando problemas futuros.¹

Assim, pensando no princípio de atenção integral à saúde, institui-se em 30 de janeiro de 2014, a portaria nº 199, a qual aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (DPAIPDR) e institui incentivos financeiros de custeio. Essa é uma política que deve ser adotada pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes, e pelos Serviços de Saúde habilitados junto ao SUS.²

Visto a recorrência dos EIM na população e a importância do acesso integral à saúde, esse trabalho objetivou analisar a aplicação e interferência das DPAIPDR para os portadores de erros inatos do metabolismo, no Sistema Único de Saúde.

DESENVOLVIMENTO

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, sobre a execução das Diretrizes Para Atenção Integral Às Pessoas Com Doenças Raras (DPAIPDR) no Sistema Único de Saúde, para



portadores de Erros Inatos do Metabolismo, com enfoque nos eixos/temáticas: diagnóstico, serviços especializados e tratamento.

Como fonte de busca eletrônica, utilizou-se as bases de dados Pubmed, a partir dos descritores e operadores booleanos delimitados “Comprehensive Health Care and inborn erros” e Google Acadêmico, com 3 descritores de pesquisa “Diagnóstico de erros inatos do metabolismo pelo sistema único de saúde”, “Serviços de atenção especializada e serviços de referências em doenças raras” e “Tratamento de erros inatos do metabolismo no sistema único de saúde”. Os únicos filtros aplicados durante a pesquisa foram o período de publicação entre 2000 e 2022 e a possibilidade de acesso gratuito à obra.

Inicialmente, foi realizada uma análise dos títulos e resumos, para obter-se uma seleção dos estudos, com base nos critérios de inclusão: abordar erros inatos do metabolismo no sistema único de saúde brasileiro e citar algo referente a um dos eixos de pesquisa (diagnóstico, serviços especializados ou tratamento). Nos casos em que o título e o resumo não eram claros acerca do conteúdo, a pesquisa não foi incluída.

No total, foram analisados mais de 200 artigos, porém, apenas 13 se encaixaram nos critérios de inclusão, sendo 1 em inglês, utilizados para fundamentação da pesquisa e 12 em português.

Por fim, partiu-se para a coleta de dados das obras que melhor apontassem e descrevessem a situação de aplicabilidade das DPAIPCDR no SUS, com base no documento publicado pelo Ministério da Saúde. Sendo que, as diretrizes para os erros inatos do metabolismo foram primeiramente expostas, seguidas dos dados encontrados nas buscas literárias, na ordem: diagnóstico, serviços especializados e tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

DIAGNÓSTICO?

De acordo com as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS, cabe a atenção básica “detectar ou aventar a suspeita de EIM ou receber o diagnóstico laboratorial e fazer os encaminhamentos necessários”, sendo que essa suspeita será estabelecida por um médico, a partir de uma anamnese detalhada do paciente, contando com antecedentes gestacionais e familiares, sintomas apresentados no período neonatal e pós neonatal, com ênfase para valores antropométricos discrepantes, sinais dismórficos específicos, exame neurológico indicando atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, alterações oculares, de pele, cabelos e unhas (fâneros).²

Na busca de dados que indicassem a aplicação dessas políticas, pensando no caso de pacientes que não realizaram ou já haviam realizado o teste do pezinho, sem apresentação de resultados positivos, foram encontradas poucas informações para todo o território nacional. No entanto, em uma pesquisa realizada no Hospital Infantil Joana de Gusmão, em Santa Catarina, foram apontados os obstáculos enfrentados pelos profissionais para firmar um diagnóstico, visto os sintomas inespecíficos e a dificuldade de acesso aos exames comprobatórios.⁶



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

É provável que esses achados inespecíficos, juntamente com a dificuldade de acesso aos exames laboratoriais específicos, sejam as causas para o atraso do diagnóstico na maior parte dos pacientes (ROMÃO A et al, 2017).

Pontua-se, ainda, a necessidade de profissionais especializados, para melhor efetividade do resultado e redução dos custos, fator importante no que se refere a tentativa de universalização do acesso à saúde.

A investigação complementar necessária para o diagnóstico de um EIM envolve uma série de equipamentos sofisticados e procedimentos de alto custo [...]. Embora o diagnóstico definitivo de uma doença metabólica possa envolver questões econômicas importantes, esse custo será reduzido no número de exames a serem solicitados e no tempo necessário para o diagnóstico se for realizado por profissionais capacitados (ROMÃO A et al, 2017).

Um ponto importante é que, como definido pela PNAIPDR, os métodos de avaliação clínica são: os exames específicos para diagnóstico e aconselhamento genético frente a enzima afetada (FIGURAS 1 e 2), os quais somente poderão ser solicitados e/ou executados pelos Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras.²

Tal achado reforça a questão da extrema importância da disponibilização pelo SUS, não só dos exames precisos, mas de profissionais bem treinados para suspeitar, o quanto antes, da presença de um defeito no metabolismo e encaminhar os pacientes para o local adequado.

Figura 01: Exames oferecidos pelo SUS, para diferentes diagnósticos de EIM.

(2) Testes de triagem inespecíficos (urina/ sangue), conforme a apresentação clínica, tendo diferenças de apresentação de pequenas e grande moléculas. Exames laboratoriais inespecíficos nas suspeitas de EIM		
Exames	Observações	
Hemograma, exames qualitativo de urina, gasometria, provas de função hepática e renal, glicemia, eletrólitos, amônia, ácido láctico sérico	Erros inatos com sintomas hepáticos, neurológicos, metabólicos	
Identificação de Glicídeos Urinários	Galactosemia	
Identificação e quantificação de Glicosaminoglicanos urinários	Doenças de depósito lisossômico	
Identificação de Oligo e sialoligossacarídeos urinários	Doenças de depósito lisossômico	
Perfil Tandem		

(3) Testes quantitativos.		
Exame	Material de análise	EIM associado
Análise de ácidos orgânicos na urina por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa – CG/MS	Urina	Acidemias orgânicas, doenças do metabolismo energético, aminoacidopatias.
Dosagem quantitativa de aminoácidos por HPLC, auto-analisador, Tandem	Urina, sangue, líquor e papel filtro	Aminoacidopatias, acidemias orgânicas, doença de neurotransmissores
Ácidos graxos de cadeia muito longa (VLCFA)	Sangue	Doença dos peroxissomos (adrenoleucodistrofia, síndrome de Zellweger)
Dosagem de ácido orótico	Urina	Defeitos do ciclo da uréia
Dosagem de Succinil-acetona	Sangue e urina	Tirosinemia tipo 1
Dosagem de ácido siálico	Urina	Sialidose

Extraído de: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Figura 2: Atividades enzimáticas mensuradas pelo SUS, para classificação de EIM.

(4) Enzimas cuja atividade podem ser mensuradas.		
Local de mensuração	Enzima deficiente	Diagnóstico
Tecido hepático	Frutose-1,6-difosfatase	Deficiência de frutose-1,6-difosfatase
	Glicose-6-fosfatase	Glicogenose tipo I
Eritrócitos	Galactose-1-fosfato-uridil transferase	Galactosemia
Plasma	Alfa-iduronidase	Mucopolissacaridose tipo I
	Alfa-galactosidase A	Doença de Fabry
	Ariisulfatase A	Leucodistrofia metacromática
	Beta-glicuronidase	Mucopolissacaridose tipo VII
	Hexosaminidases A e B	Doença de Sandhof
	Hexosaminidase A	Doença de Tay-Sachs
	Iduronato sulfatase	Mucopolissacaridose tipo II
	Alfa-galactosidase I	Doença de Schindler
	N-acetilglicosaminidase	Mucopolissacaridose tipo III B
	Quitotriosidase ↑	Doenças lisossômicas
Leucócitos/Fibroblastos	Acetil-CoA glicosaminide N-acetiltransferase	Mucopolissacaridose III C
	Alfa-fucosidase	Fucosidose
	Alfa-glicosidase	Doença de Pompe
	Alfa-manosidase	Manosidose
	Alfa-galactosidase A	Doença de Fabry
	Ariisulfatase A	Leucodistrofia Metacromática Mucosulfatidose
	Ariisulfatase B	Mucopolissacaridose VI Mucosulfatidose
	Ariisulfatase C	Ictiose ligada ao X
	Beta-galactosidase	Gangliosidose GM1 Mucopolissacaridose IV B
	Beta-glicosidase	Doença de Gaucher
	Beta-manosidase	Beta-Manosidose
	Esfingomielinase	Dça. de Nieman Pick A ou B
	Galactocerebrosidase	Doença de Krabbe
	Galactose-6-sulfatase	Mucopolissacaridose IV A
	Heparan-sulfamidase	Mucopolissacaridose III A
	N-acetilglicosamina-6-sulfatase	Mucopolissacaridose III D
	Neuraminidase	Sialidose

Extraído de: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014.

SERVIÇOS DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA E SERVIÇOS DE REFERÊNCIAS EM ERROS INATOS DO METABOLISMO

A PNAIDR, institui que “compete à atenção especializada realizar ações e serviços de diagnóstico, habilitação/reabilitação e tratamento específico, de acordo com a necessidade complementar de todas as especialidades”, além de receber os encaminhamentos realizados por outros serviços de saúde, frente a suspeita de EIM, cabendo a essa área, a consolidação de um diagnóstico e fornecer a população acesso à informação e aconselhamento genético.²

Embora serviços especializados representem um caminho para à atenção integral as pessoas com EIM, eles estão presentes em baixas quantidades nas regiões brasileiras. Conforme dados publicados pelo Ministério da Saúde, na produção de ações de educação em doenças raras, em 2021, existem no Brasil apenas 18 centros de referências em doenças raras, sendo que, em alguns estados (7 no total), como Goiás e Rio de Janeiro, há a presença de apenas 1 centro para atender toda a demanda.

Na busca por pesquisas que explicassem essa informação, poucos foram os achados, porém, de acordo com Melo, et al (2017), esses dados podem ser explicados pela baixa porcentagem de



médicos geneticistas, sendo que a presença desse é um dos requisitos necessários para que um local seja considerado centro de referência em doenças raras e, portanto, um lugar adequado para diagnósticos, atendimentos rotineiros, tratamento etc. Dessa forma, os serviços especializados são escassos, recebendo grande demanda e pouca oferta de atendimentos, gerando carência desses recursos para a população.^{2,7}

O número de serviços e de recursos humanos envolvidos na assistência em Genética Médica no Brasil é considerado insuficiente para atender à demanda e estima-se que a maior parte dos pacientes e famílias que padecem com doenças genéticas não recebe cuidado adequado (MELO et al, 2017).

Quando pensamos na equipe de enfermagem, a situação não é muito diferente, pois “estima-se que existam cerca de vinte enfermeiras trabalhando na área, a maior parte delas com doutorado em Genética”⁷. Fatos que representam uma pequena taxa de profissionais especializados, em detrimento da porcentagem da população a qual requer esses serviços.

Como ponto importante a se citar, elencando com a reduzida quantidade de centros de referências, faz-se a relevância da capacitação dos profissionais da atenção primária da saúde, para encaminhamentos mais efetivos, visando diminuir o fluxo de falsas suspeitas, já que esses servidores possuem maior contato com o paciente e seus núcleos familiares, podendo melhor identificar a presença de EIM ou outras doenças raras.⁷

Sendo assim, os planos previstos na PNAIDR sofrem certo impasse quando pensados na questão de serviços e servidores especializados, cabendo medidas para alterar essa situação, pensando na formação e capacitação dos profissionais da área da saúde.

C. TRATAMENTO

A PNAIDR estabelece que, após firmado diagnóstico, um tratamento integral deve ser disponibilizado para pessoas com EIM. Os tratamentos serão baseados em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, até a resolução da problemática e, em seguida, os pacientes são encaminhados para reabilitação. Como forma de tratamento, inclui-se uma equipe multiprofissional, ofertando: acesso à informação e ao cuidado clínico, terapias de apoio, aconselhamento genético, dietoterapia, uso de fármacos, reposição enzimática e até transplante de órgãos e tecidos.²

Na busca por informações acerca dos tratamentos desenvolvidos na rede pública de saúde, os achados são, em sua maioria, de procedimentos realizados em hospitais universitários, como o Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e eram pesquisas delimitadas para os erros inatos do metabolismo mais recorrentes, como a Fenilcetonúria.

Para a correção da Fenilcetonúria, têm-se dois mecanismos principais: dieta restrita em fenilalanina, já que o erro está na enzima que a converte em tirosina, e o uso de fórmula metabólica rica em aminoácidos, para satisfazer as necessidades do organismo. Esse tipo de tratamento costuma ser eficaz na maioria dos pacientes, pois controla os níveis do substrato sanguíneo, evitando complicações clínicas, como o déficit de crescimento e é facilmente disponibilizado pelo SUS.⁸



Pensando na questão de acesso aos medicamentos e terapia enzimática, a maioria dos pacientes consegue adquiri-los normalmente de forma gratuita pelo SUS, após indicação médica. Porém, em alguns casos, principalmente para adesão de drogas novas no mercado, que possuem alto custo, necessita-se de processo judiciário, seja por interrupção ou demora de fornecimento ou por falta de estoque na região, processos que podem atrapalhar o tratamento adequado do indivíduo e lhe causar algum dano irreversível.^{9,10}

Quando se trata de aconselhamento genético, etapa considerada importante não apenas no tratamento do sujeito, mas na prevenção e diagnóstico de seus familiares, a sua oferta pelo SUS, para a população é muito escassa. Verifica-se essa informação na fala de Brunoni¹¹:

No Brasil, a maioria dos pacientes e famílias acometidos de doenças puramente genéticas ou influenciadas pelos genes desconhecem amplamente a condição médica que possuem e não foram investigados de maneira adequada para evidenciar os fatores genéticos envolvidos (Brunoni, 2002).

O transplante de órgãos e tecidos também podem ser uma excelente alternativa quando o paciente não possui boa adesão a terapia enzimática ou dietoterapia. Os relatos encontrados acerca dessa opção são poucos, mas relacionando as questões de histocompatibilidade entre indivíduos e seus custos para a saúde pública, o transplante apenas é indicado para os que estão em tratamento de doenças metabólicas severas e irreversíveis.^{12,13}

CONCLUSÃO

Na busca por referenciais teóricos que fundamentassem esse artigo, foi perceptível a escassez, não só de pesquisas na área de erros inatos do metabolismo na saúde pública, como também, a falta de aplicação dos mecanismos de atenção integral à saúde para essa população.

Observou-se uma falta de educação continuada e conhecimentos em genética por parte dos profissionais da saúde e baixa taxa de médicos especializados para correto diagnóstico de EIM, tanto na atenção primária, quanto na atenção especializada. Fator que dificulta o acesso aos exames comprobatórios específicos, além de atrasar o diagnóstico.

Nota-se ainda que, apesar de fundamentada na DPAIPDR, existem poucos centros de referências para doenças raras e EIM, em todo o território nacional, os quais não conseguem suprir a demanda da população, deixando-a carente de serviços específicos.

No quesito do tratamento, os mais eficazes e utilizados pelo SUS são a dietoterapia e reposição enzimática, devido a sua ampla variedade, baixo custo e eficácia. Para medicamentos, encontrou-se falha no fornecimento gratuito de drogas novas no mercado, devido aos seus altos custos, sendo levadas para o poder judiciário. Pontua-se, também, a escassez de fornecimento de aconselhamento genético para a população.

Conclui-se que, as Diretrizes Para Atenção Integral as Pessoas com Doenças Raras são um excelente instrumento para tratamento de Erros Inatos do Metabolismo, porém, suas políticas não são integralmente aplicadas na prática, causando prejuízos para portadores de EIM, tanto em questões diagnósticas, quanto nos tratamentos.



REFERÊNCIAS

1. HUSNY, Antonette Souto El; FERNANDES-CALDATO, Milena Coelho. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. **Revista Paraense de Medicina**, v. 20, n. 2, p. 41-45, 2006.
2. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014**. Brasília, 2014.
3. BRASIL. **Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021**. Aperfeiçoa o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), para o ano de 2022. Brasil: congresso nacional, 2021.
4. AGUIAR, Maria Rikelly Frota et al. Prevalência dos erros inatos do metabolismo detectados pela triagem neonatal no estado do Piauí, Brasil: 2013-2019. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p.3, 2022.
5. WAJNER, Moacir et al. Investigação de erros inatos do metabolismo. **Revista HCPA**. Porto Alegre. v. 21, n. 3, p. 343-360, 2001.
6. ROMÃO, Andressa et al. Apresentação clínica inicial dos casos de erros inatos do metabolismo de um hospital pediátrico de referência: ainda um desafio diagnóstico. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, p.258-264, 2017
7. MELO, Débora Gusmão et al. Qualificação e provimento de médicos no contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). **Interface-Comunicação, Saúde, Educação**, v. 21, p. 1205-1216, 2017.
8. NALIN, Tatiéle et al. Fenilcetonúria no sistema único de saúde: avaliação de adesão ao tratamento em um centro de atendimento do rio grande do sul. **Clinical & Biomedical Research**, v. 30, n. 3, 2010.
9. TREVISAN, Luciano Manguiera et al. Avaliação do impacto da judicialização da fenilcetonúria para o Sistema Único de Saúde no Rio Grande do Sul. **Revista HCPA**. Porto Alegre, 2013.
10. MAGALHÃES, Tatiana de Sá Pacheco Carneiro et al. O tratamento da doença de Gaucher no Sistema Único de Saúde: o caso do Rio de Janeiro. **Tese de Doutorado**. Instituto Fernandes Figueira, 2013.
11. BRUNONI, Décio. Aconselhamento genético. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 101-107, 2002.
12. DE OLIVEIRA PROCÓPIO, Fernanda et al. Transplante Hepático no Tratamento de Leucosinose: Relato de experiência. **Brazilian Journal of Transplantation**, v. 18, n. 4, p. 117-121, 2015.
13. GIUGLIANI, Roberto et al. Rare disease landscape in Brazil: report of a successful experience in inborn errors of metabolism. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 2016.



**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA MENINGITE CRIPTOCÓCICA EM PACIENTES
HIV POSITIVOS: UMA INFECÇÃO FÚNGICA OPORTUNISTA**

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF CRYPTOCOCCAL MENINGITIS IN HIV-
POSITIVE PATIENTS: AN OPPORTUNISTIC FUNGAL INFECTION**

Flávio Jean do Rosário¹; Lucélia Coimbra da Silva²

¹ Acadêmico do curso de Medicina na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

² Professora orientadora na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

RESUMO

Introdução: A criptococose é uma das infecções fúngicas mais comuns em pessoas com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, sendo a meningite criptocócica a principal complicação, que é responsável por cerca de um milhão de novos casos relatados todos os anos no mundo. **Desenvolvimento:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura conduzida nas bases de dados LILACS, PubMed e SciELO, com a combinação de Descritores: Criptococose; HIV; AIDS; Meningite Criptocócica. Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra, publicados entre 2015 e 2022, em português e inglês. A Criptococose possui uma ampla variedade de sinais e sintomas clínicos, que variam desde manifestações autolimitadas até doença sistêmica. O diagnóstico é feito com microscopia direta com tinta nanquim, cultura ou fluxo lateral do antígeno criptocócico. O tratamento é feito com a combinação de antifúngicos. O diagnóstico precoce e o tratamento antifúngico imediato podem salvar vidas. **Considerações Finais:** Trata-se de uma infecção com sintomas inespecíficos, que pode atingir o Sistema Nervoso Central e levar o paciente ao óbito. É fundamental que o conhecimento acerca dessa doença seja difundido para que profissionais de saúde possam entender e atuar contra ela, seja promovendo o manejo correto do diagnóstico e tratamento, seja realizando educação em saúde.

PALAVRAS-CHAVES: AIDS. Criptococose. HIV. Infecções Oportunistas Relacionadas com a AIDS. Meningite Criptocócica.

ABSTRACT

Introduction: Cryptococcosis is one of the most common fungal infections in people with Acquired Immunodeficiency Syndrome, with cryptococcal meningitis being the main complication, which is responsible for about one million new cases reported every year worldwide. **Development:** This is an integrative literature review conducted in LILACS, PubMed and SciELO databases, with the combination of Descriptors: Cryptococcosis; HIV; SIDA; Cryptococcal Meningitis. Full Articles, published between 2015 and 2022, in Portuguese and English, were included. Cryptococcosis has a wide variety of clinical signs and symptoms, ranging from self-limiting manifestations to systemic disease. Diagnosis is made with direct microscopy with India ink, culture or lateral flow of cryptococcal antigen. Treatment is with a combination of antifungals. Early diagnosis and prompt antifungal treatment can save lives. **Final Considerations:** It is an infection with nonspecific symptoms, which can reach the Central Nervous System and lead the patient to death. It is essential that knowledge about this disease is disseminated so that health professionals can understand and act against it, either by promoting the correct management of diagnosis and treatment, or by carrying out health education.

KEYWORDS: SIDA; Cryptococcosis. HIV. AIDS-Related Opportunistic Infections. Cryptococcal Meningitis.



INTRODUÇÃO

Cerca de um milhão de novos casos de meningite criptocócica são relatados todos os anos ao redor do mundo, em que 70% desses casos ocorrem na África Subsaariana, onde há maior carga de pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)¹. Dentre os tipos de agente etiológico mais comuns de criptococose estão o *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gattii*, que são duas leveduras basidiomicéticas². Os principais fatores de virulência da criptococose são: a cápsula de polissacarídeos, a produção de melanina e a capacidade de se replicar em temperatura corporal de 37°C. A melanina produzida desempenha a função de proteger o fungo da defesa oxidativa e dos raios ultravioletas solares, além de dificultar a ação da farmacoterapia antifúngica².

A infecção cursa com uma ampla variedade de sinais e sintomas clínicos, que variam desde manifestações autolimitadas até doença sistêmica³. A criptococose associada ao complexo de espécies *C. neoformans* e ao complexo de espécies *C. gattii* é considerada a segunda causa mais comum de micoses potencialmente fatais em todo o mundo. Desde o surgimento da AIDS, essa doença fúngica é diagnosticada com maior frequência entre os indivíduos HIV positivos^{1,2,3}.

A infecção pelos *C. neoformans* e *C. gattii* ocorre inicialmente pela inalação dos propágulos dispersos no ar presentes no ambiente. Os habitats mais comuns são as excretas secas de aves, madeira em decomposição, poeira, solo. O fungo se aloja nos pulmões do hospedeiro, podendo gerar poucos sintomas ou, ainda, ser assintomático, em indivíduos imunocompetentes^{1,4}. Infecções no sistema circulatório tendem a ocorrer com a imunodeficiência de pacientes que já possuíam a infecção nos pulmões, dessa forma, quando ocorre essa deficiência, há uma reativação desses propágulos nos pulmões que passam para o sistema circulatório, onde devido ao tropismo pelo sistema nervoso central, o patógeno então tende a atravessar a barreira hematoencefálica, instalando-se ali e causando uma meningite fúngica^{1,2}.

Apesar das melhorias relevantes durante a era da Terapia Antirretroviral, a meningite criptocócica relacionada com a AIDS continua a ser frequente e provoca uma elevada mortalidade, principalmente em países subdesenvolvidos. Neste sentido, a presente revisão tem como objetivo expor os principais achados da literatura sobre as medidas de prevenção e controle de infecções pelo *Cryptococcus* em pacientes que vivem com HIV, bem como apresentar os aspectos relevantes a serem considerados diante dos resultados obtidos.

DESENVOLVIMENTO

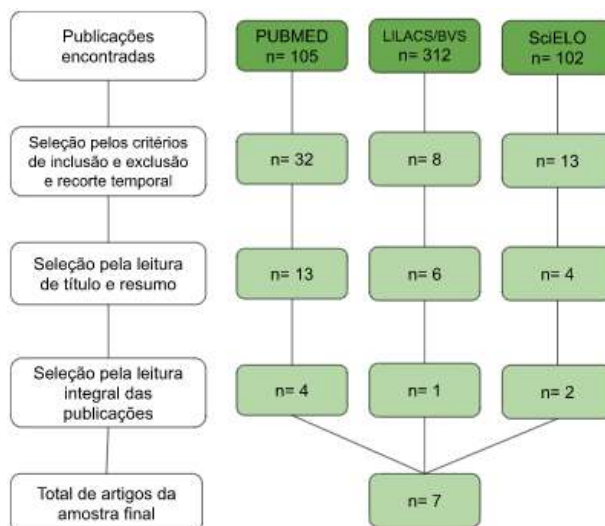
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que foi estruturada da seguinte maneira: (1) elaboração da questão de pesquisa; (2) definição das bases de dados a serem utilizadas e dos critérios para inclusão e exclusão dos estudos; (3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; (4) avaliação dos estudos incluídos e interpretação dos resultados; (5) apresentação da síntese do conhecimento.



A questão de pesquisa traçada para esse trabalho fundamenta-se em: “Quais são os conhecimentos científicos referentes às manifestações e estratégias de enfrentamento envolvendo a meningite criptocócica em pacientes imunocomprometidos pelo vírus do HIV?” A busca das evidências científicas foi realizada nos meses de julho e agosto de 2022 mediante acesso virtual às bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), por meio da consulta à Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *PubMed* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Para se encontrar os artigos, utilizou-se a combinação de Descritores em Ciências da Saúde e do sistema Medical Subject Headings (DeCS/MeSH): Criptococose; HIV; AIDS; Meningite criptocócica. Foram incluídos no estudo artigos originais disponíveis na íntegra, de ensaios clínicos controlados e estudos observacionais, publicados entre 2015 e 2022, nos idiomas português e inglês. Foram excluídos os artigos que não responderam à questão da pesquisa. Identificaram-se, primeiramente, 519 estudos, que foram selecionados seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁵, conforme Figura 1.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos (PRISMA) com os resultados da seleção de artigos.



Fonte: elaborado pelo autor, 2022.

O resultado ao final das buscas corresponde a 7 artigos científicos. Destes, 4 foram encontrados na base de dados PubMed, 1 no LILACS e 2 no SciELO. A Tabela 1 apresenta um compêndio dos estudos incluídos para esta revisão.

Tabela 1 – Síntese dos estudos incluídos na revisão de acordo com autores, ano de publicação, título, tipo de estudo e resultados

Autores	Título	Tipo de estudo	Resultados
LIN <i>et al.</i> (2015) ⁶	Risk factors for	Estudo	Os achados confirmam que AIDS,



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Autores	Título	Tipo de estudo	Resultados
	invasive Cryptococcal neoformans diseases: a case-control study	observacional caso controle retrospectivo n=276	cirrose hepática descompensada, esquemas supressores de IMC sem AC e doenças autoimunes são fatores de risco para doenças invasivas por <i>C. neoformans</i> .
VIDAL <i>et al.</i> (2015) ⁷	Lateral Flow Assay for Cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality	Estudo retrospectivo	A prevenção da doença criptocócica constituiria uma nova aplicação do LFA CrAg, mediante a triagem de amostras de sangue para a identificação de infecção subclínica em pacientes infectados pelo HIV que não apresentam sintomas, possuem contagem de CD4 < 100 células/mL e não recebem terapia antirretroviral eficaz. A triagem de CrAg em amostras de plasma remanescente da contagem de CD4 pode identificar pacientes com infecção assintomática que precisam urgentemente de tratamento com fluconazol, evitando assim a progressão para doença sintomática e/ou óbito.
MACHADO (2015) ⁸	Prevalência do antígeno criptocócico utilizando Lateral Flow Assay (LFA) no screening de pacientes com HIV/AIDS	Estudo observacional descritivo transversal n=109	O CrAg/LFA permite um exame simples, rápido e de baixo custo para o diagnóstico da criptococose e é recomendado para uso com soro, plasma, urina ou líquido em pacientes sintomáticos. O uso adequado da terapia antirretroviral contribui para uma redução da morbimortalidade dos pacientes com HIV/AIDS. Além disso, CrAg/LFA tem o potencial para identificar pacientes com infecção assintomática que devem receber fluconazol profilático.
MOLLOY <i>et al.</i>	Antifungal	Estudo	Uma semana de Anfotericina B mais



Autores	Título	Tipo de estudo	Resultados
(2018) ⁹	combinations for treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa	randomizado N=721	flucitosina e 2 semanas de fluconazol mais flucitosina foram eficazes como terapia de indução para meningite criptocócica em ambientes com recursos limitados.
JARVIS <i>et al.</i> (2022) ¹⁰	Single-dose Liposomal Amphotericin B treatment for Cryptococcal Meningitis	Estudo randomizado controlado fase 3 N=844	Uma dose única e alta de AmBisome administrada com flucitosina e fluconazol não foi inferior ao padrão atual de tratamento recomendado pela OMS para meningite criptocócica e oferece um tratamento prático, mais fácil de administrar e mais bem tolerado para o manejo de meningite criptocócica. Esforços contínuos para garantir o acesso ao Ambisome e à flucitosina são necessários para permitir a implementação deste tratamento.
KITONSA <i>et al.</i> (2019) ¹¹	Factors affecting mortality among HIV positive patients two years after completing recommended therapy for Cryptococcal Meningitis in Uganda	Estudo de coorte retrospectivo n=112	Permanece um risco considerável de mortalidade nos primeiros dois anos após a conclusão da terapia padrão para meningite criptocócica em ambientes com recursos limitados com risco mais alto durante os primeiros 6 meses. A manutenção do acompanhamento do paciente durante esse período pode reduzir a mortalidade.
FANG <i>et al.</i> (2020) ¹²	Clinical and microbiological characteristics of Cryptococcosis at an university hospital in China from 2013 to 2017	Estudo observacional retrospectivo transversal n=98	Avaliou-se a suscetibilidade de 217 cepas de <i>Cryptococcus</i> . A maioria dos pacientes com criptococose não estava infectada pelo HIV neste estudo, enquanto os pacientes com HIV apresentaram maior mortalidade. A redução da suscetibilidade ao fluconazol foi observada entre os isolados de <i>C.</i>



Autores	Título	Tipo de estudo	Resultados
			<i>neoformans</i> , a maioria deles pertencentes ao genótipo ST5 VNI, com impacto na dose efetiva de fluconazol.

Lin *et al.*⁶ promoveram um estudo buscando compreender a atual da patogênese de doenças criptocócicas invasivas e identificar os fatores de risco de comorbidades que estão associadas a elas. O estudo trouxe que as condições do hospedeiro que prejudicam a imunidade mediada por células, como o vírus da imunodeficiência humana ou a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou uma terapia imunossupressora, por exemplo, podem ter um papel crítico no desenvolvimento da infecção. A cirrose hepática descompensada também foi relatada como uma condição que pode aumentar o risco de criptococose, pois a ingestão de *C. neoformans* pode contornar o sistema de eliminação do fígado e entrar diretamente no sistema circulatório, causando criptococemia e acabar se disseminando no Sistema Nervoso Central. Outros possíveis fatores de risco incluem diabetes mellitus, malignidade linfoproliferativa, malignidade hematológica, câncer, doenças autoimunes e doenças pulmonares. No entanto, mais estudos são necessários para estabelecer a relação entre esses fatores e a criptococose⁶.

Além disso, foi aconselhado que indivíduos em terapia de imunossupressão, independentemente de seus regimes, sejam educados para evitar a exposição a fontes ambientais de *C. neoformans*, como locais com pombos e eucaliptos⁶. Os médicos devem estar cientes do risco de infecções fúngicas invasivas nesses pacientes. O diagnóstico precoce e o tratamento antifúngico imediato podem salvar vidas e, por isso, é pertinente que a estratégia mais importante e econômica é o acesso à TARV e aos testes de HIV⁶.

Um estudo promovido por Vidal *et al.*⁷ concluiu que o ensaio de fluxo lateral do antígeno criptocócico (LFA CrAg) permite um teste simples, rápido e de baixo custo para o diagnóstico de criptococose e é recomendado para uso com soro, plasma ou LCR em pacientes sintomáticos. Além disso, a triagem LFA CrAg usando plasma ou soro tem o potencial de identificar pacientes com infecção assintomática que devem receber fluconazol preventivo. Além disso, para Machado⁸, o LFA CrAg compreende um ensaio imunocromatográfico em formato similar ao teste de gravidez, e requer pouca ou nenhuma infraestrutura laboratorial, e desempenha papel fundamental para diagnóstico e prevenção de criptococose relacionada à AIDS⁸. A meningite criptocócica associada ao HIV, portanto, pode ser confirmada microbiologicamente, conforme indicado por um ou mais dos seguintes resultados de teste: coloração positiva com tinta nanquim do líquido cefalorraquidiano (LCR); cultura de espécies criptocócicas de LCR ou sangue; ou Antígeno criptocócico (CrAg) detectado no LCR no (LFA)^{7,8}.

A farmacoterapia atual da criptococose compreende a anfotericina B, flucitosina, fluconazol, itraconazol e voriconazol. Na criptococose disseminada o esquema terapêutico de primeira escolha é a anfotericina B, na dose de 1mg/Kg/dose, IV, não ultrapassando 50mg/dia, durante seis semanas. Em



caso de toxicidade utiliza-se a formulação lipídica de anfotericina, na dose de 3 a 5 mg/Kg/dia e na fase de consolidação, utiliza-se o fluconazol, na dose de 200 a 400mg/dia, via oral ou endovenosa, por cerca de seis semanas, ou associado à anfotericina B, até a negatificação da cultura⁹. Em países da África onde a incidência da doença é maior e os recursos são escassos, o tratamento torna-se um desafio. O estudo de Molloy *et al.*⁹ testou duas estratégias de tratamento que poderiam ser mais sustentáveis na África do que o padrão de 2 semanas de anfotericina B mais flucitosina e mais eficazes do que a monoterapia com fluconazol amplamente utilizada. Uma semana de anfotericina B mais flucitosina foi associada à menor mortalidade em 10 semanas. Efeitos colaterais, como anemia grave, foram mais frequentes com 2 semanas do que com 1 semana de anfotericina B ou com o regime oral. Além disso, uma semana de anfotericina B mais flucitosina e 2 semanas de fluconazol mais flucitosina foram eficazes como terapia de indução para meningite criptocócica em ambientes com recursos limitados, devido a eliminação mais rápida da infecção. A disponibilidade generalizada de flucitosina genérica é urgentemente necessária como parte essencial dos programas globais para reduzir a mortalidade relacionada ao HIV, assim como a investigação contínua de novas terapias medicamentosas⁹.

Em outro estudo para facilitar o tratamento da meningite criptocócica em pacientes HIV positivos, Jarvis *et al.*¹⁰, mostrou que a terapia de indução com uma dose única de 10 mg/kg de anfotericina B lipossomal (AmBisome) com flucitosina e fluconazol oral não foi inferior ao padrão de tratamento recomendado pela Organização Mundial de Saúde, de uma semana de desoxicolato de anfotericina B administrado com flucitosina. Todavia, esse tratamento mostrou causar menos eventos adversos. A mortalidade em 10 semanas de 24,8% observada no grupo AmBisome desse estudo está entre as mais baixas relatadas em um grande estudo de meningite criptocócica na África. Outro benefício potencial do regime AmBisome é que pode ser possível reduzir o tempo de internação necessário para administrar com segurança um tratamento eficaz e que é importante o esforço contínuo para garantir o acesso ao Ambisome e à flucitosina¹⁰.

A mortalidade pós-tratamento de meningite criptocócica foi investigada por Kitonsa *et al.*¹¹ Esse estudo tinha como objetivo investigar a taxa de mortalidade e os fatores que afetam a mortalidade em 2 anos esses pacientes após a conclusão da terapia antifúngica na Uganda. Notou-se que permanece um risco considerável de mortalidade nos primeiros dois anos por ameaça de recaída e síndrome de reconstituição imune (IRIS), após a conclusão da terapia padrão em ambientes com recursos limitados com risco mais alto durante os primeiros 6 meses e, portanto, precisam de acompanhamento mais de perto. A manutenção do acompanhamento do paciente durante esse período pode reduzir a mortalidade¹¹.

Por outro lado, nos últimos anos, houve um aumento na preocupação crescente entre os médicos quanto ao potencial para o surgimento de resistência antifúngica entre *C. neoformans* devido às altas taxas de persistência fúngica e recidiva frequente da doença. Fang *et al.*¹², em um estudo, mostrou a análise das tendências na suscetibilidade a medicamentos antifúngicos de 217 isolados criptocócicos consecutivos de um centro médico na China entre 2013 e 2017, além de avaliar as manifestações clínicas dos 98 pacientes. A redução da suscetibilidade ao fluconazol foi observada entre



os isolados de *C. neoformans*, a maioria deles pertencentes ao genótipo ST5 VNI, com impacto na dose efetiva de fluconazol. Assim, a vigilância dinâmica em tempo real da suscetibilidade aos antifúngicos é necessária na prática clínica, uma vez que tem aumentado o número de relatos do surgimento de resistência aos agentes antifúngicos em pacientes infectados pelo HIV.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A criptococose é uma doença que pode ser assintomática ou sintomática. A infecção inicia-se nos pulmões por meio da inalação dos propágulos do fungo da criptococose. As principais manifestações compreendem: febre, tosse produtiva, dor torácica, e perda de peso. Quando ocorre disseminação para o Sistema Nervoso Central, o prognóstico tende a ser ruim principalmente em pacientes HIV positivos que não aderem à terapia antirretroviral. A infecção pela criptococose e a evolução a forma grave da meningite criptocócica é mais frequente na África Subsaariana, seguida pelo Sul da Ásia e a América Latina, em países que apresentam altas taxas de infecções por HIV e que a Terapia Antirretroviral é de difícil acesso e adesão dos pacientes.

Nesta revisão, foi abordada a relevância do tema e espera-se divulgar no meio acadêmico a importância da criptococose em pacientes portadores de HIV. Por se tratar de uma infecção com sintomas muito inespecíficos, que se não tratada pode atingir o Sistema Nervoso Central e outros órgãos e levar o paciente ao óbito. É de suma importância que o conhecimento acerca dessa doença seja difundido para que profissionais de saúde possam entender e atuar contra ela, seja promovendo o manejo correto do diagnóstico e tratamento, seja realizando educação em saúde.

REFERÊNCIAS

1. LIU, Tong-Bao; PERLIN, David S.; XUE, Chaoyang. Molecular mechanisms of cryptococcal meningitis. **Virulence**, v. 3, n. 2, p. 173-181, 2012.
2. AMARO M.C.O. Caracterização de isolados clínicos de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* quanto à susceptibilidade ao fluconazol. Dissertação de Mestrado. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre**, 2006.
3. NOGUERA, María Clara; ESCANDÓN, Patricia; CASTAÑEDA, Elizabeth. Fatal *Cryptococcus gattii* genotype VGI infection in an HIV-positive patient in Barranquilla, Colombia. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 59, 2017.
4. BOTTS, Michael R.; HULL, Christina M. Dueling in the lung: how *Cryptococcus* spores race the host for survival. **Current opinion in microbiology**, v. 13, n. 4, p. 437-442, 2010.
5. SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucio de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, p. 508-511, 2007.
6. LIN, Ying-Ying; SHIAU, Stephanie; FANG, Chi-Tai. Risk factors for invasive *Cryptococcus neoformans* diseases: a case-control study. **PloS one**, v. 10, n. 3, p. e0119090, 2015.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

7. VIDAL, Jose E.; BOULWARE, David R. Lateral flow assay for cryptococcal antigen: an important advance to improve the continuum of HIV care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, p. 38-45, 2015.
8. MACHADO, Herion Alves da Silva et al. **Prevalência do antígeno criptocócico utilizando Lateral Flow Assay (LFA) no screening de pacientes com HIV/AIDS**. 2015. Tese de Doutorado.
9. MOLLOY, Síle F. et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 11, p. 1004-1017, 2018.
10. JARVIS, Joseph N. et al. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 12, p. 1109-1120, 2022.
11. KITONSA, Jonathan et al. Factors affecting mortality among HIV positive patients two years after completing recommended therapy for Cryptococcal meningitis in Uganda. **PLoS One**, v. 14, n. 1, p. e0210287, 2019.
12. FANG, Lan-fang et al. Clinical and microbiological characteristics of cryptococcosis at an university hospital in China from 2013 to 2017. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, p. 7-12, 2020.



DIETA EPIGENÉTICA NA PREVENÇÃO DE NEOPLASIAS MALIGNAS: UMA PERSPECTIVA SOBRE CÂNCER DE MAMA

EPIGENETIC DIET IN THE PREVENTION OF MALIGNANT NEOPLASMS: A PERSPECTIVE ON BREAST CANCER

Gabriel Moreno Vieira de Souza Alves¹; Luiza Ferreira Pimenta¹; Flávio Marcos Gomes de Araújo²

1 Discente de Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG.

2 Professor orientador no Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG.

RESUMO

Introdução: A epigenética é o campo científico que estuda as transformações da regulação da expressão gênica. Tais mudanças são herdáveis e não alteram a sequência de nucleotídeos do DNA. Os principais mecanismos epigenéticos são a metilação do DNA e as modificações das histonas. Além disso, analisando que as alterações epigenéticas estão associadas aos eventos de carcinogênese, hipotetiza-se que também têm o potencial de agir como um mecanismo de prevenção. Portanto, o objetivo desta revisão é avaliar amplamente a utilização de compostos botânicos bioativos que regulam essa atividade epigenética. **Metodologia:** Nesta revisão utilizou-se a base de dados PubMed. Os descritores e os operadores booleanos foram: (breast cancer) AND (epigenetic) AND (prevention) AND (dietary), utilizando o filtro "Title/Abstract". Dos resultados encontrados, todas as revisões e meta-análises foram excluídas. Ao final dessa busca, foram incluídos 18 resultados. **Resultados e Discussão:** Foram analisados, ao total, nove compostos bioativos, sendo alguns estudados isoladamente e outros em combinações. **Considerações Finais:** Esta revisão abordou diferentes mecanismos anticancerígenos desses compostos. Ademais, considerando que células saudáveis não sofreram alterações, é razoável que uma otimização na mistura dessas substâncias seja de interesse de estudo e de aplicação, considerando uma futura dieta epigenética.

PALAVRAS-CHAVE: Dieta. Epigenética. Câncer de Mama. Prevenção.

ABSTRACT

Introduction: Epigenetics is the scientific field that studies changes in the regulation of gene expression. Such changes are heritable and do not alter the nucleotide sequence of DNA. The main epigenetic mechanisms are DNA methylation and histone modifications. Furthermore, analyzing that epigenetic changes are associated with carcinogenesis events, it is hypothesized that they also have the potential to act as a prevention mechanism. Therefore, the aim of this review is to broadly evaluate the use of bioactive botanical compounds that regulate this epigenetic activity. **Methodology:** In this review, the PubMed database was used. The descriptors and Boolean operators were: (breast cancer) AND (epigenetic) AND (prevention) AND (dietary), using the "Title/Abstract" filter. From the results found, all reviews and meta-analyses were excluded. At the end of this search, 18 results were included. **Results and Discussion:** A total of nine bioactive compounds were analyzed, some of which were studied separately and others in combinations. **Final Considerations:** This review addressed different anticancer mechanisms of these compounds. Furthermore, considering that healthy cells did not undergo changes, it is reasonable that an optimization in the mixture of these substances is of interest for study and application, considering a future epigenetic diet.

KEYWORDS: Diet. Epigenetics. Breast Cancer. Prevention.

INTRODUÇÃO

A epigenética é o campo científico que estuda as transformações da expressão gênica. Tais mudanças são herdáveis e não alteram a sequência de nucleotídeos do DNA. Os principais mecanismos epigenéticos são a metilação do DNA e as modificações das histonas.¹



A metilação é a adição de um grupo metila ao quinto carbono da base nitrogenada citosina, na ilha CpG, local em que se dá início a transcrição do gene. Esse fenômeno é conduzido pelas enzimas metiltransferases (DNMT). O resultado é o silenciamento dos genes por meio da inibição direta ou indireta da ligação dos fatores de transcrição. A desmetilação também é possível e acontece por meio das enzimas desmetilases.²

Já a alteração das histonas envolve, principalmente, a sua acetilação. Esta se refere à adição de um grupo acetil às histonas, proteínas que estão associadas ao DNA, mediadas pelas enzimas histona acetiltransferase (HAT). O efeito é a abertura da cromatina, o que aumenta o acesso dos mecanismos de transcrição. Já a desacetilação ocorre quando o grupo acetil é retirado por meio da ação das enzimas desacetilases de histonas (HDAC), que promovem a condensação da cromatina e, conseqüentemente, a inativação de genes.²

Na patogênese do câncer, principalmente de mama, são observadas aberrações epigenéticas que têm sido cada vez mais associadas aos eventos de carcinogênese. O câncer de mama pode ser classificado de acordo com a regulação da expressão de receptores de estrógenos (ER), de progesterona (PR) e do fator de crescimento epidérmico (HER-2) pelas células neoplásicas.³ Assim, o tipo com o pior prognóstico é o chamado câncer de mama triplo negativo (TNBC), em que há inatividade dos três receptores, o que altera tanto o curso da doença quanto o tratamento, como a hormonioterapia. Os principais mecanismos envolvidos são os processos enzimáticos HDAC e DNMT, capazes de alterar expressões gênicas, por meio do silenciamento e/ou da ativação de genes, que - eventualmente - contribuem para o crescimento celular desorganizado, caracterizando a carcinogênese.⁴

Cabe ressaltar, portanto, que as alterações epigenéticas levam a uma desregulação na ativação ou no silenciamento de genes. De um lado, esses mecanismos podem levar à carcinogênese, pela expressão de oncogenes e pela supressão de bloqueadores de crescimento celular. Por outro lado, os eventos epigenéticos podem também ativar supressores tumorais e desativar genes envolvidos na multiplicação celular. Nesse caso, estudos recentes que abordam as chamadas “dietas epigenéticas” têm ganhado destaque, já que diversos alimentos, como soja, uva e brócolis, e diferentes plantas medicinais possuem compostos bioativos que podem causar modificações no DNA, capazes de apresentar potencial para prevenir, retardar ou impedir o crescimento tumoral.⁵ Dessa forma, o objetivo desta revisão é analisar a atuação epigenética de tais compostos como um mecanismo de prevenção do câncer de mama.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica entre julho e setembro de 2022 na base de dados PubMed. Os descritores e os operadores booleanos foram: (breast cancer) AND (epigenetic) AND (prevention) AND (dietary), utilizando o filtro “Title/Abstract”. Inicialmente, foram encontrados 32 artigos. Destes, foram excluídas todas as revisões e meta-análises, totalizando 14 artigos excluídos. Os critérios de inclusão foram todos os estudos que abordaram o uso de dietas como forma de prevenção



e de terapia para o câncer de mama mediante mecanismos epigenéticos, totalizando 18 artigos incluídos.

RESULTADOS

O tema epigenética é relativamente recente, como demonstrado nos artigos incluídos nesta revisão, sendo que a maioria foi publicada no ano de 2018, totalizando quatro artigos. Dos 18 artigos, apenas cinco foram publicados há mais de dez anos. Na tabela 01, foi realizada uma síntese do conteúdo dos artigos utilizados nesta revisão, que foram dispostos de acordo com a ordem cronológica dos anos de publicação:

Tabela 01: Artigos incluídos - título, autor principal, ano e tema principal

Titulo	Autor	Ano	Tema principal
Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor	B D Gehm	1997	Aborda o composto resveratrol e seus efeitos multifatoriais, incluindo anticancerígeno
Raising gestational choline intake alters gene expression in DMBA-evoked mammary tumors and prolongs survival	Vesela P Kovacheva	2009	Avalia os processos de metilação envolvidos em tumores mamários e o uso de compostos bioativos
Sulforaphane causes epigenetic repression of hTERT expression in human breast cancer cell lines	Syed M Meeran	2010	Analisa a atividade do composto sulforafano na regulação epigenética da telomerase, via enzima
The influence of one-carbon metabolism on gene promoter methylation in a population-based breast cancer study	Xinran Xu	2011	Investiga sobre o processo da metilação na patogênese do câncer
BRCA-1 promoter hypermethylation and silencing induced by the aromatic hydrocarbon receptor-ligand TCDD are prevented by resveratrol in MCF-7 cells	Andreas J Papoutsis	2012	Aborda o uso do resveratrol para reverter as alterações associadas à tumorigênese do gene BRCA-1
Epigenetic regulation of multiple tumor-related genes leads to suppression of breast tumorigenesis by dietary genistein	Yuanyuan Li	2013	Discorre sobre a relação entre o composto bioativo genisteína e suas alterações no maquinário
Dietary compound isoliquiritigenin prevents mammary carcinogenesis by inhibiting breast cancer stem cells	Neng Wang	2015	Relata o uso da isoliquiritigenina na supressão do início do câncer de mama, via ativação do gene
Epigenetic-based combinatorial resveratrol and pterostilbene alters DNA damage response by affecting SIRT1 and DNMT enzyme expression, including SIRT1-dependent γ -H2AX and telomerase regulation in triple-negative breast cancer	Rishabh Kala	2015	Apresenta os resultados sobre os experimentos, utilizando resveratrol e pterostilbeno, para tratar e prevenir câncer de mama por meio da cascata epigenética.
Combinatorial epigenetic mechanisms and efficacy of early breast cancer inhibition by nutritive botanicals	Yuanyuan Li	2016	Investiga potenciais efeitos combinatórios das substâncias EGCG e sulforafano na prevenção epigenética do câncer de mama
Combinational Proanthocyanidins and Resveratrol Synergistically Inhibit Human Breast Cancer Cells and Impact Epigenetic-Mediating Machinery	Yifeng Gao	2018	Apresenta o uso conjunto de proantocianidinas e do resveratrol na inibição e prevenção do câncer de mama.

(continuação)



Temporal Efficacy of a Sulforaphane-Based Broccoli Sprout Diet in Prevention of Breast Cancer through Modulation of Epigenetic Mechanisms	Yuanyuan Li	2018	Aborda o uso do sulforafano na regulação epigenética para prevenção do câncer de mama
The Effects of Combinatorial Genistein and Sulforaphane in Breast Tumor Inhibition: Role in Epigenetic Regulation	Bidisha Paul	2018	Analisa o uso de genisteína e sulforafano na prevenção do câncer de mama e seus mecanismos epigenéticos.
Withaferin A and sulforaphane regulate breast cancer cell cycle progression through epigenetic mechanisms	Kendra J Royston	2018	Narra o uso combinatorial de sulforafano e withaferina A na prevenção do câncer de mama por meio da epigenética.
Epigenetic Activation of BRCA1 by Genistein In Vivo and Triple Negative Breast Cancer Cells Linked to Antagonism toward Aryl Hydrocarbon Receptor	Micah G Donovan	2019	Desenvolve sobre a ação da genisteína para reverter as alterações associadas à tumorigênese do gene BRCA-1
Maternal Epigenetic Regulation Contributes to Prevention of Estrogen Receptor-negative Mammary Cancer with Broccoli Sprout Consumption	Shizhao Li	2020	Investiga o uso de sulforafano na prevenção de tumores mamários pela ativação de receptores de estrogênio (ER) negativos
Combinatorial epigenetic mechanisms of sulforaphane, genistein and sodium butyrate in breast cancer inhibition	Manvi Sharma	2022	Discorre sobre a combinação das substâncias botânicas bioativas sulforafano, genisteína e do butirato de sódio na prevenção do câncer de mama.
Maternal soybean diet on prevention of obesity-related breast cancer through early-life gut microbiome and epigenetic regulation: Maternal soybean prevention on	Min Chen	2022	Analisa a ação da genisteína associada a alterações metabólicas na prevenção do câncer de mama
Maternal soybean genistein on prevention of later-life breast cancer through inherited epigenetic regulations	Min Chen	2022	Descreve o uso de Genisteína por mães e suas consequências na prevenção de câncer de mama da prole.

Os compostos bioativos que apareceram com maior frequência neste trabalho foram a genisteína e o sulforafano, sendo alvos de estudo de seis artigos. A seguinte sumarização deste trabalho ocorreu de acordo com as combinações de compostos bioativos utilizados nos artigos analisados.

1. GENISTEÍNA

1.1 GENISTEÍNA ISOLADA

A soja contém como principal composto bioativo a isoflavona, cuja substância mais abundante é a genisteína (GE). Diversos artigos abordaram o uso de GE na prevenção do câncer de mama. Esses estudos apontaram que o principal mecanismo anticancerígeno da GE é a regulação da transcrição gênica por modulação epigenética, como alteração da metilação do DNA e modificações nas histonas, contribuindo para reverter eventos de aberração epigenética e para eventual prevenção e terapia contra o câncer de mama. Foram observadas mudanças na expressão e na modulação epigenética de genes como o p21 e o p16, supressores de tumor, e o BMI1 e c-MYC, promotores de tumor durante os estágios iniciais da tumorigênese mamária.⁶

Além disso, os resultados em relação à inibição da viabilidade celular e à resposta apoptótica foram mais efetivos em células pré-cancerígenas do que em células já tumorais. O estudo apresentou uma alteração de padrão de expressão de genes relacionados ao tumor, aumentando a expressão de p21 e p16 enquanto reduzia a expressão do BMI1 e c-MYC. O nível de compactação da estrutura da cromatina, que é regulado, em partes, por uma complexa variedade de modificações de histonas pós-traducionais, está intimamente relacionado aos padrões de expressão gênica. Logo, alterações nas modificações de histona levam a perturbações da cromatina e, conseqüentemente, à expressão gênica



inapropriada, resultando em iniciações malignas celulares. Ademais, associa-se que a GE inibe a atração do complexo repressor BMI1-c-MYC para a região regulatória do promotor do p16 por infra-regular tanto a expressão do c-MYC e do BMI1 quanto prejudicando as habilidades de ligação do complexo repressor transcricional, por influenciar os marcadores de histonas em todo o cromodomínio reconhecido.⁶

Por fim, num estudo materno com genisteína realizado, o gene Trp63 foi identificado como um dos mais antigos membros da família p53, levando a hipótese de que a p63 atua como supressor tumoral assim como a p53. O estudo também mostrou que LT-GE (GE de longo termo) induz um incremento de expressão da p63, garantindo efeitos anticancerígenos, como o bloqueio de ciclo celular e a apoptose.⁷

1.2 GENISTEÍNA E SULFORAFANO

Alguns estudos abordaram o uso do sulforafano (SFN), composto bioativo encontrado em brotos de brócolis, e da GE como alternativa de prevenção epigenética do câncer de mama. Pesquisas apontaram que SFN é capaz de silenciar o gene responsável pela expressão do fator de transcrição KLF4. Este desempenha um importante papel juntamente com as enzimas desacetilases HDAC2 e HDAC3, principalmente, no promotor do fator de crescimento de angiogênese vascular (VEGF). O VEGF é fundamental para o crescimento tumoral, já que estimula a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais. Além disso, o KLF4 também contribui para a expressão da transcriptase reversa da telomerase humana (hTERT), que está relacionada à auto-renovação em células tronco embrionárias.

Dessa forma, as pesquisas indicaram que os compostos bioativos SFN e GE podem, juntos, silenciar a KLF4 e, assim, todos os seus efeitos envolvidos na tumorigênese. Por fim, a combinação se mostrou eficaz na promoção de apoptose e no bloqueio do ciclo celular das células cancerígenas MDA-MB-231, na fase G2/M, e MCF-7, na fase G1, além de mostrar uma positiva influência na expressão da p21 e da p16.⁸

1.3 GENISTEÍNA E BUTIRATO DE SÓDIO

Estudos demonstraram que a GE, por meio da mudança que essa substância pode realizar na composição taxonômica e quantitativa de algumas microbiotas intestinais, relacionadas à produção de butirato de sódio (NaB), pode atuar na regularização de distúrbios metabólicos, como a obesidade. Essas mudanças acabam alterando o perfil metabólico lipídico, especialmente com o aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), principalmente o NaB. Os experimentos *in vitro* demonstraram que o NaB inibiu o crescimento de células tumorais de câncer de mama. Tal fato é importante para a prevenção do câncer na medida em que um dos fatores de risco da neoplasia mamária é justamente a obesidade, especialmente para o câncer de mama triplo negativo (TNBC) e para mulheres na pós-menopausa com receptor de estrogênio (ER) positivo.⁹

1.4 Genisteína, Sulforafano e Butirato de Sódio



NaB e SFN apresentam propriedades anticancerígenas e, por meio da inibição das HDACs, habilidade para controlar o maquinário epigenético. Já a GE, presente na soja, é uma conhecida inibidora de DNMT. As combinações desses três compostos reduziram, por meio da limitação do crescimento celular e do aumento das taxas de apoptose e de necrose, a viabilidade celular das células cancerígenas mamárias. Também atuaram bloqueando as células na fase G2/M do ciclo celular. Por fim, as combinações duplas e tripla foram mais efetivas na inibição das DNMT (DNMT3 e DNMT3B), das HDAC (HDAC1, HDAC6 e HDAC11), das HMT (EZH2 e SUV39H1) e HAT (GCN5, PCAF, P300 e CBP).¹⁰

2. RESVERATROL

2.1 RESVERATROL E PTEROSTILBENO

O resveratrol (RES) é encontrado principalmente na camada externa e nas sementes das uvas e apresenta potente ação antioxidante. Já o pterostilbeno (PSB) é um estilbenoide, polifenol, encontrado em frutas, folhas e cerne de diferentes vegetais, como o mirtilo e a videira, e é quimicamente relacionado ao resveratrol. Os resultados encontrados pelo estudo indicam que o RES e o PSB, em uma concentração fisiológica-relevante, sinergicamente, inibiram a proliferação de células cancerígenas, MDA-MB-157 e HCC1806. Ademais, o tratamento resultou em parada do ciclo celular na fase G2/M e S, assim como induziram apoptose nas duas linhagens de células do TNBC. Além disso, pela primeira vez, neste artigo, essa dieta demonstrou infra-regulação de uma HDAC tipo 3, SIRT1, e impactou o mecanismo de Resposta de Dano do DNA, que foi afetado também tanto pelo aumento da apoptose quanto pela infra-regulação da expressão de hTERT e de γ -H2AX, um marcador de dano de DNA. A redução da expressão da hTERT pode estar relacionada à diminuição em cascata de SIRT1, FOXO3a e c-MYC, que, por fim, contribui para a inibição do crescimento de células cancerígenas, visto que o hTERT é altamente expressado em cânceres humanos.¹¹

2.2 RESVERATROL E PROANTOCIANIDINA

Plantas como o mirtilo, a airela e sementes de uva apresentam uma substância conhecida como proantocianidina (GSP), um polifenol, flavonoide oligomérico, que tem sido alvo de estudos devido suas propriedades anticancerígenas. No estudo analisado, a combinação de GSPs e RES reduziu, sinergicamente, a viabilidade celular e a proliferação celular, durante e após o tratamento, em ambas as linhagens celulares, assim como reduziu a atividade de DNMT e HDAC. Neste estudo também foi avaliado uma redução na habilidade de formação de colônia nas células cancerígenas pós-tratamento, e obteve como resultado uma efetiva redução, de 75% a 82%, de restrição máxima, nas linhagens cancerígenas. Sinergicamente GSP e Res induziram a morte celular por promoção da transmissão do sinal apoptótico nas células MDA-MB-231, enquanto os mesmos compostos inibiram a transmissão do sinal apoptótico nas células MCF-7. Esse resultado inesperado deve estar relacionado a uma diferença importante, as células MDA-MB-231 são ER negativo, enquanto as MCF-7 são ER positivo, visto que é conhecido que flavonoides, que são abundantes em GSPs, apresentam uma



importância significativa na redução da proliferação de células MCF-7 por meio de atividades antiestrogênicas, o que pode ter contribuído para esse desfecho.¹²

2.3 RESVERATROL E GENISTEÍNA

Um dos eventos fisiopatológicos do câncer de mama envolve o silenciamento do gene BRCA-1. De acordo com os estudos, a repressão transcricional de tal gene pode ocorrer pelo AhR, receptor de hidrocarbonetos aromáticos. O AhR pode ser ativado por exposições ambientais, como o composto 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), encontrado em poluição industrial.¹³

Nos experimentos *in vitro*, células cancerígenas no tipo MCF-7 foram submetidas a análises que demonstraram que o efeito supressor promovido pelo TCDD acontece mediante a hipermetilação do sítio CpG que dá início à transcrição do gene BRCA-1. Por outro lado, os estudos também evidenciaram que uma alternativa para reverter essa situação é pelo uso do resveratrol e da GE. Essas substâncias são protótipos de antagonistas de AhR, e atuam desmetilando o CpG. Portanto, o BRCA-1 é expresso e pode exercer sua atividade repressiva contra o crescimento celular presente no câncer de mama.^{13,14,15}

3. SULFORAFANO

3.1 SULFORAFANO E WHITAFERINA A

O sulforafano SFN e a whitaferina A (WA), uma lactona esteroidal encontrada na cereja de inverno indiana (*Withania somnifera*), são dois compostos botânicos bioativos que também vem ganhando a atenção por suas características que contribuem para a regulação epigenética. No estudo analisado foi demonstrado que houve alterações na p53 e na p21, supressores tumorais, que foram de responsabilidade da infra-regulação das HDAC1, HDAC2 e HDAC3 causado pela combinação WA + SFN. Além disso, os resultados também indicaram um bloqueio do ciclo celular na fase G1 utilizando o tratamento combinatório. Outro supressor de tumor relacionado à regulação da progressão ciclo celular é a proteína retinoblastoma (RB), que, além de ser um regulador negativo de p21, também pode induzir a apoptose independente e dependente de p53 quando é inativado. Assim sendo, apesar da p21 agir independente da p53 em alguns casos, estudos mostram que a expressão induzida da p21 por dano de DNA é dependente da p53. Houve também um aumento da expressão de E2F, que, quando superexpressa, está relacionada à apoptose, enquanto houve uma redução da pRB, que age como repressora de genes G1→S do ciclo celular. Essa combinação foi capaz de reativar a p21, além de ser adjuvante e quimiopreventiva visto que impedem a proliferação de linhagens cancerígenas ER α positiva e TNBC.¹⁶

3.2 SULFORAFANO E EPIGALOCATEQUINA-3-GALATO

Alguns artigos demonstraram a influência dos compostos epigalocatequina-3-galato (EGCG), encontrado no chá verde (*Camellia sinensis*), e o SFN como moduladores epigenéticos do câncer de



mama.¹⁷ Uma das ações promovidas por tais compostos, especialmente o SFN, é a regulação do crescimento celular, por meio da reativação de genes supressores tumorais, como o p16 INK4b e p53.^{17,18} Outro efeito analisado é a inibição do gene que expressa a hTERT, enzima que atua na imortalização celular, pois mantém a integridade do telômero, estimulando, assim, a replicação celular desregulada. Os estudos demonstraram que o SFN pode induzir a hiperacetilação em locais que expressam proteínas repressoras da hTERT, como MAD1 e CTCF, reduzindo o desenvolvimento carcinogênico.^{5,17}

Em segundo lugar, outro resultado destacado pelas pesquisas foi o uso dos compostos EGCG e SFN na expressão do receptor de estrogênio ER α (alfa). Tal expressão se mostrou fundamental para o tratamento em casos de cânceres de mama do tipo ER α negativo.¹⁷ Nos experimentos *in vitro* houve ativação transcricional significativa de ER α .^{17,19} Já os testes *in vivo*, houve redução no volume dos tumores e expressão epigenética de ER α . Isso acontece por meio da inibição da DNMT e da HDAC, mecanismos que permitem a transcrição do receptor ER α em células ER α negativas.¹⁷ Apesar da possibilidade da expressão do ER α em cânceres ER α negativos resultar em crescimento celular, a maioria dos estudos que abordou essa temática indicou que esse tipo de ativação não gerou a reconstituição do tumor.^{17, 18, 19}

4. ISOLIQUIRITIGENINA

A isoliquiritigenina (ISL) é um composto encontrado na raiz de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), planta que contém diferentes propriedades medicinais. Experimentos realizados *in vivo* e *in vitro* demonstraram que tal composto possui atuações epigenéticas que reduzem a proliferação celular típica do câncer de mama, principalmente nas linhas de células cancerígenas de mama estrogênio-negativo MDA-MB-231 e BT549.²⁰

O principal mecanismo envolvido nesse processo inclui a desmetilação do gene WIF1, por meio da inibição da enzima DNMT, o que permite a expressão gênica. A inibição dessa enzima tem relação com a proteína de especificidade 1 (Sp1). Este é um fator de transcrição responsável pela regularização de genes que atuam na produção de DNMT. Assim, o composto bioativo ISL é capaz de reduzir a Sp1, levando também à redução de DNMT, especialmente para a região onde o gene WIF1 se localiza.^{20,21}

O WIF1 atua na transcrição de supressores tumorais, que agem inibindo o crescimento celular via G1 e G2, além da apoptose celular. A importância do envolvimento do WIF1 no contexto do desenvolvimento de neoplasias mamárias é também evidente ao analisar que em células mamárias normais há uma elevação do WIF1 em comparação às células tumorais mamárias, que se encontra em menores quantidades já que foi silenciado pela metilação.²⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão, foram abordados diferentes mecanismos anticancerígenos, com enfoque no câncer de mama, promovidos por compostos bioativos. Entretanto, apesar de atuarem de diferentes



maneiras, mediante, por exemplo, a atividade apoptótica e necrótica, a parada do ciclo celular, a limitação do crescimento, a redução da habilidade de formação de colônias pós tratamento, a expressão de supressores tumorais e a supressão de oncogenes, todos esses maquinários, em resumo, convergem para uma atividade inicial de DNMTs e de HDACs. Por fim, é razoável que uma mistura dessas substâncias analisadas e efetivadas, um “coquetel”, seja de interesse de estudo e de aplicação, considerando uma futura dieta epigenética.

REFERÊNCIAS

1. MULLER, Henrique Reichman & PRADO, Karin Braun. Epigenética: um novo campo da genética. **RUBS**, v.1, n.3, p.61-69, 2008
2. RODRIGUES, AH et al. Mecanismos epigenéticos no câncer de mama: o papel dos biomarcadores e da medicina personalizada. **Revista InterScientia**, v. 30 n.7, p.174-186, 2019.
3. BUITRAGO, Farid & UEMURA, Gilberto & SENA, Maria Cristina Ferreira. Fatores prognósticos em câncer de mama. **Com. Ciências Saúde**, v. 22, n. 1, p. 569-582, 2011
4. XU, X et al. The influence of one-carbon metabolism on gene promoter methylation in a population-based breast cancer study. **Epigenetics**, v. 6, n. 11, p. 1276–1283, 2011
5. LI, S et al. Maternal Epigenetic Regulation Contributes to Prevention of Estrogen Receptor–negative Mammary Cancer with Broccoli Sprout Consumption. **Cancer Prevention Research**, v. 13, n. 5, p. 449–462, 2020.
6. Li Y, Chen H, Hardy TM, Tollefsbol TO. Epigenetic Regulation of Multiple Tumor-Related Genes Leads to Suppression of Breast Tumorigenesis by Dietary Genistein. **PLoS ONE**, v. 8, p.54369, 2013
7. CHEN, M et al. Maternal soybean genistein on prevention of later-life breast cancer through inherited epigenetic regulations. **Carcinogenesis**, v. 43, n. 3, p. 190–202, 2022.
8. PAUL, B.; LI, Y.; TOLLEFSBOL, T. The Effects of Combinatorial Genistein and Sulforaphane in Breast Tumor Inhibition: Role in Epigenetic Regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1754, 2018.
9. CHEN, M et al. Maternal soybean diet on prevention of obesity-related breast cancer through early-life gut microbiome and epigenetic regulation. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, p.109119, 2022.
10. SHARMA, M; TOLLEFSBOL, TO. Combinatorial epigenetic mechanisms of sulforaphane, genistein and sodium butyrate in breast cancer inhibition. **Experimental Cell Research**, v. 416, n. 1, p. 113160, 2022.
11. KALA, R; Shah HN, Martin SL, Tollefsbol TO. Epigenetic-based combinatorial resveratrol and pterostilbene alters DNA damage response by affecting SIRT1 and DNMT enzyme expression, including SIRT1-dependent γ -H2AX and telomerase regulation in triple-negative breast cancer. **BMC Cancer**, v. 15, p. 672, 2015.
12. Gao, Y; Tollefsbol T. Combinatorial Proanthocyanidins and Resveratrol Synergistically Inhibit Human Breast Cancer Cells and Impact Epigenetic–Mediating Machinery. **IJMS**, v. 19, p. 2204, 2018.



13. PAPOUTSIS, AJ et al. BRCA-1 promoter hypermethylation and silencing induced by the aromatic hydrocarbon receptor-ligand TCDD are prevented by resveratrol in MCF-7 Cells. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 23, n. 10, p. 1324–1332, 2012.
14. DONOVAN et al. Epigenetic Activation of BRCA1 by Genistein In Vivo and Triple Negative Breast Cancer Cells Linked to Antagonism toward Aryl Hydrocarbon Receptor. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2559, 2019.
15. GEHM, Barry D. et al. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 25, p. 14138-14143, 1997.
16. ROYSTON, Kendra J. et al. Withaferin A and sulforaphane regulate breast cancer cell cycle progression through epigenetic mechanisms. **Experimental cell research**, v. 368, n. 1, p. 67-74, 2018.
17. LI, Yuanyuan et al. Combinatorial epigenetic mechanisms and efficacy of early breast cancer inhibition by nutritive botanicals. **Epigenomics**, v. 8, n. 8, p. 1019-1037, 2016.
18. MEERAN, Syed M.; PATEL, Shweta N.; TOLLEFSBOL, Trygve O. Sulforaphane causes epigenetic repression of hTERT expression in human breast cancer cell lines. **PloS one**, v. 5, n. 7, p. e11457, 2010.
19. LI, Yuanyuan et al. Temporal Efficacy of a Sulforaphane-Based Broccoli Sprout Diet in Prevention of Breast Cancer through Modulation of Epigenetic MechanismsTemporal Dietary Epigenetics on Breast Cancer Prevention. **Cancer Prevention Research**, v. 11, n. 8, p. 451-464, 2018.
20. WANG, Neng et al. Dietary compound isoliquiritigenin prevents mammary carcinogenesis by inhibiting breast cancer stem cells through WIF1 demethylation. **Oncotarget**, v. 6, n. 12, p. 9854, 2015.
21. KOVACHEVA, Vesela P. et al. Raising gestational choline intake alters gene expression in DMBA-evoked mammary tumors and prolongs survival. **The FASEB Journal**, v. 23, n. 4, p. 1054-1063, 2009.



EVALI E OUTRAS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

EVALI AND OTHER COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH ELECTRONIC CIGARETTE USE DURING THE COVID-19 PANDEMIC: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

Yago Santiago Nascimento¹, Yan Santiago Nascimento¹, Leticia Maria Rendall Ferreira¹, Caio Roberto Alexandre Cavalcante dos Santos¹, Arthur Souza Menezes¹, Cícero Pereira Cunha Neto¹; Ricardo Ferreira dos Santos Júnior²

1 Acadêmico do Curso de Medicina na Universidade de Pernambuco (UPE).

2 Professor orientador na Universidade de Pernambuco (UPE).

RESUMO

Introdução: O uso de cigarros eletrônicos vem se tornado cada vez mais frequente, principalmente entre os jovens. Agregado a isso, a pandemia da COVID-19 instaurou uma situação de calamidade nos sistemas sociais e de saúde globalmente. Portanto, sabendo-se que fumantes são mais propensos a contrair infecções respiratórias, foi realizada uma revisão de literatura acerca dos agravamentos decorrentes do uso de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (ENDS) durante a pandemia, evidenciando-se suas principais complicações. **Desenvolvimento:** Diversas complicações são geradas decorrentes do uso de cigarros eletrônicos durante a pandemia, levando em conta a provável maior susceptibilidade dos vapers a contrair e proliferar o SARS-CoV-2, devido ao aumento da enzima ACE-2. Além disso, o dificultoso diagnóstico diferencial entre o EVALI - doença decorrente do uso de ENDS - e a COVID-19 pode gerar diversos outros agravantes, como o tratamento tardio ou errôneo. **Considerações finais:** É necessário alto nível de suspeição do médico para diagnóstico do EVALI, principalmente com pacientes jovens durante a pandemia, sendo essencial histórico do uso de ENDS para tratamento adequado, visto que a contaminação por SARS-CoV-2 é provavelmente maior entre vapers e o diagnóstico diferencial entre EVALI e COVID-19 geralmente é inconclusivo.

PALAVRAS-CHAVE: Sistemas Eletrônicos de Liberação de Nicotina. Vaping. COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: The use of electronic cigarettes has become increasingly frequent, especially among young people. Added to this, the COVID-19 pandemic has created a situation of calamity in social and health systems globally. Therefore, knowing that smokers are more likely to contract respiratory infections, a literature review was carried out on the aggravations resulting from the use of electronic nicotine delivery systems (ENDS) during the pandemic, highlighting its main complications. **Development:** Several complications are generated from the use of electronic cigarettes during the pandemic, taking into account the likely greater susceptibility of vapers to contract and proliferate SARS-CoV-2, due to the increase in the ACE-2 enzyme. In addition, the difficult differential diagnosis between EVALI -disease resulting from the use of ENDS- and COVID-19 can generate several other aggravations, such as late or erroneous treatment. **Final considerations:** A high level of suspicion by the doctor is necessary for the diagnosis of EVALI, especially with young patients during the pandemic, and a history of ENDS use is essential for an adequate treatment, since SARS-CoV-2 contamination is likely to be higher among vapers and the differential diagnosis between EVALI and COVID-19 is often inconclusive.

KEYWORDS: Electronic Nicotine Delivery Systems; Vaping; COVID-19

INTRODUÇÃO

O uso de cigarros eletrônicos vem crescendo rapidamente na última década, sendo utilizados principalmente entre pessoas de menor idade, e estabelecendo uma verdadeira epidemia de vaping



entre os jovens. Dados indicam que, nos Estados Unidos, até o início de março de 2020, 1 a cada 10 estudantes do *middle school* usaram cigarros eletrônicos de maneira ativa, sendo esta prática ainda mais comum entre estudantes do *high school*: aproximadamente 1 a cada 5 já utilizaram sistemas eletrônicos de liberação de nicotina (ENDS, do inglês *Electronic Nicotine Delivery Systems*).¹

Em paralelo, desde o final do ano de 2019, o mundo se deparou com o surgimento da SARS-CoV-2 na China, vírus responsável pela pandemia de COVID-19, produzindo uma infecção respiratória que, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), já infectou mais de meio bilhão de pessoas ao redor do mundo e trouxe enormes impactos econômicos e sociais nos mais diversos países, tais quais a instauração do *lockdown* (restrição social para evitar disseminação do vírus) e fechamento de fronteiras.

Estas duas situações recentes se interligam, visto que os fumantes são mais propensos a contrair infecções respiratórias, como gripe, tuberculose e pneumonia, o que fortifica a lógica de considerar esse grupo como de alto risco para COVID-19.² Além disso, estudos indicam que as perturbações sociais decorrentes da pandemia levaram ao aumento do uso de cigarros eletrônicos, inclusive por eles poderem ser adquiridos pela internet, em momentos que, devido ao *lockdown*, outros dispositivos recreativos tinham seu acesso dificultado.³

O uso de cigarros eletrônicos pode levar a danos pulmonares, sendo muito relacionado à patologia conhecida como EVALI (*E-cigarette or vaping use-associated lung injury*), doença respiratória primeiramente descrita em 2019 e a qual apresentou, até fevereiro de 2020, mais de 2800 casos e 68 mortes notificadas somente nos EUA.⁴ A diminuição da saturação de oxihemoglobina arterial e pneumonia bilateral percebida na COVID-19 e na EVALI torna difícil o diagnóstico diferencial entre as doenças. Ademais, ambas patologias apresentam uma sintomatologia semelhante, sendo todos esses fatores representativos das complicações do uso de ENDS durante a pandemia.

METODOLOGIA

O estudo realizado trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura (RIL), a qual permite a identificação, seleção e síntese para a realização de uma ampla análise literária acerca de um tema específico. Foi utilizada a estratégia FINER para elaboração da pergunta e, portanto, foram seguidas as seguintes etapas: (1) *Feasible*: perceber se a questão elaborada é factível, passível a partir do tempo e dinheiro necessários e disponibilidade de um número adequado de artigos para revisão; (2) *Interesting*: analisar se a pergunta é interessante para os pesquisadores responsáveis; (3) *Novel*: investigar se a pergunta é recente, podendo confirmar, afastar ou ampliar conhecimentos prévios sobre o assunto, ou mesmo fornecer novos conhecimentos; (4) *Ethical*: entender se a pergunta e a revisão realizada foram feitas seguindo normas éticas de pesquisa; (5) *Relevant*: por último, entender se a pergunta elaborada é relevante para o conhecimento científico e possíveis políticas clínicas e de saúde.⁵



Dessa maneira, a pergunta norteadora para a revisão de literatura realizada foi: “Além do EVALI, o uso de cigarros eletrônicos pode trazer outras consequências, quando associado à pandemia da COVID-19?”

Em seguida, para construção deste trabalho, foi utilizada a base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE via PubMed). Para busca complementar, utilizou-se a lista de referência dos artigos para expansão da pesquisa e consulta com profissionais da área. Os estudos foram localizados a partir de busca simples, realizada entre os meses de julho e setembro de 2022, sendo utilizados filtros de três idiomas (português, inglês e espanhol) e com data de publicação entre janeiro de 2020 a setembro de 2022.

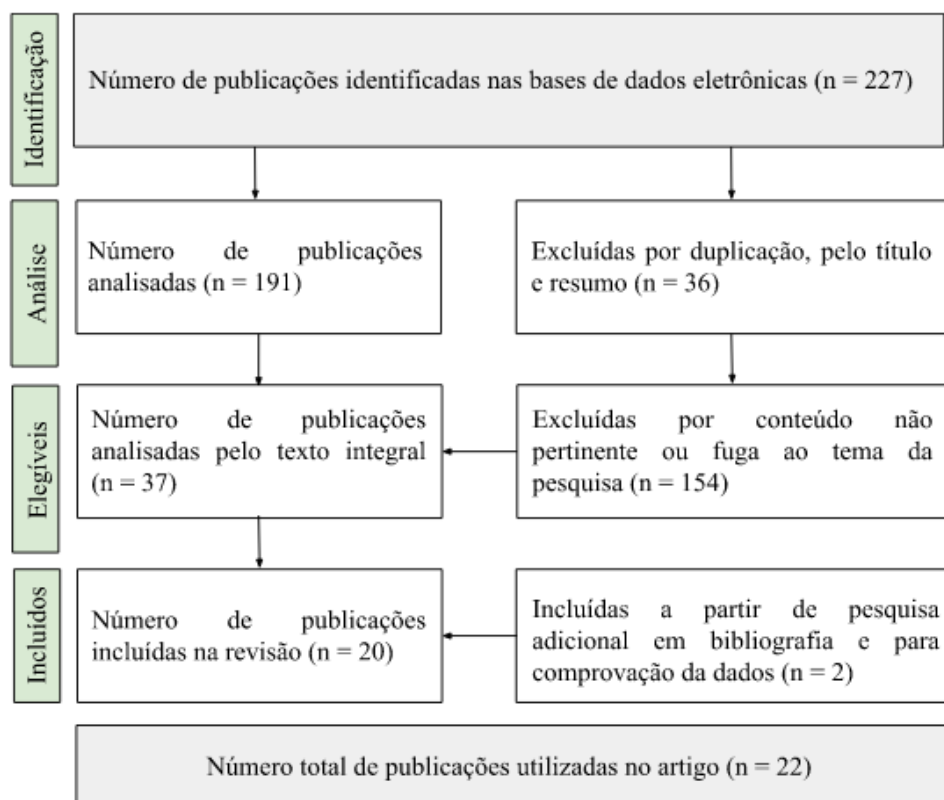
Para buscar os estudos científicos correspondentes aos objetivos desta RIL, foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: (“VAPING” AND “COVID-19” AND “EVALI”). “EVALI” é um termo livre, visto que não se encontraram termos DeCS/MESH que se referissem à doença abordada, provavelmente por se tratar de uma patologia ainda muito recente na literatura. Os dois outros termos foram selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH/PubMed). Todos os termos foram combinados entre si com auxílio do operador booleano “AND”.

A avaliação de elegibilidade dos artigos foi feita de forma independente pelos sete revisores. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas em consenso.

Foram utilizados como método de inclusão artigos completos, relatos de casos, meta-análises e estudos coorte que possuíam aprovação pela comunidade científica, com tempo de publicação entre os anos de 2020-2022, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram excluídos manuscritos que não respeitaram o objetivo do estudo e/ou a pergunta norteadora ou que possuíam pequeno tamanho amostral.



Figura 1: Dados acerca das etapas da pesquisa.



Autoria própria, 2022.

DESENVOLVIMENTO

O EVALI é uma forma de dano agudo ao pulmão com achados histopatológicos de pneumonite fibrótica aguda, dano alveolar difuso ou pneumonia orgânica, sendo uma doença que pode ser desenvolvida nos usuários de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina. Semelhante à COVID-19 e outras doenças do trato respiratório, o EVALI possui características clínicas inespecíficas, além de febre, tosse e dispneia como alguns de seus principais sintomas.⁶ A doença possui patogênese desconhecida, mas está diretamente associada ao uso de cigarros eletrônicos e, além disso, seus exames laboratoriais, assim como na COVID-19, apresentam elevação dos biomarcadores inflamatórios e de coagulação como PCR (Proteína C reativa), Interleucina-6, procalcitonina, taxa de sedimentação eritrocitária, etc.⁷

Dois exames podem sugerir a diferenciação do EVALI e da COVID-19: primeiramente, a contagem de leucócitos normais ou baixas, muitas vezes com linfopenia, são características da COVID-19, enquanto os pacientes com EVALI “típico” (o único debatido atualmente na literatura, por ser uma patologia recente) tendem a apresentar leucocitose.⁸ Os exames de imagem também podem ser úteis nesta distinção, já que o EVALI está mais associado à preservação subpleural, apresentando uma lesão inalatória aguda específica centrada nas vias aéreas, com uma combinação de opacidades em vidro fosco simétricas bilaterais e com consolidação pulmonar.^{4,7,9} Os pacientes acometidos pela COVID-19, por outro lado, tendem a exibir mais comumente um infiltrado periférico. Estas diferenças, porém, não



aparecem em todos os casos, e muitas vezes podem passar despercebidas.^{7,9} Por isso, apesar de mais invasiva, a biópsia broncoscópica pode ser a opção sugerida como útil na diferenciação do EVALI e outras doenças pulmonares infecciosas, como a COVID-19.⁹

Esta dificuldade diagnóstica pode causar diversas complicações, levando o paciente com EVALI, por exemplo, a ser submetido a extensos exames não reveladores em busca do SARS-CoV-2, visto que esse seria o diagnóstico mais pensado em momento de pandemia. Dessa maneira, o paciente pode ter seu tratamento atrasado ou mesmo ser tratado de forma equivocada, por não se ter o diagnóstico correto. Enquanto o tratamento majoritário para pacientes com EVALI é o corticosteróide, com resposta rápida e melhora drástica na respiração e necessidade de oxigênio, o tratamento da COVID-19 se dá por meio de imunomodulação.¹⁰

Apesar da dificuldade de diagnóstico diferencial entre as doenças ser uma das principais complicações do uso de cigarros eletrônicos durante a pandemia, seu uso implica em diversos outros riscos que não se limitam ao possível desenvolvimento do EVALI. O *vaping* por si só pode representar um fator de risco na contração de infecções respiratórias, tais quais COVID-19, por motivos ainda não bem esclarecidos. Alguns estudos teorizam que o aumento da mortalidade entre o grupo que deveria ser considerado o mais saudável -ou seja, os jovens- pode estar relacionado ao aumento do risco de lesão pulmonar grave por COVID-19 e aumento da susceptibilidade à infecção que os usuários de cigarros eletrônicos podem apresentar.¹¹

Os cigarros eletrônicos também são responsáveis por liberarem substâncias tóxicas, produzindo aerossóis que, tipicamente, contêm nicotina, flavorizantes e aditivos, podendo entregar também outras substâncias nocivas, tais quais o tetrahydrocannabinol (THC), o principal componente psicoativo da cannabis. Usuários duplos de nicotina e THC, portanto, são expostos a uma variedade enorme de constituintes, aumentando ainda mais o risco que esse grupo se expõe. Apesar de ter havido a remoção recente, em larga escala, do acetato de vitamina E dos ENDS, alguns ainda podem manter este elemento, já que há um baixo controle de qualidade acerca dos componentes que integram suas essências.¹²

Este acetato é encontrado em produtos que contêm o THC, e é fortemente relacionado ao desenvolvimento do EVALI entre os vapors. Ele é uma das partes do aerossol que pode levar a cicatrizes permanentes nos pulmões e se acumular nestes órgãos, causando tosse ou resfriado persistente.¹³ Não existem, porém, evidências de que ele seja o único responsável pelo agravamento clínico dos usuários e, apesar de seu banimento, os casos de EVALI continuam ocorrendo (mesmo que em menor escala).¹⁴

Foram encontradas evidências que apontam que os usuários de cigarros eletrônicos correm maior risco de contrair e ter a COVID-19 agravada, além de sugerirem que os aerossóis gerados pelos ENDS podem acarretar em maior transmissão do vírus do SARS-CoV-2. Isso é corroborado por uma pesquisa online transversal de jovens e adultos (13-24 anos), a qual analisou a ligação entre o cigarro eletrônico e a COVID-19. A pesquisa apontou que o diagnóstico da COVID-19 foi 5 vezes mais provável



entre usuários de cigarro eletrônico e 7 vezes mais provável em usuários duplos de ENDS e cigarros de tabaco.^{15,16}

Esses dados podem ser explicados devido à nicotina presente na maioria dos cigarros eletrônicos, a qual induz um aumento na expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) nas células epiteliais brônquicas humanas (HBEpC) e é mediada por receptores nicotínicos do subtipo $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -nAChR).^{1,2,9,13,15,17} Essa enzima, expressa no epitélio da superfície das vias aéreas, sendo mais abundante nas células alveolares do tipo II dos pulmões, serve como intermediadora da entrada viral. O vírus usa uma glicoproteína de superfície especial, chamada proteína “*spike*”, para se ligar ao ACE2 e entrar na célula hospedeira.¹ Desta maneira, os elevados níveis da enzima podem estar relacionados ao acometimento e progressão da COVID-19.

Outros estudos, porém, indicam que, apesar do possível aumento desta enzima, não há uma relação direta entre o uso de aparelhos eletrônicos com nicotina e a susceptibilidade de contaminação por SARS-CoV-2, havendo uma mudança mais substancial nos hábitos dos usuários que propriamente na fisiopatologia da doença.¹⁸ Isso é corroborado por estudo realizado com 126.475 indivíduos - dos quais 819 (1%) estavam em uso de cigarros eletrônicos, 3.691 (3%) eram ex-usuários e 121.965 (96%) nunca haviam usado o dispositivo - e que não indicou associação entre o aumento da hospitalização ou morte dentro de 30 dias por infecção de SARS-CoV-2 entre os vapers ou ex-vapers, em relação aos demais.¹⁹

Outros estudos indicam ainda que o uso de ENDS pode afetar a permeabilidade epitelial, podendo levar a uma baixa -ou até a nenhuma- resistência à entrada do SARS-CoV-2 no organismo do paciente. O uso de cigarros eletrônicos também pode agir na diminuição da eficácia dos inibidores de furina (proteases celulares essenciais para transmissão do vírus) -ou seja, se há diminuição de seus inibidores, o vírus terá maior facilidade de propagação-, e sua fumaça também pode atuar no aumento da catepsina B, que é responsável pela ativação da partícula viral.² Ademais, também pode agir nas barreiras de proteção pulmonar através da atenuação da depuração mucociliar e aumento da inflamação peribrônquica e fibrose.¹³

Além destes aspectos fisiopatológicos que demonstram a gravidade do uso de cigarros eletrônicos durante a pandemia de COVID-19, é importante ressaltar estudos que apontam como o *lockdown* também proporcionou aumento da incidência de transtornos mentais entre a população.¹⁶ Essa característica da pandemia tem impacto direto nas complicações do uso de cigarros eletrônicos, visto que o EVALI tem como um de seus grupos de risco pacientes com doença mental. Isso é provado por outro estudo, o qual aponta que, dos pacientes com EVALI analisados, 2/3 dos casos fatais possuíam histórico de doenças mentais, como depressão e ansiedade.¹² Tal fato pode se dar devido à facilidade que este grupo tem em criar dependência pelos sistemas eletrônicos de liberação de nicotina.

Outra prática comum entre os usuários dos cigarros eletrônicos é o compartilhamento deste dispositivo que, embora reduzido durante a época de isolamento, tornou-se crescente após diminuição das restrições sociais. Os diversos indivíduos que criaram dependência durante este período, agora passam a compartilhar este aparelho, que tem como base de seu design a característica de ser levado



à boca e ao rosto para inalação contínua e repetitiva, muitas vezes causando tosse e expectoração, e tendo todos esses fatores como contribuintes na proliferação do SARS-CoV-2.^{20,21}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura diverge acerca das complicações do uso de cigarros eletrônicos durante a pandemia da COVID-19. É consonante entre as pesquisas a dificuldade de diagnóstico diferencial entre o EVALI - doença proveniente do uso de sistemas eletrônicos liberadores de nicotina - e a COVID-19. Porém, apesar de diversos estudos indicarem também que o uso de ENDS pode aumentar o risco dos usuários à contração e proliferação do vírus do SARS-CoV-2, são necessárias mais pesquisas que confirmem esta última proposta, visto que a literatura diverge neste aspecto. Por não existirem métodos de diagnóstico diferencial conclusivos entre essas doenças, é importante o alto nível de suspeição do médico, principalmente no caso de pacientes jovens, em função de que são raros os casos deste grupo gravemente doentes com COVID-19 e é recorrente a retenção de informações sobre sua exposição a cigarros eletrônicos, provavelmente por medo de julgamento ou hesitação de ouvir sobre seu comportamento prejudicial. A idade, porém, não pode ser utilizada como discriminadora entre as doenças, já que o EVALI pode afetar pacientes idosos e ser mórbido, sendo essencial, portanto, obter o histórico de uso de cigarros eletrônicos para o diagnóstico preciso.⁸ Este histórico será importante também para considerar os usuários de sistemas eletrônicos de liberação de nicotina como pacientes com imunossupressão pulmonar e, dessa maneira, serem classificados como um grupo de maior risco de infecção.²² O tratamento mais adequado para EVALI segue desconhecido, mas a interrupção do uso do produto é essencial, além de serem indicados antibióticos, para cobrir possíveis pneumonias adquiridas em comunidade, e glicocorticóides (iniciados com a participação de um pneumologista e exclusão adequada de uma causa infecciosa) para pacientes com piora de sintomas e hipoxemia.⁷

REFERÊNCIAS

1. BESARATINIA, Ahmad; TOMMASI, Stella. The consequential impact of JUUL on Youth vaping and landscape of tobacco products: The State of play in the COVID-19 era. **Preventive Medicine Reports**, v. 22, p. 101374, 2021.
2. KAUR, Gagandeep; LUNGARELLA, Giuseppe; RAHMAN, Irfan. SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by smoking and vaping. **Journal of Inflammation**, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2020.
3. SOULE, Eric K. et al. Impacts of COVID-19 on electronic cigarette purchasing, use and related behaviours. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 18, p. 6762, 2020.
4. KAZACHKOV, Mikhail; PIRZADA, Melodi. Diagnosis of EVALI in the COVID-19. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 12, p. 1169-1170, 2020.
5. FONTELLES, Mauro José et al. Metodologia da pesquisa científica: diretrizes para a elaboração de um protocolo de pesquisa. **Revista paraense de medicina**, v. 23, n. 3, p. 1-8, 2009.



6. BOZKANAT, Kubra Melike et al. The perfect storm: A case of COVID-19 infection in an adolescent patient with EVALI. **Respiratory Medicine Case Reports**, v. 31, p. 101306, 2020.
7. RODRIGUEZ, Jose A.; ROA, Alejandra A; LEMOS-RAMIREZ, Juan C. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI) mimicking COVID-19 disease. **Case Reports in Pulmonology**, v. 2020, 2020.
8. CALLAHAN, Sean J et al. Diagnosing EVALI in the time of COVID-19. **Chest**, v. 158, n. 5, p. 2034-2037, 2020.
9. MULLIGAN, Hathleen M. et al. COVID-19 and EVALI: Considerations regarding two concurrent public health crises. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 56, p. 389, 2022.
10. MANDAL, Gaurav; LALE, Ajit; GRECO, Rick. E-vape and E-Cigarettes-Associated Lung Injury (EVALI) in the COVID-19 Pandemic: A Diagnostic Dilemma and Therapeutic Challenge. **Cureus**, v. 14, n. 6, 2022.
11. SHIN, Yoo Mee; HUNT, Daniel P.; AKWE, Joyce. An epidemic supplanted by a pandemic: vaping-related illness and COVID-19. **Southern Medical Journal**, v. 115, n. 1, p. 8, 2022.
12. WERNER, Angela K. et al. Hospitalizations and deaths associated with EVALI. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 17, p. 1589-1598, 2020.
13. PITLICK, Mitchell M. et al. EVALI: a mimicker of COVID-19. **Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes**, v. 5, n. 3, p. 682-687, 2021.
14. BRAR, Esha et al. Vaping, SARS-CoV-2, and multisystem inflammatory syndrome: a perfect storm. **Frontiers in pediatrics**, v. 9, p. 647925, 2021.
15. SONICA SINGHAL, B. D. S.; CELINA DEGANNO, B. P. H. E.; SUE, Keller-Olaman. Does Vaping Increase the Risk of COVID-19 Transmission and Make Individuals Who Vape Susceptible to Infection and Prone to Severe Illness? A Review. **J Can Dent Assoc**, v. 88, n. m1, p. 1488-2159, 2022.
16. GAIHA, Shivani Mathur; CHENG, Jing; HALPERN-FELSHER, Bonnie. Association between youth smoking, electronic cigarette use, and COVID-19. **Journal of adolescent health**, v. 67, n. 4, p. 519-523, 2020.
17. MCALINDEN, Kielan Darcy et al. COVID-19 and vaping: risk for increased susceptibility to SARS-CoV-2 infection? **European Respiratory Journal**, v. 56, n.1, 2020.
18. MIRANDA, Tainara Sales et al. Incidência dos casos de transtornos mentais durante a pandemia da COVID-19. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 17, p. e4873-e4873, 2020.
19. SINGH, Arjun Gurmeet; CHATURVEDI, Pankaj. Tobacco use and vaping in the COVID-19 era **Head & neck**, v. 42, n. 6, p. 1240-1242, 2020.
20. KALE, Dimitra et al. Associations between vaping and Covid-10: Cross-sectional findings from the HEBECO study. **Drug and alcohol dependence**, v. 221, p. 108590, 2021.
21. BURNETT-HARTMAN, Andrea N. et al. The Association of Electronic Cigarette Use With SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Disease Severity. **Tobacco Use Insights**, v. 15, p. 1179173X221096638, 2022.
22. PINO, LE et al. Electronic nicotine delivery systems (ECs) and COVID-19: the perfect storm for young consumers. **Clinical and Translational Oncology**, v. 23, n. 1, p. 5-9, 2021.



BENEFÍCIOS DA ATIVIDADE FÍSICA NO FUNCIONAMENTO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

BENEFITS OF PHYSICAL ACTIVITY ON THE FUNCTIONING OF THE IMMUNE SYSTEM: AN INTEGRATIVE REVIEW

Maria Luiza Rodrigues Defante ¹; João Pedro Marchetti Freixo Raposo ²; Rossy Moreira Bastos Júnior ³

1 Acadêmica do Curso de Medicina no Centro Universitário Redentor, Itaperuna, RJ.

2 Acadêmico do Curso de Medicina na Universidade Iguazu, Itaperuna, RJ.

3 Professor orientador na Universidade Iguazu, Itaperuna, RJ.

RESUMO

Introdução: O sistema imunológico tem a importante função de proteção contra agentes invasores. Há evidência de que a prática de atividades físicas pode modular o funcionamento do sistema imunológico. Assim, o objetivo deste estudo foi esclarecer a influência da prática regular de atividade física sobre o sistema imunológico. **Desenvolvimento:** A prática de atividades físicas de intensidade moderada de forma regular possui efeitos antiinflamatórios advindos da redução de gordura visceral, da modificação das citocinas circulantes e da alteração da concentração e das ações das células imunes circulantes. Em relação aos leucócitos, a prática de atividade física tende a aumentar sua concentração e sua atividade. **Considerações finais:** A realização de exercícios físicos de intensidade moderada auxilia na redução de riscos de doenças associadas à síndrome metabólica, e tem a capacidade de tornar o funcionamento do sistema imunológico mais eficiente, contribuindo para a defesa do corpo.

PALAVRAS-CHAVE: Sistema Imunológico. Exercício Físico. Fenômenos Fisiológicos.

ABSTRACT

Introduction: The immune system plays an important role in protecting against invading agents. There is evidence that the practice of physical activities can modulate the functioning of the immune system. Thus, the objective of this study was inserted on the influence of the regular practice of physical activity on the immune system. **Development:** Regular practice of moderate-intensity physical activities has anti-inflammatory effects arising from the reduction of visceral fat, modification of circulating cytokines and alteration of the concentration and actions of circulating immune cells. Regarding leukocytes, the practice of physical activity tends to increase their concentration and activity. **Final considerations:** Moderate-intensity physical exercise helps to reduce the risk of diseases associated with metabolic syndrome, and has the ability to make the immune system work more efficiently, contributing to the body's defense.

KEYWORDS: Immune System. Exercise. Physiological Phenomena.

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico consiste em uma rede de mecanismos que atuam de maneira cooperativa, constituído por componentes estruturais, moleculares e celulares, em que é possível estabelecer um equilíbrio entre os antígenos e os componentes do sistema imunológico. No que tange às alterações desse sistema, seja ele em qualquer ponto desta grande rede, há prejuízo na homeostasia do organismo.¹

Fisiologicamente, durante a prática de atividades físicas, há a ativação de dois processos paralelos no corpo: o sistema nervoso autônomo, envolvido com a produção de catecolaminas, e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que libera glicocorticóides para a corrente sanguínea.² A associação da



atividade física a esses dois processos modificam de uma maneira importante a resposta imunitária devido às suas ações em receptores adrenérgicos e de glicocorticóides presentes nas células imunes.

Destaca-se que existe uma relação na qual a atividade física tende a controlar e modular o sistema imunológico com grande variabilidade dependente de vários fatores, como a intensidade, a modalidade e o período de duração do exercício.³ Assim, o objetivo deste estudo foi esclarecer a influência da prática regular de atividade física sobre o sistema imunológico.

METODOLOGIA

O presente trabalho é uma revisão integrativa da literatura, a qual pode ser definida como uma pesquisa bibliográfica abrangente, apropriada para descrever, discutir e analisar o desenvolvimento de um determinado objeto de estudo na literatura.⁴ A estratégia de busca utilizada foi ("Immune System" OR "Sistema Imunológico") AND ("Exercise" OR "Exercício físico") nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed. Foram encontrados, ao todo, 438 artigos. A partir da leitura de título e resumo, 402 artigos foram excluídos por não estarem disponíveis para leitura na íntegra, em idiomas que não inglês, português ou espanhol e que não correlacionaram a prática de atividades físicas com o sistema imunológico.

Foram selecionados 36 artigos para a leitura na íntegra e os critérios de inclusão foram os artigos publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas inglês, português ou espanhol, disponíveis para leitura na íntegra e relevantes à questão norteadora. Por fim, 11 artigos pertinentes à temática de investigação compuseram a revisão integrativa, já que 25 trabalhos foram excluídos por incompatibilidade de objetivos. Foi elaborado um fluxograma (Figura 01) para facilitar a visualização do processo de seleção dos artigos.

Figura 01: Fluxograma da busca e seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.



RESULTADOS

Como forma de organizar e sistematizar a extração de dados dos trabalhos incluídos, elaborou-se um quadro-síntese (Tabela 01), agrupando as seguintes informações: título, primeiro autor, ano, objetivo e as principais conclusões relevantes à temática de pesquisa. Dentre os artigos que compõem a revisão integrativa, 7 são revisões da literatura e 4 são ensaios clínicos randomizados, todos em língua inglesa.

Tabela 01: Extração de dados dos artigos selecionados. IL= interleucina, TNF = fator de necrose tumoral (do inglês *tumor necrosis factor*), TLR= receptor do tipo toll (do inglês *toll-like receptor*), COVID-19= doença por coronavírus 2019 (do inglês, *coronavirus disease 2019*), NK= células *natural killer*, TCR= receptor de célula T (do inglês, *T-cell receptors*), Ig= imunoglobulina, HPA= hipotálamo-pituitária-adrenal.

TÍTULO	AUTOR/ANO	OBJETIVO	CONCLUSÕES
Use of Physical Activity and Exercise to Reduce Inflammation in Children and Adolescents with Obesity.	Calcaterra, V. et al., 2022.	Compreender o papel do tecido adiposo como órgão endócrino associado à inflamação crônica e seu papel nas complicações da obesidade, com foco no efeito do exercício na redução da inflamação em crianças e adolescentes com obesidade.	A miocina IL-6 produzida pelo músculo esquelético em atividade moderada e o cortisol e a adrenalina aumentados inibem a liberação das citocinas inflamatórias TNF- α e IL-1 β . A IL-6 também induz a liberação da citocina antiinflamatória IL-10. A longo prazo, a atividade física suprime a expressão de TLR na superfície de células imunes.
Influence of exercise and vitamin D on the immune system against Covid-19: an integrative review of current literature.	Bizuti, M. R. et al., 2022.	Analisar a contribuição do exercício físico e manutenção e/ou suplementação de vitamina D para o fortalecimento do sistema imunológico contra infecções virais, entre elas, a COVID-19.	A prática regular de exercício físico de intensidade moderada reduz as concentrações das citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF- α e IL-1 β e aumenta a produção das citocinas antiinflamatórias IL-4 e IL-10.
Exercise Training and Natural Killer Cells in Cancer Survivors: Current Evidence and Research Gaps Based on a Systematic Review and Meta-analysis.	Valenzuela, P. L. et al., 2022.	Resumir as evidências atuais sobre os efeitos do treinamento físico sobre os níveis e a função das células NK em sobreviventes de câncer.	Há evidência de que o exercício físico impacta positivamente no funcionamento das células NK. No entanto, as evidências atuais não são claras e relevantes o suficiente sobre o efeito da atividade física nas células NK em sobreviventes de câncer.
Immunometabolism-	Rosa-Neto, J.	Descrever o papel do	Em indivíduos saudáveis, exercício



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

fit: How exercise and training can modify T cell and macrophage metabolism in health and disease.	C. et al., 2022.	exercício agudo e da atividade física regular em linfócitos T e macrófagos.	aeróbico crônico melhora a resposta pró-inflamatória dos macrófagos e, em indivíduos com altos níveis basais de inflamação, como na obesidade, modula a ação dos macrófagos para assumir um fenótipo antiinflamatório. Nos linfócitos T, o exercício físico aprimora a proliferação celular e a ativação do TCR.
The effect of aerobic exercise on immune biomarkers and symptoms severity and progression in patients with COVID-19: A randomized control trial.	Mohamed, A. A., 2021	Investigar o efeito do exercício aeróbico nos biomarcadores imunológicos e progressão da COVID-19.	2 semanas de exercício físico aeróbico de intensidade moderada aumentou a quantidade de IgA, leucócitos e linfócitos, além de diminuir a gravidade e a progressão da COVID-19.
The Relationships between Physical Activity, Exercise, and Sport on the Immune System.	Forte, P. et al., 2022.	Descrever a associação entre atividade física, a resposta imunológica e a saúde.	A atividade física de intensidade moderada aumenta a contagem de leucócitos, linfócitos, neutrófilos e monócitos. Na COVID-19, a atividade física reduz a inflamação e melhora a resposta imunológica à doença.
Analysis of human neutrophil phenotypes as biomarker to monitor exercise-induced immune changes.	Spijkerman, R. et al., 2021.	Monitorar o sistema imunológico inato por fenotipagem de neutrófilos durante episódios consecutivos de exercício prolongado.	A caminhada, como atividade física prolongada em dias consecutivos, resulta em uma resposta imune inata sistêmica inicial com mobilização e ativação de neutrófilos, seguida de normalização.
Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly.	Abd El-Kader, S. M. et al., 2018.	Comparar o impacto de 6 meses de treinamento aeróbico ou resistido nas citocinas inflamatórias e na resposta imunológica em idosos.	Após 6 meses, o nível médio de linfócitos T e IL-10 aumentou e as citocinas IL-6 e TNF- α diminuíram nos idosos em ambos os tipos de treinamento, com o resultado antiinflamatório mais satisfatório no treinamento aeróbico.
Moderate Intensity Physical Exercise: Psychoneuroimmunological Aspects.	Fernandes, E. V. et al., 2018.	Explorar o papel da atividade física de intensidade moderada em relação aos aspectos psiconeuroimunológicos.	A prática regular de atividade física de intensidade moderada possui efeitos antiinflamatórios e imunoestimuladores e regula a ativação do eixo HPA, reduzindo os sintomas de estresse. Além disso, após a vacinação, o exercício físico confere maior migração de células imunes, favorecendo a produção de



			anticorpos.
Physical Exercise and Immune System: Perspectives on the COVID-19 pandemic.	Improta-Caria, A. C. et al., 2021.	Entender o papel do exercício físico nas células do sistema imunológico e os possíveis efeitos das respostas adaptativas induzidas na COVID-19.	Após atividade física de intensidade moderada, há o aumento da atividade fagocítica dos macrófagos e dos neutrófilos a longo prazo e há o aumento da citotoxicidade e da quantidade de células NK.
Acute Effect Of Aerobic Exercise Of Different Intensities In Cytokines Of University Students.	Pozzolo, B. A. et al., 2020.	Explorar o efeito agudo do exercício aeróbico sobre marcadores antiinflamatórios e pró-inflamatórios.	O exercício físico aeróbico aumenta os níveis circulantes da citocina antiinflamatória IL-10.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

DISCUSSÃO

FUNCIONAMENTO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Classicamente o sistema imunológico é dividido em dois grandes segmentos que atuam na defesa. O primeiro consiste na imunidade inata, também chamada de imunidade natural ou nativa, composta principalmente pelo sistema complemento, as células NK (do inglês, natural killer), as células dendríticas e fagócitos como macrófagos, neutrófilos e demais agentes fagocíticos. Além da fagocitose, as células da imunidade inata, como os macrófagos e as células dendríticas, realizam a apresentação dos antígenos para as células da imunidade adaptativa, o segundo segmento do sistema imunológico.¹

A imunidade adaptativa é, por sua vez, constituída pelos linfócitos T e B. Após o reconhecimento do antígeno apresentado, a imunidade adaptativa leva a várias respostas imunes, dentre elas a ativação das células T e B para a produção de imunoglobulinas, caracteristicamente conhecidas pela alta especificidade aos microorganismos invasores e pelas respostas celulares com capacidade de guardar uma memória imunológica.⁵

EFEITOS ANTIINFLAMATÓRIOS DA ATIVIDADE FÍSICA

A prática de atividades físicas de intensidade moderada de forma regular promove mudanças no perfil imunológico do praticante do exercício. Os efeitos antiinflamatórios advindos do exercício físico ocorrem, principalmente, por três vias: a redução de gordura visceral, a modificação das citocinas circulantes e a alteração da concentração e das ações das células imunes circulantes.⁶

A redução de tecido adiposo advindo da prática de atividades físicas contribui para os efeitos antiinflamatórios. Sabe-se que o tecido adiposo, como um órgão endócrino, possui ações consistentes com uma inflamação crônica.⁷ O tecido adiposo é composto pelos adipócitos e por uma matriz extracelular bastante rica em fibroblastos e células imunes como macrófagos, neutrófilos, células NK e linfócitos. Quando em excesso, como no caso da obesidade, o tecido adiposo contribui para o um ambiente favorável ao aparecimento de distúrbios metabólicos.⁸



Além disso, nos indivíduos obesos, os macrófagos, presentes em alta quantidade no tecido adiposo, contribuem para a hiperglicemia e o desenvolvimento de aterosclerose.⁹ O exercício físico do tipo aeróbico praticado de forma regular faz com que, em indivíduos obesos com altos níveis basais de inflamação, os macrófagos assumam um fenótipo antiinflamatório.¹⁰ Dessa forma, a diminuição da gordura visceral alcançada por meio da prática de exercício físico promove uma melhora no metabolismo energético e modula a resposta imunológica.

As citocinas circulantes também são modificadas pela prática de exercício físico. Diferente da interleucina pró-inflamatória IL-6 derivada do tecido adiposo, a miocina IL-6 produzida pelo músculo esquelético em atividade moderada possui ações antiinflamatórias.¹¹ A miocina IL-6 inibe a liberação das citocinas pró-inflamatórias TNF- α (fator de necrose tumoral, do inglês *tumor necrosis factor*) e IL-1 β . A prática regular de exercício físico de intensidade moderada aumenta a produção das citocinas antiinflamatórias IL-4 e IL-10, que contribuem para a redução de outros mediadores inflamatórios, como a IL-6 derivada do tecido adiposo.¹²

Além das evidências de que a miocina IL-6 induzida pelo exercício induz a produção da citocina antiinflamatória IL-10, outro possível mecanismo pelo qual as citocinas circulantes se modificam é pela ação hormonal.¹³ A liberação de glicocorticóides, em especial o cortisol, e de adrenalina, em resposta à ativação da medula suprarrenal pelo sistema nervoso simpático, durante a realização de atividades físicas também contribui para o efeito antiinflamatório, dada a presença de receptores a esses hormônios presentes nas células imunes.⁷

Em relação às células imunes que favorecem um ambiente antiinflamatório, há, com a atividade física, uma redução dos monócitos pró-inflamatórios e um aumento nos macrófagos antiinflamatórios no indivíduos obesos.^{10,14} Além disso, o exercício físico promove um aumento do número de linfócitos T reguladores, um subtipo de linfócitos T CD4+ auxiliares conhecidos como linfócitos T CD4+CD25+ com ação supressora da resposta imunológica.^{15,16}

Por fim, ressalta-se que a intensidade, a modalidade e a duração da atividade física são variáveis importantes que influenciam os efeitos antiinflamatórios da prática de exercícios físicos. Quanto à intensidade, a atividade física de intensidade moderada praticada de forma regular promove alterações que levam a uma atividade antiinflamatória mais satisfatória.^{17,18} Ademais, um estudo constatou que após 6 meses de atividade física, o treinamento aeróbico possui efeitos antiinflamatórios maiores que o treinamento resistido.⁶

POPULAÇÃO DE CÉLULAS IMUNES E A ATIVIDADE FÍSICA

A prática de exercícios físicos, não só possui efeitos antiinflamatórios, mas também promove alterações em populações específicas de células do sistema imunológico. Em um estudo clínico randomizado controlado, após 2 semanas de prática de exercícios aeróbicos de intensidade moderada foi observado um aumento no número de leucócitos de forma geral, de linfócitos e da imunoglobulina A (IgA).¹⁹ Além disso, há evidência de que a proliferação de leucócitos aumenta durante o exercício



aeróbico por uma ação mediada pela elevação de catecolaminas no plasma em decorrência da atividade física.^{20,21}

A atividade física de intensidade moderada aumenta a contagem de neutrófilos, já a atividade física de alta intensidade parece reduzir a concentração de neutrófilos e, conseqüentemente, suas funções.²² Em um estudo que propôs a realização de caminhada por dias consecutivos, houve um aumento da mobilização e da ativação dos neutrófilos.²³ É provável que catecolaminas e o hormônio do crescimento estejam envolvidos no aumento imediato de neutrófilos após a realização de atividades físicas e que a neutrocitose prolongada seja mediada pelo cortisol.^{20,24}

Quanto às células NK, há evidência de que a prática de exercícios físicos aumenta não só a concentração dessas células, mas também impacta positivamente em sua atividade citotóxica.^{25,26,27} Já os macrófagos, importantes para a fagocitose e apresentação de antígenos, têm suas funções citotóxicas e fagocíticas aumentadas pela prática de atividade física de intensidade moderada.^{10,26}

EXERCÍCIO EXCESSIVO E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

Embora a atividade física de intensidade moderada tenha efeitos, em geral, benéficos para o funcionamento do sistema imunológico, há, quando o exercício físico é praticado de maneira excessiva e exaustiva, um prejuízo funcional para esse sistema.²⁸ O exercício físico excessivo pode gerar traumas e lesões no músculo esquelético e nas cartilagens, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 β .²⁹ Esse tipo de atividade física, quando associado à falta de descanso e dos devidos intervalos, pode gerar um quadro de inflamação crônica, repercutindo sistemicamente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O exercício físico é capaz de modular a resposta imunológica do indivíduo por meio da diminuição da gordura visceral e da modificação das citocinas e das células circulantes na corrente sanguínea. Essas alterações são dependentes da intensidade, duração e modalidade da atividade física. A prática regular de atividades físicas de intensidade moderada possui efeitos antiinflamatórios no organismo, tende a aumentar a concentração e a atividade de leucócitos.

Assim, a realização de exercícios físicos de maneira moderada, além de gerar e reduzir riscos de doenças associadas à síndrome metabólica, apresenta a capacidade de tornar o sistema imunológico mais eficiente, contribuindo para a defesa do corpo.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. Imunidade inata. In: **Imunologia celular e molecular**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 51-86, 2015.
2. HOFFMAN-GOETZ, Laurie; PEDERSEN, Bente Klarlund. Exercise and the immune system: a model of the stress response?. **Immunology today**, v. 15, n. 8, p. 382-387, 1994.



3. KRINSKI, Kleverton et al. Efeitos do exercício físico no sistema imunológico. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 67, n. 7, 2010.
4. SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.
5. NICHOLSON, Lindsay B. The immune system. **Essays in biochemistry**, v. 60, n. 3, p. 275-301, 2016.
6. ABD EL-KADER, Shehab M.; AL-SHREEF, Fadwa M. Inflammatory cytokines and immune system modulation by aerobic versus resisted exercise training for elderly. **African health sciences**, v. 18, n. 1, p. 120-131, 2018.
7. CALCATERRA, Valeria et al. Use of Physical Activity and Exercise to Reduce Inflammation in Children and Adolescents with Obesity. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 11, p. 6908, 2022.
8. FEUERER, Markus et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. **Nature medicine**, v. 15, n. 8, p. 930-939, 2009.
9. POITOU, Christine et al. CD14^{dim}CD16⁺ and CD14⁺ CD16⁺ monocytes in obesity and during weight loss: relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 31, n. 10, p. 2322-2330, 2011.
10. ROSA-NETO, José Cesar et al. Immunometabolism-fit: How exercise and training can modify T cell and macrophage metabolism in health and disease. **Exercise Immunology Review**, v. 28, p. 29-46, 2022.
11. BIZUTI, Matheus Ribeiro et al. Influence of exercise and vitamin D on the immune system against Covid-19: an integrative review of current literature. **Molecular and Cellular Biochemistry**, p. 1-13, 2022.
12. POZZOLO, Beatriz Augusta et al. Acute effect of aerobic exercise of different intensities in cytokines of university students. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 26, p. 493-497, 2020.
13. STEENBERG, Adam et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, v. 285, n. 2, p. E433-E437, 2003.
14. TIMMERMAN, Kyle L. et al. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14⁺ CD16⁺) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise?. **Journal of leukocyte biology**, v. 84, n. 5, p. 1271-1278, 2008.
15. WANG, J. et al. Effect of exercise training intensity on murine T-regulatory cells and vaccination response. **Scandinavian journal of medicine & science in sports**, v. 22, n. 5, p. 643-652, 2012.
16. SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo et al. Linfócitos T CD4⁺ CD25⁺ e a regulação do sistema imunológico: perspectivas para o entendimento fisiopatológico da sepse. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 24, p. 294-301, 2012.
17. FERNANDES, Eduardo Vignoto; ESTANISLAU, Celio; VENANCIO, Emerson José. Moderate intensity physical exercise: psychoneuroimmunological aspects. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 24, p. 395-398, 2018.
18. FORTE, Pedro; BRANQUINHO, Luís; FERRAZ, Ricardo. The Relationships between Physical Activity, Exercise, and Sport on the Immune System. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 11, p. 6777, 2022.



19. MOHAMED, Ayman A.; ALAWNA, Motaz. The effect of aerobic exercise on immune biomarkers and symptoms severity and progression in patients with COVID-19: A randomized control trial. **Journal of bodywork and movement therapies**, v. 28, p. 425-432, 2021.
20. STEENSBERG, Adam et al. Plasma interleukin-6 during strenuous exercise: role of epinephrine. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 281, n. 3, p. C1001-C1004, 2001.
21. TVEDE, N. et al. Evidence that the effect of bicycle exercise on blood mononuclear cell proliferative responses and subsets is mediated by epinephrine. **International journal of sports medicine**, v. 15, n. 02, p. 100-104, 1994.
22. PEAKE, Jonathan et al. Changes in neutrophil surface receptor expression, degranulation, and respiratory burst activity after moderate-and high-intensity exercise. **Journal of applied physiology**, v. 97, n. 2, p. 612-618, 2004.
23. SPIJKERMAN, Roy et al. Analysis of human neutrophil phenotypes as biomarker to monitor exercise-induced immune changes. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 109, n. 4, p. 833-842, 2021.
24. PEDERSEN, BK et al. Exercise-induced immunomodulation-possible roles of neuroendocrine and metabolic factors. **International journal of sports medicine**, v. 18, n. S 1, p. S2-S7, 1997.
25. PEDERSEN, BK et al. Natural killer cell activity in peripheral blood of highly trained and untrained persons. **International journal of sports medicine**, v. 10, n. 02, p. 129-131, 1989.
26. IMPROTA-CARIA, Alex Cleber et al. Physical exercise and immune system: perspectives on the COVID-19 pandemic. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, p. 102-107, 2021.
27. VALENZUELA, Pedro L. et al. Exercise Training and Natural Killer Cells in Cancer Survivors: Current Evidence and Research Gaps Based on a Systematic Review and Meta-analysis. **Sports medicine-open**, v. 8, n. 1, p. 1-16, 2022.
28. DA ROCHA, Alisson L et al. The proinflammatory effects of chronic excessive exercise. **Cytokine**, v. 119, p. 57-61, 2019.
29. SMITH, Lucille Lakier. Tissue trauma: the underlying cause of overtraining syndrome?. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, v. 18, n. 1, p. 185-193, 2004.



BIOÉTICA NA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS

BIOETHICS IN DRUG PRESCRIPTIONS

Thayna Monteiro Tavares¹; Eduarda Oliveira Perin¹; Daiene Biondi da Silva¹; Lisiê Corrêa da Fonseca¹; Camila Rigobello²

1 Acadêmica do Curso de Medicina na Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama, PR

2 Professora orientador na Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama, PR

RESUMO

Introdução: A ética perpassa todas as esferas da atuação humana, assim como a medicina, sendo assim a atividade de prescrição de medicamentos inerente à prática médica também tem a bioética aplicada. Sendo que o uso irracional de medicamentos vem crescendo nos últimos anos, busca-se compreender por quais mecanismos a bioética podem ser identificada na atividade de indicação de medicamentos. **Desenvolvimento:** Foi feito uma busca com os termos “bioética” e “medicamentos” na plataforma Google Acadêmico e discutido com a literatura sobre ética aplicada à medicina existente. Verificou-se que os princípios da bioética, sendo estes a autonomia, a justiça, a beneficência e a não maleficência, podem ficar deficitários a depender da atuação do profissional na prescrição de medicamentos, sendo importante ressaltar que a instrução do uso dos medicamentos, o próprio conhecimento adequado sobre as indicações e uma entrevista clínica adequada compõem o cenário pelo qual há zelo dos princípios inerentes ao profissional. **Considerações finais:** A compreensão de que os preceitos éticos perpassam todas as esferas da atuação da prática médica é importante na aplicação dos mesmos sobre a rotineira atividade de prescrição de medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Bioética. Uso indevido de medicamentos. prescrições inapropriadas

ABSTRACT

Introduction: Ethics permeates all spheres of human activity, as well as medicine, thus the activity of drug prescription inherent to medical practice also has bioethics applied. Since the irrational use of drugs has been increasing in recent years, this study seeks to understand through which mechanisms bioethics can be identified in the activity of drug prescription. **Development:** A search was made with the terms "bioethics" and "drugs" in Google Scholar platform and discussed with the existing literature on ethics applied to medicine. It was verified that the principles of bioethics, which are autonomy, justice, beneficence, and non-maleficence, may become deficient depending on the professional's performance when prescribing medicines. It is important to emphasize that instruction on the use of drugs, adequate knowledge of the mechanism of the drugs, and an adequate clinical interview make up the scenario through which there is diligence for the principles inherent to the professional. **Final considerations:** The understanding that ethical precepts permeate all spheres of medical practice is important when applying them to the routine activity of prescribing drugs.

KEYWORDS: Bioethics. Drug misuse. Inappropriate prescribing

INTRODUÇÃO

A ética não é inerente ao ser humano, mas adquirida com o convívio e moldada de acordo com a realidade de cada indivíduo ao construir suas relações durante o período de sua vida, assim a bioética também, como parte desta, é construída na formação do profissional médico e nas relações a qual irá tecer com seu paciente. Sendo assim, os princípios adquiridos se juntam às qualidades inerentes humanas em uma relação médico-paciente de qualidade para formar a base da prática médica¹. Isso ocorre pois não é algo fixo, mas que sempre está em movimento de acordo com o desenvolvimento da



sociedade e permite a fluidez de novos avanços e a incorporação na prática, além da adaptação da prática médica ao encaixe dos princípios básicos da atuação do profissional médico.²

Vê-se no Brasil, assim como a tendência mundial, o uso indiscriminado de medicamentos tanto de forma prescrita quanto de dispensação livre, sendo que diversos fatores contribuem para a formação deste cenário que pode causar problemas graves em relação à saúde da população. Esses fatores resultam no cenário atual de “ polifarmácia, uso indiscriminado de antibióticos, prescrição não orientada por diretrizes, automedicação inapropriada e desmedido ‘armamentário’ terapêutico disponibilizado comercialmente”³. Ademais, criam uma sensibilidade importante do estado de saúde comunitário com a possibilidade de desenvolvimento de resistências aos medicamentos, além dos próprios efeitos colaterais que o uso destes podem causar e de outras enfermidades, e mascaramento de doenças.⁴

Além disso, o próprio uso irracional, que não seguem as recomendações de uso, já pode causar diversos danos à população, tendo em vista que os medicamentos necessitam atuar em uma janela farmacológica adequada que, a depender do medicamento, pode ser curta e necessita de diligência em sua administração. O objetivo do presente trabalho foi analisar a prescrição de medicamentos sobre a luz dos preceitos éticos que baseiam a prática médica e a relação presente entre estes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Reunir informações sobre como a bioética pode se relacionar com a prescrição de medicamentos, tendo em vista, o aumento indiscriminado de uso de medicamentos pela população, com uso de literatura básica para compreensão de conceitos e pesquisas sobre a aplicação da bioética sobre a atividade de prescrição de medicamentos. Foi feito uma busca na literatura sobre bioética e buscado na plataforma Google Acadêmico os termos “bioética” e “medicamentos” com a seleção de 5 trabalhos em português entre 2018 e 2021.

DISCUSSÃO

A composição de uma prática de prescrição de medicamentos adequada, assim como qualquer atividade relacionada à profissão médica, é permeada pela escolha de conduta baseada na bioética médica, sustentando a formação do indivíduo como ser profissional capaz de atuar de maneira adequada pelos preceitos estabelecidos a esta classe de trabalhadores, assim como das demais profissões. A compreensão e interiorização destes conceitos como seu para este grupo é fundamental pela natureza crua da medicina: a intervenção sobre outrem que confia e concede este poder.

A interferência feita por médicos implica a necessidade de uma ética, visto que a alta responsabilidade e os limites das questões na qual o médico pode atuar são grandes. Deforma se entende que o consentimento informado é um aspecto essencial da construção de uma prática médica, permitindo que um dos princípios bioéticos aplicados à medicina sejam respeitados, a autonomia.⁵

Os princípios da bioética são a justiça, a autonomia, a beneficência e a não-maleficência. O primeiro corresponde a adequação na maneira como um paciente será atendido de acordo com as suas



necessidades. Já a autonomia refere a capacidade que o paciente tem de decidir sobre as questões relacionadas a si, assim como a do médico de escolher uma conduta adequada. Enquanto que a beneficência se caracteriza pela promoção de saúde e do bem-estar do paciente, e a não-maleficência relaciona-se a imprudência e negligência nas ações.^{1,5,6}

Por algumas vezes a falta de uma anamnese adequada e a rapidez pelo qual o médico faz um atendimento, sem se atentar aos detalhes, pode resultar em falha da não-maleficência ao indicar medicamentos somente para a queixa principal, sem atenção a comorbidades importantes ou medicamentos utilizados que podem resultar em interação medicamentosa e causar malefícios aos pacientes, como no caso de pessoas com doença renal crônica, diabéticos e hipertensos. Além disso, o próprio desconhecimento do profissional sobre os reais mecanismos que o medicamento pode ter sobre o organismo do seu paciente³ pode fazer com que o princípio da não-maleficência seja lesado pela incapacidade do profissional de indicar o medicamento de maneira adequada como deveria.

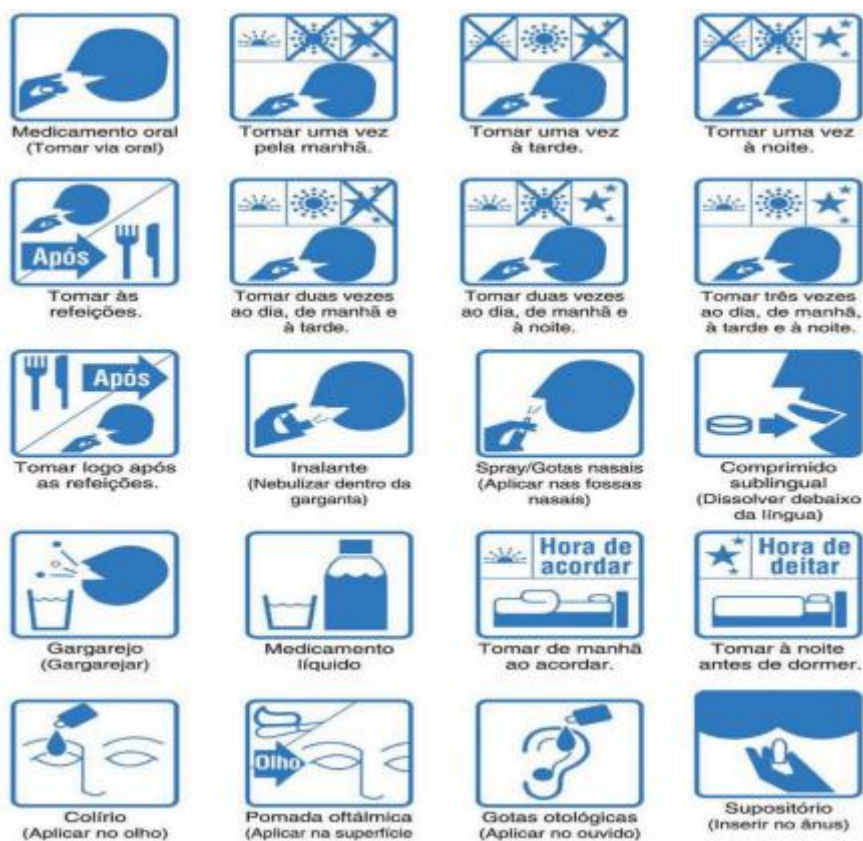
o uso racional de medicamentos necessita de uma “medicação responsável”, condicionada à orientação profissional direcionando o medicamento correto, na dose correlata, para o paciente certo, monitorando se a droga está chegando ao paciente e ao local de ação e produzindo o efeito terapêutico almejado⁷. Tendo em vista que a maior parte dos pacientes têm a tendência à automedicação, com a maior facilidade proporcionada atualmente ao acesso a medicamentos⁴, entende-se que a atuação do médico na instrução dos pacientes sobre esse uso correto se faz essencial.

Assim a falta de explicação em relação a prescrição de remédios ou a sua utilização correta, além da omissão dos riscos e efeitos de um tratamento, fere o princípio da autonomia, na qual o indivíduo não possui meios para decidir sobre a intervenção feita sobre si, pois quaisquer complicações advindas do medicamento ou de sua utilização inadequada têm maior risco de ocorrer. Logo, até mesmo o princípio da não-maleficência pode ser lesado nesta relação.

Tendo em vista a justiça, preconizada como atendimento desigual aos desiguais, é necessário compreender que em um país continental como o Brasil tem-se uma heterogeneidade alta, desta forma vê-se que a simples descrição na receita não pode ser a melhor conduta a alguns destes atendimentos, além da famosa ilegibilidade de alguns profissionais que, muitas vezes, cria uma barreira no entendimento do receituário e necessita de intensa interpretação do profissional farmacêutico. É necessário também apontar que na heterogeneidade mencionada uma grande parte não contém a apreensão da linguagem escrita e a compreensão dos códigos descritos fica impossibilitada, resultando em prejuízo na administração dos medicamentos para os quais necessita, pois a “compreensão das informações contida na prescrição terapêutica é de fundamental importância para uma eficácia do tratamento estabelecido com base na segurança do paciente”⁸, desta forma, vê-se a importância do médico de fornecer mecanismos para os quais o paciente possa compreender a informação como mostrado na figura 01.



Figura 01 - Legendas na utilização de medicamentos



Fonte: Ferreira, Lopes, 2019, p. 9

Relacionado a esta prática, os princípios de beneficência, não maleficência e autonomia também são colocadas em prática, pela disposição de promover o uso racional de medicamentos, a proteção do uso irracional e a capacidade do paciente de agir e promover sua melhora concomitante as informações que obteve, respectivamente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visto que os princípios éticos são correlacionados e formam uma só prática médica é necessário compreender que na maior parte das vezes, quando um destes é lesado tem-se concomitante prejuízo dos demais princípios. Sendo que a atividade clínica e de prescrição de medicamentos é uma das grandes atividades médicas uma parcela grande de profissionais, é necessário que os princípios bioéticos sejam respeitados da mesma forma, por isso, a busca por uma instrução em relação aos medicamentos, seus efeitos e usos, é essencial na prescrição de medicamentos de maneira ética que compete ao profissional.

REFERÊNCIAS

1. PORTO, Celmo Celso. **Semiologia médica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

2. DE MARCO, Mário Alfredo. Ética e seus dilemas. In: DE MARCO, Mário Alfredo et al. **Psicologia Médica: abordagem integral do processo saúde-doença**. Porto Alegre: Artmed, 2012
3. DA SILVA PAULA, Claudia Costa; CAMPOS, Renata Bernardes Faria; DE SOUZA, Maria Celeste Reis Fernandes. Uso irracional de medicamentos: uma perspectiva cultural. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 21660-21676, 2021.
4. SILVA, Jairton Clebison Soares da; SOUZA, Francisco das Chagas Rodrigues de; AOYAMA, Elisângela de Andrade. INCIDÊNCIA DO USO INDISCRIMINADO DE MEDICAMENTOS. **ReBIS**, v. 2, n. 1, p. 95-99, 2020
5. MARCOLINO, José Alvaro Marques; MEDEIROS, José Givaldo Melquiades de. Ética e bioética na prática médica. In: **Psicologia médica: a dimensão psicossocial da prática médica**. p. 93-99, 2012
6. AGUIAR, Monica; SILVA, Carlos Magno Alves da. O Princípio da beneficência como fundamento à prescrição de medicamentos off label no tratamento da covid-19. **Revista Jurídica**, v. 5, n. 62, p. 76 - 95, 2020.
7. Palodeto, Maria Fernanda Turbay; Fischer, Marta Luciane. A representação da medicação sob a perspectiva da Bioética. **Saúde Soc**. São Paulo, v.27, n.1, p.252-267, 2018
8. FERREIRA, Darlane de Melo; LOPES, Ione Maria Ribeiro Soares. **Implantação da prescrição pictográfica como uma tática para descomplicar a adesão ao tratamento farmacológico por pacientes atendidos na unidade de saúde Ana Nery no município de União – Piauí**. Trabalho de conclusão de curso. UFPI. 2019.



DISPLASIA CAMPOMÉLICA, ABORDAGEM MULTIDIRECIONAL DA MANIFESTAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA.

CAMPOMELIC DYSPLASIA, MULTIDIRECTIONAL APPROACH TO CLINICAL-PATHOLOGICAL MANIFESTATION.

Caio Cesar de Castro Queiroz¹, Dayanne Sabrina Parreiras¹, Luiza Mariane da Silva Klock¹, Maria Paula Costa de Souza¹, Teófilo Tavares da Silva¹, Cristhyano Pimenta Marques².

- 1 Acadêmico de Medicina no Centro Universitário Atenas, Paracatu-MG
 1 Acadêmico de Medicina no Centro Universitário Atenas, Paracatu-MG
 1 Acadêmico de Medicina no Centro Universitário Atenas, Paracatu-MG
 1 Acadêmico de Medicina Centro no Universitário Atenas, Paracatu-MG
 1 Acadêmico de Medicina no Centro Universitário Atenas, Paracatu-MG
 2 Professor orientador no Centro Universitário Atenas, Paracatu-MG

RESUMO

Introdução: A displasia campomélica (DC) caracterizada como uma síndrome genética de caráter autossômico dominante e de baixa incidência, apresentando alterações esqueléticas, inversão sexual e insuficiência respiratória. As chances de sobrevivência pós período neonatal são relativamente baixas. **Desenvolvimento:** A DC apresenta um padrão de arqueamento dos ossos longos dos membros inferiores e dos membros superiores. Quando não há tais sinais clínicos, passa-se a se chamar displasia acampomélica (DAC). Os exames de ultrassonografia podem ser utilizados para o diagnóstico antes do nascimento, o fenótipo da genitália ambígua é frequente em indivíduos portadores de DC, bem como dismorfismos, macrocefalia, hipertelorismo, micrognatia e hipotonia. Estudos mostraram a correlação da variante patogênica do gene SOX9 com o desenvolvimento das gônadas e de estruturas esqueléticas. A displasia campomélica tem uma proporção de cerca de 1:40000 de nascidos vivos, tendo uma taxa de morte neonatal em cerca de 70% dos casos. **Conclusão:** Conclui-se que a DC possui diversas manifestações clínicas que afetam de forma significativa a sobrevida dos afetados, principalmente quanto ao seu desenvolvimento esquelético e dos pulmões. A maioria dos pacientes com a doença não obtém uma sobrevida ao período neonatal e, por causa disso, é difícil tecer análises da incidência e sobrevida da DC.

PALAVRAS-CHAVE: Displasia Campomélica. Ossos. Insuficiência Respiratória. Neonatal. Fenótipo.

ABSTRACT

Introduction: Campomelic dysplasia (CD) characterized as a genetic syndrome of autosomal dominant character and of low incidence, presenting skeletal alterations, sexual inversion and respiratory failure. The chances of survival after the neonatal period are relatively low. **Development:** The CD presents a pattern of bowing of the long bones of the lower limbs and upper limbs. When there are no such clinical signs, it is called acampomelic dysplasia (CAD). Ultrasound exams can be used for diagnosis before birth, the ambiguous genitalia phenotype is frequent in individuals with CD, as well as dysmorphism, macrocephaly, hypertelorism, micrognathia and hypotonia. Studies have shown the correlation of the pathogenic variant of the SOX9 gene with the development of gonads and skeletal structures. Campomelic dysplasia has a proportion of about 1:40000 of live births, with a neonatal death rate in about 70% of cases. **Conclusion:** It is concluded that CD has several clinical manifestations that significantly affect the survival of children. affected, mainly in terms of their skeletal and lung development. Most patients with the disease do not survive the neonatal period and, because of this, it is difficult to analyze the incidence and survival of CD.

KEYWORDS: Campomelic Dysplasia. Bones. Respiratory Failure. Neonata.; Phenotype.



INTRODUÇÃO

A displasia campomélica (DC) foi descrita pela primeira vez em 1970 e seu nome é derivado das palavras gregas *kamptós* (curvo) e *mélos* (membro), isso porque um dos sinais clínicos da patologia é o arqueamento dos ossos dos membros inferiores. Desse modo, a DC é tida como uma síndrome genética rara de padrão autossômico dominante, resultado de uma mutação no gene Sox9 (SRY-like HMG (high-mobility group) BOX 9) do cromossomo 17 que impacta no desenvolvimento do sistema esquelético no período embrionário e no período fetal, bem como exerce influência na deficiência de maturação de diversos órgãos, principalmente do pulmão. Além disso, é comum no indivíduo afetado o genótipo e um fenótipo genital incompatíveis, como por exemplo, um cariótipo 46XY (genótipo masculino) e uma genitália feminina¹. Na literatura, sua incidência varia entre 1 / 10.000 nascidos vivos e 2 / 1.000.000 nascidos vivos. Embora a literatura profissional indique que a definição diagnóstica na maioria dos casos de displasia flexural ocorra somente após o nascimento, a grande variedade de anormalidades, a alta mortalidade fetal e neonatal, exigem o diagnóstico pré-natal precoce.²

A DC tem severas consequências para a criança e, referente à essa situação, é muito raro a sobrevivência do paciente afetado, bem como uma baixa expectativa de vida em virtude das complicações de insuficiência respiratória – principal causa de mortes pós período neonatal, relacionada às dimensões reduzidas da caixa torácica, à hipoplasia pulmonar e à laringotraqueomalacia, com estreitamento das vias aéreas. Assim, um estudo abrangente sobre a displasia campomélica deve levar em conta suas manifestações clínicas, o diagnóstico, o tratamento e o aconselhamento genético sobre a doença.³

METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão bibliográfica, na qual, o método de levantamento de dados consistiu em consultas nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), Pubmed, National Institute of Health, National Center for Biotechnology Information, revistas científicas como a Revista de Publicação Oficial da Sociedade de Pediatria do Rio de Janeiro – SOPERJ e a Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico. Além disso, a seleção priorizou os artigos publicados nos últimos 13 anos como critério de inclusão e os artigos completos publicados em repositórios open access. Após a leitura de pelo menos 19 textos resultantes da investigação, em língua portuguesa e inglesa, foi imputado critérios de exclusão como artigos repetidos e preprints, emergindo um total de 15 artigos finais selecionados, cujos temas demonstraram alto grau de relevância para a revisão integrativa. Por fim, utilizou-se, com o objetivo de direcionar a pesquisa do referencial teórico, as palavras-chave: displasia campomélica, ossos, insuficiência respiratória, neonatal, fenótipo.

DESENVOLVIMENTO

FISIOPATOLOGIA



A displasia campomélica (DC) é uma doença que expressa sinais fisiológicos característicos. O próprio nome, derivado do grego, sugere o formato de dobra das pernas. De modo que os indivíduos afetados apresentam um arqueamento dos ossos longos dos membros inferiores, principalmente, e dos membros superiores. Nesse sentido, é comum que o prontuário de pacientes com DC refira pernas curtas, omoplatas pouco desenvolvidas, quadris deslocados, um par de costelas a menos que o normal, anormalidades ósseas no pescoço e pés virados para a região medial com dorso flexão⁴.

A anormalidade esquelética promovida pela DC pode ser detectada antes do nascimento por intermédio de exames de ultrassonografia. Entretanto, existem indivíduos afetados que apesar de possuírem outras características da patologia, não referem o arqueamento dos membros. Nesses casos, a condição passa a ser chamada de displasia campomélica acampomélica (DCA, sigla em inglês), a qual se expressa por causa da translocação ou inversão do gene envolvido, controlando os nove dos quinze casos com pontos de interrupção bem delimitados. Todavia, somente 10% dos indivíduos com a variante patogênica nesse local de codificação (SOX9) possui DCA.⁵

Outrossim, o fenótipo da genitália ambígua é frequente em indivíduos portadores de DC. Estudos evidenciaram que aproximadamente 75% dos afetados pela DC, com um padrão masculino típico (46, XY), possuem genitália externa ambígua ou feminina normal. Além disso, os órgãos reprodutivos internos podem ser distintos, sexualmente, dos órgãos reprodutivos externos, possuindo certo de grau de variabilidade em sua expressão, podendo, ainda, apresentar órgãos internos masculinos e femininos em conjunto, com estruturas ductais müllerianas e wolffianas. A maior parte dos recém-nascidos com DC morrem logo após o nascimento, haja vista o agravamento da insuficiência respiratória, retardada nos períodos gestacionais por inatividade desse sistema. Essa condição ocorre por causa da carência de formação da cartilagem que estrutura o trato respiratório superior, acarretando na instabilidade respiratória e no bloqueio das vias aéreas, configurando o que é clinicamente tido como traqueobronquiomalácia.²

Outro fator relevante para a compreensão da fisiopatologia da DC é a fácies típica, representada nos indivíduos afetados por olhos proeminentes, queixo pequeno e face média hipoplásica. Além disso, a sequência de Pierre Robin, um grupo de características fenotípicas particular, designa ainda a fenda palatina, a face média plana, glossoptose e micrognatia.

A literatura acadêmica sobre a DC é restrita quanto a história natural da doença, haja vista o ínfimo número de sobreviventes ao período neonatal. Apesar disso, estudos mostraram que o sistema cognitivo não é afetado; a estatura do indivíduo sofre variações diversas; em casos de escoliose, esta apresenta-se, na maioria dos casos, de forma progressiva, influenciando na baixa estatura e complicações neurológicas; hipoplasia ou má formação vertebral, constituindo uma das principais causas de morte para aqueles que inicialmente sobrevivem ao período neonatal; e, por fim, existem relatos de deficiências cardiovasculares congênitas em um número pequeno de casos.

ASPECTOS FENOTÍPICOS DE SOBREVIVENTES DA DISPLASIA CAMPOMÉLICA



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

As investigações de pesquisadores como S Mansour, A C Offiah, S MDCowall, P Sim, J Tolmie, C Hall referem cinco relatos de casos de pacientes (com idades variadas, entre 5-20 anos) que sobreviveram à displasia campomélica. Nesse estudo, eles explanaram sobre os fenótipos apresentados por tais pessoas, fisicamente (medidas antropométricas) e através de imagens radiográficas. Foi observado que os pacientes manifestaram sintomatologias similares, tais como:

“apnéia e infecções respiratórias superiores, cifoescoliose progressiva, dificuldades de aprendizagem leves a moderadas, baixa estatura, e deslocamento dos quadris. Todos os cinco tinham características faciais muito semelhantes. As características radiológicas incluem escápulas hipoplásicas, ossificação isquiopúbica defeituosa, patela ausente ou hipoplásica, e disrafismo espinhal”.⁷

O primeiro caso investigado é referente a uma mãe diagnosticada com displasia campomélica após dezoito anos do falecimento de sua filha no período neonatal, decorrente de uma insuficiência respiratória, haja vista que a filha também foi diagnosticada com DC e possuía sinais clássicos da patologia. A mãe, quando examinada, possuía algumas anormalidades ósseas, tais como: baixa estatura, face plana, boca pequena, micrognatia, hipoplasia de unhas, falanges curtas, deficiência auditiva e miopia. Os exames radiológicos evidenciaram um encurtamento do osso ilíaco, com carência de ossificação dos ramos púbicos inferiores, escápulas hipoplásicas, onze pares de costelas, escoliose e arqueamento da tibia. Esse caso, estudado pelos pesquisadores já citados, evidenciou as mutações no SOX9 que foram constatadas tanto na mãe quanto em sua filha.⁷

O segundo caso envolve um menino de onze anos, nascido com 37 (trinta e sete) semanas através de progenitores consanguíneos (meio-primos de primeiro grau), sendo necessária uma ressuscitação por intubação por causa de problemas respiratórios no período neonatal. Os achados clínicos referentes à displasia campomélica envolveram:

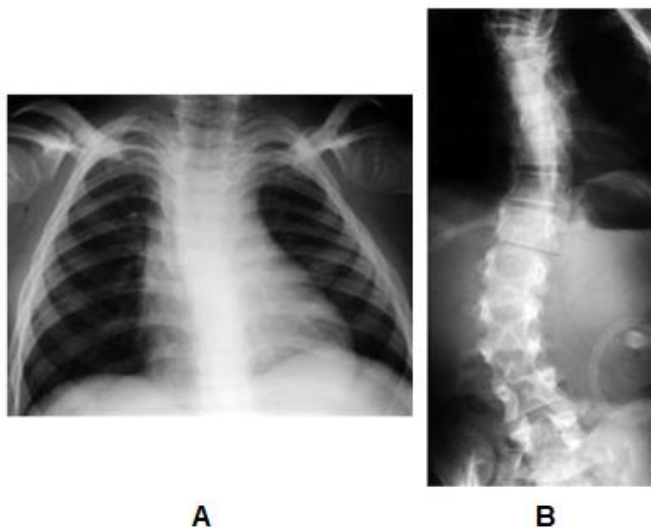
(...) ossos longos curtos e Talipes equinovarus bilateral. Ele era dismórfico, com macrocefalia, hipertelorismo, ponte nasal deprimida, inserção baixa de orelhas, micrognatia e uma fenda submucosa posterior do palato. Ele tinha traqueomalácia marcada e apneia recorrente e necessitou de traqueostomia até os 6 anos de idade. Também foi necessária uma gastrostomia para alimentação inadequada.⁷

Foram observados déficits em seu desenvolvimento neuropsicomotor (começou a andar aos 3,5 anos), audição prejudicada, cifoescoliose progressiva, luxação do quadril e joelhos instáveis. Os exames radiológicos constataram:

(...)uma escoliose de curva dupla com lombar, disrafismo espinhal e uma lordose lombar exagerada com pedículos curtos e recorte pronunciado da região lombar dos corpos vertebrais. Ambas as escápulas eram hipoplásicas. Lá também estava ossificação isquiopúbica defeituosa, ossos ilíacos estreitos, e patela hipoplásica.⁷



Figura 1 - Caso 2. A: Radiografia torácica (idade de 7,5 anos), evidenciando hipoplasia escapular com ausência das asas escapulares e ganchos escapulares laterais; B: Radiografia toracolombar espinal (idade de 9 anos), evidenciando a escoliose com duas curvas e disrafismo espinal.



Fonte: Letter to J Med Genet, Mansour et al, 2002, p. 597.

Em ambos os casos, e nos outros três casos relatados pelos pesquisadores, observa-se que os sinais clínicos típicos desse grupo envolveram dismorfismos, macrocefalia, depressão da parte dorsal do nariz, hipertelorismo, micrognatia e hipotonia. Quanto às complicações durante o período neonatal, as de caráter respiratório se sobressaíram em todos os casos analisados, expressas por apneias, estridor e infecções pulmonares. Além disso, foram notados sintomas e distúrbios associados com a patologia, como a deficiência auditiva, cifoescoliose e talipes equinovarus (pé torto). Em suma, o consenso dentro das literaturas científicas sobre a sobrevivência de tais pacientes com displasia campomélica envolve o mosaïcismo da mutação do gene SOX9, demonstrado, principalmente, no primeiro caso em que tanto a mãe quanto a filha possuíam DC, porém, apenas a mãe sobreviveu ao período neonatal e referiu uma forma mais branda da patologia, apesar de possuir características fisiológicas típicas da doença.⁷

Dado o exposto, conclui-se que a displasia campomélica é tida como uma displasia esquelética letal, de modo que cerca de 5-10% dos acometidos tem uma sobrevivência ao período neonatal. Portanto, é imprescindível que haja mais estudos envolvendo os sobreviventes do período neonatal com DC, bem como de suas manifestações fenotípicas, a fim de que se tenha um material abrangente sobre a fisiopatologia da displasia campomélica com uma abordagem clínica e genética.

ASPECTOS GENÉTICOS DA DISPLASIA CAMPOMÉLICA

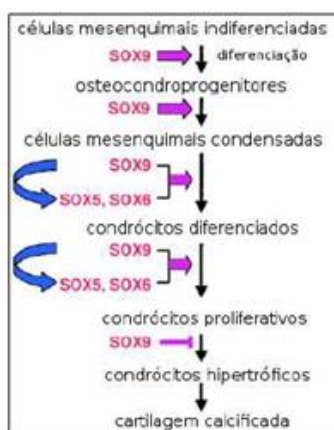
A displasia campomélica (DC) ocorre devido a um distúrbio autossômico dominante, muitas vezes, causado por uma variante patogênica de novo SOX9. Sabe-se que os genes associados à família do SOX estão vinculados ao desenvolvimento de doenças monogênicas e neoplasias,



principalmente pelo fato de tal gene estar associado com o processo de diferenciação celular. Diversos foram os trabalhos elaborados, principalmente a partir de 1990, sobre pacientes acometidos pela DC, através abordagem molecular.⁸

De fato, a análise dos cariótipos evidenciou que as translocações em segmentos do cromossomo 17 estavam sempre relacionadas, com a existência de um *locus* específico para a patologia, bem como mutações no gene SOX9. Peculiarmente, todos os pacientes estudados com genótipo 46, XY, referiam órgãos sexuais externos femininos. Logo, os pesquisadores começaram a indagar sobre a correlação entre as mutações no gene SOX9 com o desenvolvimento das gônadas e de estruturas esqueléticas. Nesse sentido, constatou-se que o gene do colágeno tipo II faz parte dos alvos transcricionais do gene SOX9. Como a maior parte da matriz extracelular cartilaginosa é formada por esse tipo de colágeno, alterações na expressão gênica do SOX9 afeta o processo condrogênico no que tange aos estágios de ossificação endocondral, haja vista a participação da SOX9 na inibição de genes que promovem a diferenciação celular de osteoblastos.⁴ A figura 2 (dois) ilustra como a SOX9 inibe o fluxo de condrócitos em proliferação para o estágio de hipertrofia e calcificação, controlando a quantidade celular antes que o processo de ossificação aconteça.

Figura 2: Vias do fator de transcrição SOX9, participando na diferenciação de células mesenquimais para progenitores endocondrais.



Fonte: Akiyama et al, 2002.

No que tange à participação da SOX9 no desenvolvimento das gônadas, averiguou-se que o gene em questão atua como um fator de transcrição primordial na formação dos testículos. As células de Sertoli configuram o primeiro tipo celular a se diferenciar a partir da gônada bipotente. Durante os processos iniciais da embriogênese, o gene SOX9 começa a ser expresso no citoplasma das células somáticas. Entretanto, quando a atividade de diferenciação sexual se inicia (por volta da sétima semana gestacional), a SOX9 é translocada para o núcleo das células de Sartoli, sendo expressa no sexo masculino. Antagonicamente, quando a SOX9 se mantém no citoplasma, sua expressão é inibida e os tecidos direcionam seu dinamismo para a formação sexual feminina⁴. Portanto, alterações na expressão



gênica da SOX9 em homens, pode levar a falhas nos estágios de translocações nucleares das células de Sertoli, resultando, assim, na formação de uma genitália feminina.

DIAGNÓSTICO DE DISPLASIA CAMPOMÉLICA

A importância do pré-natal é retificada em casos de displasias esqueléticas, visto que podem ser identificadas por intermédio da análise da morfologia fetal, a partir de exames ultrassonográficos por volta do segundo trimestre. Os sinais clínicos associados à tais displasias podem incluir o encurtamento de ossos longos e restrição de crescimento de forma desproporcional. A tabela 01 evidencia os achados clínicos e radiológicos de 12 (doze) pacientes de DC, os quais apresentavam sintomatologias similares, como micrognatia, arqueamento de membros, talipes equinovarus (pé torto), face chata, encurtamento de membros (principalmente tibia e fêmur), osso púbico hipoplásico (escápula, pedículos torácicos), deslocamento de quadril, dentre outros expostos. O médico, a partir desses achados poderá traçar suspeitas para algumas anomalias do grupo das osteocondrodisplasias e iniciar um processo de investigação minucioso, com medidas da circunferência cefálica (macrocefalia, craniossinostoses), torácica e abdominal, cálculo de letalidade, anomalias estruturais e ultrassonografia tridimensional.

Tabela 1. À esquerda: achados clínicos associados à displasia campomélica. À direita: achados radiológicos associados à displasia campomélica.

Clinical findings	Patients												Radiological findings	Patients											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Prominent frontal bone	+					+							Hypoplastic cervical vertebrae		+			+	+	+				+	
Prominent occipital bone						+	+	+	+		+	+	Hypoplastic scapulae		+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
Flat face						+	+		+	+	+	+	Small, bell-shaped thorax with 11 pairs of ribs		+	+	+	+							+
Low-set ears	+					+	+						Hypoplastic thoracic pedicles		+			+	+	+	+	+	+	+	+
Epicanthal folds						+	+						Thoracic scoliosis								+				
Midface hypoplasia	+								+	+			Dislocated radial heads		+										
Arched/high palate						+	+						Short first metacarpals		+										
Cleft palate						+		+	+			+	Short middle phalanges from fingers 2 to 5		+										
Bulbous nose						+	+						Dislocated hips		+			+	+	+	+	+	+	+	+
Flat nasal bridge	+	+				+	+						Vertical, narrow iliac wings		+	+			+	+	+	+	+	+	+
Inverted nares	+							+	+				Widely spaced, vertical ischia		+		+		+	+	+	+	+	+	+
Long philtrum						+	+	+					Hypoplastic pubic bones		+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
Micro/retrognathia	+					+	+	+	+	+	+	+	Bowing of femora		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pierre-Robin sequence								+					Bowing of tibiae		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Short/wide neck	+					+	+	+	+	+															
Excessive neck skin						+						+													
Short trunk	+							+				+													
Wide thorax							+		+																
Mamillary hypertelorism							+		+	+															
Inverted nipples							+		+																
Dislocated hips		+																							
Short limbs	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+													
Bowing of lower limbs	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+													
Pretibial skin dimples	+		+			+	+	+	+	+	+	+													

Fonte: Mattos, 2014.

EPIDEMIOLOGIA

A displasia campomélica (DC) é uma síndrome genética rara de padrão autossômico dominante, responsável por acometer o esqueleto, sistema reprodutor e outras partes do corpo. Essa doença tem severas consequências para a criança e referente a essa situação é baixa a taxa de sobrevivência dos nativos, haja vista as complicações por insuficiência respiratória relacionadas às



dimensões reduzidas da caixa torácica, à hipoplasia pulmonar e à laringotraqueomalacia, com estreitamento das vias aéreas⁹.

Segundo Chuva et.al (2016) a DC é uma doença autossômica dominante de rara incidência, acometendo cerca de 2/1000.000 de nascidos vivos, e causa a morte neonatal em cerca de 70 por cento dos casos, devido às dificuldades respiratórias principalmente. Até os dois primeiros anos de vida cerca de 90% dos portadores da enfermidade em questão não sobrevivem¹¹. Os dados sobre as taxas de mortalidade e sobrevivência de nativos é muito divergente, haja vista a carência de estudos e levantamentos de dados sobre os acometidos¹⁰. Com isso, os pacientes com displasia campomélica também podem apresentar outras patologias associadas, incluindo ausência de bulbo olfatório, defeito de septo ventricular e hipoplasia pancreática⁴.

Assim, outras literaturas caracterizam a displasia campomélica como uma síndrome rara com uma incidência de um caso por 200.000 nascimentos⁹. Estima-se que uma pequena porção dos afetados resista à doença, porém é esperado que os sobreviventes desenvolvam diversas alterações esqueléticas, cardíacas e surdez. Por conta do grau elevado de morte das crianças e da pouca sobrevida dos bebês agravados com a displasia campomélica existe poucos dados referentes a essa síndrome levando a apenas essas evidências aqui já discutidas¹¹.

CONCLUSÃO

Em suma, entende-se que a displasia campomélica (DC) é uma síndrome genética rara de padrão autossômico dominante responsável por acometer o desenvolvimento esquelético, o sistema reprodutor e com manifestações clínicas típicas, como descrito por Pierre Robin⁶. Nesse sentido, contata-se que a patologia é tida como uma displasia esquelética letal, de modo que cerca de apenas 5-10% dos acometidos tem uma sobrevida ao período neonatal, ainda assim, os nativos possuem uma baixa expectativa de vida devido, principalmente, às complicações respiratórias subsequentes. Os dados epidemiológicos para essa doença são incertos, haja vista a dificuldade de diagnóstico específico em natimortos e em nativos no cálculo de taxas de mortalidade no período neonatal.

Os fatores de rastreamento da doença consistem em genotipagem parental, e seu diagnóstico por ser feito a partir dos achados clínicos, exames de imagem e análise genética (mutações no gene SOX9) do paciente afetado. A síndrome não possui cura, mas existem métodos terapêuticos e cirúrgicos que podem amenizar as anomalias fisiológicas provocadas pela displasia campomélica.

REFERÊNCIAS

1. COUTINHO, Tadeu; COUTINHO, Conrado Milani; COUTINHO, Larissa Milani. Diagnóstico pré-natal de displasia campomélica: relato de caso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 30, p. 257-260, 2008.
2. UNGER, Sheila; SCHERER, Gerd, SUPERTI-FURGA, Andrea Superti. Campomelic Dysplasia. *Gene Reviews*, 2021.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

3. JAIN, Vineet; SEN, Biswaroop. Campomelic dysplasia. **Journal of Pediatric Orthopaedics B**, v. 23, n. 5, p. 485-488, 2014.
4. MATTOS, Eduardo Preusser de. Caracterização Clínica e Molecular da Displasia Campomélica e de Outras Displasias Esqueléticas com Manifestação Pré-Natal no Brasil, 2014.
5. LEIPOLDT, M et al. Two novel translocation breakpoints upstream of SOX9 define borders of the proximal and distal breakpoint cluster region in campomelic dysplasia. **Clinical genetics**, v. 71, n. 1, p. 67-75, 2007.
6. BAGHERI-FAM, Stefan et al. Heterozygous deletion of Sox9 in mouse mimics the gonadal sex reversal phenotype associated with campomelic dysplasia in humans. **Human Molecular Genetics**, v. 29, n. 23, p. 3781-3792, 2020.
7. MANSOUR, S et al. The phenotype of survivors of campomelic dysplasia. **Journal of medical genetics**, v. 39, n. 8, p. 597-602, 2002.
8. WAGNER T et al. Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9, 1993.
9. MANSOUR, Sahar; HALL, Christine; PEMBREY, Marcus E; YOUNG, Ian D. A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. *Journal of medical genetics*, 1995.
10. MARIANELLI, Gabriel Rizzi et al. ESTUDO ACADÊMICO SOBRE DISPLASIA CAMPOMÉLICA. **Revista Interdisciplinar Pensamento Científico**, v. 5, n. 4, 2019.
11. TAVARES, Eduardo José Soares et al. Displasia campomélica: um relato de caso. **RELATOS DE CASOS**, v. 63, n. 4, p. 450-454, 2019.



ETIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA: FATORES GENÉTICOS E COMPORTAMENTAIS

BREAST CANCER ETIOLOGY: GENETIC AND BEHAVIOR FACTORS

Anna Beatriz Zapalowski Galvão¹; Ana Lídia de Almeida Santos²; Ana Cláudia de Souza³

¹Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Universitário de Brasília, Brasília, DF.

²Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Universitário de Brasília, Brasília, DF.

³Professora orientadora no Centro Universitário de Brasília, Brasília, DF.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é uma doença multifatorial que se apresenta de diversas maneiras a depender de sua causa. Dentre os fatores etiológicos associados à essa neoplasia, pode-se citar os aspectos genéticos, que envolvem mutações e biomarcadores, e os comportamentais, sendo que o segundo representa a maior parte dos casos. **Desenvolvimento:** Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa cujas bases de dados pesquisadas foram PUBMED e Scielo. A etiopatogenia da neoplasia mamária é muito discutida, abordando fatores genéticos e comportamentais. Dentre os genéticos destacam-se as mutações nos genes BRCA 1 e 2, alterações nos receptores de estrogênio e progesterona e na proteína HER2, gerando diversos marcadores tumorais. Dentre os fatores comportamentais, destacam-se o sedentarismo, a obesidade e o ciclo do sono, os quais influenciam de diferentes formas no desenvolvimento do câncer de mama. **Considerações finais:** O desenvolvimento de neoplasias mamárias ocorre por fatores variados, e, na maior parte das vezes, não isolados. Os fatores de risco podem influenciar de forma mais expressiva ou mais branda no surgimento dessa patologia. Além disso, apesar dos fatores comportamentais serem responsáveis pela maior parte dos cânceres de mama, os genéticos também são de importante compreensão quando se trata da etiopatogenia dessa doença.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Mama. Genética. Comportamento. Estilo de vida

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a multifactorial disease that can be clinically developed in many ways depending on the cause. Among the associated factors with this neoplasm it can be mentioned the genetics aspects, which evolve mutations and biomarkers, and the behavior aspects, while this second one represents the majority of the cases. **Development:** This is a narrative literature review whose databases were PUBMED and Scielo. The etiopathogeny of breast cancer is discussed a lot, reviewing genetics and behavior factors. Among the genetic, mutations in the BRCA 1 and 2 genes, alterations in estrogen and progesterone receptors and in the HER2 protein stand out, generating several tumor markers. Among the behavioral factors, sedentary lifestyle, obesity and the sleep cycle is noteworthy, which influence in different ways the development of breast cancer. **Final considerations:** The development of breast neoplasms occurs due to several factors, and, in most cases, not isolated. The risk factors can influence in a more expressive or milder way in the appearance of this pathology. In addition, although behavioral factors are responsible for most breast cancers, genetic factors are also important to understand when it comes to the etiopathogenesis of this disease.

KEYWORDS: Breast Cancer. Genetics. Behavior. Life Style

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma condição apresentada como multifatorial e de características amplas. Sua fisiopatologia e etiopatogenia ainda são amplamente discutidas e os diversos fatores de



associação implicam em diferentes apresentações da doença ao indicar tumores ductais, invasivos ou in situ e metastático ou não.^{1,2}

Essa neoplasia tem epidemiologia significativa no Brasil, sendo a mais comum entre mulheres e apresentou uma incidência de quase 30% no ano de 2020. No mundo, a condição é mais recorrente a partir dos 40 anos de idade, porém na América Latina, os dados indicam que cerca de 25% dos diagnósticos se dão a partir dos 20 anos. Ademais, constata-se que a incidência e a mortalidade crescem proporcionalmente à idade.^{1,2}

Atualmente, os estudos apontam para fatores genéticos que podem ser identificados por biomarcadores, e fatores comportamentais, os quais incluem alimentação, atividade física e vícios, aspectos, os quais, também estão vinculados a questões endócrinas da neoplasia.² Dessa forma, aproximadamente 10% dos casos de neoplasias mamárias mundiais se devem a fatores genéticos e os outros 90% são associados aos diversos fatores comportamentais.¹

A respeito dos fatores genéticos, dentre os 10%, cerca de 25 % estão vinculados a mutações no gene BRCA 1 e 2, o principal gene utilizado como fator de risco e pré-disposição.³ Ademais, marcadores tumorais como o receptor de estrogênio, receptor de progesterona e o fator HER2 são bastantes utilizados para o rastreamento da neoplasia.^{1,2,3}

Por outro lado, os fatores comportamentais, como o estilo de vida, têm forte influência na etiopatogenia do carcinoma mamário, partindo da visão de que mulheres com vidas mais ativas, as quais praticam atividade física e possuem boa alimentação, apresentam risco reduzido à condição.¹

Nessa perspectiva, ambos fatores, genéticos e comportamentais, podem estar relacionados à neoplasia mamária, e, por se tratar de uma condição de grande incidência mundial, tais aspectos de risco ou proteção devem ser analisados profundamente.¹

Isto posto, o seguinte trabalho tem como objetivo analisar os fatores genéticos e comportamentais relacionados à etiologia do câncer de mama.

DESENVOLVIMENTO

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, cujas bases de dados utilizadas para pesquisa foram PUBMED, Scientific Electronic Library Online

(SciELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando os termos “câncer”, “mama”, “genética”, “comportamento”, “estilo de vida” e “etiopatogenia”, pesquisadas tanto em português quanto em inglês. Foram utilizados 21 artigos a partir de 2010 até 2022.

RESULTADOS

A fisiopatologia e etiopatogenia do câncer de mama ainda é amplamente estudada e pesquisada sem apresentar um consenso final, todavia, muitos estudos indicam para questões genéticas, hereditárias e comportamentais. Ademais, as pesquisas também apontam que as neoplasias



pré-menopausa, usualmente até os 40 anos, estão ainda mais ligadas a fatores genéticos, já aquelas pós-menopausa podem estar relacionadas a aspectos ambientais e de hábitos de vida.⁵

A genética no câncer de mama influencia na característica da neoplasia, tornando-o mais invasivo e se associa a idade do surgimento do tumor, sendo que mulheres com menos de 40 anos costumam apresentar maior prevalência de marcadores genéticos para neoplasias mamárias.⁶

Desse modo, diversos marcadores são utilizados para verificar a neoplasia, entre eles, pode se citar o teste de receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), alterações nos níveis da proteína HER2 e mutações nos genes BRCA 1 e 2. O estudo de cada um desses marcadores e a identificação deles no tumor é essencial para o prognóstico da paciente e permite redirecionar o tratamento de forma mais eficaz.^{1,4,6}

Ademais, a análise histoquímica do ER, PR e da proteína HER2 fornece as classificações moleculares dos tumores mamários, sendo que, o Luminal A é caracterizado por ER+, PR+ ou -, HER2+ ou -; o Luminal B é ER+, PR+, HER2+; o de predomínio de HER2 caracteriza-se por ER-, PR- e HER2+ e, por fim, o triplo negativo que se apresenta com ER-, PR-, HER2-.^{2,3}

O teste de receptor de estrogênio para tumor não é específico para o câncer de mama, porém permite direcionar o tratamento para terapias endócrinas caso a paciente apresente ER+. Ele apresenta-se relacionado com a capacidade de crescimento e proliferação tumoral e o resultado positivo em cânceres de estágio inicial permite melhor tomada de decisões entre médico e paciente. Já o marcador de receptor de progesterona é menos específico, todavia, juntamente com o ER auxilia na percepção de tumores metastáticos.^{4,9}

Em relação ao marcador HER2, quando positivo, ele indica a superexpressão dessa proteína e representa de 15 a 20% dos casos de neoplasias mamárias. Esse marcador trata-se de um fator de crescimento epidermal e, portanto, está relacionado com a proliferação e invasividade tumoral. Sua ação ocorre a partir da ligação a receptores de membrana que iniciam sinalizações de transcrição e tradução. Tumores HER2+ podem ser tratados com anticorpos monoclonais, como o Trastuzumab, que bloqueiam estes receptores.^{2,3,4}

Dentre os genes usados como marcadores tumorais, o principal é o BRCA 1 e 2, considerado um gene de alta penetrância associado a hereditariedade de tumores mamários e ovarianos.⁵ Tais genes, apresentam-se como uma herança autossômica e dominante, mulheres que possuem mutações nestes genes têm um risco de 45% a 75% de desenvolverem o carcinoma mamário.³

A ação desse gene está associada à produção de uma fosfoproteína nuclear que participa na resposta em caso de dano à sequência de DNA, ou seja, interfere na progressão do ciclo celular, no número de centríolos e na regulação da transcrição em situações de anormalidade. Assim, mutações nesse gene podem afetar sua função no controle de tais fatores citológicos e, por consequência, aumentar o risco de neoplasias.⁵

Em relação aos aspectos comportamentais, o estilo de vida das mulheres adquiriu maior importância e notoriedade ao longo do tempo e possui extrema relevância no desenvolvimento do câncer de mama, sendo responsável por 90% dos tumores malignos mamários diagnosticados.



Obesidade, sobrepeso, sedentarismo e a alterações metabólicas são fatores de risco de acordo com a etiologia dessa doença, porém, a realização de atividades físicas pode ser considerada como fator de proteção.⁷

A obesidade é definida pela OMS como o excesso de gordura corporal, em quantidade que determine prejuízos à saúde, e o ganho de peso na vida adulta tardia estão notavelmente relacionados com o aumento do risco de desenvolvimento da neoplasia após a menopausa. De acordo com estudos, a cada 5 kg de peso corporal ganho acima da média de peso adulto, o risco do acontecimento de câncer pós menopausa aumenta entre 4%-8%. Porém, a perda de peso influencia na redução de chance do desenvolvimento dessa patologia, quando este ocorre antes dos 45 anos de idade.²

Ademais, nota-se que mulheres acima do peso realizam menos consultas médicas e exames, assim como a mamografia, exame indicado para o diagnóstico de câncer de mama, e, por isso, essas mulheres possuem na maior parte das vezes um diagnóstico tardio dessa doença.² A obesidade interfere na realização da mamografia devido às limitações físicas do corpo, a mobilidade e a dimensão do tecido mamário, o que pode dificultar a realização do exame e a obtenção de seus resultados, tornando o alto peso corporal ainda mais agravante.⁷

Além disso, mulheres obesas com câncer de mama estão sujeitas a maiores complicações nos procedimentos de tratamento dessa patologia, como na mastectomia, devido a anestesia geral e o suporte ventilatório, e na radioterapia, as quais estão sujeitas a alterações adversas na mama. Ademais, a quimioterapia possui menos efeito nessas mulheres, mesmo quando corretamente dosadas e administradas, além de possuir maior chance da recidiva do câncer.¹⁵

De acordo com a OMS, a realização de atividades físicas regulares está relacionada com a diminuição notável dos riscos de desenvolvimento de câncer de mama. Além disso, em pessoas portadoras da mutação no gene BRCA que praticam atividade física, o câncer de mama possui um início tardio em comparação a mulheres com hábito de vida sedentário. A atividade física promove o equilíbrio dos níveis hormonais, como o estrogênio, o qual possui relação com o desenvolvimento da neoplasia mamária, ajuda a manter o peso corporal adequado e diminui inflamações corporais e, com isso, contribui para prevenir o câncer de mama.^{15, 16}

O exercício físico auxilia no bom funcionamento e no aumento da capacidade de ação do sistema imune, pois, promove, de forma significativa, o aumento no número de células natural killer (NK), as quais possuem ação importante na imunidade inata. Por estarem presentes na circulação sanguínea, sofrem redistribuição durante e após a realização de atividades físicas, o que reflete em processos de resposta e recuperação ao estresse fisiológico mais eficientes.²

A atividade física diminui o risco de câncer de mama independentemente do tipo de atividade realizada, porém deve ser mantida de forma constante e contínua para que seu efeito protetor contra o câncer seja efetivo.²

Além disso, há indícios epidemiológicos que relacionam a duração do sono e o risco do desenvolvimento de câncer de mama, a má qualidade do sono gera alterações metabólicas, no sistema imunológico e no ciclo circadiano. A privação do sono altera vias metabólicas como mudanças nas



funções endócrinas, na glicorregulação e resulta no aumento de inflamações, fatores que geram predisposição ao desenvolvimento da neoplasia. O desalinhamento circadiano crônico, que ocorre pela desregulação entre o ciclo do sono e o ciclo circadiano endógeno, é relevante para o desenvolvimento do câncer mamário. Ademais, por regular a melatonina, proteína com ação antiproliferativa celular, o sono e a sua duração possuem ligação direta com a susceptibilidade a neoplasias.²

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é uma neoplasia de etiopatogenia diversa e multifatorial, a qual varia de acordo com a idade e se a mulher se encontra em período pré ou pós menopausa. Nota-se, de forma relevante, que os fatores comportamentais se sobrepõem aos genéticos quando se trata da etiopatogênese do câncer de mama, com destaque para obesidade e sedentarismo, fatores que interferem na homeostasia corporal.

Devido a sua influência no desenvolvimento de neoplasias malignas, a compreensão acerca dos fatores comportamentais é de extrema importância e, a partir disso, é possível a realização de mudança no estilo de vida das mulheres com o objetivo de retardar ou dificultar o surgimento desta neoplasia.

Na esfera genética, a expressão dos receptores de estrógeno (RE) e receptores de progesterona (RP) e a expressão elevada do HER2 (fator de crescimento humano epidérmico receptor-2) são importantes fatores preditivos ao desenvolvimento da neoplasia de mama. Além disso, mutação deletéria nos genes BRCA1 ou BRCA2 aumentam de forma notória o risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres. O conhecimento dos marcadores presentes é de extrema importância para a escolha de um tratamento mais eficiente, e compreensão das complicações e possíveis desfechos da patologia.

Em suma, é perceptível que o desenvolvimento do câncer de mama ocorre em decorrência de fatores diversos e múltiplos, os quais causam risco em maior ou menor grau. Contudo, tanto os fatores genéticos quanto os comportamentais são de importante análise e compreensão dessa patologia que é responsável por parte expressiva de morte de mulheres ao redor do mundo.

REFERÊNCIAS

1. WEIGELT, Britta; GEYER, Felipe C.; REIS-FILHO, Jorge S. Histological types of breast cancer: how special are they?. **Molecular oncology**, v. 4, n. 3, p. 192-208, 2010.
2. AKRAM, Muhammad E. A. Awareness and current knowledge of breast cancer. **Biological research**, v. 50, n. 1, p. 1-23, 2017.
3. MATOS, Samara Elisy Miranda; RABELO, Maura Regina Guimarães; E PEIXOTO, Marisa Costa. Análise epidemiológica do câncer de mama no Brasil: 2015 a 2020/Epidemiological analysis of breast cancer in Brazil: 2015 to 2020. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 13320-13330, 2021.
4. WINTERS, Stella et al. Breast cancer epidemiology, prevention, and screening. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 151, p. 1-32, 2017.



5. BARETTA, Zora et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 95, n. 40, 2016.
6. BARBOSA, Michael Gabriel Agostinho et al. Alterações citológicas e marcadores tumorais específicos para o câncer de mama. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 59977-59992, 2020.
7. GÓMEZ-FLORES-RAMOS, Liliana et al. Breast cancer genetics in young women: What do we know?. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 774, p. 33-45, 2017.
8. AZIM, Hatem A.; PARTRIDGE, Ann H. Biology of breast cancer in young women. **Breast cancer research**, v. 16, n. 4, p. 1-9, 2014.
9. GARCIA-ESTEVEZ, Laura; MORENO-BUENO, Gema. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2019.
10. INUMARU, Livia Emi; SILVEIRA, Érika Aparecida da; NAVES, Maria Margareth Veloso. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 1259-1270, 2011.
11. LITTON, Jennifer K.; BURSTEIN, Harold J.; TURNER, Nicholas C. Molecular testing in breast cancer. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, v. 39, p. e1-e7, 2019.
12. COELHO, ASEA. Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review. **Rev Bras Anal Clin**, v. 50, n. 1, p. 17-21, 2018.
13. IMIGO, Felipe EA. Clasificación molecular del cáncer de mama. **Cuadernos de cirugía**, v. 25, n. 1, p. 67-74, 2018.
14. LOIBL, Sibylle; GIANNI, Luca. HER2-positive breast cancer. **The Lancet**, v. 389, n. 10087, p. 2415-2429, 2017.
15. ESCRIVÁ-DE-ROMANÍ, Santiago E. A. HER2-positive breast cancer: current and new therapeutic strategies. **The Breast**, v. 39, p. 80-88, 2018.
16. HERNÁNDEZ, DIMAS E. Biología del cáncer de mama. **Revista venezolana de oncología**, v. 28, n. 3, p. 188-200, 2016.
17. LIGIBEL, Jennifer A.; BASEN-ENGQUIST, Karen; BEA, Jennifer W. Weight management and physical activity for breast cancer prevention and control. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, v. 39, p. 22-33, 2019.
18. LEE, Kyuwan E. A. The impact of obesity on breast cancer diagnosis and treatment. **Current oncology reports**, v. 21, n. 5, p. 1-6, 2019.
19. MUNHOZ, Mariane P. E. A. Efeito do exercício físico e da nutrição na prevenção do câncer. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 37, p. 9-16, 2022.
20. PIZOT, Cécile E. A. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. **European Journal of Cancer**, v. 52, p. 138-154, 2016.
21. MARINAC, Catherine R. E. A. Sleep duration and breast cancer prognosis: perspectives from the Women's Healthy Eating and Living Study. **Breast cancer research and treatment**, v. 162, n. 3, p. 581-589, 2017.



ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DE HANSEN NO TERRITÓRIO BRASILEIRO DE 2016
A 2020

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF HANSEN'S DISEASE IN BRAZIL FROM 2016 TO 2020

Vitória Caroline Lepre Milhorança¹, Andressa Algazal², Leandra Ernest Kerche³

¹Acadêmico do Curso de Medicina na Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP.

²Acadêmico do Curso de Medicina na Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP.

³Professor orientador na universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, SP.

RESUMO

Introdução: A Doença de Hansen é uma patologia infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria que possui longa duplicação e visa pele e sistema nervoso periférico. Atualmente, estudos mostraram que o Brasil é o segundo país com maior incidência de casos dessa patologia. **Desenvolvimento:** Estudos anteriores relatam que o Brasil é o segundo país com maior incidência de casos da doença de Hansen. A notificação de novos casos no país é decorrente da persistência de transmissão ativa da doença e do acometimento de pessoas em idade economicamente ativa. Acredita-se que o número constante de novos casos resulte do reservatório perpetuante de contatos infectados e das dificuldades de diagnóstico clínico precoce. Atualmente, sabe-se que as manifestações clínicas como a doença de Hansen neural pura são mais frequentes do que se acreditava originalmente e essa patologia potencializa o acometimento neural periférico favorecendo incapacidades físicas. Além do mais, os idosos são excluídos das Estratégias Globais de Saúde, que não analisam separadamente os indicadores da doença de Hansen nessa população. **Considerações finais:** Observa-se queda progressiva no número de casos da Doença de Hansen, com redução de aproximadamente 39,54% de 2016 para 2020; maior prevalência entre o sexo masculino, cerca de 76,9% em 2020; maior prevalência para a faixa etária de 40 a 59 anos, constituindo 38,7% em 2020; e, maior prevalência no estado do Mato Grosso, com exceção de 2016 em que o maior número de casos foi no estado do Maranhão.

PALAVRAS-CHAVE: Epidemiologia. Hanseníase. *Mycobacterium leprae*.

ABSTRACT

Introduction: Hansen's disease is a chronic infectious pathology caused by *Mycobacterium leprae*, a bacterium that has a long duplication and targets the skin and peripheral nervous system. Currently, studies have shown that Brazil is the second country with the highest incidence of cases of this pathology. **Development:** Previous studies report that Brazil is the second country with the highest incidence of cases of Hansen's disease. The notification of new cases in the country is due to the persistence of active transmission of the disease and the involvement of people of working age. The constant number of new cases is believed to result from the perpetual reservoir of infected contacts and the difficulties of early clinical diagnosis. Currently, it is known that clinical manifestations such as pure neural Hansen's disease are more frequent than originally believed and that this pathology potentiates peripheral neural involvement, favoring physical disabilities. Furthermore, the elderly are excluded from the Global Health Strategies, which do not separately analyze the indicators of Hansen's disease in this population. **Final considerations:** There is a progressive decrease in the number of cases of Hansen's Disease, with a reduction of approximately 39.54% from 2016 to 2020; higher prevalence among males, around 76.9% in 2020; higher prevalence for the age group from 40 to 59 years old, constituting 38.7% in 2020; and, higher prevalence in the state of Mato Grosso, with the exception of 2016 when the highest number of cases was in the state of Maranhão.

KEYWORDS: Epidemiologia. Hanseníase. *Mycobacterium leprae*.

INTRODUÇÃO

A doença de Hansen é uma doença infecciosa crônica causada pelos bacilos *Mycobacterium leprae* e *M. Lepromatosis*⁹. Sua transmissão ocorre por contato próximo e prolongado de uma pessoa



suscetível com um doente não tratado que libera o bacilo no ar durante a fala, tosse ou espirro ^{2, 6}. Essas bactérias possuem longa duplicação e visam, principalmente, pele e sistema nervoso periférico ^{3, 6}.

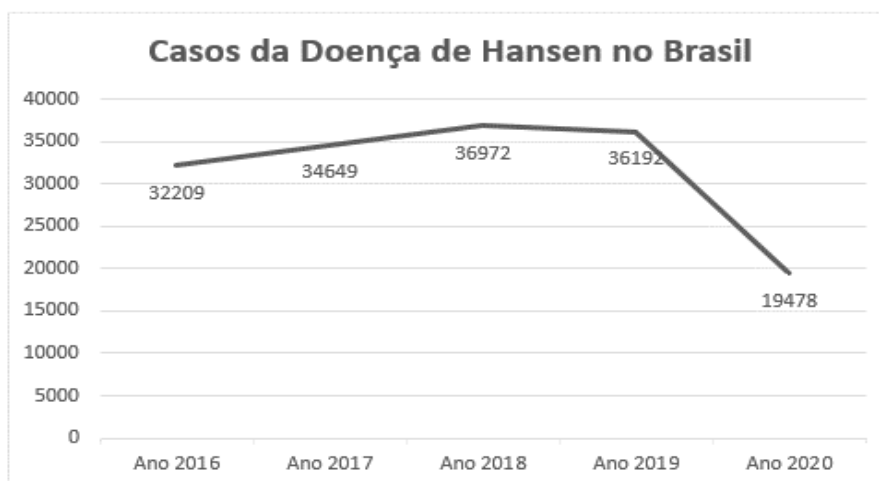
Os sintomas detectáveis iniciam de 3 a 7 anos após a infecção, possibilitando grande porcentagem de indivíduos infectados subclínicamente ⁵. A doença de Hansen é um problema de saúde pública, no mundo foram reportados 208.619 casos novos da doença em 2018, 92,6% do total das Américas foram notificados no Brasil, e até 2019 a incidência permaneceu estável mundialmente, cerca de 250.000 novos pacientes anualmente, sendo que também estagnou a queda da prevalência ^{2, 6, 9}.

DESENVOLVIMENTO

Trata-se de um estudo ecológico, no qual foi feita a coleta e análise dos dados registrados na ferramenta “SINAM” da base de dados “DATASUS” do Ministério da Saúde no período de 2016 a 2020, sendo incluídos todas as notificações da doença de Hansen.

Este estudo mostrou um aumento do número de casos da doença de Hansen no Brasil de 2016 à 2018, discreta queda de 2018 à 2019 e redução abrupta de 2019 à 2020, sugerindo passividade dos serviços de saúde, não cumprimento das disposições pragmáticas e receio popular de contrair o novo coronavírus (SARS-CoV-2), favorecendo a menor notificação ⁹.

Figura 01: Casos da Doença de Hansen no Brasil



MILHORANÇA, Vitória Caroline Lepre; 2022.

Ademais, evidenciou a prevalência dessa patologia na população masculina e nos indivíduos de 40 a 59 anos, condizendo com a literatura existente, por menor número de políticas públicas para as pessoas de sexo masculino e questão cultural dessa população evitar os serviços de saúde ^{3, 8}. Há divergências sobre a faixa etária, alguns autores consideram maior incidência entre 15 e 49 anos ⁷. Concorde-se que a população economicamente ativa é mais suscetível ^{3, 7}.

A correta investigação de suspeitos e contatos é fundamental, o diagnóstico tardio amplia a transmissão e favorece mau prognóstico, formas mais graves e maior número de sequelas, as quais



apresentam alta prevalência e afetam a qualidade de vida dos pacientes por interferir no aspecto biopsicossocial^{7,8}.

As áreas sociodemográficas de maior incidência apresentam precárias condições de moradia e superlotação, facilitando a transmissão da doença de Hansen⁴. É imprescindível o efetivo estabelecimento de políticas públicas, ampliar o Programa Nacional de Controle da Hanseníase e treinamento correto dos profissionais de saúde para que ocorra diminuição e posterior erradicação da Doença de Hansen^{1,4,8}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Compreende-se, portanto, que há progressiva queda no número de casos da doença de Hansen, com redução de aproximadamente 39,54% de 2016 para 2020; maior prevalência em indivíduos do sexo masculino, cerca de 76,9% dos casos da doença de Hansen em 2020 foram em homens; maior prevalência para a faixa etária de 40 a 59 anos, constituindo 38,7% dos casos em 2020; e maior prevalência no estado do Mato Grosso, com exceção de 2016 em que o maior número de casos foi no estado do Maranhão.

REFERÊNCIAS

1. IGNOTTI, Eliane; STEINMANN, Peter. Perspectives for leprosy control and elimination. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 7, p. 1, 2020.
2. LASTÓRIA, Joel Carlos; ABREU, Marilda Aparecida Milanez Morgado de. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects-Part 1. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 2, p. 205, 2014.
3. LOPES, Viviane Aparecida Siqueira; RANGEL, Etuany Martins. Hanseníase e vulnerabilidade social: uma análise do perfil socioeconômico de usuários em tratamento irregular. **Saúde em Debate**, v. 38, n. 103, p. 817–829, 2014.
4. PINHEIRO, Mônica Gisele Costa; et al. Compreendendo a “alta em hanseníase”: uma análise de conceito. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 38, n. 4, p. 63290, 2018.
5. PINTO, Paulo; et al. Leprosy piRnome: exploring new possibilities for an old disease. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–7, 2020.
6. PLOEMACHER, Thomas; et al. Reservoirs and transmission routes of leprosy; A systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 14, n. 4, p. 1–27, 2020.
7. ROCHA, Margarida Cristiana Napoleão; NOBRE, Maurício Lisboa; GARCIA, Leila Posenato. Epidemiological characteristics of leprosy in elderly brazilians and comparison with other age groups (2016-2018). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 9, p. 9, 2020.
8. SOUSA, Gleciene Costa de; et al. Clinical-epidemiological characterization of leprosy cases with physical disabilities. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, v. 18, n. 1, p. 99, 2017.
9. World Health Organization. Leprosy. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>. Acesso: 11 de dezembro de 2022.

3CIAM



ISSN
2675-6218

[HTTPS://RECIMA21.COM.BR/](https://recima21.com.br/)
BRASIL

3ª EDIÇÃO | 2022