

# TÓPICOS INTERDISCIPLINARES DA SAÚDE HUMANA

PERSPECTIVAS TRANSLACIONAIS



ORGANIZAÇÃO  
GISLEI FROTA ARAGÃO

# TÓPICOS INTERDISCIPLINARES DA SAÚDE HUMANA

PERSPECTIVAS TRANSLACIONAIS



**ORGANIZAÇÃO**  
GISLEI FROTA ARAGÃO



**2022 - Editora Ampla**

**Copyright** © Editora Ampla

**Editor Chefe:** Leonardo Pereira Tavares

**Design da Capa:** Editora Ampla

**Diagramação:** Felipe José Barros Meneses

**Tópicos interdisciplinares da saúde humana: perspectivas translacionais** está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito ao criador. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Ampla. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Ampla.

**ISBN:** 978-65-5381-016-7

**DOI:** 10.51859/amplla.tis167.1122-0

**Editora Ampla**

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



2022

# CONSELHO EDITORIAL

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará  
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará  
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais  
Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia  
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe  
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista  
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande  
Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires  
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas  
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará  
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí  
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande  
Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba  
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais  
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano  
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí  
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará  
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador  
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas  
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará  
Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura  
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande  
Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande  
Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso  
Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas  
Italan Carneiro Bezerra – Instituto Federal da Paraíba  
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará  
Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas  
João Henriques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina  
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas  
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo  
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba  
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro  
Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife  
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará  
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis  
Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia  
Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos  
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador  
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará  
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário  
Luciana de Jesus Botelho Sodrê dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão  
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central  
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande  
Marcelo Alves Pereira Eufrazio – Centro Universitário Unifacisa

Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará  
Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz  
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia  
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas  
Mário César de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia  
Michele Antunes – Universidade Feevale  
Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais  
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense  
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso  
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia  
Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão  
Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos  
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará  
Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras  
Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns  
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília  
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará  
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande  
Sabrynna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais  
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará  
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia  
Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria  
Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca  
Tatiana Paschoalette R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus  
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba  
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras  
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology  
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande  
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima  
Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande  
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz  
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande





2022 - Editora Ampla

Copyright © Editora Ampla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Felipe José Barros Meneses

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Tópicos interdisciplinares da saúde humana [livro eletrônico]:  
perspectivas translacionais / organização Gislei Frota  
Aragão. -- Campina Grande : Editora Ampla, 2022.  
98 p.

Formato: PDF

ISBN: 978-65-5381-016-7

1. Saúde humana. 2. Interdisciplinaridade. I. Aragão, Gislei  
Frota. II. Título.

CDD-610

Sueli Costa - Bibliotecária - CRB-8/5213  
(SC Assessoria Editorial, SP, Brasil)

### Índices para catálogo sistemático:

1. Saúde humana 610

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



2022

# PREFÁCIO

A saúde é definida como o bem-estar físico, mental e social pela Organização Mundial da Saúde. A busca por este equilíbrio traduz-se em grandes esforços individuais e coletivos que são empregados para o alcance desta meta.

Nos dias atuais, sabemos da grande importância da atuação multidisciplinar, que envolve grupos de profissionais com formação diferente, mas que atuam focados em um objetivo comum. A interdisciplinaridade na saúde é um processo contínuo de comunicação entre duas ou mais áreas disciplinares, trabalhando em conjunto para a promoção do bem-estar do indivíduo.

O conhecimento científico é uma espécie de colcha de retalhos, o qual vai sendo formado através das várias hipóteses testadas e teorias comprovadas. O aprofundamento deste conhecimento passa por uma produção organizada nas quais as várias áreas da ciência vão se somando e preenchendo as lacunas existentes.

Este livro reúne uma coletânea de textos científicos escritos por diversos profissionais da área da saúde, de acordo com suas áreas de atuação e expertise. A inclusão de cada capítulo embora tenha sido de livre escolha de cada autor se correlacionam entre si por discorrerem sobre problemas atuais relacionados a saúde humana.

A característica marcante de cada capítulo deste livro é a visão científica do conteúdo com uma linguagem acessível para qualquer leitor e uma perspectiva para futuras pesquisas associadas aos problemas descritos pelos autores.

Foi com grande prazer que tive a oportunidade de organizar e participar desta obra em parceria com profissionais altamente qualificados. Dessa forma, convido a todos que gostam e tem interesse por temas ligados a saúde humana a aproveitar esta prazerosa leitura.

*Prof Dr Gislei Frota Aragão*

# SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I - EXERCÍCIOS FÍSICOS, INTERAÇÃO SOCIAL E MEMÓRIA EM IDOSOS SAUDÁVEIS.....</b>	<b>8</b>
<b>CAPÍTULO II - COMPLEXOS DE RUTÊNIO, DOADORES DO ÓXIDO NÍTRICO, CANDIDATOS A NOVOS FÁRMACOS VASODILATADORES .....</b>	<b>23</b>
<b>CAPÍTULO III - RISCO DE SARCOPENIA AVALIADO PELO SARC-CALF EM PACIENTES COM CÂNCER .....</b>	<b>29</b>
<b>CAPÍTULO IV - A CÁRIE DENTÁRIA NAS POPULAÇÕES INDÍGENAS E SEUS DETERMINANTES SOCIAIS .....</b>	<b>40</b>
<b>CAPÍTULO V - ALTERAÇÕES METABÓLICAS E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL NA ESQUIZOFRENIA.....</b>	<b>47</b>
<b>CAPÍTULO VI - SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM ANTIOXIDANTES EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E RELAÇÃO COM FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR .....</b>	<b>59</b>
<b>CAPÍTULO VII - EXPLORANDO AS RELAÇÕES ENTRE CITOCINAS E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: POSSÍVEIS MARCADORES?.....</b>	<b>66</b>
<b>CAPÍTULO VIII - O EFEITO DO USO DE DROGAS SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE INSETOS NECRÓFAGOS DE IMPORTÂNCIA FORENSE E SUA INTERFERÊNCIA NA ESTIMATIVA DO INTERVALO PÓS-MORTE.....</b>	<b>72</b>
<b>CAPÍTULO IX - ÚLCERAS PLANTARES NO PACIENTE DIABÉTICO.....</b>	<b>81</b>



# CAPÍTULO I

## EXERCÍCIOS FÍSICOS, INTERAÇÃO SOCIAL E MEMÓRIA EM IDOSOS SAUDÁVEIS

DOI: 10.51859/ampla.tis167.1122-1

ALISSANDRA LIMA BARBOSA DE OLIVEIRA <sup>1</sup>

RICARDO PINHEIRO MAIA JÚNIOR <sup>2</sup>

GISLEI FROTA ARAGÃO <sup>3</sup>

DANIELLE S. MACÊDO <sup>4</sup>

### RESUMO

O envelhecimento populacional assume proporções relevantes em escala mundial e apresenta-se de forma significativa no Brasil, nesse contexto o presente capítulo tem como objetivo trazer os dados mais recentes sobre a relevância e os benefícios dos exercícios físicos e da interação social no cotidiano de idosos saudáveis a partir dos 65 anos de idade, identificando a influência de um estilo de vida ativo para um bom desempenho físico e cognitivo. Para tanto, realizamos uma revisão bibliográfica de publicações sobre a qualidade de vida de idosos saudáveis, e dentro da perspectiva neuropsicológica, focamos especificamente memória. Encontramos resultados claros de uma realidade presente e emergente mundialmente, a de que o envelhecimento da população acontece a passos largos, mas que não precisa ser conceituado como negativo. Apesar dos inevitáveis prejuízos físicos, emocionais e cognitivos, a senescência pode ser uma etapa vivida de forma saudável e ativa. As estruturas cerebrais podem ser modificadas de forma positiva e significativa no processo de envelhecimento quando o indivíduo idoso tem uma vida ativa com exercícios físicos regulares e boas relações sociais. Muitas medidas têm sido tomadas para favorecer a boa qualidade de vida do idoso, de forma a garantir sua independência e autonomia.

**Palavras-chave:** Envelhecimento saudável, Atividade física, Interação social, Memória, Neuropsicologia.

<sup>1</sup> Psicóloga, Especialista em Neuropsicologia pelo Centro Universitário Christus – Unichristus e Mestranda em Medicina Translacional pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

<sup>2</sup> Psicólogo, Doutorando em Psicologia na Universidade Federal do Ceará.

<sup>3</sup> Professor da Universidade Estadual do Ceará e Pesquisador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

<sup>4</sup> Professora Associada do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Pesquisadora do Laboratório de Neuropsicofarmacologia do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

## 1. INTRODUÇÃO

---

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, por volta do ano 2020 o número de pessoas com idade maior ou igual a 60 iria ultrapassar o número de crianças com idade igual ou menor a 5 anos, bem como em 2050, 80 % dos idosos viverão em países de baixa a média renda. De forma geral, os países enfrentam grandes desafios para garantir que seus sistemas sociais e de saúde estejam prontos para aproveitar ao máximo essa mudança demográfica, visto que o ritmo de envelhecimento da população é muito mais rápido do que no passado.

Com a chegada da terceira idade, as atividades do dia a dia, por exemplo, uma simples caminhada, trabalhos domésticos, subir ou descer escadas passam a ser obstáculos para alguns idosos. A atividade física é importante em todas as fases da vida humana, pois permite ao indivíduo atingir a terceira idade, desfrutando de um estilo de vida mais saudável e flexível. Os exercícios físicos não só ajudam na prevenção de doenças orgânicas, mas de forma especial nas esferas psicológica e emocional, contribuindo positivamente para a aquisição e consolidação da memória, bem como para a melhora da circulação sanguínea, que por sua vez, contribui para o aumento do fluxo sanguíneo cerebral. É importante salientar que esse maior fluxo possibilita a prevenção de transtornos neurocognitivos, tão prevalentes na velhice.

Em consideração ao exposto acima, este capítulo reúne os resultados de uma revisão da literatura sobre a importância dos exercícios físicos e da interação social em idosos saudáveis. Sabe-se que esses dois fatores repercutem positivamente na qualidade de vida dos idosos, levando a uma maior estimulação do Sistema Nervoso Central (SNC), contribuindo, portanto, no processo de envelhecimento saudável.

A velhice é definida em vários aspectos, como biológico, social, econômico, funcionalidade e cronologia (PASCHOAL apud SILVA, 2009). De acordo com a OMS, a nível biológico, o envelhecimento resulta do impacto da acumulação de uma grande variedade de danos moleculares e celulares ao longo do tempo. Isso leva a uma diminuição gradual da capacidade física e mental, um risco crescente de doença e, finalmente, morte. Essas mudanças não são lineares nem consistentes e estão apenas vagamente associadas à idade de uma pessoa em anos. A diversidade observada na velhice não é aleatória. Além das mudanças biológicas, o envelhecimento é frequentemente associado a outras transições da vida, como aposentadoria, realocação para moradia mais adequada e morte de amigos e

parceiros. Para Keefover (1998), Pickholtz e Malamut (2002) citados por Pôrto (2006), o envelhecimento é um processo de declínio do indivíduo, levando a deficits que impedem a sua evolução com o passar dos anos, limitando-o cognitivamente devido a alterações neurofisiológicas, prejudicando de forma significativa a memória do idoso.

A memória, por ser o mecanismo de reter e recuperar informações influencia em nossos comportamentos tendo por base as experiências vividas de cada indivíduo. Por isso, as descobertas biológicas do funcionamento neuronal relacionadas à memória têm sido motivo de interesse para as neurociências, visto que depende da plasticidade neuronal e que varia com a idade (SOARES, 2006).

Além das questões relacionadas à memória, Banhato e colaboradores (2009) consideram, os aspectos favoráveis a uma velhice saudável por meio da interação familiar, envolvimento com amigos, lazer e engajamento social como “velhice bem-sucedida ou saudável”. De fato, a prática de exercícios físicos, mentais e a interação social em atividades grupais, estão intimamente ligadas à terceira idade com mais qualidade.

Partindo dessas observações, buscamos avaliar, através de uma revisão da literatura, como os exercícios físicos, o engajamento interpessoal e social entre os idosos saudáveis se refletem em suas vidas no dia a dia. Conforme Irigaray e colaboradores (2011), o bem-estar psicológico do idoso constitui-se de seis dimensões: 1) aceitar-se em aspectos bons e ruins; 2) ter qualidade nas relações e se preocupar com o bem-estar dos outros, praticando a empatia e afetuosidade; 3) ser independente, assumindo uma autonomia que o ajude a superar e vencer as pressões sociais avaliando-se em seus padrões; 4) ser hábil em suas escolhas favorecendo o que venha ao encontro aos seus princípios e valores; 5) reconhecer as suas potencialidades em traçar metas e acreditar em si para alcançar e ultrapassar tais metas e nunca esquecer que há um sentido na vida independente das suas experiências passadas e presentes; 6) buscar crescimento contínuo e abrir-se a novas experiências. Assim, para o idoso dispor de um bem-estar psicológico é indispensável a colaboração de todos, além do interesse por si e por suas realizações pessoais, autoconhecimento e crença em suas potencialidades.

É plausível a quantidade de trabalhos acadêmicos direcionados ao estudo da demência no idoso, porém, em relação aos idosos com bem-estar físico, psicológico e emocional, é visível a escassez da literatura nessa área. Para Argimon e Stein

(2005), nos últimos anos, a população brasileira vem sendo demograficamente alterada com o aumento da velhice. O envelhecimento populacional no Brasil e no mundo é real e sem retrocessos (RONDINA e DÁTILLO, 2010). Com isso, afirma-se a necessidade de cuidar dos idosos para que essa maior perspectiva de longevidade possa transcorrer com qualidade de vida não só para os idosos, mas para seus familiares também.

Nesse sentido, mais estudos e pesquisas na área da senescência podem garantir uma qualidade de vida melhor e mais satisfatória para esse público, porque o envelhecimento traz consigo incapacidades físicas e cognitivas influenciadas pelo contexto de vida de cada indivíduo. Por isso, urge a necessidade de mais pesquisas que avaliem o idoso saudável em sua totalidade, para se entender, por exemplo, como ocorrem as consequências do declínio da memória durante o processo de envelhecimento, visto que esta é a principal queixa relacionada ao público idoso, repercutindo muitas vezes de forma negativa na sua vida privada e na interação com a família e o meio social.

De fato, de acordo com Apóstolo e colaboradores (2011) estimular cognitivamente os idosos ameniza a perda cognitiva, melhora a sintomatologia depressiva, influencia na autonomia, previne o surgimento de demência, o que deve ser um cuidado primordial e indispensável aos idosos. Apesar de a sociedade ter evoluído com relação à atenção às pessoas mais velhas, ainda estamos longe da igualdade e do respeito aos valores a essa população que já contribuiu muito e que ainda contribui para o crescimento social. Ao seu modo ou jeito de acontecer, a senilidade também possui os seus encantos.

## 2. A VELHICE E AS ALTERAÇÕES (NEURO) ANATÔMICAS E (NEURO) FISIOLÓGICAS

---

A velhice, além de ser a fase final do ciclo de vida, também é resultado da ação concorrente dos processos de desenvolvimento e envelhecimento. A velhice é universal e ocorre após a maturidade sexual, sendo acelerada depois dos 50 anos porque é marcada pela diminuição ou cessação da capacidade ou possibilidade de reprodução da espécie (NERI, 2013).

O processo do envelhecer, além de trazer as consequências naturais que são inerentes a essa fase da vida humana, acompanha o indivíduo por toda a sua

trajetória, acumulando mudanças nos aspectos sociais, médicos e comportamentais durante o seu percurso de vida (SILVA, 2009).

Biologicamente, o envelhecimento se inicia no momento em que se nasce, e não aos 60 anos; socialmente, a velhice varia de acordo com o momento histórico e cultural; intelectualmente, diz-se que alguém está envelhecendo quando suas faculdades cognitivas começam a falhar, apresentando problemas de memória, atenção, orientação e concentração; economicamente, a pessoa entra na velhice quando se aposenta, deixa de ser produtiva para a sociedade; funcionalmente, quando o indivíduo perde a sua independência e precisa de ajuda para desempenhar suas atividades básicas de vida diária, e finalmente cronologicamente, a pessoa é idosa quando faz 60 ou 65 anos (PASCHOAL, 1996 apud SILVA, 2009, p. 23)

Baseado nessas afirmações percebeu-se que a idade não é um fator determinante para as mudanças que ocorrem na terceira idade, mas que vários fatores irão influenciar a qualidade de vida dos idosos. Fatores que se referem à saúde, meio de inserção como o ambiente familiar, grupos sociais, autonomia, cognição e memória.

[...] o envelhecimento biológico é um processo gradual de declínio em estrutura, função, organização e diferenciação, cujo ponto final é a morte. O envelhecimento biológico é definido como a diminuição progressiva da capacidade de adaptação e de sobrevivência (NERI, 2013, p. 20).

Dependendo da ação genética, do estilo de vida do idoso, acometido por doenças e incapacidades, o processo de envelhecimento pode ser acelerado e conduzir a estados finais de morte. Em contraponto, o idoso que dispõe de boa constituição e influência positiva do meio em que está inserido pode envelhecer bem a depender dos seus comportamentos e escolhas durante a vida.

Possivelmente, os idosos saudáveis apresentarão alterações normais da senescência, com pequenas perdas funcionais, poucas e controladas doenças crônicas, mantendo a atividade e participação social.

As modificações no perfil etário trazem reformulações e ampliações teóricas e empíricas no campo da psicologia desenvolvimentista e do envelhecimento (CUPERTINO, ROSA e RIBEIRO, 2007). Tem surgido o interesse em estudos pela terceira idade, já que a tendência de estudos anteriores era priorizar as faixas etárias da infância e adolescência, poucos comparando resultados entre adultos e idosos

que tinham como resultado uma vinculação do envelhecimento às perdas e involução no desenvolvimento.

O envelhecimento cerebral em relação à memória assemelha-se ao que é encontrado nas fases iniciais da doença de Alzheimer (DA). Há um declínio da memória “operacional”, memória “secundária” ou recente, com prevalência maior na memória “primária” ou imediata e memória “terciária” ou remota. O aprendizado de situações ou informações novas, a evocação retardada, a repetição de números em ordem inversa são as funções mnésicas que mais sofrem alterações. Já o vocabulário, o fundo de informações, em se tratando de números na ordem direta e a realização de tarefas rotineiras e automatizadas mantêm-se relativamente intactas (DAMASCENO, 1999).

Alguns autores como Souza e colaboradores (2010) abordam por meio da perspectiva neuropsicológica, detalhes de um perfil de habilidades cognitivas características do envelhecimento normal. Os idosos inseridos em um ambiente que os possibilita realizar diariamente exercícios físicos, atividades culturais e religiosas, mantendo interação com familiares e amigos, contam com a sinaptogênese neuronal como fator de proteção de suas condições cognitivas. Vale ressaltar que o processo de envelhecer se dá diferentemente para cada indivíduo, sendo a idade cronológica mais um fator que pode interferir ou não no bem-estar do idoso. A Figura 1.1 apresenta um exemplo das principais alterações fisiológicas na velhice.

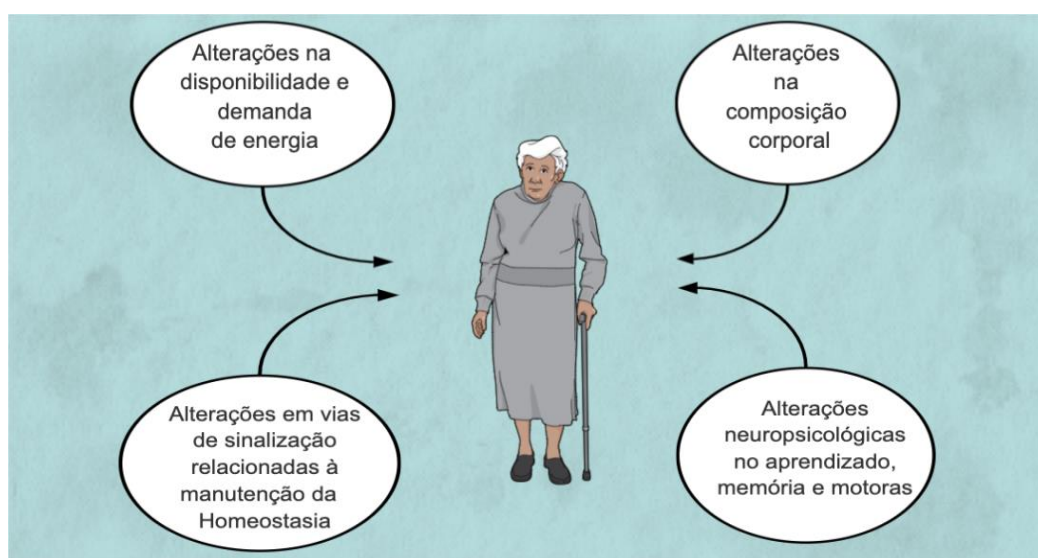


Figura 1.1: Principais alterações fisiológicas relacionadas ao processo do envelhecimento.  
Fonte: Próprio autor



Mesmo que o idoso seja saudável, é importante um trabalho de exercício de estimulação da memória como aponta Souza e Chaves (2005). Dentre as mais variadas alterações fisiológicas no processo de envelhecer, as funções do sistema nervoso central, mais precisamente as de origem neuropsicológica, que envolvem a cognição, como o aprendizado e a memória, constituem um dos principais alvos das pesquisas realizadas sobre a senescência. Isto porque essas mudanças podem levar a um comprometimento biopsicossocial, impedindo o idoso de dar continuidade à sua vida social de forma participativa, interagindo com os familiares e com a sociedade.

Percebeu-se que mesmo diante de um envelhecimento saudável, os idosos debilitam-se paulatinamente em virtude das diversas alterações anatômicas e fisiológicas que são consequências da predisposição genética, do comportamento e do ambiente que estão inseridos, acarretando perda da qualidade de vida e perda da autonomia.

Com essas informações, é notória a necessidade de que os idosos pratiquem algum tipo de exercício físico em prol de uma vida saudável. Segundo Lage (2013), alguns estudos têm mostrado que uma vida ativa e a regularidade nas práticas de exercícios físicos trazem benefícios que refletem tanto no bom desempenho cognitivo dos idosos, como em algumas alterações estruturais e bioquímicas. O cérebro humano e o de outros animais apresentam um aumento da capacidade respiratória, de acordo com Lage (2013, p. 415), graças aos seguintes fatores:

- i. aumento do fluxo de sangue no cérebro;
- ii. aumento de estimulação de processos angiogênicos;
- iii. aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF);
- iv. aumento do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1);
- v. aumento da função serotoninérgica e;
- vi. diminuição dos níveis de corticosteróides.

O processo de envelhecimento se encontra em larga escala em todo o mundo (TEIXEIRA e FERREIRA, 2016). Condições que favoreçam uma melhor qualidade de vida do idoso são fundamentais, já que a fase da velhice é marcada por uma série de fatores que podem influenciá-la positivamente ou negativamente.

Atualmente, sabe-se que a prática regular de exercícios físicos, a manutenção de relações sociais, possibilita o alcance do envelhecimento saudável e ativo, favorecendo proteção de algumas funções cognitivas durante o processo de envelhecimento, melhorando a vida, o desenvolvimento do idoso de forma plena e saudável. Teixeira e Ferreira (2016), o exercício físico promove não só o bem-estar físico e social, mas também o bem-estar psicológico. Simples formas de se colocar em movimento possibilitam autonomia e saúde emocional, que contribuem para um melhor funcionamento biopsicossocial dos indivíduos na senescência.

### 3. DESENVOLVIMENTO DA QUALIDADE DE VIDA NA VELHICE

---

Entende-se que o termo qualidade de vida não é de fácil conceituação, que ao longo do tempo, não se encontrou uma definição que fosse satisfatória, já que essa preocupação por uma definição clara remonta à Antiguidade (SILVA, 2009). No mesmo sentido, a qualidade de vida, principalmente na velhice, depende das mudanças estruturais do corpo e do sistema nervoso central, já que envelhecer é inevitável a todo ser vivo. No geral, essa fase da vida pode assumir dimensões muito mais complexas porque perpassa o biológico e estende-se até as esferas sociais e psicológicas.

Entendemos que, em se tratando dessa irreversibilidade da velhice e da relação que há entre os aspectos biológico, sociocultural, é importante considerá-la como algo natural e inerente ao desenvolvimento de qualquer ser humano. Portanto, a partir desse entendimento, compreendemos que o idoso pode e deve levar uma vida normal e saudável.

A qualidade de vida na velhice também está muito relacionada ao bem-estar psicológico (MENICALLI, 2009). A satisfação do idoso dentro do convívio familiar é indispensável, já que para ele é natural valorizar a interação e harmonia com os familiares. “Ao longo do tempo, eles se apegam de uma forma muito especial à sua casa, criando um sistema de espaço que é essencial ao seu cotidiano. É o ambiente onde se forma o conceito de família que tem sofrido grandes alterações” (MENICALLI et al, 2009, p. 305).

Portanto, para o idoso garantir boa qualidade de vida, ele deverá submeter-se a hábitos saudáveis, tais como: bom relacionamento familiar, desenvolvimento de exercícios físicos (caminhadas, danças, esportes etc.), lazer e interações sociais

como simples rodas de conversas. Atitudes simples que influenciem na qualidade de vida dessas pessoas, fazendo-as enxergar essa fase da vida não somente com perdas, mas também, como uma etapa de grandes realizações e superação de limites próprios do envelhecimento. A adoção de hábitos saudáveis possibilita ao idoso redescobrir a sua autonomia e o seu papel como indivíduo capaz de contribuir no desenvolvimento das novas gerações.

#### 4. DESENVOLVIMENTO DE EXERCÍCIOS FÍSICOS E INTERAÇÃO SOCIAL NA VELHICE

---

O desenvolvimento de atividades com pessoas idosas possui especificidades, já que as limitações da velhice são características próprias da terceira idade. As limitações atingem os idosos em vários aspectos, como: “tempo de reações e velocidade de processamento de informações diminuídas, mobilidade comprometida, alterações biológicas e funcionais” (CIDRACK, SANFORD e PINTO, 2012, p. 108).

Pôde-se observar que intervenções para essa faixa etária devem levar em conta as suas peculiaridades. Os exercícios físicos podem trazer bem-estar psicológico, emocional, neurológico e social. Movimentar-se fisicamente não é suficiente para uma saúde plena. Quando o idoso tem um bom relacionamento com a família e estabelece relações com outras pessoas no seu âmbito social, por meio de grupos comprometidos com trabalhos e atividades artesanais voltadas para a terceira idade, percebemos que a reunião desses fatores possibilita, consideravelmente, uma melhora na cognição desses indivíduos.

Há o entendimento que o indivíduo idoso deve receber estímulos para desenvolver artesanatos, promovendo assim, não apenas o resgate cultural, mas também a melhora de seu campo de atenção, concentração, memória e suas funções motoras manuais (CIDRACK, SANFORD e PINTO, 2012). O artesanato permite ao idoso ampliar o círculo de amizade e interação social, levando-o a se sentir útil e a assumir uma autonomia que o possibilitará a uma independência nas suas tomadas de decisões.

Também comunga desse entendimento Shephard (2003), que defende a importância de encorajar o idoso a um estilo de vida ativo e saudável durante a velhice, já que “o praticante de exercício regular pode contar com um aumento de

contatos sociais, melhora da saúde física e emocional, um risco reduzido de doenças crônicas e a manutenção de suas funções” (SHEPHARD, 2003, p. 27). O autor também enfatiza que exercícios físicos e interação social não só viabilizam uma qualidade de vida satisfatória para os idosos, como também influenciam positivamente nos custos de uma sociedade que envelhece de forma acelerada, contínua e notória.

Em consonância, Brucki (2015) confirma que o aumento da população idosa, não apenas traz consigo uma nação de pessoas com baixa produtividade econômica, mas também contribui no acréscimo de um intenso custo que irá interferir de forma significativa na economia de qualquer país, principalmente, nos países de rendas baixas e médias.

Com essa estimativa, Shephard (2003) salienta que o idoso pode praticar exercícios de forma isolada, mas a sua inserção em atividades grupais, além de propiciar uma melhora visível na qualidade de vida, leva-o a sentir-se melhor. Obtém-se a redução da ansiedade, insônia e, em alguns casos, até a depressão moderada. A interação social é muito benéfica ao idoso, porque proporciona novos interesses na vida. O contínuo contato com outros indivíduos leva a benefícios em muitos aspectos, como a melhora no fator cognitivo em sua totalidade, contribuindo, inclusive, para uma redução das despesas governamentais com a saúde do idoso.

## 5. A MEMÓRIA DO IDOSO SAUDÁVEL

---

A memória está relacionada a tudo que se aprende e fica registrado no cérebro. Envolve alterações de tamanho, forma, funcionamento químico e conexão dos neurônios. Com a aprendizagem de novos conteúdos, vem a formação de novas conexões. Quando se recapitula ou pratica algo já aprendido, há um reforço das conexões antigas. “A natureza dessas conexões modificadas parece envolver tanto alterações químicas quanto estruturais que aumentam o número de conexões entre os neurônios e a probabilidade de que as células se ativem mutuamente por meio de descargas elétricas” (MAISTO e MORRIS, 2004, p. 202).

Esses autores afirmam ainda que apesar da aprendizagem geralmente ocorrer em um processo rápido, a memória é consolidada de forma mais lenta. Essa definição é retomada por Gondim e Taunay (2016), os quais enfatizam que o armazenamento dos traços de memória é um processo que ocorre de forma

generalizada, indefinida nos hemisférios, através da formação de circuitos, influenciados pela plasticidade neuronal, que envolve alterações na morfologia das sinapses, sintetização de proteína e expressão gênica. “Muitos leigos acreditam que a memória é uma habilidade homogênea: tudo é memorizado da mesma maneira” (HAMILTON, 2002, p. 79). Este autor esclarece que a memória traz consigo um complexo entendimento de formação e armazenamento de como ela acontece, porque existem vários tipos de memórias armazenadas em diferentes estruturas cerebrais.

Diante desse apanhado de informações, é compreensível a generalidade cerebral no processo de formação e armazenamento das mais variadas e diversas formas de memória. Ela pode ser conceituada de forma simplificada, como uma retenção de informações apreendidas ou aquisição de novos conhecimentos. Em confirmação e reforço a essa forma de definir memória, Bueno e Batistela (2015) caracterizam a memória como a capacidade não apenas de aquisição e armazenamento, mas também como forma de recuperar diferentes e diversas informações guardadas ao longo da vida, contribuindo fundamentalmente tanto para a sobrevivência, como a formação da identidade do indivíduo. “O ser humano se constitui a partir de momentos e experiências vivenciados ao longo da vida. Aprender a locomover-se e a comunicar-se o torna apto para o convívio social” (BUENO & BATISTELA, 2015, p. 76).

Assim, a formação da memória e da personalidade para estes autores está baseada e caracterizada por toda a experiência ao longo dos anos de cada indivíduo. Experiências que abrangem o ser humano em suas escolhas, preferências, opiniões e posicionamentos interferem na vida do idoso saudável, “portanto, ao que parece, nem tudo é declínio e deve ser melhor explorado em estudos controlados” (PÔRTO, 2006, p. 90).

Diante de todo este apanhado sobre o idoso saudável, resta identificar a relação que há entre o (neuro) fisiológico, a atividade física e a interação social na rotina de qualquer sujeito. Esses aspectos influenciam e interferem positivamente nas estruturas cerebrais, corporais, psíquicas e emocionais dos indivíduos. Dessa forma, o idoso que adotar um estilo de vida saudável, pautado em atividades que favoreçam uma vida agradável, terá benefícios mais que satisfatórios, não apenas no âmbito da estrutura corporal, mas fundamentalmente em suas regiões cerebrais.

Com o envelhecimento, paulatinamente, as alterações cerebrais ocasionarão uma aprendizagem lenta e uma acentuada dificuldade de memorização, bem como, uma redução das células cerebrais (neurônios) e a diminuição da circulação sanguínea cerebral (MELO e SILVA, 2003). Sobre esse aspecto, Lage (2013) traz estudos claros a respeito das perdas gradativas que ocorrem nas regiões frontais, temporais e parietais, tais como, as perdas de volume da substância cinza e branca no cérebro dos indivíduos da terceira idade. As estruturas cerebrais podem ser modificadas de forma positiva e significativa no processo de envelhecimento quando o indivíduo idoso tem uma vida ativa em exercícios físicos regulares e também possui um relacionamento de interação social. Oliveira e colaboradores (2013) acreditam que o processo de adquirir novas informações pode dar-se de várias formas, tais como: experiências da vida, estímulos e até situações que criamos com os nossos pensamentos. “Enfim, qualquer estímulo que passe pelos sistemas neurais relacionados à memória é passível de ser selecionado para posteriormente ser consolidado” (OLIVEIRA et al, 2013, p. 21).

Exercícios físicos e interação social promovem boa qualidade de vida, não apenas na terceira idade, mas em qualquer faixa etária. Desse modo, chegou-se ao entendimento de que os idosos estimulados a desenvolverem uma rotina em movimentos coordenados em programas de atividades físicas terão como benefício um aumento da massa branca e cinzenta em várias regiões cerebrais. Posto que, “idosos que apresentam melhor condicionamento aeróbio apresentam menor nível de perda em comparação a idosos menos condicionados” (COLCOMBE et al, 2003 apud LAGE, 2013, p. 415). Por conseguinte, conclui Lage (2013, p. 415): “todas essas alterações parecem resultar em um cérebro mais plástico, adaptativo, que se traduz funcionalmente em melhor desempenho cognitivo do idoso ativo.”

Com esses resultados, constatamos que os exercícios físicos interferem positivamente no encéfalo, trazendo benefícios neuroanatômicos e neurofisiológicos, favorecendo a adaptação social e um melhor desempenho cognitivo, no qual a retenção de memória reflete-se em suas várias nuances, trazendo autonomia, bem-estar social e melhor qualidade de vida.



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

É indispensável ao indivíduo uma rotina que o leve a se movimentar, para que na terceira idade possa desfrutar não apenas de uma vida saudável fisiologicamente e neuropsicologicamente, mas principalmente, independente e autônoma. O ser humano não é constituído de partes fragmentadas, mas de uma completude neurofisiológica, comportamental, emocional, psicológica e social. Essas são constituições inerentes ao ser humano e que só serão plenas quando lhe é proporcionada uma rotina que lhe permita se cuidar e se constituir como um ser em constante construção e mudanças (neuro) anatômicas, (neuro) fisiológicas, interacionais, emotivas e afetivas. Não são os anos da cronologia biológica que definirão como se dará o curso a sua vida, mas o contexto de vida que começa a ser gestado e desenvolvido desde o nascimento.

Diante desses conceitos apresentados, o desenvolvimento cognitivo pode ser compreendido como algo que favorece o envelhecimento saudável, influenciando não só na aprendizagem e memória, mas também na qualidade de vida psíquica e emocional de idosos. O envelhecimento, afeta o ser humano em vários aspectos como, lentidão para absorver novos conteúdos e situações, caminhar lento e dificuldade motora para executar seus movimentos.

Qualquer ser humano que alcance a longevidade necessitará de mais atenção e cuidados para manter boa qualidade de vida. Esses cuidados devem partir não só da família e dos amigos, mas de toda a sociedade.

## REFERÊNCIAS

---

APOSTOLO, João Luís Alves; CARDOSO, Daniela Filipa Batista; MARTA, Lilia Marisa Gonçalves e AMARAL, Taciana Inês de Oliveira. **Efeito da estimulação cognitiva em Idosos**. Rev. Enf. Ref.[online]. 2011, vol.serIII, n.5, pp.193-201. ISSN 0874-0283. Disponível em: <[http://rr.esenfc.pt/rr/index.php?module=rr&target=publicationDetails&pesquisa=&id\\_artigo=2268&id\\_revista=9&id\\_edicao=38](http://rr.esenfc.pt/rr/index.php?module=rr&target=publicationDetails&pesquisa=&id_artigo=2268&id_revista=9&id_edicao=38)> Acesso em: 08 de Jun. 2017.

ARGIMON, Irani I. de Lima and STEIN, Lilian Milnitsky. **Habilidades cognitivas em indivíduos muito idosos: um estudo longitudinal**. Cad. Saúde Pública [online]. 2005, vol.21, n.1, pp.64-72. ISSN 1678-4464. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2005000100008>> Acesso em: 08 de Jun. de 2017.

- BANHATO, Eliane FC et al. **Atividade física, cognição e envelhecimento: estudo de uma comunidade urbana.** Psicologia: teoria e prática, v. 11, n. 1, p. 76-84, 2009.
- BRUCKI, S. **Memória no envelhecimento e comprometimento cognitivo leve.** In.: SANTOS, F. H. dos; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. (Orgs.). Neuropsicologia Hoje. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- BUENO, O. F. A.; BATISTELA, S.; **Sistemas e tipos de memórias.** In.: SANTOS, F. H. dos; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. (Orgs.). Neuropsicologia Hoje. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- CIDRACK, M. L.; SANFORD, F. de M. S.; PINTO, L. B. L. **Grupos de Consciência.** In.: INSTITUTO UNICRED (Org.). Estilo de Vida Saudável do Idoso. Fortaleza, CE. Instituto Unicred, 2012.
- CUPERTINO, A. P. F. B.; ROSA, Fernanda Heringer Moreira; RIBEIRO, Pricila Cristina Correa. **Definição de envelhecimento saudável na perspectiva de indivíduos idosos.** Psicol reflex crit, v. 20, n. 1, p. 81-6, 2007.
- DAMASCENO, Benito Pereira. **Envelhecimento cerebral o problema dos limites entre o normal e o patológico.** Arquivo Neuropsiquiatria, v. 57, n. 1, p. 78-83, 1999.
- GONDIM, F. de A. A.; TAUNAY, T. C. D'Escragnole; LEITÃO, A. M. F. **Neuro-Psico-Fisiologia: introdução às neurociências do comportamento humano.** 3. ed. Fortaleza: EdUnichristus, 2016.
- HAMILTON, I. S. **A Psicologia do Envelhecimento: uma introdução.** 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- IRIGARAY, Tatiana Quarti et al. **Funções cognitivas e bem-estar psicológico em idosos saudáveis.** Estudos interdisciplinares sobre o envelhecimento, v. 16, n. 2, 2011.
- LAGE, G. M. **Exercício físico.** In.: MALLOY-DINIZ, L.F.; FUENTES D.; COSENZA, R. M. (Orgs.). Neuropsicologia do Envelhecimento: uma abordagem multidimensional. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- MAISTO, A. A.; MORRIS, C. G. **Introdução à Psicologia.** Tradução de Ludmilla Lima, Marina Sobreira Duarte Baptista. 6. ed. São Paulo: Prentice Hall, 2004.
- MELO, L. B.; SILVA, V. T. B. L. da. (Coords.). **Guia para a Melhor Idade: experiência do viver.** Fortaleza, CE: Inesp. 2003.
- MENICALLI, A. M. F. et al. **O Idoso na Sociedade.:** In.: SILVA, José Vitor da. (Orgs.). Saúde do Idoso e a Enfermagem: Processo de envelhecimento sob múltiplos aspectos. 1. ed. São Paulo: Iátria, 2009.

- NERI, A. L. **Conceitos e teorias sobre o envelhecimento**. In.: MALLOY-DINIZ, L.F.; FUENTES D.; COSENZA, R. M. (Orgs.). *Neuropsicologia do Envelhecimento: uma abordagem multidimensional*. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- OLIVEIRA, E. M. de. et al. **Neurobiologia da memória e envelhecimento**. In.: SANTOS, F. S. et al. *Estimulação Cognitiva para Idosos: ênfase em memória*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2013.
- PÔRTO, W. G. **Emoção e memória em geriatria e gerontologia**. In.: PÔRTO, Weyler Galvão. *Emoção e Memória*. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2006.
- RONDINA, Regina de Cássia; DÁTILLO, Gilsonir Maria Prevelato de Almeida. **Memória, envelhecimento e qualidade de vida: a perspectiva da psicologia cognitiva**. *Revista Científica Eletrônica de Psicologia*, p. 01-12, 2010. 18.
- SHEPHARD, R. J. **Envelhecimento, Atividade Física e Saúde**. Tradução de Maria Aparecida da Silva Pereira Araújo. São Paulo: Phorte, 2003.
- SILVA, A. C. da. **Processo Natural do Envelhecimento**. In.: SILVA, José Vitor da. (Org.). *Saúde do Idoso e a Enfermagem: Processo de envelhecimento sob múltiplos aspectos*. 1. ed. São Paulo: Iátria, 2009.
- SILVA, J. V. da. **Qualidade de Vida na Velhice**. In.: SILVA, José Vitor da. (Org.). *Saúde do Idoso e a Enfermagem: Processo de envelhecimento sob múltiplos aspectos*. 1. ed. São Paulo: Iátria, 2009.
- SOARES, Edvaldo. **Memória e envelhecimento: aspectos neuropsicológicos e estratégias preventivas**. *Portal dos psicólogos*, p. 1-8, 2006.
- SOUZA, Juliana Nery de; CHAVES, Eliane Corrêa. **O efeito do exercício de estimulação da memória em idosos saudáveis**. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 39, n. 1, p. 13-19, 2005.
- SOUZA, Valéria Lopes de et al. **Perfil das habilidades cognitivas no envelhecimento normal**. *Revista CEFAC*, v. 12, n. 2, 2010.
- TEIXEIRA, J. S.; FERREIRA, M. E. C. **Lazer e Exercício Físico**. In.: FREITAS, E.R.; BARBOSA, A.J.G.; NEUFELD, C.B. (Orgs.). *Terapias Cognitivo-Comportamentais com Idosos*. 1. ed. Novo Hamburgo: Sinopsys, 2016.

# CAPÍTULO II

## COMPLEXOS DE RUTÊNIO, DOADORES DO ÓXIDO NÍTRICO, CANDIDATOS A NOVOS FÁRMACOS VASODILATADORES

DOI: 10.51859/ampla.tis167.1122-2

ANA PATRÍCIA GONÇALVES SILVA <sup>1</sup>

DANILO ROCHA GALVÃO <sup>2</sup>

GISLEI FROTA ARAGÃO <sup>3</sup>

### RESUMO

As doenças cardiovasculares atingem uma grande parte da população. Indivíduos acometidos com essas patologias apresentam fatores de risco elevado e estão mais propensos a desenvolver comorbidades. A hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca coronária e insuficiência cardíaca são acompanhadas por uma deficiência de óxido nítrico (NO). Conhecida como a menor molécula de sinalização, o óxido nítrico tem um papel importante na vasodilatação do sistema cardiovascular e está envolvido no relaxamento vascular. O objetivo deste estudo foi avaliar se os complexos de rutênio, doadores do óxido nítrico podem ser candidatos a novos fármacos vasodilatadores. Foi realizada uma Mini-Revisão de literatura tendo como referência as bases de dados PubMed, Scielo, dissertações e teses, utilizando como descritores os termos "doenças cardiovasculares", "óxido nítrico" e "complexos de rutênio". Os estudos revisados demonstraram que os complexos de rutênio têm efeito vasodilatador e foram efetivos em testes de relaxamento vascular. Conclui-se que esses complexos possuem possíveis efeitos cardioprotetores, possibilitando a descoberta de alternativas para a prevenção e o tratamento de doenças cardíacas.

**Palavras-chaves:** Doenças cardiovasculares, Óxido nítrico, Complexos de rutênio.

<sup>1</sup> Bióloga, Mestra em Ciências Fisiológicas pela Universidade Estadual do Ceará e Doutoranda em Medicina Translacional pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

<sup>2</sup> Farmacêutico, Mestre e Doutorando do Programa de Pós- Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará.

<sup>3</sup> Docente da Universidade Estadual do Ceará e Pesquisador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

## 1. INTRODUÇÃO

---

O sistema cardiovascular é composto por um órgão central, o coração, e por uma rede de tubos ou canais por onde circulam os fluidos do corpo, sangue e linfa. Este sistema, por um lado fornece às células e tecidos do corpo os nutrientes necessários e por outro lado, remove e transporta os resíduos produzidos pela atividade vital das células para os rins, os órgãos excretórios (PRIVES, et al., 1985).

Uma das principais causas de mortalidade no mundo são as doenças cardiovasculares, milhares de pessoas morrem anualmente por essas patologias do que por qualquer outra causa. Estima-se que 31% de pessoas morreram por doenças cardíacas em 2016, representando 17,9 milhões de pessoas em todo o mundo. Dessas mortes, calcula-se que 85% ocorrem devido a acidentes vasculares cerebrais e ataques cardíacos (OPAS/OMS, 2019). No Brasil, aproximadamente 29,8% dos óbitos foram por doenças cardiovasculares em 2013, sendo a principal causa de morte no país (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

As doenças cardiovasculares são classificadas como um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos e abrangem: Doença coronariana, Doença cerebrovascular, Doença arterial periférica, Cardiopatia congênita, Trombose venosa e Embolia pulmonar (OPAS/OMS, 2019).

A maioria das doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, hipertensão e doença cardíaca coronária (angina de peito) é acompanhada por uma deficiência de óxido nítrico (NO) causada pela disfunção endotelial, sendo apontados como fatores de risco e comorbidades associadas à doença vascular, as quais envolvem envelhecimento, tabagismo, diabetes, hiperlipidemia e hipertensão (SCHADE; KOTTHAUS; CLEMENT, 2010).

Quando há um desequilíbrio entre sua lesão e sua recuperação adequada, o endotélio perde suas propriedades fisiológicas, ocorrendo uma tendência a estados de vasoconstrição, pró-trombóticos e pró-inflamatórios. Nestas condições, pode haver o desenvolvimento de alterações pró-ateroscleróticas, o que leva à formação de placa aterosclerótica (LERMAN, 2005).

Dessa forma, o óxido nítrico apresenta efeitos cardioprotetores e antiateroscleróticos, e os complexos de rutênio são doadores do óxido nítrico. O rutênio forma complexos nitrosil- rutênio (RUNO), sua elevada afinidade ao óxido nítrico (NO) é devido a sua estrutura química, por ser um metal. Portanto,

metalofármacos baseados em complexos de rutênio podem ter aplicações médicas potenciais, sobretudo para o tratamento de doenças cardiovasculares (SILVEIRA,2019).

Portanto este trabalho tem por objetivo investigar os possíveis efeitos vasodilatadores e de relaxamento vascular de complexos de rutênio no sistema cardiovascular.

## 2. ÓXIDO NÍTRICO E ATIVIDADE VASODILATORA

---

Fontes de óxido nítrico (NO) tem despertado interesse científico há décadas, como por exemplo o nitroprussiato de sódio, nitroglicerina, e mais recentemente, os metalofármacos (complexos de rutênio) utilizados como doadores de NO. Num estudo realizado por Gouveia-Junior dois nitrosilocomplexos avaliados na atividade vascular apresentaram potencial ação hipotensora, sendo bastante efetivos em testes de relaxamento vascular, podendo ser possíveis candidatos a novos fármacos vasodilatadores (GOUVEIA-JUNIOR,2017).

DUSSE et al., (2003) demonstrou que o NO tem uma função importante na proteção do vaso sanguíneo, além de estar envolvido no relaxamento vascular. Sua ação resulta na melhora do suprimento sanguíneo ao coração e dilatação das artérias coronárias (DUSSE, et al, 2003), controla a pressão sanguínea e tem vários outros efeitos vasoprotetores e antiateroscleróticos (FORSTERMANN; SESSA,2012), fato que corrobora com os estudos de Gouveia-Junior 2017), e Lunardi (2009), os quais afirmam que os complexos de rutênio, doadores do óxido nítrico, atuam no relaxamento vascular.

Outro achado presente na literatura foi que a prospecção de compostos nitrosilados com metais de transição tem surgido como perspectiva para formação de agentes liberadores de NO e, em particular, na liberação redutimétrica de NO em alvos biológicos (DWYER et al.,1952; BERGAMO et al., 2007). Esses achados se relacionam com os resultados obtidos por Silveira (2019), uma vez que relata a habilidade dos complexos nitrosil-rutênio (RuNO) agirem como captadores ou liberadores de NO, podendo torná-los possíveis fármacos no tratamento de doenças como a hipertensão arterial.

Além disso, ocorre disfunção endotelial na hipertensão arterial. Há uma função protetora contra o desenvolvimento de lesões vasculares realizada pelo endotélio normal, mantendo também a vasodilatação. O óxido nítrico é considerado o mais



importante fator endotelial, exercendo essas ações nos vasos sanguíneos (CARVALHO et al.; 2001). Sabe-se que a disfunção endotelial é um estado pró-inflamatório, com alteração nas funções do endotélio, e está associada à hipertensão arterial sistêmica (HAS), uma doença multifacetada (NEVES, et al.,2016). Em estudo realizado por Vatanabe (2016) complexos de rutênio foram capazes de reverter a disfunção endotelial presentes em aortas de animais.

### 3. COMPLEXOS DE RUTÊNIO E VASODILATAÇÃO

---

Estudo realizado por Lunardi e seus colaboradores, em 2009, demonstraram que o NO liberado dos complexos de rutênio induziu o relaxamento do músculo liso vascular via ativação da produção de GMPc e ativação do canal de K<sup>+</sup> na aorta normotensa de ratos, bem como diminuiu as concentrações citosólicas de Ca<sup>2+</sup> (LUNARDI, et al.,2009).

Por sua vez, Cabral (2016) mostrou que em animais com hipertensão sal-sensível, o composto FOR0812 (composto a base de rutênio) reduziu a pressão já no sexto dia de tratamento e continuou controlando a pressão até o final do tratamento, além disso apresentou atividade antihipertensiva por reduzir resistência periférica total atuando como vasodilatador arterial, como doador de NO de maneira estável, lenta e sem geração de cianeto (CABRAL, 2016).

A trombose diminui o suprimento de sangue ao coração e ao cérebro, resultando em ataques cardíacos e derrames, respectivamente. Embora os medicamentos antiplaquetários usados atualmente, como a aspirina e clopidogrel demonstrem eficácia em muitos pacientes, eles exercem efeitos colaterais indesejáveis. Estudos recentes estabeleceram que novos compostos à base de rutênio suprimiram a agregação plaquetária por meio da inibição de várias cascatas de sinalização (JAYAKUMAR et al.,2018).

Num estudo realizado por Campelo (2012) foi demonstrado que o complexo de rutênio cis-[Ru(bpy)<sub>2</sub>(SO<sub>3</sub>)(NO)](PF<sub>6</sub>), doador de óxido nítrico foi capaz de melhorar a área de infarto cerebral em fase inicial de modelo de isquemia / reperfusão cerebral (CAMPELO,2012).

Num estudo realizado por Hsia et al., (2020) foi identificado um composto derivado de rutênio que reduziu significativamente o volume do infarto cerebral e inibiu drasticamente a adesão plaquetária em camundongos, estes achados

corroboram com Jayakumar et al., (2018) e Campelo (2012) que estabeleceram que novos compostos à base de rutênio suprimiram a agregação plaquetária e melhoraram a área de infarto cerebral.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Novos ensaios experimentais com estes complexos são necessários para elucidar mecanismos de ação destes compostos, como ensaios com segmentos de artérias mesentéricas e modelo de lesão induzida por isquemia-reperfusão, que poderão avaliar a influência do endotélio vascular na atividade vasodilatadora destes complexos, bem como a melhora dos parâmetros da função cardíaca na isquemia-reperfusão miocárdica in vitro, possibilitando assim potenciais aplicações biológicas úteis para estudar as diversas patologias cardíacas.

Portanto, complexos de rutênio podem ser considerados agentes doadores de NO e candidatos a novos fármacos vasodilatadores, visto que promoveram relaxamento do músculo liso vascular, apresentaram atividade antihipertensiva em animais sal-sensível e vasodilatação no sistema cardiovascular.

#### REFERÊNCIAS

---

- CABRAL, P. H. B. **Efeitos cardiovasculares do composto [RU(BPY)2(Tioureia)(NO)](FOR 0812) em ratos normotensos e hipertensos.** 2016. 124 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.
- CAMPELO, M. W. S. et al. Preconditioning with a Novel Metallopharmaceutical NO donor in Anesthetized Rats Subjected to Brain Ischemia/Reperfusion. **Neurochem Res**, v. 37, p.749-758, 2012.
- CARVALHO, H.C.; NIGRO, D.; LEMOS, V.S.; TOSTES, R.C.A.; FORTES, Z.B. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev Bras Hipertens**, 8: 76-88, 2001.
- DUSSE, L.M. S.; VIEIRA, L.M.; CARVALHO, M.G. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, 2003.
- DWYER, F. P. et al. Biological activity of complex ions. **Nature**, v. 170, n. 4318, 1952.
- FÖRSTERMANN, U.; SESSA, W. C. Nitric oxide synthases: Regulation and function. **European Heart Journal**, v. 33, n. 7, p. 829-837, 2012.

- GOUVEIA-JÚNIOR, F. S. **Novos complexos de rutênio contendo derivados imidazólicos: síntese, caracterização e avaliação do potencial terapêutico.** 2017. 171f. Dissertação (Mestrado em Química Inorgânica) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.
- HSIA, CHIH-HSUAN. JAYAKUMAR, T. SHEU, JOEN-HONG. HSIA, CHIH-WEI, HUANG, WEI-CHIEH. VELUSAMY, M. LIEN, LI-MING. Synthetic Ruthenium Complex TQ-6 Potently Recovers Cerebral Ischemic Stroke: Attenuation of Microglia and Platelet Activation. **J Clin Med.** 2020,9,996.
- JAYAKUMAR, T. HSU, CHIA-YUAN. KHAMRANG, T. HSIA, CHIH-HSUAN. HSIA, CHIH-WEI. MANUBOLU, M. SHEU, JOEN-HONG. Possible Molecular Targets of Novel Ruthenium Complexes in Antiplatelet Therapy. **Int J MOL Sci.** 2018 Jun 20;19(6):1818. LERMAN, A. ZEHER, A.M. Endothelial function: cardiac events. **Circulation.** 2005;111(3):363-8.
- LUNARDI, C.N.; SILVA, R.S.; BENDHACK, L.M. Review New nitric oxide donors based on ruthenium complexes. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** (2009) 42: 87-93.
- NEVES, J.A.; NEVES, J.A.; OLIVEIRA, R.C.M. Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares: hipertensão. **Vasc Bras.** 2016 Jul-Sep; 15(3): 224–2.
- OPAS/OMS. **Doenças cardiovasculares.** Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096)>. Acesso em: 20 nov. 2021.
- PRIVES, M.; N, Lysenkov.; V. Bushkovich. **Anatomia humana-III.** Mir: Moscou, 1985.
- SILVEIRA, J. A. M. **Caracterização farmacológica da atividade vasodilatadora de novos complexos de rutênio contendo derivados imidazólicos.** 2019. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2019.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7a **Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial.** v. 107, 2016.
- SCHADE, Dennis; KOTTHAUS, Jürke; CLEMENT, Bernd. Modulating the NO generating system from a medicinal chemistry perspective: current trends and therapeutic options in cardiovascular disease. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 126, n. 3, p. 279-300, 2010.
- VATANABE, I.P. **Utilização do complexo de rutênio cis-[Ru(bpy)<sub>2</sub>(NO<sub>2</sub>)(NO)](PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub> para reverter e/ou prevenir a disfunção endotelial na hipertensão arterial.** Universidade Federal de São Carlos, 2016, 76 p.

# CAPÍTULO III

## RISCO DE SARCOPENIA AVALIADO PELO SARC-CALF EM PACIENTES COM CÂNCER

DOI: 10.51859/ampla.tis167.1122-3

BRUNA PEREIRA DO NASCIMENTO <sup>1</sup>  
JOSÉ AURILLO ROCHA <sup>2</sup>  
GISLEI FROTA ARAGÃO <sup>3</sup>  
CAROLINE DE FÁTIMA AQUINO MOREIRA-NUNES <sup>4</sup>

### RESUMO

O principal problema nutricional e provavelmente o mais impactante no prognóstico de pessoas com câncer é a perda de massa muscular, também chamada de sarcopenia. Para o rastreamento de indivíduos com provável sarcopenia, é recomendado o uso do questionário SARC-CalF, porém será que essa triagem pode ser utilizada em todos os pacientes com câncer? A pesquisa objetiva verificar se o questionário SARC-CalF poderá ser aplicado em todos os pacientes com câncer. Trata-se de uma revisão de literatura, de caráter exploratório-descritivo. A amostra inclui a seleção de artigos originais nos idiomas de português, inglês e espanhol publicados sem restrição de período de tempo. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: Medline, Embase e Lillacs. A pesquisa foi feita no período de novembro de 2021 utilizando os seguintes descritores: Sarcopenia; Neoplasias; SARC-CalF. Foram selecionados três artigos que apoiaram a hipótese do uso do questionário SARC-CalF em todos os pacientes com câncer como ferramenta de rastreamento rápido para sarcopenia e que se relaciona com outros fatores prognósticos como idade, localização do tumor, estadiamento da doença e estado nutricional dos pacientes. Este estudo concluiu que o questionário SARC-CalF pode ser utilizado em pacientes com câncer como ferramenta de rastreamento rápido para sarcopenia.

**Palavras-chave:** Sarcopenia, Neoplasias, SARC-CalF.

<sup>1</sup> Nutricionista, Especialista em Cancerologia pelo Instituto do Câncer do Ceará e Mestranda em Medicina Translacional pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

<sup>2</sup> Docente do mestrado profissional de Farmacologia Clínica pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará e Oncologista clínico do Núcleo de Oncologia e Hematologia do Ceará/Oncovie.

<sup>3</sup> Docente dos Programas de Pós-Graduação em Medicina Translacional e Farmacologia Clínica. Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

<sup>4</sup> Docente dos Programas de Pós-Graduação em Medicina Translacional e Farmacologia Clínica. Pesquisador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

## 1. INTRODUÇÃO

---

O principal problema nutricional e provavelmente o mais impactante no prognóstico de pessoas com câncer é a perda de massa muscular, também chamada de sarcopenia ou miopenia. É um fator de risco para toxicidade da quimioterapia e à baixa eficácia a tratamentos nutricionais. Por isso, reverter a baixa massa muscular tem o potencial de melhorar os resultados do tratamento oncológico, morbidades e, em última análise, mortalidade (PRADO, PURCELL, LAVIANO, 2020).

De acordo com *European Working Group on Sarcopenia in Older People 2* (EWGSOP2), a sarcopenia é caracterizada pela redução da força muscular e pela redução quali e/ou quantitativa da massa muscular. Uma vez diagnosticada a sarcopenia, a avaliação de funcionalidade/desempenho físico é recomendada para verificar a severidade da doença muscular sarcopenia (CRISTALDO *et al.*, 2021).

Atualmente a sarcopenia (CID-10M62.84) é considerada uma doença muscular (insuficiência muscular) (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019). Diante disso, é fundamental a avaliação adequada de sarcopenia e dos fatores que a influenciam, entre eles podemos citar a idade (devido à influência de hormônios sexuais, apoptose e disfunção mitocondrial), desuso muscular (decorrente da imobilidade e inatividade física), função endócrina (pelo uso de corticosteróides, função tireoidiana irregular e resistência insulínica), déficits nutricionais, quadro de má absorção, caquexia, câncer e doenças neurodegenerativas (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2014; COLLOCAA *et al.*, 2019).

## 2. A FERRAMENTA SARC-CALF

---

Na prática clínica para rastreamento ágil e inicial de indivíduos com provável sarcopenia, o EWGSOP2 recomenda o uso do questionário SARC-F (*Simple Questionnaire To Rapidly Diagnose Sarcopenia*), composto por cinco componentes, a saber, força, necessidade de ajuda para andar, capacidade de se levantar de uma cadeira, subir escadas e número de quedas. Cada componente tem uma pontuação variável de 0 a 2 pontos, onde 0 representa melhores condições de saúde e 2 piores. Assim, os pacientes com pontuação final SARC-F  $\geq 4$  estão em risco de sarcopenia. Porém, de acordo com a definição do EWGSOP2, é necessário avaliar com mais precisão a evidência de sarcopenia algum parâmetro que inclui a análise da massa muscular, como é o caso da circunferência da panturrilha (CP), medida

antropométrica amplamente utilizada devido à sua praticidade, baixo custo e capacidade de refletir a composição muscular nos idosos. Na literatura, podemos encontrar SARC-CalF, ou SARC-F + CC, pois CC são as iniciais para *calf circumference* – ou, em português, circunferência da panturrilha (CRUZ-JENTOFT et al., 2019; BARBOSA-SILVA et al., 2016).

Considerando o impacto negativo do comprometimento muscular, da sarcopenia e da capacidade funcional sobre o tratamento oncológico e qualidade de vida do indivíduo, justifica-se a relevância de identificar pacientes que apresentam maior probabilidade de sarcopenia e comprometimento nutricional na prática clínica de forma precoce. Contudo, será que pode ser utilizado o questionário SARC-CalF para triagem de sarcopenia em todos os pacientes com câncer? A hipótese dos autores dessa revisão cujo objetivo busca responder a esse questionamento é de que pode ser utilizado o questionário SARC-CalF em todos os pacientes com câncer associados a outros fatores prognósticos como idade, localização do tumor, estadiamento da doença, estado nutricional e estilo de vida.

### 3. AVALIAÇÃO DE SARCOPENIA EM PACIENTES COM CÂNCER

---

Essa revisão de literatura trata-se de um estudo exploratório-descritivo, realizado a partir de dados bibliográficos pesquisados que foi direcionada pela pergunta “Pode ser utilizado o questionário SARC-CalF para triagem de sarcopenia em todos os pacientes com câncer?”, no qual se busca revisar estudos publicados sobre o tema.

A amostra inclui a literatura científica produzida sem determinação de período de tempo em forma de artigos originais. Foram utilizadas as seguintes bases de dados: Medline, Embase e Lillacs, através de mecanismos de busca e portais como o Portal de Periódicos da Capes, Pubmed, Scielo, Portal da Biblioteca Virtual em Saúde que permitem o acesso a artigos publicados. A pesquisa foi feita no período de novembro de 2021, por meio de descritores de busca em língua portuguesa: Sarcopenia; Neoplasias; SARC-CalF e equivalentes na língua inglesa.

Foram incluídos estudos realizados somente com humanos nos idiomas de português, inglês e espanhol. Foram excluídas as publicações repetitivas e considerado como fator de exclusão os artigos que não versavam diretamente ao tema.



Foram selecionados três artigos que tratam sobre o tema objeto desta pesquisa. Abaixo segue o fluxograma da revisão da literatura (Figura 3.1).

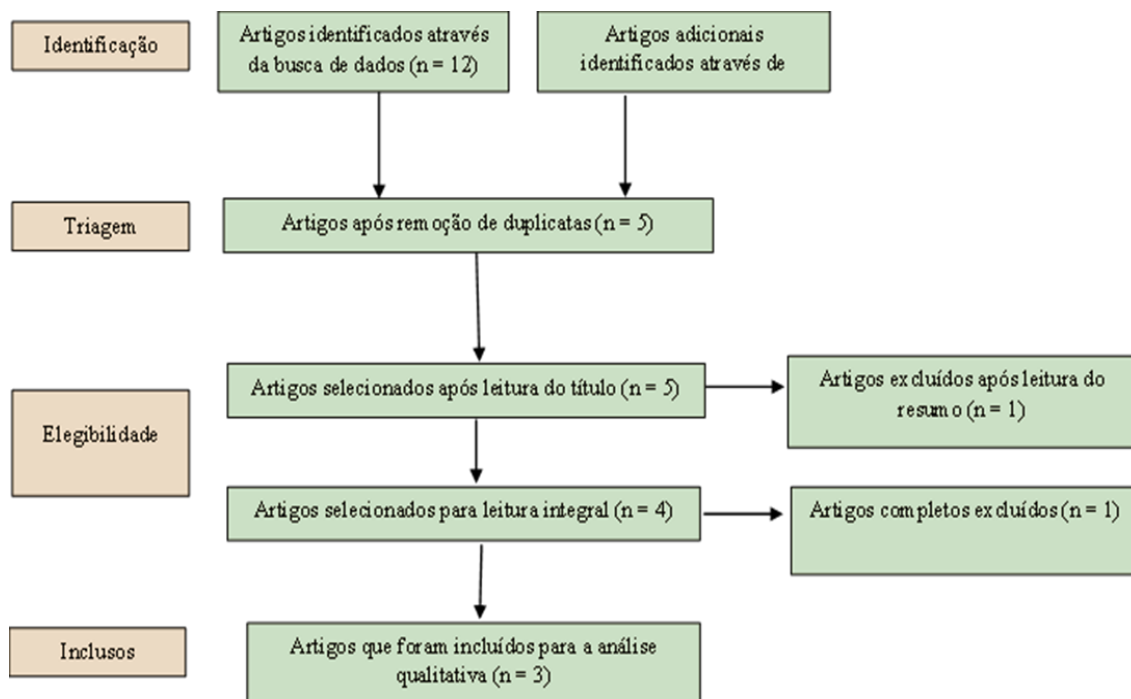


Figura 31: Fluxograma de Busca de Literatura e Bancos de Dados.  
Fonte adaptada: MOHER *et al.*, 2009.

Após a seleção dos artigos, foi criado um quadro que resume as informações colhidas dos artigos selecionados (Quadro 3.1).

Quadro 3.1: Síntese dos estudos selecionados para a construção da revisão de literatura.

Autor/ano	Local	População estudada	Objetivo do estudo	Desenho do estudo	Principais resultados	Conclusão/ desfecho
Mainardi <i>et al.</i> , 2021	Hospital em Goiás, no Brasil.	Pacientes oncológicos com ≥ 60 anos hospitalizados em quimioterapia ou tratamento cirúrgico. Ao total foram incluídos 90 pacientes (com > 84% em estágio avançado) do sexo masculino (n = 42) e feminino (n = 48). Os tumores sólidos predominaram em 79% da amostra e os hematológicos em 21%. Em relação ao tratamento em curso, 46% estavam em quimioterapia e 54% em cirurgia.	Avaliar a associação entre o SARC-F ou SARC-F + CC e a presença de comorbidades e risco de morte em pacientes idosos com câncer hospitalizados.	Foi utilizado o SARC-F + CC (SARC-Calf) em modelo bruto ajustado por idade, sexo, uso de álcool, fumo, atividade física, uso de suplementação, índice de massa corporal, status de desempenho, tipo de tumor e tipo de tratamento. A diferença significativa foi estabelecida em $p \leq 0,05$ .	A maioria dos pacientes estão desnutridos (IMC < 22 kg/ m <sup>2</sup> = 41%) e 49% dos pacientes estão em perda de função muscular (SARC-F ≥ 4) e pelos dois métodos (SARC-F ≥ 6 e SARC-F + CC ≥ 11) foram 31% e 60%, respectivamente. Embora a presença de sarcopenia aumente com a inclusão da medida de CC (SARC-Calf), a maioria dos pacientes tem CC dentro da normalidade.	Os autores sugerem cautela na avaliação de SARC-F + CC em pacientes oncológicos com sobrepeso (21% da amostra estudada tinha IMC indicando sobrepeso), uma vez que a CC pode não fornecer uma boa representação. O estudo recomenda o rastreamento do risco de sarcopenia em pacientes idosos com câncer, pois a sarcopenia está fortemente associada ao resultado clínico.
Fu <i>et al.</i> , 2020	3 Hospitais na China.	Pacientes > 18 anos com câncer avançado no Estágio III / IV e ECOG 3. Ao total, foram incluídos 309 pacientes com idade média de 54,7 ± 11,3 anos, e 61,2% eram do sexo masculino. Os locais de tumor mais comuns foram pulmão (38,5%) e do aparelho digestivo (34,3%). Cerca de 69,3% dos pacientes estavam em estágio IV, e mais de 70% dos pacientes receberam quimioterapia internados.	Avaliar o valor diagnóstico de SARC-F e SARC-F combinados com circunferência da panturrilha (SARC-CalF) para rastreamento de sarcopenia na população com câncer.	Estudo transversal que foram usadas as pontuações medianas do SARC-F (2) e SARC-CalF (11) para avaliar a prevalência de sarcopenia no estudo. Foram usados dois critérios diagnósticos diferentes (ocidentais e orientais) como os padrões de referência para sarcopenia de acordo com o índice do músculo esquelético da terceira vértebra lombar identificado pela TC (L3-SMI) e teste de força pelo <i>Handgrip</i> . As análises de sensibilidade e especificidade do SARC-F e SARC-CalF foram calculadas. A área sob as curvas (AUC) foi usada para comparar o valor diagnóstico de SARC-F e SARC-CalF para sarcopenia.	Pelos critérios orientais de sarcopenia, a sensibilidade e especificidade do SARC-CalF foram 66,6% e 70,1%, enquanto o do SARC-F foi de 32,1% e 90,7%, respectivamente. No entanto, independentemente do padrão de referência utilizado, o SARC-CalF teve melhor sensibilidade do que o SARC-F para prever baixa massa muscular e sarcopenia em pacientes com câncer. As AUCs melhoradas indicam que o SARC-F combinado com CC tem uma precisão geral melhor do que o SARC-F sozinho.	SARC-CalF aumenta significativamente a sensibilidade e a precisão diagnóstica geral do SARC-F para triagem de sarcopenia. O SARC-CalF pode ser uma ferramenta de rastreamento rápido para sarcopenia em pacientes com câncer.

Autor/ano	Local	População estudada	Objetivo do estudo	Desenho do estudo	Principais resultados	Conclusão/ desfecho
Souza <i>et al.</i> , 2020	Hospital em Vitória, no Brasil.	Os pacientes apresentavam câncer de trato gastrointestinal e glândulas anexas, sem edema ou ascite, de ambos os sexos e com idade $\geq 20$ anos.	Identificar o risco de sarcopenia por SARC-CalF e fatores associados em pacientes com câncer do trato gastrointestinal e glândulas anexas.	Estudo transversal descritivo com pacientes avaliados nas primeiras 48h da admissão na Unidade de Cirurgia Geral. Foram usadas variáveis antropométricas como peso, altura, circunferência do braço, dobra cutânea tricipital, circunferência da panturrilha e espessura do músculo adutor do polegar e também força de preensão manual (FPM). O risco de sarcopenia foi obtido pelo SARC-CalF e o risco nutricional pela avaliação subjetiva global (ASG-PPP). A correlação entre SARC-CalF e as variáveis contínuas foi analisada usando a correlação de Spearman ( $p < 0,05$ ).	Dos 70 pacientes 55,7% eram do sexo feminino, com idade superior a 60 anos (52,9%) e não branca (64,3%). Em relação ao estado nutricional 50% dos pacientes eram bem nutridos e 50% desnutridos. A prevalência de sarcopenia foi de 28,6%. Houve correlações moderadas entre o escore SARC-CalF, idade e variáveis antropométricas ( $p < 0,05$ ). As medidas que mais influenciaram a pontuação SARC-CalF foram o índice de massa corporal (IMC), a FPM da mão não dominante e a ASG-PPP ( $p < 0,05$ ).	O SARC-CalF identificou o risco de sarcopenia em 28,6% dos pacientes avaliados e estava associado ao IMC, força de preensão manual e estado nutricional através da ASG-PPP.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os resultados observados através dos artigos selecionados apoiam a hipótese de que o questionário SARC-CalF pode ser utilizado em todos os pacientes com câncer como ferramenta de rastreamento rápido para sarcopenia. E que se relaciona com outros fatores prognósticos como idade, localização do tumor, estadiamento da doença e estado nutricional dos pacientes.

Vale ressaltar que a população em todos os estudos analisados apresentou idade predominante  $\geq 60$  anos, embora somente em um artigo de Maynardi *et al.*(2021) esse foi um dos critérios de inclusão, os demais estudos poderiam recrutar a população adulta inferior a essa idade. Em uma recente revisão sobre atualização da definição, consequências e diagnóstico da sarcopenia foi relatado que há vários anos a sarcopenia é reconhecida como uma condição inerente à idade pois sabe-se que o processo de depleção da massa muscular se inicia ainda na vida adulta, com mais intensidade após os 40 anos, com outros fatores de causalidade segundo condições clínicas e nutricionais dos pacientes (CRUZ-JENTOFT *et al.*,2019).

Um ponto importante a ser discutido sobre os dados apresentados no Quadro 1 diz respeito sobre o estadiamento avançado da doença em mais de 84% dos participantes no estudo de Maynardi *et al.* (2021), no estudo de Fu *et al.*(2020) cerca de 69,3% dos pacientes estavam em estágio IV e no estudo de Souza *et al.*(2020) destaca-se a ausência de estadiamento tumoral pois o local de coleta era um hospital de referência no tratamento cirúrgico não oncológico. Na fase avançada da doença a diminuição da função muscular é um dos indicadores de sobrevida além de ter associação também com a caquexia induzida por câncer que pode ocorrer em até 80% dos pacientes nesse estágio (GULLETT *et al.*, 2012; QUEIROZ *et al.*, 2018).

Uma limitação apresentada da presente revisão é que nenhum dos estudos analisados trouxeram informações sobre a composição da dieta dos pacientes, presença de aconselhamento ou intervenção nutricional mesmo em pacientes diagnosticados com desnutrição. Somente no estudo de Maynardi *et al.* (2021) foi identificado que 21% dos pacientes usavam suplementos nutricionais orais. A assistência do profissional nutricionista ao paciente oncológico se faz primordial devido a desnutrição ser um fator prejudicial regressor no processo de tratamento da doença (SAKA *et al.*, 2011). Para aqueles em risco de sarcopenia, ou com provável sarcopenia, já pode ser indicado uma intervenção nutricional precoce com dieta hiperproteica, rica em proteína do soro/leucina associada à prática de atividade

física (BAUER *et al.*, 2019; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019, CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2020; PRADO; PURCELL; LAVIANO, 2020). Sugerimos que em próximas pesquisas uma anamnese alimentar possa ser realizada com os pacientes e correlacionada com estado nutricional e o risco de sarcopenia precoce.

Para classificação do estado nutricional a ASG-PPP é padrão ouro na triagem e acompanhamento do estado nutricional do paciente oncológico, isso porque, além de ser um instrumento de fácil aplicabilidade, permite uma análise imediata do estado e risco nutricional (SANTOS, 2021). Essa ferramenta mostrou associação importante com o SARC-CalF, além do IMC e força de preensão manual evidenciado pelo estudo de Souza *et al.* (2020) (QUADRO 1).

Outro ponto a ser considerado limitante nos resultados da presente revisão foi em relação ao tipo de tratamento oncológico que o paciente estava sendo submetido, pois foram analisados somente pacientes durante o tratamento quimioterápico e cirúrgico. Não foi possível localizar pesquisas acerca da correlação da triagem da sarcopenia por meio do SARC-CalF com a avaliação de toxicidade do tratamento quimioterápico. E isso é importante pois a depender do grau de toxicidade apresentado poderá repercutir na ingestão alimentar do paciente que por sua vez pode comprometer o estado nutricional (ROCHA *et al.*, 2019). Sugiro também que em próximas pesquisas a serem realizadas sejam investigadas a triagem da sarcopenia por meio do SARC-CalF com a presença e o grau de toxicidade de diversas terapêuticas antineoplásicas como imunoterapia, radioterapia e terapia hormonal.

Além de avaliar a terapêutica como fator que pode comprometer o estado nutricional do paciente com câncer, é importante ressaltar que alguns tipos de tumor possuem maior impacto negativo no estado de saúde do indivíduo, tanto em relação a agressividade quanto a localização do tumor, isso porque os distintos tipos de câncer atuam de diferentes maneiras influenciando o estado nutricional, o prognóstico da doença, o tempo de permanência hospitalar e por sua vez o desfecho clínico e qualidade de vida destes pacientes (SANTOS, 2021). Por isso foi importante a realização dos estudos de Fu *et al.* (2020) e Souza *et al.* (2020) da revisão pois foram avaliados pacientes com tumores no trato gastrointestinal e glândulas anexas e pulmão e que ambos os tipos de tumores estão relacionados com elevada prevalência de desnutrição (SMIDERLE; GALLON, 2012).

As medidas antropométricas podem ser usadas para refletir o estado nutricional e em locais onde não existem outros métodos de diagnóstico de massa muscular pode ser usada para auxiliar no diagnóstico de sarcopenia, por ser um marcador de reserva muscular e que também prediz sobre desempenho e sobrevivência em idosos (ZAMBONI *et al.*, 2019). A CP deve ser medida na maior proeminência da musculatura na panturrilha direita, de acordo com os seguintes pontos de corte: menor ou igual a 34 cm para homens; e menor ou igual a 33 cm para as mulheres. Tais valores categorizam os indivíduos como “massa muscular adequada” ou “perda de massa muscular” (MUSSOI, 2014; BARBOSA-SILVA *et al.*, 2015; CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019;).

No estudo de Maynardi *et al.* (2021) houve uma maior prevalência de sarcopenia ao adicionar CP ao SARC-F, (SARC-CalF), portanto, a sarcopenia se associa com a redução da massa muscular verificada pela CP (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2018; YIHAN *et al.*, 2019). Porém os autores destacaram que se houver mais tecido adiposo do que muscular pode mascarar uma possível sarcopenia (BARBOSA-SILVA *et al.*, 2016).

Todos os estudos apresentavam a limitação do tipo de estudo ser transversal que não nos permite estabelecer uma relação de causa e efeito e também amostras pequenas de pacientes avaliados em 2 estudos (SOUZA *et al.*, 2020; MAYNARDI *et al.*, 2021), somente em 1 estudo (FU *et al.*, 2020) vemos uma amostra mais expressiva com 309 pacientes ao total (QUADRO 1). Entre os aspectos positivos da ferramenta SARC-CalF na prática clínica de rastreamento da sarcopenia estão o baixo custo, facilidade de aplicação, não invasivo e importância e com associação com os três fatores preditivos da sarcopenia (CRISTALDO *et al.*, 2021).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Este estudo concluiu que a hipótese de que o questionário SARC-CalF pode ser utilizado em pacientes com câncer como ferramenta de rastreamento rápido para sarcopenia e que está relacionado com outros fatores prognósticos como idade, localização do tumor, estadiamento da doença e estado nutricional dos pacientes. Sugerimos a necessidade de novos estudos para fortalecer esta hipótese, já que tiveram apenas 3 trabalhos identificados que usaram o questionário.

## REFERÊNCIAS

---

- BARBOSA-SILVA, T. G. et al. Prevalence of sarcopenia among community dwelling elderly of a medium sized South American city: results of the study. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 7, n. 2, p. 136-43, 2015.
- BARBOSA-SILVA, T. G. et al. Grupo de Estudos em Composição Corporal e Nutrição (COCONUT). Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. **J Am Med Dir Assoc.**, v. 17, n. 12, p. 1136-1141, 2016.
- BAUER, J. et al. Sarcopenia: a time for action. An SCWD Position Paper. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 10, p. 956-61, 2019.
- COLLOCAA, G. et al. Musculoskeletal aging, sarcopenia and cancer. **J Geriatr Oncol.**, v. 10, n. 3, p. 504-509, 2019.
- CRISTALDO, M. R. A. et al. Rastreamento do risco de sarcopenia em adultos com 50 anos ou mais Hospitalizados. **Rev. bras. geriatr. gerontol.**, v. 24, n. 2, 2021.
- CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: a narrative review. **Maturitas**, v. 132, p. 57-64. 2020.
- CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). **Age and ageing**, v. 43, n. 6, p. 748-759, 2014.
- CRUZ-JENTOFT, A.J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. **Age and ageing**, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019.
- FU, X. et al. Comparing SARC-F with SARC-CalF for screening sarcopenia in advanced cancer patients. **Clin Nutr.**, v. 39, n. 11, p. 3337-3345, 2020.
- MAINARDI, L.G et al. Association of SARC-F and dissociation of SARC-F + calf circumference with comorbidities in older hospitalized cancer patients, **Exp Gerontol.**, v. 148, n. 111315, 2021.
- MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.
- MUSSOI, T. D. Avaliação nutricional na prática clínica: da gestação ao envelhecimento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- PRADO, C. M.; PURCELL, S. A.; LAVIANO, A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v.11, n.2, p.366-380, 2020.



- ROCHA, I. M. G. et al. Is cachexia associated with chemotherapy toxicities in gastrointestinal cancer patients? A prospective study. **J Cachexia Sarcopenia Muscle**, v. 10, n. 2, p. 445-54, 2019.
- SAKA, B. et al. Risco nutricional em pacientes hospitalizados: impacto da albumina no acompanhamento do estado nutricional. **Rev. Nutr.**, v. 24, n. 1, p. 89-98, 2011.
- SANTOS, R. de C. C. Aplicação da ASG – PPP no paciente oncológico durante tratamento em uma clínica particular em Salvador – BA. **Braz. J. Hea. Rev.**, v. 3, n. 4, p. 10756-10774, 2020.
- SMIDERLE, C. A.; GALLON, C. W. Desnutrição em oncologia: revisão de literatura. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 27, n. 4, p. 250-256, 2012.
- SOUZA, V. F. et al. SARC-CalF-assessed risk of sarcopenia and associated factors in cancer patients. **Nutr Hosp.**, v. 37, n. 6, p. 1173-1178, 2020.
- YANG, M. et al. Screening sarcopenia in community-dwelling older adults: SARC-F vs SARC-F combined with calf circumference (SARC-CalF). **J. Am. Med. Dir. Assoc.**, v. 19, n. 3, p. 277.e1–277.e8, 2018.
- YIHAN, M., XIN, D., XIU-HUA, W. Screening accuracy of SARC-F combined with calf circumference for sarcopenia in older adults: a diagnostic meta-analysis. **JAMDA**, v. 21, n. 2, 2019.
- ZAMBONI, M.; RUBELE, S.; ROSSI, A.P. Sarcopenia and obesity. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 22, n. 1, p.13-19, 2019.

# CAPÍTULO IV

## A CÁRIE DENTÁRIA NAS POPULAÇÕES INDÍGENAS E SEUS DETERMINANTES SOCIAIS

DOI: 10.51859/ampla.tis167.1122-4

AMANDA DE OLIVEIRA FREITAS <sup>1</sup>  
MARIA ENEIDE LEITÃO DE ALMEIDA <sup>2</sup>

### RESUMO

A cárie dentária é a doença bucal mais comum entre as populações indígenas. O alto índice de cárie está relacionado ao status socioeconômico, mudanças ambientais e históricas durante a expansão da civilização ocidental. O modelo de Dahlgren e Whitehead propõe um quadro de Determinantes Sociais da Saúde (DSS) que têm sido impactados no processo saúde-doença. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura sobre a associação da cárie dentária com seus DSS em indígenas residentes no Brasil e no exterior. PubMed foi a base de dados utilizada na busca. Foram pesquisados artigos científicos publicados no período 2017-2021 utilizando os descritores “*indigenous population*”, “*dental caries*” e “*social determinants of health*”. Os critérios de exclusão foram revisões sistemáticas, estudos descritivos, artigos de opinião, publicações em outros idiomas fora do inglês e dados coletados antes de 2017. Cinco artigos preencheram os critérios e foram analisados. Estudos sugerem que os DSS influenciaram significativamente a experiência de cárie na população indígena. Os fatores-chave foram acesso à assistência odontológica, dieta, desvantagens socioeconômicas e determinantes psicossociais. Houve semelhanças entre os determinantes dos povos indígenas que vivem em diferentes localidades, independentemente da condição socioeconômica do país em que estão inseridos. Esses achados sugerem a grande necessidade de iniciativas de promoção da saúde bucal que considerem o contexto geral e o ambiente em que um indígena com altos índices de cárie vive e não apenas seus aspectos individuais.

**Palavras-chave:** População indígena, Cárie dentária, Determinantes sociais da saúde.

<sup>1</sup> Cirurgiã-dentista e Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional (NPDM), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

<sup>2</sup> Professora Titular do Departamento de Clínica Odontológica da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

## 1. INTRODUÇÃO

---

As populações indígenas ao redor do mundo enfrentam historicamente uma grande disparidade socioeconômica, quando comparada aos não índios. Além de ter sido reduzida drasticamente em número por doenças e guerras, ainda são vítimas de estigma e racismo em muitas sociedades nas quais ainda estão inseridos (JAMIESON et al., 2007). Dessa forma, os indígenas estão entre as populações mais vulneráveis, e, portanto, necessitam de reflexão sobre experiências práticas de intervenção no campo da saúde direcionadas a esse grupo.

A condição de saúde da população indígena está relacionada às transformações socioculturais, históricas e ambientais sofridas com o processo de expansão ocidental (JAMIESON et al., 2007). Até algumas décadas atrás, as populações indígenas apresentavam baixa frequência de cáries. Entretanto, um aumento da prevalência dessa condição tem sido observado nesses grupos, com taxas que variam de 32.5% a 89.2% de casos da doença, publicados por estudos brasileiros e internacionais. Dessa forma, a cárie dentária é a condição bucal mais prevalente nessas populações (GONÇALVES et al., 2015).

Há uma relação forte entre a condição de vida dos indivíduos e o processo saúde-doença, já que a saúde, incluindo a saúde bucal, é o resultado de uma interação complexa entre fatores que são reconhecidos como os determinantes sociais da saúde (DSS) (SMITH et al., 2007). A Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2010 define os DSS como as condições sociais em que as pessoas vivem e trabalham. Já para a Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais da Saúde em 2006 (CNDSS) considera que os DSS são os fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais que influenciam a ocorrência de problemas de saúde e seus fatores de risco na população.

Nesse estudo optou-se pelo modelo de Dahlgren e Whitehead para compor o quadro de análise e a relação com a cárie dentária, devido a simplicidade gerada pela representação gráfica (Figura 4.1) e a facilidade de compreensão por públicos variados (SOBRAL; FREITAS, 2010). O modelo mostra as diversas camadas que os determinantes estão dispostos, com os indivíduos na base. A segunda camada destaca a influência do comportamento e estilos de vida de cada indivíduo. Na camada imediatamente externa estão as redes comunitárias e de apoio. Na camada seguinte estão as condições de vida e de trabalho, disponibilidade de alimentos e

acesso a serviços. Por fim, no nível mais externo localizam-se os macrodeterminantes, que são as condições econômicas, culturais e ambientais da população (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007).



Figura 4.1: Modelo de Dahlgren e Whitehead. Fonte: Carvalho, 2013, p. 84

É nesse contexto que esse trabalho busca investigar os estudos sobre a cárie dentária e os Determinantes Sociais da Saúde das populações indígena para compor um quadro empírico e teórico sobre o assunto, compreendendo que essa temática merece ser ampliada no cotidiano das pesquisas relativas ao ensino e a formação na saúde, bem como inserida nas políticas públicas de saúde e sociais.

## 2. METODOLOGIA

Para realização deste trabalho foi efetuada uma busca na literatura por artigos científicos com texto completo publicados sobre a saúde bucal das populações indígenas no Brasil e no mundo. A estratégia de busca utilizada selecionou artigos publicados no período de 2017 a 2021, no idioma inglês. A base de dado *on-line* consultada foi a PubMed.

As palavras-chave escolhidas foram: *'indigenous population'*, *'dental caries'* e *'Social Determinants of Health'* com base nos termos MeSH (Medical Subject Headings). No que se refere aos critérios de inclusão, optou-se por estudos relevantes ao tema mostrando alguma relação entre os DSS e cáries dentárias nas populações indígenas. Os artigos excluídos foram os que não avaliaram cárie dentária na população indígena ou DSS como foco principal, revisões de literatura,

estudos descritivos, dados coletados antes do ano de 2017, artigos de opinião e estudos não finalizados.

Para sistematização dos resultados, os artigos selecionados foram lidos e os DSS identificados de acordo com o modelo de Dahlgren e Whitehead. Foram observadas as seguintes categorias de análise: Autores/Ano do estudo; Etnia/País; Determinantes Sociais da Saúde (DSS); Amostra (n).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

A pesquisa na base de dados escolhida resultou em cinco publicações que preenchiam os critérios de inclusão. Esses estudos estão sistematizados na Tabela 4.1. Dois foram realizados na Austrália, dois no Canadá e um no Brasil, estudando respectivamente a população Aborígine, *First Nation* e Metis e Xavantes. Independentemente da localização geográfica da publicação, observou-se que as limitações a serem superadas são semelhantes nas populações estudadas.

No estudo de Arantes et al. (2018) foram avaliadas variáveis relacionadas aos determinantes sociais e às lesões cáries. Associação significativa foi encontrada entre a doença cárie e indicadores socioeconômicos, cuidados de saúde bucal, padrões de aquisição de alimentos para a casa, sexo e idade. Esses resultados sugerem que a saúde oral da população avaliada (índios Xavantes) está associada a diferentes escalas epidemiológicas e históricas. O quadro histórico relaciona-se a crise territorial e demográfica devido ao rápido crescimento populacional desde 1970, interferindo significativamente na economia, cuidados de saúde e perfil sociodemográfico entre os Xavantes. Mesmo diante das limitações desse estudo do tipo transversal, pode-se frisar a importância dos determinantes de saúde oral na história afetando grupos étnicos minoritários dentro de uma sociedade.

Em outro estudo transversal, dessa vez na Austrália, a situação oral dos povos indígenas foi semelhante ao relatado no estudo brasileiro. A avaliação da condição bucal de crianças foi vista como insatisfatória. Os fatores que explicam o quadro estão relacionados à estrutura familiar na qual os infantes estão inseridos. Por exemplo, a condição de serem filhos de pais separados, vivendo em moradias de baixa renda e com pais que não trabalham em período integral e com baixa escolaridade contribuiu para uma maior experiência de cáries nesses indivíduos.

Esse estudo relaciona fortemente os determinantes sociais dos pais com a resultante da saúde oral dos filhos (FOLEY et al. 2021).

As condições de moradia também interferiram significativamente na experiência de cárie dos indígenas. O estudo de TSAI & LAWRENCE (2021) mostrou associação positiva entre a superlotação doméstica e o índice de lesões cáries em crianças. Outros fatores que contribuíram para piora da condição foram a insegurança alimentar, que trata da falta de acesso dos residentes aos alimentos, e a alta percepção de estresse pela matriarca. Dessa forma, é importante também considerar os fatores psicossociais para que se consiga uma menor ocorrência da doença cárie nessas populações.

A publicação de Poirier et al. (2021) também aborda esse perfil de determinantes, adicionando informações a respeito da importância dos conhecimentos em saúde oral e em nutrição, visto que há um padrão dietético rico em consumo de processados, marketing nutricional enganoso e um elevado desejo por alimentos açucarados. Dessa forma, na tentativa de promover saúde nessa população, ações que envolvam o estímulo ao desenvolvimento de saberes a respeito da alimentação e de hábitos saudáveis orais seriam efetivas no controle da doença cárie.

Outros desafios a serem superados incluem a falta de acesso aos serviços odontológicos, devido à distância geográfica e à falta de transporte (KYOON-ACHAN et al. 2021).

Tabela 4.1: Artigos selecionados com estudos que versam sobre determinantes sociais da saúde das populações indígenas

Estudo (Autor/Ano)	Etnia/ País	Determinante Social da Saúde (DSS)	Amostra (n)
ARANTES et al. 2018	Índios Xavante/ Brasil	Diferenças territoriais; Padrões de dieta; Uso de serviços de saúde odontológicos; Práticas de higiene oral	1.337
FOLEY et al. 2021	Aborígenes / Austrália	Crianças indígenas; Crianças com pais de baixa escolaridade; Baixa renda; Crianças com pais separados;	24.664
TSAI & LAWRENCE, 2021	<i>First Nations/ Canadá</i>	Superlotação doméstica; Insegurança alimentar; Alta percepção de estresse pela mãe;	344
POIRIER et al. 2021	Aborígenes / Austrália	Consumo de alimentos processados; Superlotação doméstica; Marketing nutricional enganoso; Desejo por açúcar; Falta de conhecimentos sobre saúde oral e nutrição;	327
KYOON-ACHAN et al. 2021	<i>First Nations e Metis/ Canadá</i>	Falta de rotina de higiene para crianças; Falta de acesso aos serviços de saúde odontológicos e à informação; Pobreza e insegurança alimentar.	59

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Encontrou-se semelhança nos determinantes sociais das populações indígenas que viviam em diferentes localidades, independente da condição socioeconômica do país no qual estavam inseridos. O fato reflete uma condição bucal desfavorável para esses grupos, semelhante a outras populações consideradas marginalizadas.

Os índios apresentaram alterações em seus padrões alimentares e culturais, pouco ou nenhum acesso a serviços odontológicos, dificuldades como isolamento/distanciamento geográfico, superlotação no ambiente doméstico, baixos níveis de escolaridade, renda e emprego influenciando negativamente na experiência de cárie no contexto nacional e internacional.

Os estudos foram desenhados em cima de uma ou algumas comunidades próximas e podem não ser representativos para outras populações indígenas. Então, a generalização dos resultados deve ser feita com cautela, dado as particularidades de cada etnia.

A compreensão das condições insalubres que interferem no estilo de vida dos indivíduos é importante para profissionais se solidarizarem e não atribuírem culpa ao paciente por seu atual estado de saúde. Esse achado também reforça a necessidade de iniciativas de promoção de saúde e políticas que levem em



consideração não só os aspectos individuais daqueles atingidos pela doença cárie, mas o contexto e ambiente em que a população se insere.

## REFERÊNCIAS

---

- ARANTES, R., WELCH, J. R., TAVARES, F. G., FERREIRA, A. A., VETTORE, M. V., & COIMBRA, C. E. A. Human ecological and social determinants of dental caries among the Xavante Indigenous people in Central Brazil. **PLOS ONE**, v. 13, n. 12, 2018.
- BUSS, P. M. & PELLEGRINI FILHO, A. A saúde e seus determinantes sociais. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 17, n. 1, p. 77-93, 2007.
- CARVALHO, A. I. Determinantes sociais, econômicos e ambientais da saúde. In: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **A saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2012.
- FOLEY, M. A., SPENCER, A. J., LALLOO, R., & DO, L. G. A Causative Approach to Demographic and Socioeconomic Factors Affecting Parental Ratings of Child Oral Health. **JDR Clinical & Translational Research**, 2020.
- GONÇALVES, E. M.; CAVALCANTI, L. C.; FIRMINO, R. T.; RIBEIRO, G. L.; GRANVILLE-GARCIA, A. F.; MENEZES, V. A. Dental caries experience among indigenous children and adolescents. **Journal of Oral Science**, v. 57, n. 2, p.123-129, 2015.
- JAMIESON, L. M.; ARMPFIELD, J. M.; ROBERTS-THOMSON, K. F. Indigenous and Non-Indigenous Child Oral Health in Three Australian States and Territories. **Ethnicity and Health**, v. 12, n. 1, p. 89-107, 2007.
- KYOON-ACHAN, G., SCHROTH, R. J., DEMARÉ, D., STURYM, M., EDWARDS, J. M., SANGUINS, J., MOFFATT, M. E. K. First Nations And Metis Peoples' Access And Equity Challenges With Early Childhood Oral Health: A Qualitative Study. **International Journal For Equity In Health**, v. 20, n. 1, 2021.
- POIRIER, B.; HEDGES, J.; SMITHERS, L.; MOSKOS, M.; JAMIESON, L. "What are we doing to our babies' teeth?" Barriers to establishing oral health practices for Indigenous children in South Australia. **BMC Oral Health**, v. 21, 2021.
- SMITH, K.; KRUGER, E.; DYSON K.; TENNANT, M. Oral health in rural and remote Western Australian Indigenous communities: A two-year retrospective analysis of 999 people. **International Dental Journal**, v. 57, p. 93-99, 2007.
- TSAI, W. T. & LAWRENCE, H. P. Association between psychosocial determinants of adverse childhood experiences and severe early childhood caries among First Nations children. **International Journal of Paediatric Dentistry**, 2021.

# CAPÍTULO V

## ALTERAÇÕES METABÓLICAS E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL NA ESQUIZOFRENIA

DOI: 10.51859/ampla.tis167.1122-5

ALONSO ÁTILA PIRES FEITOZA <sup>1</sup>  
GISLEI FROTA ARAGÃO <sup>2</sup>  
DANIELLE S. MACEDO <sup>3</sup>

### RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é um problema comum em pacientes com esquizofrenia e está associado ao aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares. Este estudo investigou as principais alterações metabólicas em pacientes com esquizofrenia. Para construção desta revisão narrativa, foram analisados estudos publicados na base de dados do PubMed. Foram avaliados na pesquisa, paciente com diagnóstico de esquizofrenia, em uso de antipsicóticos. Nossa análise mostrou que pacientes com esquizofrenia apresentam maior IMC, níveis de LDL, níveis de TG, circunferência da cintura e circunferência do quadril. Concluiu-se que a utilização dos antipsicóticos atípicos por pacientes com esquizofrenia pode induzir a SM, além de um significativo aumento da composição da gordura corporal durante o tratamento com antipsicóticos de segunda geração.

**Palavras-chave:** Esquizofrenia, Antipsicóticos, Composição corporal, Síndrome metabólica.

<sup>1</sup> Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

<sup>2</sup> Professor da Universidade Estadual do Ceará e Pesquisador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

<sup>3</sup> Professora Associada do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Pesquisadora do Laboratório de Neuropsicofarmacologia do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

## 1. INTRODUÇÃO

---

A Esquizofrenia é um transtorno mental grave, crônico e, comumente, deteriorante, de distribuição global, prevalência estável e sem diferenças entre gêneros que representa uma grande causa de anos de vida perdidos por incapacidade (CHARLSON et al., 2018). O diagnóstico da Esquizofrenia é definido pela presença de sintomas positivos (delírios, alucinações e desorganização comportamental), de sintomas negativos (perda da iniciativa, perda do autocuidado e dificuldade em expressar afetos) e déficit cognitivo (HOWES; MURRAY, 2014).

A taxa de mortalidade em pacientes com esquizofrenia é significativamente maior do que na população em geral. Sendo a principal suspeita, a introdução de antipsicóticos. Apesar da crescente preocupação e seus efeitos adversos, os Antipsicóticos de Segunda Geração (ASG) se estabeleceram como uma corrente dominante (KELLY AC. et al., 2014).

Indivíduos com síndrome metabólica (SM), de acordo com os critérios da Federação Internacional de Diabetes (FID) exigem que o paciente tenha obesidade central (circunferência da cintura maior que 94 cm em homens e mais de 80 cm em mulheres) e a presença de dois dos quatro sinais como TG superior a 1,7 mmol/L (150 mg/dl); lipoproteína de alta densidade abaixo de 1,03 mmol/L (40 mg/dl) em homens e 1,29 mmol/L (50 mg/dl) em mulheres, pressão arterial sistólica acima de 130 mmHg ou diastólica acima de 85 mmHg (ou com tratamento de hipertensão previamente diagnosticada) e concentração de glicose sérica superior a 5,6 mmol/L (100 mg/dl) (ou diabetes tipo 2 previamente diagnosticado) (SAMSON; GARBER, 2014).

Nesse contexto, as alterações metabólicas na esquizofrenia, ganharam forte atenção como objeto de estudo. Há extensa literatura sobre a SM no contexto do uso de antipsicóticos. Em muitos casos, a troca ou descontinuação dos antipsicóticos não é viável e os médicos podem ter que persistir com o mesmo medicamento, apesar do reconhecimento da SM. O ganho ponderal é tão pronunciado com o uso dos atípicos que se levantou a possível associação entre o ganho de peso induzido pelos antipsicóticos e o benefício terapêutico, mais observada em pacientes tratados com olanzapina ou clozapina (RABEN et al., 2018).

Esta revisão tem o objetivo de analisar as principais alterações metabólicas e da composição corporal em pacientes com esquizofrenia e avaliar como as

alterações metabólicas estão associadas ao uso de antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na busca de artigos elegíveis publicados até 1º de novembro de 2021 na base de dados eletrônica do PubMed. Os termos de pesquisa foram: *Metabolic changes* OR *body composition*) AND *schizophrenia*. Além disso, uma busca manual de referências foi realizada para artigos relevantes. O português e o inglês foram idiomas aplicados na estratégia de pesquisa. Nossa pesquisa foi restrita a trabalhos do tipo “open access”. A população analisada nos estudos foram pessoas com diagnóstico de esquizofrenia em uso de antipsicóticos, comparados com indivíduos que não fazem uso de antipsicóticos. Os critérios de inclusão e exclusão dos artigos obtidos são descritos em fluxograma como segue na Figura 5.1.

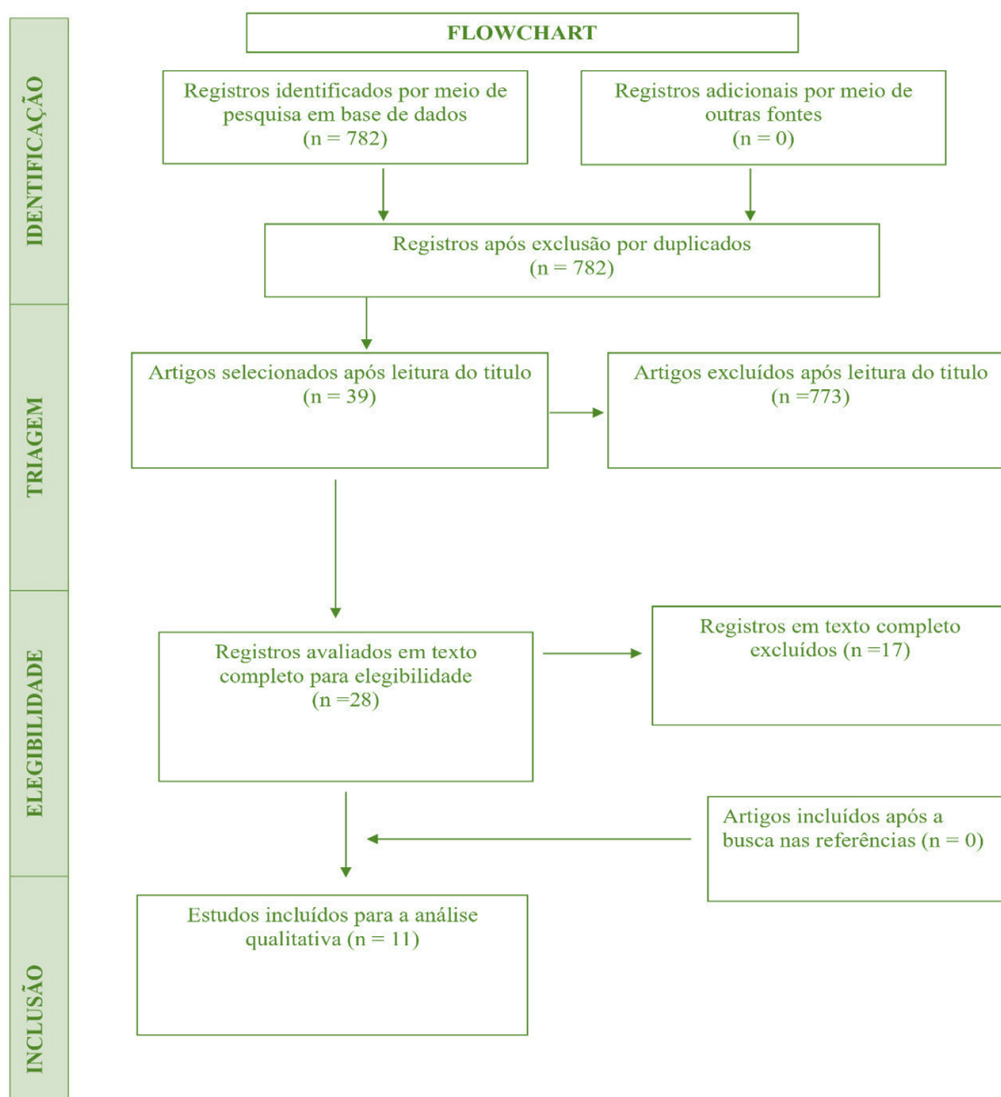


Figura 5.1: Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

## 2. DOENÇAS METABÓLICAS NA ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia está associada a um risco aumentado de uso de substâncias, piora na qualidade de vida, ganho de peso e anormalidades lipídicas. As alterações metabólicas em pacientes com esquizofrenia são conhecidas por seus efeitos colaterais durante o tratamento de médio a longo prazo de drogas antipsicóticas. Desde a introdução da clorpromazina em 1952, os antipsicóticos de primeira geração (APGs) mudaram drasticamente os cuidados psiquiátricos, permitindo que muitos pacientes com doenças mentais debilitantes e graves se reintegrem à sociedade. Estes fármacos neutralizam predominantemente os sintomas positivos da esquizofrenia através de mecanismos que permanecem desconhecidos. Estudos corroboram a teoria dopaminérgica da esquizofrenia, mostrando que os antagonistas D2, como os APGs, atuam em diferentes vias dopaminérgicas (mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal e tuberoinfundibular) para controlar a sintomatologia da esquizofrenia.

No entanto, os APGs estão associados a efeitos colaterais extrapiramidais, como discinesia e distonia. Na tentativa de minimizar estes efeitos uma variedade de novos agentes foi investigada na década de 1990, levando à aprovação dos antipsicóticos de segunda geração (ASG), que são a base para pacientes com esquizofrenia e outros transtornos psicóticos (PATEL, et al. 2014). No entanto, observações clínicas revelaram uma variedade de disfunções metabólicas discretas em uma proporção relevante de pacientes em uso de ASG, como ganho de peso corporal anormal, hiperglicemia e dislipidemia (COHEN, Dan et al, 2006; CASEY, 2004).

Esses efeitos colaterais (Tabela 5.1) sugerem que o uso de ASG tem efeitos indiretos em diferentes tecidos e sistemas periféricos, incluindo depósitos de gordura, fígado e células imunes.

Tabela 5.1: Lista dos antipsicóticos de primeira e segunda geração e seus perfis de efeitos colaterais.

Antipsicóticos	Efeitos colaterais extrapiramidais em humanos			Efeitos colaterais metabólicos em humanos		
	Sedação	Deficiência cognitiva	Discinesia tardia	Diabetes	Aumento de lipídios/dislipidemia	Hiperprolactinemia
Clorpromazina	++	++	++	+++	+++	+
Haloperidol	+	0	++	0/+	0/+	++
Pimozida	0/+	+	+++	0/+	0/+	++
Clozapina	+++	+++	0	+++	++	+
Olanzapina	+ / ++	++	0/+	+++	+++	+
Aripiprazol	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0
Quetiapina	++	+ / ++	0/+	++	++	0
Risperidona	+	0	0/+	+	+	+++
Ziprasidona	+	0	0/+	0/+	0/+	+
Blonanserin	0/+	0	+	0/+	+	+

0: nenhum; 0/+ esporádico; +: ocasionalmente; ++: recorrente; +++ com muita frequência.

Fonte: FERREIRA, 2020.

Como órgão endócrino, o tecido adiposo participa dos processos inflamatórios, produzindo grande variedade de peptídeos bioativos, incluindo citocinas e as chamadas adipocinas, como leptina e adiponectina. Esses peptídeos têm ações locais e distantes relacionadas à modulação do metabolismo lipídico e da glicose e no balanço energético (LUO; LIU., 2016). Dada a desregulação metabólica em alguns pacientes em uso de ASG, uma melhor compreensão dos efeitos dessas drogas é importante para elucidar os mecanismos a essas disfunções nos pacientes.

Pacientes avaliados em primeiro episódio de psicose no Centro de Saúde Mental de Chengdu, (CMHC) com idade entre  $21,1 \pm 3,4$  anos e escolaridade de  $11,3 \pm 3,6$  anos, demonstraram não havendo uma diferença significativa na idade, educação, IMC, taxa de ideação suicida, plano suicida e de tentativa de suicídio entre homens e mulheres em relação ao grupo controle. Porém, a taxa de tabagismo (0,0 vs. 65,5 %) foi significativamente diferente (todos  $p < 0,01$ ) (ZHANG et al., 2021). Também foram avaliados os níveis de ácido úrico (AU), homocisteína (HC), colesterol total (CT), triglicerídeo (TG) e prolactina (PRT). Os resultados demonstraram diferenças significativas no ácido úrico ( $p < 0,001$ ), HC ( $p < 0,01$ ) e TG ( $p < 0,05$ ) entre os grupos. Essas diferenças ainda foram significativas quando

ajustados para idade, escolaridade, IMC e tabagismo ( $p < 0,05$ ). Além disso, não foram demonstradas diferenças significativas nos níveis de colesterol total (CT) ( $p > 0,05$ ) e prolactina (PRL) ( $p > 0,1$ ). (ZHANG et al., 2021)

As anormalidades metabólicas antes e durante a terapia antipsicótica da esquizofrenia é importante devido às implicações práticas no manejo desses pacientes. Resultados indicam que os pacientes apresentam alterações metabólicas antes do tratamento antipsicótico sendo mais prevalente em mulheres. Em meta-análise Frydecka et al. (2017) observaram que pacientes com primeiro episódio de psicose tinham níveis significativamente mais baixos de CT, bem como níveis mais elevados de TG em comparação com os controles. Estudos anteriores mostraram níveis significativamente altos de HC e PRT na esquizofrenia em pacientes que ainda não iniciaram tratamento com antipsicóticos (LIU et al., 2019).

Alguns estudos de caso-controle em pacientes virgens de antipsicóticos com primeiro episódio de psicose encontraram resultados semelhantes (ZHOU et al., 2021, CORDES et al., 2017). No entanto, não está claro se esses estudos excluíram indivíduos com comorbidades médicas, especialmente diabetes tipo dois, tornando complicado descartar os efeitos de confusão das comorbidades médicas.

Pacientes com esquizofrenia avaliados por Kornetova et al. (2019), dividiram dois grupos de pacientes em reinício de antipsicóticos atípicos com ( $n = 43$ ; 37,7%) ou sem ( $n = 71$ ; 62,3%) SM. Os resultados demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa com relação às mudanças dos indicadores para o percentual de gordura corporal total ( $p = 0,3090$ ), nível de gordura visceral ( $p = 0,5408$ ), peso corporal ( $p = 0,1148$ ) e IMC ( $p = 0,2579$ ) durante um tratamento de 6 semanas para pacientes com SM. Apenas a dobra total de gordura e a circunferência da cintura sofreram alteração ( $p = 0,0067$  e  $p = 0,0342$ , respectivamente). No entanto, foram observadas mudanças todos os indicadores no grupo sem SM entre elas a porcentagem de gordura corporal total ( $p < 0,0001$ ), nível de gordura visceral ( $p = 0,0010$ ), dobra de gordura total ( $p < 0,0001$ ), circunferência da cintura ( $p = 0,0002$ ), peso corporal ( $p < 0,0001$ ) e IMC ( $p < 0,0001$ ).

Já o metabolismo da glicose em pacientes com SM após um tratamento, tanto o nível de TC quanto o índice aterogênico aumentaram significativamente neste grupo de pacientes ( $p = 0,021$  e  $p = 0,029$ , respectivamente). Em contraste, houve um aumento significativo do metabolismo da glicose ( $p < 0,001$ ), HOMA-IR [modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina ( $p = 0,023$ )] e dos parâmetros



do metabolismo lipídico [triglicérides ( $p < 0,001$ ), VLDL [lipoproteínas de muito baixa densidade ( $p < 0,001$ )] e índice aterogênica ( $p = 0,042$ )] em pacientes sem SM após um tratamento de 6 semanas.

Pacientes com SM tratados com olanzapina, quetiapina e risperidona não tiveram mudanças nos indicadores de composição de gordura após um tratamento de 6 semanas. Porém, os pacientes sem SM que voltaram a utilizar olanzapina e quetiapina, todos os indicadores de composição de gordura aumentaram significativamente. Em pacientes sem SM que usaram risperidona, os seguintes parâmetros de gordura aumentaram significativamente como o percentual de gordura corporal total ( $p = 0,020$ ), circunferência da cintura ( $p = 0,020$ ), peso corporal ( $p = 0,002$ ) e IMC ( $p = 0,001$ ). (KORNETOVA et al., 2019).

Uma limitação no estudo de Kornetova et al., (2019), foi que os pacientes com SM eram mais velhos (39) {30; 52} do que os pacientes sem SM (32) [27; 37] ( $p = 0,00050$ ). Este resultado é consistente com os dados de Mitchell et al. (2011) que indicaram um aumento na frequência de SM em pacientes com esquizofrenia acima de 38 anos. Mas, a influência mais forte na taxa de SM é a duração da esquizofrenia. Esta conclusão corresponde aos achados em relação à duração da doença significativamente maior e idade semelhante de início no grupo de pacientes com e comparados com aqueles sem SM (KORNETOVA et al., 2019).

É importante destacar que o período de observação da composição da gordura corporal e parâmetros bioquímicos foi de 6 semanas. Um curto período para avaliar as mudanças na composição da gordura corporal e nos parâmetros bioquímicos. Além disso, de acordo com as “Meta-diretrizes” para o manejo de pacientes com esquizofrenia Stahl et al. (2013), a adequação do ensaio de tratamento deve ser avaliada em um mínimo de 3 semanas e um máximo de 6 semanas antes de grandes mudanças no regime de tratamento. A composição da gordura corporal aumento significativo durante o tratamento com antipsicóticos de segunda geração (ASG) reiniciados em 6 semanas em relação a todos os indicadores no grupo sem SM.

Isso corrobora com os resultados em pacientes com SM, que mostraram apenas aumento significativo na dobra de gordura total e na circunferência da cintura. Outros indicadores neste grupo foram relativamente estáveis. Pacientes com SM, tiveram alterações apenas no aumento da quantidade de gordura subcutânea, enquanto no grupo sem SM, tanto a gordura subcutânea quanto a

visceral estavam aumentadas. Foi sugerido que a obesidade visceral é o principal determinante da resistência à insulina, representando as alterações fisiopatológicas básicas que levam à SM e, como consequência, ao diabetes. Este trabalho também destaca a diferença de idade entre os grupos com e sem SM como uma limitação. Porém, a média de idade em cada grupo está na mesma coorte etária (20–39 anos) para mensurar o percentual de gordura corporal de acordo com dados obtidos em estudo de diferentes grupos étnicos (KAHN et al., 2000; GALLAGHER et al., 2000).

Estudos confirmam a tolerância à glicose diminuída, dislipidemia e aspectos relacionados da síndrome metabólica em pacientes virgens de tratamento com esquizofrenia, em comparação com controles saudáveis. Em estudo de caso-controle, quase um quarto dos pacientes apresentava tolerância à glicose diminuída na linha de base. Os pacientes com esquizofrenia também apresentaram maiores níveis de glicose em jejum e maior resistência à insulina. No entanto, em comparação com os controles, os pacientes com esquizofrenia apresentaram maiores IMC, Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL), TG, circunferência da cintura e circunferência do quadril (FERNANDEZ-EGEA et al., 2009; ENEZ DARCIN et al., 2015).

Mesmo com tantas evidências, ainda não está totalmente claro até que ponto esses fatores confundidores e a tolerância à glicose prejudicam os pacientes com esquizofrenia, embora esses parâmetros antropométricos diferem entre casos e controles antes da oportunidade de intervenção farmacológica (Chen et al., 2016). Em estudo que avaliou a evolução a longo prazo do estado metabólico em pacientes com esquizofrenia com antipsicóticos de segunda geração e com período médio de observação de  $389,9 \pm 162,4$  dias, a prevalência de SM foi aumentada de 35,1 % para 45,0 %. A taxa de incidência foi de 29,6%, enquanto a taxa de normalização foi de 26,4%. Os fatores de risco que afetaram a incidência foram a idade (OR = 1,09, IC 95%: 1,03-1,17), valores contínuos de linha de base dos escores de risco de síndrome metabólica (OR = 1,77, IC de 95%: 1,29–2,55) e peso corporal basal (OR = 1,06, IC de 95%: 1,01–1,13). A normalização foi influenciada pela idade (OR = 0,74, IC 95%: 0,57-0,89) e peso corporal basal (OR = 0,85, IC 95%: 0,72-0,95).

Na avaliação dos perfis lipídicos em pacientes com esquizofrenia, a dislipidemia pode ser induzida por olanzapina, aumentam o risco de doença cardiovascular. Um aumento induzido por olanzapina foi observado nos níveis plasmáticos de TG, CT e LD em pacientes com esquizofrenia (todos com  $P < 0,05$ ).

Em meta-análise Li, Rong et al (2020) avaliaram 21 estudos sobre os efeitos da olanzapina nos perfis lipídicos demonstraram que as características clínicas da dislipidemia foram caracterizadas por uma elevação de TG, TC e LDL-C, sem alterações significativas em HDL-C.

Atualmente, evidências sugerem que o tratamento com olanzapina pode promover vários distúrbios cardiometabólicos, como dislipidemia em pacientes esquizofrênicos, contribuindo para redução da expectativa de vida em comparação com a população em geral (McDonnell DP., 2011).

Nos primeiros casos publicados de hipertrigliceridemia associada à olanzapina, Sheitman et al., (2002) acompanharam nove pacientes em olanzapina por 16 meses e observaram um aumento no TG sérico da média basal de 170 mg/dl (faixa de 25-200 mg/dl) para a média de 240 mg/dl (faixa de 135-369 mg/dl), com cinco pacientes apresentando aumento > 50% no TG sérico. Outras pesquisas associaram a olanzapina a um risco cinco vezes maior de desenvolver hiperlipidemia em comparação com a ausência de exposição a antipsicóticos (Abdel-Maksoud., 2002). Essa associação permanece obscura, de forma que o ganho de peso e outras comorbidades metabólicas devem ser identificadas com os mesmos objetivos do tratamento da população em geral (DAYABANDARA et al., 2017; RABEN et al., 2018).

Como uma das limitações desta revisão, podemos destacar nossa análise restrita aos trabalhos do tipo “open access”, não sendo possível avaliar outras plataformas devido a política de acesso e restrições ao conteúdo de trabalho de forma completa. A análise entre as aplicações terapêuticas dos antipsicóticos e os seus efeitos metabólicos nos pacientes psiquiátricos é uma janela que se abre para novas pesquisas e estudos que possam avaliar a qualidade de vida e as possíveis alterações metabólicas associadas ao uso contínuo dos antipsicóticos nos transtornos mentais graves.

Embora os mecanismos pelos quais os antipsicóticos influenciam a inflamação sistêmica, gasto e ingestão de energia, regulação da homeostase de lipídios e glicose permaneçam obscuros existindo a necessidade de novas hipóteses. Assim, a continuidade de novas pesquisas são fundamentais para novos insights para entender completamente o efeito dessas terapias, a fim de desvendar sua relevância clínica.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

A utilização dos antipsicóticos atípicos pode induzir SM, um problema comum em pacientes com esquizofrenia que está associado ao aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares. Apesar dos grandes avanços na compreensão das consequências metabólicas do tratamento com ASG, mais investigações são necessárias para abordar e plenamente o impacto dos ASG nos diferentes depósitos de tecido adiposo do organismo e o interatoma entre moléculas inflamatórias, adipocinas e outros compostos ativadores ou inibidores, bem como as conexões entre o SNC e a gordura.

### REFERÊNCIAS

---

- Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. **Semin Vasc Med.** 2002 Aug; 2(3):325-33. doi: 10.1055/s-2002-35403. PMID: 16222622.
- CASEY, Daniel E. Dislipidemia e antipsicóticos atípicos. **J Clin Psychiatry**, v. 65, n. Suplemento 18, pág. 27-35, 2004.
- CORDES, Joachim *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in female and male patients at risk of psychosis. **Schizophrenia Research**, [S.L.], v. 181, p. 38-42, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.012>.
- COHEN, Dan *et al.* Hiperglicemia e diabetes em pacientes com esquizofrenia ou transtornos esquizoafetivos. **Cuidados com o diabetes**, v. 29, n. 4, pág. 786-791, 2006
- CHARLSON, F. J. *et al.* Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. **Schizophrenia Bulletin**, v. 44, n. 6, p. 1195–1203, 2018.
- FERREIRA, Vítor; GRAJALES, Diana; VALVERDE, Ángela M. Tecido adiposo como alvo de antipsicóticos de segunda geração (atípicos): Uma visão molecular. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, v. 1865, n. 2, pág. 158534, 2020.
- HOWES, O. D.; MURRAY, R. M. Schizophrenia: An integrated sociodevelopmental-cognitive model. **The Lancet**, v. 383, n. 9929, p. 1677–1687, 2014.
- LIU, Yong *et al.* Decreased Serum Oxytocin and Increased Homocysteine in First-Episode Schizophrenia Patients. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 1-7, 10 abr. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2019.00217>.

- LUO, Liping; LIU, Meilian. Tecido adiposo no controle do metabolismo. **Revista de endocrinologia**, v. 231, n. 3, pág. R77-R99, 2016.
- McDonnell DP, Kryzhanovskaya LA, Zhao F, Detke HC, Feldman PD. Comparison of metabolic changes in patients with schizophrenia during randomized treatment with intramuscular olanzapine long-acting injection versus oral olanzapine. **Hum Psychopharmacol**. 2011 Aug; 26(6):422-33. doi: 10.1002/hup.1225. Epub 2011 Aug 5. Erratum in: Hum Psychopharmacol. 2011 Oct; 26(7):536. PMID: 21823172.
- Misiak B, Stańczykiewicz B, Łaczmański Ł, Frydecka D. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naïve patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. **Schizophr Res**. 2017 Dec; 190:18-27. doi: 10.1016/j.schres.2017.03.031. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28325572.
- MITCHELL, Alex J. et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. **Schizophrenia Bulletin**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 306-318, 29 dez. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbr148>.
- PATEL, Krishna R. et al. Esquizofrenia: visão geral e opções de tratamento. **Farmácia e Terapêutica**, v. 39, n. 9, pág. 638, 2014.
- KORNETOVA, Elena G. et al. Changes in Body Fat and Related Biochemical Parameters Associated With Atypical Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia Patients With or Without Metabolic Syndrome. **Frontiers in Psychiatry**, [S.L.], v. 10, p. 1, 1 nov. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2019.00803>.
- KAHN, Barbara B. et al. Obesity and insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 106, n. 4, p. 473-481, 15 ago. 2000. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci10842>.
- Kelly AC, Sheitman BB, Hamer RM, Rhyne DC, Reed RM, Graham KA, Rau SW, Gilmore JH, Perkins DO, Peebles SS, VanderZwaag CJ, Jarskog LF. A naturalistic comparison of the long-term metabolic adverse effects of clozapine versus other antipsychotics for patients with psychotic illnesses. **J Clin Psychopharmacol**. 2014 Aug; 34(4):441-5. doi: 10.1097/JCP.000000000000159. PMID: 24943389.
- Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, Revicki D, Buchanan RW. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. **Arch Gen Psychiatry**. 2002 Nov; 59(11):1021-6. doi: 10.1001/archpsyc.59.11.1021. PMID: 12418935.
- RABEN, A. T. et al. The complex relationship between antipsychotic-induced weight gain and therapeutic benefits: A systematic review and implications for treatment. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, n. JAN, 2018.

- SAMSON, Susan L.; GARBER, Alan J. Metabolic Syndrome. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 1-23, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.009>.
- STAHL, Stephen M. *et al.* "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. **Cns Spectrums**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 150-162, 16 abr. 2013. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s109285291300014x>.
- ZHANG, Qi *et al.* Unveiling the Metabolic Profile of First-Episode Drug-Naïve Schizophrenia Patients: baseline characteristics of a longitudinal study among han Chinese. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 12, n. 10, p. 1-15, 9 jul. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2021.702720>.
- ZHOU, Yongjie *et al.* Sex differences in metabolic disorder patterns of first-episode drug-naive patients with schizophrenia. **Psychoneuroendocrinology**, [S.L.], v. 124, p. 105061, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105061>.

# CAPÍTULO VI

## SUPLEMENTAÇÃO ORAL COM ANTIOXIDANTES EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E RELAÇÃO COM FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR

DOI: 10.51859/ampla.tis167.1122-6

CHRISTIANE AGUIAR NOBRE <sup>1</sup>  
CARLOS EWERTON MAIA RODRIGUES <sup>2</sup>  
GISLEI FROTA ARAGÃO <sup>3</sup>  
MIRNA MARQUES BEZERRA <sup>4</sup>

### RESUMO

A doença cardiovascular (DCV) é a sua principal causa de morte Artrite Reumatoide (AR). A aterosclerose é mais grave e prevalente nesses pacientes. O estresse oxidativo relacionado a patogênese da AR pode estar associado a esse risco. Tratamentos complementares que possam reduzir o risco de DCV na AR têm sido avaliados. O objetivo deste estudo foi avaliar o uso de suplementos orais antioxidantes nos pacientes com AR e sua relação com os fatores de risco para DCV, realizado através da análise de artigos publicados na base de dados PubMed. A sesamina, constituinte do gergelim, e produtos lácteos suplementados com n-3 LC-PUFA, um ácido graxo de cadeia longa, foram avaliados em ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlado por placebo, em pacientes com AR. A suplementação com sesamina diminuiu parâmetros de oxidação e aumentou os níveis do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com AR ( $p = 0,020$  e  $p = 0,007$  respectivamente), além de diminuir peso, índice de massa corporal, relação cintura-quadril, gordura corporal, pressão arterial sistólica e a concentração de triglicérides, colesterol total e colesterol de lipoproteína de baixa densidade [LDL-C] em comparação com os valores basais ( $p < 0,05$ ). Em relação a produtos lácteos suplementados com n-3 LC-PUFA, observou-se melhora nos lipídios séricos, aumento do HDL e diminuição da lipoproteína A, sem melhora na atividade da doença. A suplementação de sesamina e n-3 LC-PUFA, substâncias reconhecidas pelo potencial antioxidante, resultaram em redução de parâmetros relacionados a um maior risco de DCV em pacientes com AR.

**Palavras-chave:** Artrite reumatoide, Doença cardiovascular, Infarto do miocárdio, Acidente vascular cerebral, Estresse oxidativo.

<sup>1</sup> Médica Reumatologista com Mestrado em Biotecnologia e Doutoranda do Programa de Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará (UFC).

<sup>2</sup> Professor da Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Fortaleza-UNIFOR e Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFC.

<sup>3</sup> Docente dos programas de pós-graduação em Medicina Translacional e Farmacologia Clínica. Pesquisador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

<sup>4</sup> Professora Titular de Farmacologia do Curso de Medicina da UFC (Campus de Sobral); Professora Permanente do Mestrado em Ciências da Saúde (UFC/Campus de Sobral), do Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica (UFC) e do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional (UFC).



## 1. INTRODUÇÃO

---

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune, caracterizada por poliartrite simétrica, com especial envolvimento das pequenas articulações das mãos e pés, podendo levar à destruição óssea e cartilaginosa. Registra-se a ocorrência dessa doença entre 0,5 e 1%, da população, sendo duas a três vezes mais comum no sexo feminino (HOCHBERG, 2011). No Brasil, a prevalência de AR em adultos varia de 0,2% a 1%, o que corresponderia a uma estimativa de 1.300.000 pessoas acometidas (MARQUES NETO et al., 1993). A AR é uma doença crônica com potencial de dano articular irreversível, acarretando altos custos para o indivíduo acometido e para a sociedade, que tem seu pico de incidência entre a 4ª e 5ª décadas de vida, acometendo pacientes em idade produtiva (HOCHBERG, 2011).

Além da doença articular, a AR é associada a uma série de comorbidades, sendo a doença cardiovascular (DCV) a principal causa de mortalidade nesses pacientes (GUALTIEROTTI et al., 2017). De fato, pacientes com AR experimentam eventos cardiovasculares mais cedo e tem menor expectativa de vida do que o restante da população. Evidências sugerem que a aterosclerose tem etiopatogenia inflamatória e isso tem levado muitos pesquisadores a relacionar condições inflamatórias, como a AR, ao aumento do risco cardiovascular (RCV) (PETERS et al., 2010). Ainda, estudos mostram maior risco de infarto do miocárdio silencioso, angina sem sintomas e morte súbita na AR (CHUNG et al., 2005). Acredita-se que a doença coronariana se comporta de maneira diferente em pacientes com AR e que o risco não pode ser explicado somente pelos fatores de risco tradicionais para DCV (Del RINCON et al., 2001).

A despeito do reconhecimento do papel da inflamação na formação da placa do ateroma, os mecanismos celulares e moleculares que formam a base dessa aterosclerose acelerada nos pacientes com AR ainda não são completamente compreendidos.

Além dos níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, a patogênese da AR também está relacionada ao estresse oxidativo (ALCARAZ & FERRÁNDIZ, 2020). Em resposta aos agentes citotóxicos, as células desenvolveram mecanismos de proteção contra o estresse celular, através da produção de enzimas e proteínas antioxidantes que previnem a morte celular (LU et al., 2016).

Tratamentos complementares aos tradicionais com potencial de reduzir complicações com baixo custo associado e pequenas intervenções em pacientes com AR têm demonstrado dados promissores (Gautam & Jachak, 2009).

A busca de artigos que serviu de base para este trabalho foi realizada no banco de dados PubMed. De sete artigos encontrados, dois enquadraram-se nos preceitos da análise temática.

## 2. DISCUSSÃO

---

O risco de mortalidade por causas cardiovasculares (doença isquêmica coronariana e acidentes vasculares cerebrais) é superior em pacientes com artrite reumatoide (AR), quando comparados com a população em geral (Solomon et al., 2006). O aumento da morbimortalidade não pode ser inteiramente explicado pelos fatores de risco CV (cardiovascular) tradicionais (hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade e estilo de vida sedentário) (ALCARAZ & FERRÁNDIZ, 2020).

Pacientes com AR apresentam aterosclerose e calcificação coronária mais precoce e mais extensa em relação a indivíduos sem AR (ADAWI et al., 2019). Considerando as bases da fisiopatologia da AR, a resposta inflamatória e o estresse oxidativo também podem atuar no incremento desse risco nos pacientes com AR (ALCARAZ & FERRÁNDIZ, 2020).

O estresse oxidativo e o status do antioxidante são fatores importantes na patogênese da AR (CHOY, 2012; Chandankhede & Gupta, 2013). Há evidências de que os níveis de malondialdeído (MDA), um biomarcador de peroxidação lipídica, encontram-se elevados no soro e no líquido sinovial de pacientes com AR, e podem estar envolvidos na degradação da matriz articular (Vasanthi et al., 2009; Mohammadshahi et al., 2013).

Tratamentos complementares aos tradicionais que possam reduzir complicações com baixo custo e pequenas intervenções no manejo da AR têm demonstrado benefícios (Gautam & Jachak, 2009). A reduzida quantidade de estudos publicados analisando o papel dessas substâncias na AR é um fator limitante da nossa revisão.

Uma das plantas medicinais que já foi categorizada com essa potencialidade é o gergelim (*Sesamum indicum L.*). As sementes de gergelim apresentam uma

quantidade considerável de óleo, proteína e lignanas (Sankar et al., 2006; Sankar et al., 2011). Estudos mostram que a sesamina, uma das lignanas mais abundantes na semente de gergelim, tem função antioxidante, anti-hipertensiva, antiobesidade, além de efeitos hipolipemiantes (Nakano et al., 2008; Miyawaki et al., 2009; Rogi et al., 2011; Yuliana et al., 2011). Em ratos diabéticos, ela mostrou papel protetor contra o estresse oxidativo (Khaneshi et al., 2013). Eftekhar Sadat et al. (2013) observaram efeito antioxidante e anti-inflamatório do gergelim em pacientes com osteoartrite de joelho.

HELLI et al. (2016) avaliaram a sesamina nos índices antropométricos, perfil lipídico, pressão arterial e marcadores de estresse oxidativo em mulheres com AR. Realizou-se um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, no qual 44 pacientes com AR foram divididos aleatoriamente em dois grupos (intervenção e controle). As pacientes consumiram 200 mg/dia de suplemento de sesamina ou placebo por seis semanas. No início e ao final do estudo, foram avaliados os índices antropométricos, a pressão arterial, perfil lipídico, MDA e a capacidade antioxidante total (TAC). Ao final do estudo, a suplementação com sesamina diminuiu significativamente os níveis séricos de MDA ( $p = 0,018$ ) e aumentou os níveis de TAC e do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com AR ( $p = 0,020$  e  $p = 0,007$ , respectivamente). No grupo da sesamina, a média de peso, índice de massa corporal, relação cintura-quadril, gordura corporal, pressão arterial sistólica e a concentração de outros perfis lipídicos (triglicerídeos, total colesterol e colesterol de lipoproteína de baixa densidade [LDL-C]) também diminuíram significativamente ao final de estudo em comparação com os valores basais ( $p < 0,05$ ). No entanto, a diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

Dawczynski et al. (2009) avaliaram o PUFA (ácidos graxos insaturados) de cadeia longa n-3 (n-3 LC-PUFA) na AR. Esse ácido graxo está envolvido em muitos processos fisiológicos por meio de sua influência na fluidez da membrana, síntese de eicosanóides, afinidade de receptores, sinalização celular e expressão gênica (Holub, 2002; Adam et al., 2003) e pode levar a uma redução na produção de citocinas pró-inflamatórias e enzimas que degradam a cartilagem (Cleland et al., 2003). Consequentemente, a sua ingestão pode modular diretamente a síntese de eicosanóides e citocinas, melhorando doenças cardiovasculares e inflamatórias.

Foram avaliados os efeitos de produtos lácteos suplementados com n-3 LC-PUFA sobre a inflamação e os parâmetros imunológicos, biomarcadores de estresse oxidativo, lipídios séricos e atividade da doença em pacientes com AR. Quarenta e cinco indivíduos (quarenta e três mulheres e dois homens) foram divididos aleatoriamente em dois grupos nesse estudo duplo-cego controlado por placebo por 12 semanas. Os resultados evidenciaram que os laticínios em geral melhoraram os lipídios séricos, aumentando o HDL e diminuindo a lipoproteína A. A suplementação com n-3 LC-PUFA diminuiu o TAG. O n-3 LC-PUFA não aumentou os biomarcadores de estresse oxidativo, como 8-iso-PGF2a e 15-ceto-di-hidro PGF2a. O consumo por doze semanas de produtos lácteos com n-3 LC-PUFA diminuiu a excreção de hidroxipiridínio em ligações cruzadas, e diminuiu a pressão arterial diastólica, no entanto não melhorou a atividade da doença (DAWCZYNSKI et al., 2009).

A DCV apresenta uma maior prevalência em pacientes com AR que a população geral, além dos fatores de risco tradicionais, a inflamação e o estresse oxidativo parecem estar relacionados com a patogênese da aterogênese na AR. Tratamentos orais antioxidantes com baixo custo e toxicidade podem representar alternativas promissoras e de fácil implementação no tratamento desses pacientes.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Os resultados demonstram que a suplementação de sesamina e de produtos lácteos com n-3 LC-PUFA, substâncias reconhecidas pelo potencial antioxidante, resultaram em redução de parâmetros relacionados a risco CV em pacientes com AR.

### REFERÊNCIAS

---

- ADAM, O.; BERINGER, C.; KLESS, T. et al. Anti-inflammatory effects of low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int.** 2003;23,27-36.
- ADAWI, M.; FIRAS, S.; BLUM, A. Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis. **Isr Med Assoc J.** 2019;21(7):460-463.
- ALCARAZ, M.J.; FERRÁNDIZ, M.L. Relevance of Nrf2 and heme oxygenase-1 in articular diseases. **Free Radic Biol Med.** 2020; 157:83-93.
- CHANDANKHEDE, M.S.; GUPTA, M.M. Oxidative stress and antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis. **Int J Biol Med Res** 4:3088–3090, 2013.

- CHOY, E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Rheumatology** (Oxford) 51 (Suppl 5):v3–v11, 2012.
- CHUNG, C.P. et al. Increased Coronary-Artery Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Relationship to Disease Duration and Cardiovascular Risk Factors. Increased Coronary-Artery Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheum.** 2005; v.52 (10) : 3045-53.
- CLELAND, L.G.; JAMES, M.J.; PROUDMAN, S.M. The role of fish oil in the treatment of rheumatoid arthritis. **Drugs.** 2003;63:845-53.
- DAWCZYNSKI, C.; SCHUBERT, R.; HEIN, G. et al. Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. **Br J Nutr.** 2009 May;101(10):1517-26.
- Del RINCON, I.D.; WILLIAMS, K.; STERN, M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. **Arthritis Rheum.** 2001;44: 2737-45.
- EFTEKHAR SADAT, B.; KHADEM HAGHIGHIAN, M.; ALIPOOR, B. et al. Effects of sesame seed supplementation on clinical signs and symptoms in patients with knee osteoarthritis. **Int J Rheum Dis** 16:578-52, 2013.
- GAUTAM, R.; JACHAK, S.M. Recent developments in antiinflammatory natural products. **Med Res Rev** 2009;29:767-820.
- GUALTIEROTTI, R.; UGHI, N.; MARFIA, G.; INGEGNOLI, F.; Practical Management of Cardiovascular Comorbidities in Rheumatoid Arthritis. **Rheumatol Ther.** 2017;4(2):293-308.
- HELLI, B.; MOWLA K.; MOHAMMADSHAHI, M.; JALALI, M.T. Effect of Sesamin Supplementation on Cardiovascular Risk Factors in Women with Rheumatoid Arthritis. **B. J Am Coll Nutr.** May-Jun 2016;35(4):300-7.
- HOCHBERG, M.C. **Rheumatology**, 5th ed., Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 22928th edition (October 29, 2011).
- HOLUB, B.J. Clinical Nutrition 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. **Can Med Assoc J.** 2002;166,608-15.
- KHANESHI, F.; NASROLAHI, O.; AZIZI, S.; NEJATI, V. Sesame effects on testicular damage in streptozotocin-induced diabetes rats. **Avicenna J Phytomed** 3:347-55, 2013.
- LU, M.C.; JI, J.A.; JIANG Z.Y.; YOU, Q.D. The Keap1-Nrf2-ARE Pathway as a Potential Preventive and Therapeutic Target: An Update. **Med Res Rev.** 2016; 36(5): 924-63.

- MARQUES NETO, J.F.; GONÇALVES, E.T.; LANGEN, L.F.O.B. et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. **Rev Bras Reumatol**. 1993; 33:169-73.
- MIYAWAKI, T.; AONO, H.; TOYODA-ONO, Y. et al. Antihypertensive effects of sesamin in humans. **J Nutr Sci Vitaminol** (Tokyo) 55:87-91, 2009.
- MOHAMMADSHAHI, M.; HAIDARI, F.; SAEI, A.A. et al. Soy protein, genistein, and daidzein improve serum paraoxonase activity and lipid profiles in rheumatoid arthritis in rats. **J Med Food** 16:147-154, 2013.
- NAKANO, D.; KURUMAZUKA, D.; NAGAI, Y. et al. Dietary sesamin suppresses aortic NADPH oxidase in DOCA salt hypertensive rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol**. 35:324-326, 2008.
- PETERS, M.J.L. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. **Ann Rheum Dis**. 2010; v. 69, p. 325-331.
- ROGI, T.; TOMIMORI, N.; ONO, Y.; KISO, Y. The mechanism underlying the synergetic hypocholesterolemic effect of sesamin and alphatocopherol in rats fed a high-cholesterol diet. **J Pharmacol Sci** 115:408-16, 2011.
- SANKAR, D.; ALI, A.; SAMBANDAM, G.; RAO, R. Sesame oil exhibits synergistic effect with anti-diabetic medication in patients with type 2 diabetes mellitus. **Clin Nutr** 30:351-358, 2011.
- SANKAR, D.; RAO, M.R.; SAMBANDAM, G.; PUGALENDI, K.V. A pilot study of open label sesame oil in hypertensive diabetics. **J Med Food** 9:408-412, 2006.
- SOLOMON, D.H.; GOODSON, N.J.; KATZ, J.N. et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 65, p. 1608-12, 2006.
- VASANTHI, P.; NALINI, G.; RAJASEKHAR, G. Status of oxidative stress in rheumatoid arthritis. **Int J Rheum Dis** 12:29-33, 2009.
- YULIANA, N.D.; IQBAL, M.; JAHANGIR, M. et al. Screening of selected Asian spices for anti obesity-related bioactivities. **Food Chem** 126:1724-1729, 2011.

# CAPÍTULO VII

## EXPLORANDO AS RELAÇÕES ENTRE CITOCINAS E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: POSSÍVEIS MARCADORES?

DOI: 10.51859/ampla.tis167.1122-7

RENATA CASTRO KEHDI <sup>1</sup>

GISLEI FROTA ARAGÃO <sup>2</sup>

DANIELLE S. MACEDO <sup>3</sup>

### RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma alteração do neurodesenvolvimento que vem progressivamente aumentando de incidência ao longo dos anos. Seus mecanismos etiológicos não são completamente conhecidos, porém o desbalanço no sistema imune pode estar na sua origem. Uma série de estudos procurando relacionar citocinas e o diagnóstico de TEA, suas comorbidades e alterações têm sido realizados. Este estudo trata-se de uma mini-review onde será realizada uma descrição dos principais trabalhos publicados nos últimos anos sobre biomarcadores inflamatórios para o diagnóstico de autismo. Apesar de haver evidências de que a elevação de citocinas possa estar relacionadas com desfecho posterior de TEA, não parece haver consenso sobre quais poderiam ser biomarcadores confiáveis, sendo necessários mais estudos para estabelecer este tipo de relação.

**Palavras-chave:** Autismo, Biomarcadores, Citocinas.

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará.

<sup>2</sup> Docente dos Programas de Pós-Graduação em Medicina Translacional e Farmacologia Clínica. Pesquisador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

<sup>3</sup> Professora Associada do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Pesquisadora do Laboratório de Neuropsicofarmacologia do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.



## 1. INTRODUÇÃO

---

Transtorno do Espectro Autista (TEA) são transtornos do neurodesenvolvimento caracterizados por dificuldades persistentes de comunicação social com interesses restritos simultâneos, atividades repetitivas e anormalidades sensoriais (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; EDITION; OTHERS, 2013).

Sua incidência tem aumentado ao longo dos anos e de acordo com a última publicação do *Central for Disease Control and Prevention* (CDC) sua prevalência evoluiu de 1:166, em 2004, para 1:44 de acordo com dados publicados em 2021 (MAENNER et al., 2021).

A etiologia deste transtorno do desenvolvimento não é completamente esclarecida. Entre as possíveis causas do TEA, estão fatores genéticos, doenças ligadas a distúrbios do metabolismo, fatores tóxicos e ambientais, bem como suas combinações sendo possíveis etiologias de causas diversas (KHRAMOVA et al., 2017). Uma das hipóteses é que tais fatores podem desencadear, já intraútero uma resposta inflamatória materna (MIA) e que pode perdurar nos primeiros anos de vida e através desse desbalanço do sistema imune ocorrem possíveis alterações na formação, conexão de sinapses e também alterações da micróglia, entretanto o mecanismo subjacente a essas modificações ainda não é completamente conhecido (JYONOUCHI; GENG; BUYSKE, 2017; KHRAMOVA et al., 2017; MATTA; HILL-YARDIN; CRACK, 2019)

Dentre os marcadores inflamatórios comumente avaliados nos estudos observamos dois grandes grupos: as citocinas e as quimiocinas. As citocinas são proteínas solúveis, de baixo peso molecular, produzidas geralmente em resposta ao estímulo antigênico, e que funcionam como um mensageiro químico para regulação do sistema imune adaptativo e inato (PEREIRA et al., 2009). As quimiocinas, por sua vez, são um subgrupo de citocinas que apresentam peso molecular entre 7 e 15 kDa. Essas moléculas podem ter ação pró-inflamatória ou função de homeostase estando envolvidas no controle de migração celular durante o desenvolvimento ou manutenção dos tecidos (PALOMINO; MARTI, 2015).

O objetivo deste estudo é avaliar quais as principais citocinas descritas ou correlacionadas ao TEA e se há alguma perspectiva de que os mesmos possam auxiliar no processo de detecção precoce de TEA como biomarcadores.

## 2. METODOLOGIA

---

Este estudo trata-se de uma mini-review, de caráter narrativo e qualitativo. Foram utilizadas as seguintes plataformas para busca e seleção dos artigos: PubMed e Google Scholar. Os descritores utilizados foram: “autismo”, “sangue”, “biomarcadores” e “citocinas”. Os artigos mais analisados nesta revisão foram principalmente aqueles publicados entre os -dos anos de 2017 a 2021. Para esta pesquisa, foi considerado os artigos originais que -os critérios de estudos de pesquisa originais que compararam amostras de citocinas no sangue de crianças com TEA versus crianças controle.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

Citocinas têm sido utilizadas para buscar correlação entre elevação precoce dessas substâncias e desfecho posterior de autismo, e em um recente artigo publicado HEUER et al., em 2019 é possível evidenciar tal correlação durante a gestação e o período neonatal. Segundo os autores, níveis maiores de eotaxina-1, interleucina (IL)-12p70, IFN- $\gamma$  nessa fase correlacionam-se com manifestações autísticas posteriores e particularmente IL-6 e IL-8 parecem estar relacionadas com manifestações precoces desta condição. Também são descritos, como em outro estudo realizado pelo mesmo grupo: IL-1 $\beta$  e IL-4, sendo o primeiro positivamente correlacionado com quadros moderados e o segundo com quadros severos de TEA quando elevados no período neonatal (KRAKOWIAK et al., 2017).

Buscando investigar possíveis padrões entre estes mediadores inflamatórios nas famílias, outro estudo avaliou esse padrão de citocinas entre crianças com TEA e seus familiares, encontrando níveis de IL-8 elevados em ambos, não ficando claro se esta elevação se devia a fatores ambientais ou genéticos. Também foi descrito aumento de IFN- $\alpha$ , IL-7, IL-8, IP-10, e MIP-1 $\beta$  nestas crianças (SHEN et al., 2021). Em estudo que buscou comparação entre níveis de citocinas de crianças com TEA e seus irmãos, entretanto, não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos, entretanto não houve dados sobre comparação destes dois grupos com um grupo controle (LOCHMAN et al., 2018).

Em relação às variações de marcadores de citocinas sanguíneas, os estudos ainda não parecem concordar em marcadores específicos. Um estudo conduzido na China comparou crianças com 41 desenvolvimento típico (DT) e 87 crianças com

TEA e, apesar das idades variadas em cada grupo, as citocinas eotaxinas, TGF- $\beta$ 1; TNF- $\alpha$  apresentaram valores maiores em crianças com autismo do que no subgrupo controle (HU et al., 2018). Outros estudos encontraram valores diferentes para IL-6 no perfil de suas crianças com TEA (KUTUK et al., 2020). Níveis de IL-8 mais elevados também foram descritos em um grupo de meninos com este diagnóstico (SINGH et al., 2017). Estudo conduzido na Polônia encontrou alterações significativas com elevação de IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 e IL-13 em pacientes com autismo, chegando a sugerir tais citocinas como possíveis marcadores biológicos (KORDULEWSKA et al., 2019). Fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  e IL-17a também apresentaram alterações estatisticamente relevantes quando comparadas com grupos controle em estudo realizado na China (XIE et al., 2017). Outros artigos, entretanto, não encontraram correlações entre citocinas sanguíneas e crianças com autismo (PENG et al., 2021; PROSPERI et al., 2019).

A severidade das alterações evidenciadas no TEA e suas possíveis correlações com proteínas inflamatórias também têm sido objeto de estudos. Estudo conduzido na Austrália encontrou correlação entre maior severidade de sintomas e níveis diminuídos de IL-1 $\beta$  ( $p < 0.001$ ), IL-8 ( $p < 0.001$ ), proteína inflamatória de macrófago (MIP-1 $\beta$ ) ( $p = 0.006$ ), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF-BB) ( $p = 0.005$ ), e fator de crescimento endotelial vascular VEGF ( $p = 0.03$ ) em mulheres (MASI et al., 2017). Outro estudo encontrou valores de IL-8 elevados em crianças com comprometimento em habilidades sociais, cognição social e motivação social (SHEN et al., 2021). Ao mesmo tempo que existem estudos onde essas relações para mais ou para menos parecem ser evidentes, outros estudos apesar de acharem alterações de valores entre o grupo com TEA com manifestações regressivas de IL-8 para estereotipias e de IL-6 para interação social, não encontraram alterações de valores entre crianças com TEA regressivo e não regressivo e grupo controle (GOMEZ-FERNANDEZ et al., 2018). Crianças com estereotipias também apresentaram níveis de IL-1 $\beta$  mais elevados (JYONOUCHI; GENG; BUYSKE, 2017). O TNF- $\alpha$  também foi correlacionado com subgrupos de escalas de avaliação de autismo especificamente com: comportamentos sensoriais, linguagem e comunicação, habilidade sociais e adaptativas, linguagem e comunicação e uso corporal como objeto (XIE et al., 2017).

Buscou-se também um perfil de citocinas não só para as dificuldades intrínsecas ao autismo, mas possíveis correlações entre comorbidades já conhecidas

que podem cursar com essa condição, como distúrbios gastrointestinais e distúrbios de sono. Apesar de escassos, os estudos que exploraram esse campo não encontraram possíveis associações entre níveis de citocinas e sintomas gastrointestinais (PROSPERI et al., 2019).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

Apesar de existirem evidências de que uma desregulação do sistema-imune e uma possível cascata inflamatória desencadeada pela imunidade materna ou da criança nos primeiros anos de vida pareça estar entre uma das possíveis causas de TEA, a literatura atual, no que diz respeito a possíveis marcadores inflamatórios detectáveis em sangue periférico e que possam funcionar como biomarcadores confiáveis ainda não é consensual, sendo necessária maiores investigações em estudos posteriores. Não há biomarcadores que se relacionam com comorbidades ou alterações específicas do autismo sendo sua diversidade tão ampla quanto às possíveis manifestações sintomáticas desse transtorno.

#### REFERÊNCIAS

---

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)**. [s.l.] American Psychiatric Pub, 2013.
- EDITION, F.; OTHERS. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. **Am Psychiatric Assoc**, v. 21, 2013.
- GOMEZ-FERNANDEZ, A. et al. **Children With Autism Spectrum Disorder With Regression Exhibit a Different Profile in Plasma Cytokines and Adhesion Molecules Compared to Children Without Such Regression** *Frontiers in Pediatrics*, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fped.2018.00264>>
- HEUER, L. S. et al. An Exploratory Examination of Neonatal Cytokines and Chemokines as Predictors of Autism Risk: The Early Markers for Autism Study. **Biological psychiatry**, v. 86, n. 4, p. 255–264, 15 ago. 2019.
- HU, C.-C. et al. Alterations in plasma cytokine levels in chinese children with autism spectrum disorder. **Autism research: official journal of the International Society for Autism Research**, v. 11, n. 7, p. 989–999, jul. 2018.
- JYONOUCHI, H.; GENG, L.; BUYSKE, S. Interleukin-1 $\beta$ /Interleukin10 ratio produced by monocytes as a biomarker of neuroinflammation in autism. **Journal of clinical & cellular immunology**, v. 08, n. 03, 2017.

- KHRAMOVA, T. V. et al. Serologic Markers of Autism Spectrum Disorder. **Journal of molecular neuroscience: MN**, v. 62, n. 3-4, p. 420–429, ago. 2017.
- KORDULEWSKA, N. K. et al. Serum cytokine levels in children with spectrum autism disorder: Differences in pro- and anti-inflammatory balance. **Journal of neuroimmunology**, v. 337, p. 577066, 15 dez. 2019.
- KRAKOWIAK, P. et al. Neonatal Cytokine Profiles Associated With Autism Spectrum Disorder. **Biological psychiatry**, v. 81, n. 5, p. 442–451, 1 mar. 2017.
- KUTUK, M. O. et al. Cytokine expression profiles in Autism spectrum disorder: A multi-center study from Turkey. **Cytokine**, v. 133, p. 155152, set. 2020.
- LOCHMAN, I. et al. Serum Cytokine and Growth Factor Levels in Children with Autism Spectrum Disorder. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 24, p. 2639–2646, 29 abr. 2018.
- MAENNER, M. J. et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. **Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries**, v. 70, n. 11, p. 1–16, 3 dez. 2021.
- MASI, A. et al. Cytokine levels and associations with symptom severity in male and female children with autism spectrum disorder. **Molecular autism**, v. 8, p. 63, 2 dez. 2017.
- MATTA, S. M.; HILL-YARDIN, E. L.; CRACK, P. J. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. **Brain, behavior, and immunity**, v. 79, p. 75–90, jul. 2019.
- PALOMINO, D. C. T.; MARTI, L. C. Quimiocinas e imunidade. **Einstein**, v. 13, n. 3, p. 469–473, 2015.
- PENG, G. et al. Correlation analysis of expression of CC and CXC chemokines in children with autism spectrum disorder. **Medicine**, v. 100, n. 24, p. e26391, 18 jun. 2021.
- PEREIRA, A. B. et al. Citocinas e quimiocinas no transplante renal. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 31, n. 4, p. 286–296, dez. 2009.
- PROSPERI, M. et al. Inflammatory Biomarkers are Correlated with Some Forms of Regressive Autism Spectrum Disorder. **Brain sciences**, v. 9, n. 12, 11 dez. 2019.
- SHEN, Y. et al. **Autism spectrum disorder and severe social impairment associated with elevated plasma interleukin-8** *Pediatric Research*, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-0910-x>>
- SINGH, S. et al. Serum thyroid-stimulating hormone and interleukin-8 levels in boys with autism spectrum disorder. **Journal of neuroinflammation**, v. 14, n. 1, p. 113, 2 jun. 2017.
- XIE, J. et al. **Immunological cytokine profiling identifies TNF- $\alpha$  as a key molecule dysregulated in autistic children** *Oncotarget*, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.19326>>

# CAPÍTULO VIII

## O EFEITO DO USO DE DROGAS SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE INSETOS NECRÓFAGOS DE IMPORTÂNCIA FORENSE E SUA INTERFERÊNCIA NA ESTIMATIVA DO INTERVALO PÓS-MORTE

DOI: [10.51859/amplla.tis167.1122-8](https://doi.org/10.51859/amplla.tis167.1122-8)

MARÍLIA DE ARAÚJO CRUZ <sup>1</sup>  
ANA CAROLINA FONSECA LINDOSO MELO <sup>2</sup>  
GISLEI FROTA ARAGÃO <sup>3</sup>

### RESUMO

A presença de agentes tóxicos nos tecidos de um corpo pode afetar o desenvolvimento de larvas de insetos necrófagos que são comumente encontrados alimentando-se desse substrato. Essa observação já foi constatada para várias drogas como a cocaína, citalopram, alguns quimioterápicos, compostos anfetamínicos, entre outros. Neste estudo, analisamos a influência dessas drogas sobre o desenvolvimento de insetos necrófagos de importância forense e sua interferência no cálculo da estimativa do Intervalo Pós-Morte (IPM). Para isso foi realizada uma revisão bibliográfica apontando estudos que determinam a utilidade da entomotoxicologia forense no auxílio de investigações criminais. Vários cenários que indicam o uso indiscriminado de drogas podem utilizar essa ciência para detectar drogas nos insetos e os efeitos sobre os seus ciclos de vida. Observou-se então a grande importância da entomotoxicologia forense nos casos que sugerem o uso de agentes toxicantes, uma vez que cada droga promove um efeito específico sobre os espécimes muscóides de relevância forense.

**Palavras-chave:** Entomologia forense, Entomotoxicologia, Drogas, Intervalo pós-morte.

<sup>1</sup> Biomédica, Mestranda em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará.

<sup>2</sup> Professora Adjunta da Faculdade de Medicina e no Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

<sup>3</sup> Professor da Universidade Estadual do Ceará e Pesquisador do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

## 1. INTRODUÇÃO

---

A Entomologia Forense consiste na área da ciência criminal que estuda, principalmente, espécies antropofágicas auxiliando na determinação dos diferentes estágios da decomposição cadavérica e intervalo pós-morte (Castilho *et al.*, 2017). Trata da interação entre os insetos, ácaros e outros artrópodes e as investigações criminais, a fim de analisar o comportamento destes, enquanto vestígios frente a um determinado incidente criminal (Gonçalves, 2014). Na prática, a Entomologia Forense pode ser aplicada em investigações sobre maus tratos, danos imobiliários, tráfico de entorpecentes e vítimas de morte violenta quando suas técnicas contribuem para o esclarecimento da causa, do lugar onde ocorreu a morte e até mesmo da identidade do cadáver (Santana & Boas, 2012).

Para determinar a cronotanatognose (data aproximada da morte), os peritos podem utilizar conhecimentos acerca dos fenômenos ocorridos durante a decomposição do corpo e, mais recentemente, da fauna cadavérica. Tradicionalmente, o estudo dos fenômenos cadavéricos é o mais requisitado para estimar o Intervalo Pós-Morte (IPM), porém a precisão dessa estimativa diminui à medida que o IPM aumenta. Já com o auxílio dos conhecimentos entomológicos, quanto maior o IPM, mais exata será a sua estimativa (Oliveira-Costa, 2011). A entomologia forense oferece conhecimentos e técnicas relevantes para estimar o IPM com significativa acurácia, fato que torna essa ciência a mais eficiente na determinação da cronotanatognose (Parry *et al.*, 2011).

No momento em que a entomologia forense é requisitada para determinar o tempo de morte, esta ciência pode se basear na sucessão entomológica ou no ciclo evolutivo dos insetos coletados sobre o corpo em decomposição ou próximos a ele (Pinheiro *et al.*, 2012).

Para que tais aplicações sejam legitimadas e aceitas como pertinentes, a identificação precisa dos espécimes que são comumente relacionados às mais diversas situações delituosas é de fundamental importância, haja vista suas particularidades comportamentais a depender dos tipos de insetos coletados (Souza, 2017).

A determinação de substâncias tóxicas em cadáver, por meio da análise de larvas que se alimentavam desse substrato, ocorreu pela primeira vez no estudo de Nuorteva (1977). As baixas concentrações de mercúrio presentes nessas larvas,



nortearam a equipe investigativa em determinar a região geográfica de onde a vítima viera, haja vista ser um local praticamente isento de contaminação pelo metal pesado em questão.

Beyer *et al.* (1980) foram os primeiros a propor a utilização de insetos como amostra alternativa na detecção de drogas quando elucidaram um caso de suicídio ao coletarem larvas da mosca *Cochliomyia macellaria* (Fabricius) (Diptera: Calliphoridae) presentes nos restos mortais da vítima e determinarem a presença de fenobarbital, estabelecendo um diagnóstico positivo para a overdose desse fármaco.

A entomotoxicologia forense trata de um conjunto de métodos analíticos que são úteis em diversos contextos delituosos envolvendo o uso indiscriminado de drogas, bem como sua determinação no corpo de insetos que estejam relacionados com tais contextos, a exemplo do caso supracitado (Kobilinsky, 2011), e até mesmo a simples presença desses espécimes na prensa de entorpecentes, como é o caso da maconha, sendo útil no traçado da sua rota de tráfico (Oliveira-Costa, 2011).

Os agentes tóxicos aos quais os insetos necrófagos ficam expostos quando se alimentam de cadáveres contaminados acabam por alterar diversos comportamentos já padronizados em literatura, como a colonização de cadáveres pelas moscas no início da decomposição, os padrões de oviposição, bem como as taxas de desenvolvimento dos espécimes coletados. Essa modificação no padrão de comportamento dos insetos vai desencadear uma alteração do cálculo do intervalo pós-morte (IPM), uma vez que sua determinação é baseada na taxa de desenvolvimento muscóide (Goff, 1993). O estudo sobre o tipo de droga que pode alterar esses comportamentos e como se deve agir para entregar um laudo pericial acurado e que considerou o contexto apresentado no local do fato torna-se determinante para atribuir mais confiabilidade a essa ciência.

Sob tal perspectiva, o presente trabalho apresenta um levantamento e descrição de estudos que analisaram o efeito e influência das drogas sobre o desenvolvimento de insetos necrófagos de interesse forense e sua interferência na estimativa do IPM.

## 2. MÉTODOS

---

O corrente estudo apresenta uma pesquisa qualitativa, de modalidade teórica, com análise bibliográfica formal, discursiva e concludente. O método de abordagem indutivo foi escolhido como procedimento elaborativo, realizando o levantamento das publicações em base de dados fundamentadas.

Foi efetuada uma revisão do acervo de documentos bibliográficos das bases de dados Google Acadêmico, Embase, Scielo e PubMed, pesquisando artigos científicos, além de livros textos especializados em entomologia e toxicologia forense. Buscou-se diversos estudos científicos publicados em vários lugares do mundo nas áreas de entomologia, toxicologia e, principalmente, entomotoxicologia, adotando como descritores os termos “Entomologia Forense”, “Entomotoxicologia”, “Drogas” e “Intervalo Pós-Morte”.

A produção científica selecionada foi analisada de maneira crítica, com foco direcionado à entomotoxicologia forense, mais precisamente sobre a identificação de substâncias químicas nos insetos necrófagos de interesse forense, bem como sobre os efeitos desses agentes tóxicos sobre o ciclo evolutivo dos referidos espécimes e as possíveis consequências desses efeitos no cálculo do IPM.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

Durante o levantamento bibliográfico do corrente trabalho foram encontrados 37 estudos nas bases de dados, sendo 22 remanescentes após a exclusão de publicações duplicadas. Após leitura do resumo desses trabalhos, 13 estudos foram escolhidos para leitura integral, haja vista as drogas estudadas serem de interesse forense (ansiolíticos, antidepressivos, estimulantes do sistema nervoso central, anticoncepcionais, quimioterápicos e antibióticos). Dentre esses estudos, 9 deles foram escolhidos por analisarem o desenvolvimento das principais espécies de interesse forense quanto a sua acurácia para realizar a estimativa do IPM sob influência de drogas.

Os referidos estudos se propuseram a analisar a taxa de desenvolvimento das principais espécies de dípteros de importância forense a partir da observação quanto a absorção de uma droga ou toxina e se a mesma excedia a sua excreção pela larva do espécime envolvido nesses estudos. Qualquer alteração na velocidade de mudança de estágio, peso e comprimento larval interfere no cálculo da estimativa

do Intervalo Pós-Morte, principal parâmetro utilizado por parte da polícia científica para determinar o tempo entre a morte e o encontro do cadáver, permitindo o esclarecimento de várias circunstâncias relacionadas ao fato, inclusive se esse é de cunho criminoso ou não (França, 2011).

As substâncias estudadas, os resultados desses estudos e suas referências são evidenciadas na Tabela 7.1.

Tabela 7.1: Efeitos observados em espécimes muscóides de relevância forense sob exposição de agentes tóxicos

<b>Droga</b>	<b>Resultado do estudo</b>	<b>Referência</b>
Diazepam (ansiolítico)	A droga foi encontrada em todas as fases de desenvolvimento das espécies <i>C. albiceps</i> e <i>C. putoria</i> . Seu efeito acelera o ciclo de desenvolvimento desses espécimes.	Carvalho <i>et al.</i> , 2001.
Cafeína (estimulador do SNC)	O resultado obtido refletiu a diminuição do intervalo entre L1 (estágio larval) e pré-pupa e prolongou o tempo entre pupa e adulto.	Silvério, 2008.
Metanfetamina e Ecstasy (estimuladores do SNC)	A taxa de crescimento de <i>C. albiceps</i> e <i>C. putoria</i> não apresentou nenhum tipo de alteração, ao contrário de <i>C. megacephala</i> , que demonstrou uma aceleração do desenvolvimento no grupo teste com Ecstasy.	Lima, 2009.
Citalopram (antidepressivo)	Quando em altas concentrações, o desenvolvimento larval de <i>C. megacephala</i> se mostrou acelerado, ao contrário de quando a droga se encontra em baixas concentrações, refletindo um retardo no crescimento larval da mesma espécie.	Moretto, 2011.
Escopolamina (anticolinesterásico)	Retardo no desenvolvimento larval de <i>C. putoria</i> .	Thyssen & Grella, 2011.
Cocaína (estimulador do SNC)	Aceleração do desenvolvimento de <i>C. albiceps</i> e <i>C. putoria</i> .	Carvalho <i>et al.</i> , 2012.
Gentamicina (antibiótico)	O desenvolvimento de <i>C. putoria</i> não demonstrou alterações significativas.	Ferraz <i>et al.</i> , 2014.
Fenobarbital e Cloridrato de Metilfenidato (sedativos e estimuladores do SNC)	Ambas as drogas refletiram um retardo no desenvolvimento de <i>C. albiceps</i> , sendo elas administradas juntas ou separadamente.	Rezende <i>et al.</i> , 2014.
Ciclofosfamida (quimioterápico)	Sua administração não demonstrou alterações significativas no crescimento das larvas de <i>C. megacephala</i> .	Almeida, 2015.

As fases do processo de decomposição apresentam características próprias que fomentam a colonização do cadáver em um determinado padrão de sucessão ecológica. Para um IPM preciso, é intrínseco determinar se houve oviposição no cadáver logo após a morte, ou se isso foi retardado por algum fator (Oliveira-Costa,

2011). Fatores como temperatura ou quando o corpo se apresenta embalado ou coberto irão influenciar essa colonização, desde a quantidade, até a especificidade de insetos necrófagos (Amendt *et al.*, 2008).

Após a oviposição e a eclosão dos ovos, há três estágios larvais, seguidos do estágio de pupa até a fase adulta. Após o terceiro estágio, a larva atinge o seu tamanho máximo, quando deixa de se alimentar e procura um lugar para pupariar (Gosselin *et al.*, 2011).

Diversos estudos sugerem também que a coleta de insetos, em seus diferentes estágios de maturação, deve ser realizada por todo o corpo. As propriedades físico-químicas da droga quando essa entra em contato com diferentes órgãos e tecidos podem alterar a sua concentração no organismos dos espécimes encontrados (Gosselin *et al.*, 2011; Rezende *et al.*, 2014; Murthy & Mohanty, 2010).

Cada fase tem seu tempo de duração, podendo variar devido a diversos fatores. A exposição a toxicantes é um deles. Cada substância química pode apresentar um efeito em uma determinada espécie e/ou fase de desenvolvimento, podendo acelerar, retardar, ou não alterar esse ciclo (Parry *et al.*, 2011).

A estabilidade do agente toxicante nos tecidos do inseto é influenciada por diversos agentes ambientais, como temperatura, exposição à radiação UV e umidade. Sua absorção, excreção e motilidade no trânsito intestinal do espécime também podem interferir nos níveis de concentração encontrados (Gosselin *et al.*, 2011).

Estudos de entomotoxicologia forense relacionados aos efeitos que a exposição a drogas refletem no cálculo do IPM estão em crescimento, haja vista sua importância quanto à significância criminalística. A análise de tais estudos pode comprovar que, por mais que um agente toxicante tenha o mesmo fim quanto ao seu efeito no corpo humano, dependendo da concentração e do espécime necrófago envolvido na sucessão cadavérica, esse responderá de maneira específica frente ao ciclo evolutivo dos insetos. É preciso que as condições apresentadas do cenário encontrado sejam fielmente analisadas e, se possível, essencialmente reproduzidas para que o cálculo do IPM e outras circunstâncias possam ser devidamente esclarecidas.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

A entomotoxicologia forense tem se mostrado uma ferramenta de grande relevância forense, principalmente em casos onde amostras biológicas comumente utilizadas nas análises toxicológicas (órgãos, urina e sangue) não estejam presentes devido ao avançado estágio da decomposição cadavérica. Além de ser possível identificar a presença de agentes tóxicos nos insetos, bem como seus efeitos sobre o ciclo evolutivo desses espécimes e, por conseguinte, sua interferência na estimativa do IPM, essa ciência também pode se valer do padrão de colonização dos insetos sobre o cadáver contaminado por tais drogas a fim de analisar o grau de sucessão entomológica para realizar o mesmo cálculo acerca da cronotanatognose.

Apesar da aplicação da Entomotoxicologia Forense ainda não ser largamente empregada pelas autoridades policiais em todo o Brasil, ela vem crescendo academicamente, devido a sua eficácia comprovada em estudos anteriores, bem como na investigação de mortes por homicídio ou suicídio envolvendo agentes toxicantes em várias partes do mundo. Uma maior interação entre a polícia científica e entomologistas irá fomentar o uso dessa ciência na rotina criminalística em que evidências entomológicas estejam presentes. Destarte, é possível inferir a necessidade de mais pesquisas na área, focando na metabolização, nos mecanismos de acúmulo e excreção das drogas por parte dos insetos de maior relevância forense, assim como seus efeitos fisiológicos e comportamentais, uma vez que tais alterações refletem no cálculo do IPM que deve ser determinado com a maior precisão possível.

## REFERÊNCIAS

---

- ALMEIDA, C. S. Análise do efeito do quimioterápico Ciclofosfamida no desenvolvimento larval de *Chrysomya megacephala* (Fabricius, 1794) (Diptera: Calliphoridae). Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina, 2015.
- AMENDT, J.; ZEHNER, R.; RECKEL, F. The nocturnal oviposition behavior of blowflies (Diptera: Calliphoridae) in Central Europe and its forensic implications. *Forensic Science International, Limerick*, v. 175, n. 1, p. 61-64, 2008.
- BEYER, J. C.; ENOS, W. F.; STAJIC, M. Drug identification through analysis of maggots. *Journal of Forensic Science*, v. 25, n. 2, p. 411-412, 1980.

- CARVALHO, L. M. L.; LINHARES, A. X.; PALHARES, F. A. B. The effect of cocaine on the development rate of immatures and adults of *Chrysomya albiceps* and *Chrysomya putoria* (Diptera: Calliphoridae) and its importance to postmortem interval estimate. *Forensic Science International*, v. 220, p. 27-32, 2012.
- CARVALHO, L. M. L.; LINHARES, A. X.; TRIGO, J. R. Determination of drug levels and the effect of diazepam on the growth of necrophagous flies of forensic importance in southeastern Brazil. *Forensic Science International*, v. 120, n. 1, p. 140-144, 2001.
- CASTILLO, P.; SANABRIA, C.; MONROY, F. Insectos de importancia Forense en cadáveres de cerdo (*Sus scrofa*) en la paz Bolivia. *Medicina Legal de Costa Rica*, v. 34, n. 1, p. 26-34, 2017.
- FERRAZ, A. C. P. et al. Effects of the Antibiotics Gentamicin on the Postembryonic Development of *Chrysomya putoria* (Diptera: Calliphoridae). *Journal of Insect Science*, v. 14, n. 1, p. 1-5, 2014.
- FRANÇA, GV. *Medicina Legal*. 9ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2011. 736p.
- GOFF, M. L. et al. Preliminary observations of the effects of amitriptyline in decomposing tissues on the development of *Parasarcophaga ruficornis* (Diptera: Sarcophagidae) and implications of this effect to estimation of postmortem interval. *Journal of Forensic Science*, v. 38, n. 2, p. 316-322, 1993.
- GONÇALVES, R.E.M. *Entomologia Forense e Cronotanatognose: Insetos de Importância Médico-Legal*. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, v. 3, n. 3, p. 200-207, 2014.
- GOSSELIN, Matthias et al. Methadone determination in puparia and its effect on the development of *Lucilia sericata* (Diptera, Calliphoridae). *Forensic Science international*, v. 209, n. 1, p. 154-159, 2011.
- KOBILINSKY, Lawrence (Ed.). *Forensic chemistry handbook*. John Wiley & Sons, p. 483-499, 2011.
- LIMA, C. G. P. *Deteção e estudo sobre o efeito da metanfetamina e do ecstasy no desenvolvimento de imaturos de três espécies de Chrysomya (Diptera: Calliphoridae) de importância forense*. Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP. 2009.
- MORETTO, R. E. *Efeito de Citalopram no desenvolvimento larval de Chrysomya megacephala (Fabricius) (Diptera: Calliphoridae) para uso forense*. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - Campus de Rio Claro. 2011.
- MURTHY, C. R. V.; MOHANTY, M. Entomotoxicology: a review. *Journal of Indian Academy of Forensic Medicine*, New Delhi, v. 32, n. 1, p. 82-84, Jan./Mar. 2010

- NUORTEVA, P. Sarcosaprophagous insects as forensic indicators. In: TEDESHI, G. C.; ECKERT, W. G.; TEDESCHI, L. G. (Ed). Forensic medicine: a study in trauma and environmental hazards. Philadelphia: Saunders, v. 2, p. 1072-1095, 1977.
- OLIVEIRA-COSTA, J. Entomologia Forense - quando os insetos são vestígios 3 ed. Campinas: Millennium editora, 2011. v. 01. 522p.
- PARRY, S. et al. Accumulation and excretion of morphine by *Calliphora stygia*, an Australian blow fly species of forensic importance. *Journal of Insect Physiology*, Oxford, v. 57, n. 1, p. 62-73, Jan. 2011.
- PINHEIRO, D. S. et al. Variáveis na Estimativa do Intervalo Pós-Morte por métodos de Entomologia Forense. *Enciclopédia Biosfera*, Centro Científico Conhecer-Goiânia, v.8, n.14, p. 1442-1458, 2012.
- REZENDE, F. et al. Developmental rates of immatures of three *Chrysomya* species (Diptera: Calliphoridae) under the effect of methylphenidate hydrochloride, phenobarbital, and methylphenidate hydrochloride associated with phenobarbital. *Parasitology research*, v. 113, n. 5, p. 1897-1907, 2014.
- SANTANA, C.S.; BOAS, D.S.V. Entomologia forense: insetos auxiliando a lei. *Revista Ceciliana*, 4(2): 31-34, 2012.
- SILVÉRIO, R. A. Estado da arte da entomotoxicologia forense com ênfase em diptera (insecta) e estudo preliminar da ação da cafeína no ciclo de vida de *Sarconesia chlorogaster* (Wiedemann, 1831) (Diptera: Calliphoridae) sob condições de laboratório. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado Curso de Ciências Biológicas na modalidade de Bacharelado. 2008.
- SOUZA, M. S. Desenvolvimento de imaturos e aspectos bionômicos de *Chrysomya putoria* (Wiedemann, 1830) e *Chrysomya albiceps* (Wiedemann, 1819) (Diptera: Calliphoridae): implicações em entomologia forense. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas). Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.
- THYSSEN, P. J.; GRELLA, M. D. Efeito da escopolamina sobre o desenvolvimento de *Chrysomya putoria* (Diptera: Calliphoridae) e sua importância para a estimativa do intervalo pós-morte. *Revista Brasileira de Criminalística*, v. 1, n. 1, p. 39-42, 2011.



# CAPÍTULO IX

## ÚLCERAS PLANTARES NO PACIENTE DIABÉTICO

DOI: 10.51859/ampla.tis167.1122-9

REBECA PINHEIRO SILVESTRE ROCHA <sup>1</sup>

LARISSA PINHEIRO SILVESTRE ROCHA <sup>2</sup>

CRISTINA PINHEIRO GITIRANA ROCHA <sup>3</sup>

GISLEI FROTA ARAGÃO <sup>4</sup>

NYLANE MARIA NUNES DE ALENCAR <sup>5</sup>

### RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que pode evoluir com complicações, principalmente o pé diabético (PD). As úlceras de PD têm altas taxas de recorrência e podem evoluir para amputação e morte quando não tratadas adequadamente. O controle glicêmico adequado é decisivo na redução das complicações micro e macrovasculares do DM. A abordagem das comorbidades por uma equipe multidisciplinar resulta em melhores resultados, incluindo aspectos educacionais, controle glicêmico, desbridamento, *offloading*, uso de curativos cicatrizantes, tratamento de infecções, tratamento cirúrgico e terapias adjuvantes. Nesta revisão, discutimos aspectos relacionados à avaliação clínica, cuidados preventivos e terapêuticos para úlceras de pé em pacientes diabéticos.

**Palavras-chave:** Pé diabético, Úlcera, Diabetes mellitus.

<sup>1</sup> Médica especialista em Endocrinologia e Metabologia e Doutoranda em Medicina Translacional pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará.

<sup>2</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus

<sup>3</sup> Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus

<sup>4</sup> Docente do Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Ceará

<sup>5</sup> Docente do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará

## 1. INTRODUÇÃO

---

As úlceras plantares representam a principal complicação do diabetes mellitus (DM) e estão associadas a altos níveis de morbidade e mortalidade, assim como significantes custos financeiros. Elas surgem a partir de uma associação de fatores, entre os quais se destacam a polineuropatia sensitivo-motora, que leva à perda de sensibilidade protetora plantar, instabilidade postural, deformidades e atrofia muscular, com aumento dos pontos de pressão no pé; a doença arterial periférica provocando um déficit de vascularização; e fatores externos, como uso de calçados inadequados e caminhar descalço. São dolorosas e muito incapacitantes, podendo acarretar afastamento do trabalho e afetando negativamente a qualidade de vida dos pacientes. A taxa de recorrência é alta, chegando a 40% em um ano, e quando não adequadamente tratadas podem culminar com amputação e morte. Implicam, desta forma, em um alto custo aos sistemas de saúde. Muitas abordagens são necessárias na condução da úlcera do pé diabético (UPD), incluindo cuidados locais como desbridamento e uso de coberturas cicatrizantes, tratamento da infecção em alguns casos, controle glicêmico, *offloading*, às vezes abordagem cirúrgica e tratamentos adjuvantes. (SBD, 2020)

## 2. DIABETES MELLITUS E SUAS COMPLICAÇÕES CRÔNICAS

---

O DM consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia (elevada concentração de glicose persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos), frequentemente acompanhada por dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e disfunção endotelial (SBD, 2020) O DM atinge proporções epidêmicas, com estimativa de 463 milhões de pessoas com DM mundialmente (IDF 2021) No Brasil estima-se 16,7 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos com diabetes em 2019, e projeção de cerca de 25,9 milhões no ano de 2045 (IDF Diabetes Atlas, 2019). Segundo dados do Vigitel (2019), no período entre 2006 e 2019, a prevalência de diabetes no Brasil passou de 5,5% para 7,4%, sendo maior entre mulheres e adultos com 65 anos ou mais, e Fortaleza a segunda capital brasileira com maior percentual de diagnóstico de DM no país. A hiperglicemia persistente do DM é o principal determinante para as complicações crônicas micro e macrovasculares que variam de acordo com o tipo celular e a sua função.

As principais complicações crônicas do diabetes podem ser divididas em três categorias: **1) Microangiopatias**, acometem os pequenos vasos sanguíneos sendo um somatório de múltiplos defeitos que afetam esses microvasos, suas interações com a parede vascular, a reatividade do vaso e sua estrutura anatômica; clinicamente manifesta na retina (retinopatia diabética) e nos rins (nefropatia diabética); **(2) Neuropatia diabética**, pode se manifestar por deficiência neurológica periférica ou por disfunção autonômica, com risco de desenvolvimento de úlceras de pé diabético, amputações e artropatia de Charcot; **3) Macroangiopatias**, consistem em enfermidades ateroscleróticas dos grandes vasos sanguíneos, manifestada na clínica principalmente nas artérias coronárias, cerebrais e periféricas de extremidades inferiores, manifestando-se clinicamente como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico ou doença arterial obstrutiva crônica em membros inferiores. (BROWNLEE, 2005)

### 3. ÚLCERAS PLANTARES NO PACIENTE DIABÉTICO

---

As úlceras plantares representam a principal complicação do DM e estão associadas a altos níveis de morbidade e mortalidade, assim como significantes custos financeiros. O risco de úlceras ou amputações está aumentado em pessoas com DM e os seguintes fatores: pobre controle glicêmico, neuropatia periférica com perda da sensibilidade protetora plantar, tabagismo, deformidades nos pés, calosidades, doença arterial periférica, história de ulcerações prévias, amputações, déficit visual, doença renal crônica (principalmente pacientes em hemodiálise) (Diabetes Care, 2021).

Em consonância com o *International Working Group on the Diabetic Foot* (2019), o pé diabético é definido como ulcerações, infecções ou destruições dos tecidos moles em conjunto com alterações neurológicas de diversos graus e doença arterial periférica localizadas nos membros inferiores. A falta ou diminuição da sensibilidade nos pés associada a um déficit de vascularização permitem que pequenas lesões se formem e progridam, levando a lesões maiores, profundas e muitas vezes com infecção bacteriana associada, a chamada úlcera diabética ou mal perfurante plantar. Estas lesões são consideradas feridas complexas e de difícil cicatrização, representando porta de entrada para infecções que podem conduzir o paciente a complicações graves e até mesmo à morte. Além disso, estas lesões são

dolorosas e extremamente incapacitantes, podendo acarretar afastamento das atividades laborais e/ou sociais e afetando negativamente a qualidade de vida dos pacientes, além de onerar sobremaneira os sistemas de saúde (BOULTON, 2004) A taxa de incidência ao longo da vida de ulceração do pé em diabéticos varia de 19-34%, com uma incidência anual de 2%. Após sucesso na cicatrização a taxa de recorrência é de 40% em um ano e 65% dentro de 03anos (ARMSTRONG *et al*,2017). A úlcera no pé relacionada ao diabetes afeta cerca de 26milhões de pessoas ao redor do mundo. Sem os cuidados apropriados, essas úlceras podem levar a hospitalização, amputação e morte. Portanto, a cicatrização da úlcera no pé diabético é de primordial importância (ARMSTRONG *et al*,2017; LAZZARINI *et al*, 2018).

A taxa de amputações de membros inferiores em pacientes com diabetes é 15vezes maior que em pacientes sem diabetes. É estimado que aproximadamente 50 a 70% de todas as amputações em membros inferiores estejam relacionados ao diabetes. Adicionalmente, é relatado que a cada 30 segundos uma perna é amputada devido à úlcera do pé diabético no mundo. Além disso, úlcera do pé diabético é responsável por importante estresse físico e emocional, assim como perda de financeira, de produtividade e menor qualidade de vida. (YAZDANPANA L *et al*, 2015)

Recomenda-se o exame dos pés de todos os pacientes com diabetes anualmente para a presença de doença arterial periférica, mesmo na ausência de ulceração. No mínimo deve incluir uma história clínica e palpação dos pulsos dos pés. Como o exame clínico não exclui confiavelmente a doença arterial periférica na maioria dos diabéticos com úlcera, sugere-se um doppler arterial dos pés em combinação com a pressão sistólica do tornozelo e índice tornozelo-braquial (ITB) ou pressão sistólica do dedo e índice dedo-braço (IDB). Doença arterial periférica é menos provável na presença de ITB entre 0,9 - 1,3, IDB maior ou igual a 0,75 e ondas trifásicas ao Doppler (IWGDF Guidelines, 2019). O exame neurológico feito como parte do exame do pé tem o objetivo de identificar perda da sensibilidade protetora plantar mais do que a neuropatia precoce. O monofilamento de 10g é o teste mais usado, devendo ser associado a pelo menos uma outra avaliação (alfinete, temperatura ou sensibilidade vibratória com diapasão de 128-Hz) (Diabetes Care, 2021). A Figura 9.1 mostra a sequência prática do exame dos pés, incluindo a avaliação de sensibilidade vibratória com diapasão, palpação dos pulsos tibiais

posteriores e pediosos, teste de sensibilidade protetora plantar com monofilamento de 10g e índice tornozelo-braquial.



Figura 9.1: Exame dos pés. Sequência prática do exame dos pés, incluindo a avaliação de sensibilidade vibratória com diapasão, palpação dos pulsos tibiais posteriores e pediosos, teste de sensibilidade protetora plantar com monofilamento de 10g e índice tornozelo-braquial.

Fonte: elaborado pelos autores.

Múltiplas intervenções são tipicamente requeridas para a efetiva cicatrização da úlcera, incluindo medidas no local da ferida, tratamento de infecção, revascularização e retirada da sobrecarga (JEFFCOATE *et al*, 2016; SCHAPER *et al*, 2015). O controle glicêmico é decisivo na redução das complicações micro e macrovasculares do DM. Grandes ensaios clínicos randomizados (UKPDS 1998; DCCT 2005) testaram a eficácia do controle glicêmico intensivo em relação a um controle menos rígido da glicemia, tanto no DM tipo 1 (DM1) como no DM tipo 2 (DM2), e mostraram inequivocamente que reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) para abaixo de 7% promove uma diminuição robusta de desfechos microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia). (Posicionamento Oficial SBD no 02/2020 – Tratamento da Hiperglicemia no Diabetes tipo 2) Em pacientes com úlcera do pé diabético, o controle da glicose é o mais importante fator metabólico. De fato, é relatado que o controle inadequado da glicemia seria a causa primária da úlcera do pé diabético. O melhor indicador do controle glicêmico ao longo do tempo é a HbA1c.

Estudos indicam que uma redução média de 1% na HbA1c foi associada a uma redução de 25% em complicações microvasculares, incluindo neuropatia (Diabetes Care, 2006) Também foi encontrado que um pobre controle glicêmico acelera as manifestações de doença arterial periférica, sendo que a cada 1% de aumento na HbA1c, há um aumento de 25-28% no risco relativo de doença arterial periférica, que é causa primária de úlcera do pé diabético (UKPDS 1998) . A Figura 9.2 mostra uma úlcera em hálux do pé direito de um paciente diabético, em processo de cicatrização.



Figura 9.2: Úlcera plantar do pé diabético. Úlcera em hálux do pé direito, 17x12mm (204mm<sup>2</sup>), com perda parcial de tecido e profundidade entre 3 e 5mm, presença de tecido de granulação saudável em leito da ferida, com fibrina e cor rosada, sem exsudatos.

Fonte: elaborada pelos autores.

#### 4. CONDUTA NA ÚLCERA DO PÉ DIABÉTICO

Numerosos estudos têm mostrado que uma conduta adequada na UPD pode reduzir, retardar ou prevenir complicações como infecção, gangrena, amputação, e mesmo morte. O objetivo primário na UPD é obter uma cicatrização o mais rapidamente possível (ALAVI A et al, 2014). Como o DM é uma doença multissistêmica, as comorbidades que interferem na cicatrização da ferida devem ser conduzidas por uma equipe multidisciplinar, incluindo enfermeiros, educadores, podiatras, cirurgiões vasculares, dermatologistas, endocrinologistas, nutricionistas, fisioterapeutas e ortopedistas (DRIVER VR et al, 2005). A *American Diabetes*



*Association* avalia que os cuidados com uma equipe multidisciplinar reduzem os riscos associados a úlceras e amputações em 50 a 85%. (SEAMAN S *et al*, 2005)

#### **a) Educação**

É importante enfatizar ao paciente a responsabilidade com sua própria saúde e bem-estar. Os pacientes devem ser orientados sobre os riscos e a importância dos cuidados com os pés, incluindo a necessidade de auto-inspeção, monitorização da temperatura, higiene diária, uso de calçados adequados e controle da glicemia (Diabetes Care, 2021).

#### **b) Controle da glicemia**

Em pacientes com UPD, controle glicêmico é o mais importante fator metabólico. De fato, é relatado que um inadequado controle da glicemia é a causa primária de UPD (BOWERING CK *et al*, 2001). O controle glicêmico retarda o início e lentifica a progressão da retinopatia diabética, nefropatia e neuropatia em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente (POP-BSUI R *et al*, 2013). Um melhor controle glicêmico, especialmente no DM1, reduziu de forma significativa o desenvolvimento de neuropatia clínica (CALLAGHAN BC *et al*, 2012). Para adultos, as recomendações de HbA1c variam de 6,5 a 7,0%, dependendo da sociedade científica, mas sempre é necessário individualizar o tratamento. Em casos selecionados a meta pode ser mais rígida. Recomenda-se que, com controles estáveis, a HbA1c seja realizada duas vezes ao ano. Quanto ao número de glicemias capilares, demonstra-se que a frequência da monitorização está associada a melhora da HbA1c. O mínimo seriam quatro medidas ao dia, sendo antes e duas horas após refeições principais e ao deitar (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020)

#### **c) Desbridamento**

Desbridamento é a remoção de tecido necrótico, materiais estranhos e infectados da ferida, que é considerado o primeiro e mais importante passo para o fechamento da lesão e redução da possibilidade de amputação. O desbridamento parece reduzir o conteúdo bacteriano e estimular a produção de fatores de crescimento locais. Também reduz a pressão e facilita a drenagem (DIPRETA JA *et al*, 2014). Existem diferentes tipos de desbridamento, incluindo cirúrgico, enzimático, autolítico, mecânico e biológico (JAIN AC *et al* 2014). Entre esses métodos, o desbridamento cirúrgico tem sido o mais efetivo na cicatrização da UPD (LEBRUN E *et al*, 2010) e envolve o corte e remoção dos tecidos mortos e infectados



seguido pela aplicação de gaze umedecida com solução salina (TALLIS A *et al*, 2013). A principal proposta é tornar uma úlcera crônica em aguda, e deve ser repetido outras vezes se o tecido necrótico voltar a se formar (ATTINGER CE *et al*, 2000). Quanto mais frequente é o desbridamento, melhor a cicatrização. Apesar das vantagens do desbridamento, ele deve sempre preceder a aplicação tópica de agentes cicatrizantes ou curativos, que podem ser mais caros (YAZDANPANA L *et al*, 2015). A Figura 9.3 mostra a remoção de tecidos necrosados com bisturi, por desbridamento cirúrgico.



Figura 9.3: Desbridamento. Desbridamento cirúrgico de úlcera em região calcanhar de paciente diabético.

Fonte: elaborada pelos autores.

#### **d) Offloading**

Múltiplas intervenções são tipicamente requeridas para a cicatrização efetiva da úlcera; em pessoas com UPD neuropáticas a descarga de pressão é provavelmente uma das mais importantes (IWGDF 2019; BUS AS *et al*, 2016; SCHAPER NC *et al*, 2016). Existem muitas modalidades de descarga atualmente em uso; a escolha depende das características clínicas do paciente e sua capacidade em seguir o tratamento prolongado, além da localização e gravidade da úlcera (ARMSTRONG DG *et al*, 2004). A mais efetiva técnica para o tratamento da UPD neuropática é o gesso de contato total, cuidadosamente acolchoado e moldado na forma do pé. É designado para aliviar a pressão da úlcera e distribuir a pressão por toda a superfície do pé, protegendo, portanto, o local da ferida (ARMSTRONG DG *et al*, 2004).

### ***e) Coberturas cicatrizantes***

O principal avanço no tratamento das UPD nas últimas décadas foram o surgimento de novas coberturas. Idealmente, as coberturas devem conferir uma hidratação balanceada, sequestro de proteases, estimulação de fatores de crescimento, atividade antimicrobiana, permeabilidade de oxigênio e a capacidade em promover desbridamento autolítico que facilite a produção de tecido de granulação e o processo de reepitelização. Além disso, deve ter um prolongado tempo de ação, alta eficiência e proporcionar uma liberação sustentada de droga no caso de terapias medicamentosas. Consequentemente, nenhuma cobertura simples preenche todos os requisitos para um paciente diabético com uma úlcera no pé. A escolha é amplamente determinada pelas causas da UPD, localização, profundidade, quantidade de tecido necrótico, exsudatos, condição das margens da úlcera, presença de infecção e dor, necessidade de adesividade. As coberturas podem ser divididas em passivas, ativas ou interativas. As passivas são usadas com funções protetoras e para feridas agudas porque absorvem razoável quantidade de exsudatos e promovem proteção. As ativas e interativas são capazes de modificar a fisiologia da ferida pelo estímulo à atividade celular e liberação de fatores de crescimento. Elas são normalmente usadas para feridas crônicas porque se adaptam às feridas facilmente e mantêm um ambiente úmido que pode estimular o processo de cicatrização. As principais categorias são as seguintes: filmes, hidrogéis, hidrocolóides, alginatos, espumas e impregnados por prata.

### ***f) Tratamento de infecção***

Infecção é melhor definida como uma invasão e multiplicação de microorganismos em tecidos que induz uma resposta inflamatória, geralmente seguida por destruição tecidual. Quase todas as infecções do pé diabético ocorrem em feridas abertas; como elas são colonizadas por microorganismos, infecção não pode ser definida usando somente os resultados das culturas. Ao invés disso, infecção no pé diabético é definida clinicamente pela presença de manifestações de processo inflamatório em qualquer tecido abaixo do maléolo em uma pessoa com DM. Em pessoas com complicações do pé diabético, sinais e sintomas de inflamação podem, entretanto, serem mascarados pela presença de neuropatia periférica ou doença arterial periférica ou disfunção imune. As UPD geralmente se iniciam com a quebra na proteção cutânea, tipicamente em local de trauma ou ulceração, mais frequentemente em pessoas com neuropatia periférica e frequentemente com

doença arterial periférica (PETERS EJ *et al*, 2013). UPD frequentemente se tornam crônicas, relacionados a um estresse biomecânico aumentado, hiperglicemia e suas consequências metabólicas, inflamação persistente, apoptose e isquemia (ACOSTA JB *et al*, 2008).

Fatores que predispõem à infecção no pé incluem ter uma úlcera que seja profunda, de longa duração ou recorrente, ou de etiologia traumática; alterações imunológicas bem definidas relacionadas ao diabetes, particularmente com disfunção de neutrófilos; ou doença renal crônica (LAVERY LA *et al*, 2006). Sintomas sistêmicos (como febre, calafrios), leucocitose importante ou distúrbios metabólicos maiores são incomuns em pacientes com infecção do pé diabético, mas sua presença denota uma mais severa ou ameaçadora situação, devendo o paciente ser avaliado dentro de 24 horas (LAVERY LA *et al*, 2007). Acúmulo de secreção purulenta requer pronta descompressão ou drenagem (IWGDF 2019). Desfechos em pacientes com úlceras infectadas são pobres: em um grande estudo prospectivo, ao final de um ano, a úlcera tinha cicatrizado em somente 46% dos casos (10% destes recorrendo depois), enquanto 15% evoluíram a óbito e 17% necessitaram de amputação de membro inferior (NDOSI M *et al*, 2018). A maioria das infecções no pé diabético são polimicrobianas, com presença de cocos gram-positivos aeróbicos. Estafilococos e estreptococos são os mais comuns organismos causadores. Úlceras sem evidências de infecção óssea ou de partes moles não requerem antibioticoterapia. Antibioticoterapia empírica pode ser direcionada a cocos gram-positivos em muitos pacientes com infecções agudas, mas aqueles pacientes em risco para infecção por microorganismos resistentes, ou com úlceras crônicas, previamente tratadas, ou infecções severas, necessitam de esquemas antibióticos de amplo espectro e devem ser encaminhados a centros especializados (Diabetes Care, 2020). Feridas e úlceras podem requerer cuidados pelo podólogo, ortopedista ou cirurgião vascular, ou especialista em reabilitação experiente na condução de pessoas com diabetes (LIPSKY BA *et al*, 2012).

#### ***g) Revascularização e cirurgia***

Revascularização em pernas criticamente isquêmicas resulta em uma perfusão aumentada, após um procedimento que por sua vez está associado a uma adicional redução na taxa de amputação (LIM *et al*, 2017). A cirurgia no pé diabético tem um papel essencial na prevenção e conduta da UPD. Embora uma intervenção cirúrgica em pacientes com úlcera não seja sem risco, a correção seletiva de UPD

persistente pode melhorar os desfechos (HINCHLIFFE *et al*, 2008). Em geral, os procedimentos cirúrgicos para cicatrização de UPD incluem as cirurgias não-vasculares, vasculares e alguns casos de amputação. Cirurgias não-vasculares são divididas em eletivas, profiláticas, curativas e emergenciais, que visando corrigir deformidades que aumentam a pressão plantar (ARMSTRONG DG *et al*, 2003). Cirurgias vasculares como *bypass* da artéria femoral para pediosa e angioplastia periférica para melhorar o fluxo sanguíneo de pé isquêmico tem sido recentemente desenvolvidas (LEPANTALO M *et al*, 2000). Embora o objetivo primário das condutas na UPD seja salvar o membro, em alguns casos a amputação pode oferecer um melhor desfecho funcional. Em geral a amputação é considerada como uma cirurgia urgente ou curativa e deve ser a última opção após todas as técnicas curativas terem sido exploradas, com a concordância do paciente (FRYKBERG RG *et al*, 2000). Indicações incluem a remoção de tecidos gangrenosos ou infectados, controle de infecção, adequação de um pé ou coto funcional para acomodar calçado ou prótese (ABOU-ZAMZAM AM *et al*, 2007). A falência em tratar adequadamente a doença arterial periférica é a principal causa de amputação em pessoas com diabetes.

#### ***h) Terapias adjuvantes***

- **Oxigenioterapia hiperbárica**

A oxigenioterapia hiperbárica (OH) envolve a administração de oxigênio a 100%, geralmente em sessões diárias (BARNES RC *et al*, 2006). As evidências são controversas quanto ao seu uso na cicatrização de feridas e prevenção de amputação (ELRAIYAH *et al*, 2016). Um estudo randomizado controlado bem conduzido em 103 pacientes mostrou que a OH não reduziu a indicação para amputação ou facilitou a cicatrização comparado aos cuidados convencionais. (FEDORKO L *et al*, 2016) Além disso, uma revisão sistemática feita pelo IWGDF concluiu que análise de evidências continua a apresentar desafios metodológicos, com poucos estudos randomizados controlados, a maioria de pobre qualidade (GAME FL *et al*, 2016). A OH deve ser um tópico a ser considerado em pacientes selecionados (HUANG ET *et al*, 2015).

- **Estimulação elétrica**

A estimulação elétrica tem sido reportada como uma ótima terapia adjuvante para a cicatrização de UPD na literatura recente. Em estudo randomizado duplo-cego placebo-controlado avaliando 40 pacientes com UPD houve significativas diferenças no número de úlceras cicatrizadas (65% no grupo tratado *versus* 35% no

grupo controle) (PETERS EJ *et al*, 2001). Ela parece melhorar o fluxo sanguíneo, infecção e resposta celular deficiente, fatores associados a uma pobre cicatrização. É uma terapia segura e de baixo custo (THAKRAL G *et al*, 2013).

- **Terapia de cicatrização com pressão negativa**

Trata-se de um outro método usado em UPD que envolve a remoção de líquido da ferida através de um vácuo selado. Ele é destinado a melhorar a perfusão tecidual e a promoção de tecido de granulação, e frequentemente é um tratamento mais curto em comparação com úlceras tratadas com curativos com gaze tradicional (HEALTH QUALITY ONTARIO, 2006). Remove edema e exsudato crônico, reduz colonização bacteriana, favorece a formação de novos vasos, aumenta a proliferação celular e melhora a oxigenação da ferida como resultado da força mecânica aplicada (VENTURI ML *et al*, 2005). Embora promissor, este método não substitui o desbridamento cirúrgico para melhorar a circulação sanguínea (VIKATMAA P *et al*, 2008).

- **Substitutos de pele por bioengenharia**

Este método substitui o ambiente degradado da matriz extracelular com a introdução de uma nova substância matriz com componentes celulares, iniciando uma outra trajetória de cicatrização (FUTREGA K *et al*, 2014). Atualmente três tipos de produtos aprovados nos Estados Unidos estão disponíveis, incluindo Dermagraft→, Apligraf→ e, mais recentemente, Oasis→ (RICHMOND NA *et al*, 2013), numerosos ensaios clínicos randomizados (ECR) mostraram sua eficácia na cicatrização de feridas. Apesar das vantagens, eles não podem ser usados isoladamente para tratar as UPD. Isquemia periférica, uma das características patológicas da UPD, é um fator contribuinte crítico que afeta o uso de substitutos de pele por bioengenharia (SPB) (LORENZI G *et al*, 2005). Consequentemente, revascularização cirúrgica e descompressão, assim como o preparo do leito da ferida, são considerados pré-requisitos essenciais para aplicação de SPB. Além disso, esse método necessita controle de infecção. Desta forma, os pontos acima mencionados podem resultar em altos custos a longo prazo (DINH TL *et al*, 2006).

- **Fatores de crescimento**

Os fatores de crescimento, como FCDP, fator de crescimento dos fibroblastos (FGF), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento insulina-like, EGF e TGF  $\beta$  (PAPANAS N *et al*, 2008). Entre estes, somente o PDGF recombinante humano (rhPDGF), nomes comerciais Becaplermina→ ou Regranex→,

que é um hidrogel contendo 0,01% de rhPDGF, tem demonstrado aumentar as taxas de cicatrização quando comparado aos controles em vários ensaios clínicos, conseguindo aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA)(STEED DL *et al*, 2006). Os fatores de crescimento parecem estimular a quimiotaxia e mitogênese dos neutrófilos, fibroblastos, monócitos e outros componentes que formam a base celular da cicatrização de feridas. Seu uso clínico permanece limitado devido ao alto custo (BENNETT SP *et al*, 2003).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

As feridas cutâneas constituem um importante problema de saúde pública que afeta milhões de pacientes em todo o mundo, devido a sua cronicidade e alta morbidade; na tentativa de reduzir esta problemática, muitos esforços têm-se centrado na compreensão da fisiologia e tratamento de feridas com ênfase em novas abordagens terapêuticas e no contínuo desenvolvimento de tecnologias para os cuidados de feridas cutâneas. Tem crescido bastante a busca por alternativas terapêuticas eficazes, de fácil aplicação e baixo custo, com um aumento do interesse por medicações fitoterápicas, sendo esta uma área bastante promissora para novos estudos.

É importante sempre enfatizar a importância da avaliação rotineira dos pés pelos profissionais de saúde que lidam com diabetes, permitindo uma detecção precoce de alterações e lesões. Deve ser priorizada a adoção de políticas públicas de saúde que permitam o acesso amplo e irrestrito aos diversos tipos de tratamento do diabetes mellitus e suas complicações.

## REFERÊNCIAS

---

- A.M., Abou-Zamzam Jr. *et al*. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. **Annals of Vascular Surgery** 21(4), 2007.
- ACOSTA, Jorge Berlanga *et al*. The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds. **International Wound Journal** 5(4). doi: 10.1111/j.1742-481X.2008.00457.x., 2008.
- ALAVI, Afsaneh *et al*. Diabetic Foot Ulcers: Part II. Management. **Journal of the American Academy of Dermatology** 70(1), 2014.

- ANON. Standards of Medical Care in Diabetes - 2006. **Diabetes Care** 29(SUPPL. 1), 2006.
- ANON. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. **Diabetes Care** 44. doi: 10.2337/dc21-S011, 2021
- ARMSTRONG, D. G.; R. G. Frykberg. Classifying Diabetic Foot Surgery: Toward a Rational Definition." **Diabetic Medicine** 20(4). doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.00933.x.,2003.
- ARMSTRONG, David G. *et al.* Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. **New England Journal of Medicine** 376(24). doi: 10.1056/nejmra1615439, 2017.
- ARMSTRONG, David G.,*et al.* It's Not What You Put on, but What You Take off: Techniques for Debriding and off-Loading the Diabetic Foot Wound. in **Clinical Infectious Diseases**. Vol. 39, 2004.
- ATTINGER, C. E.; E. Bulan; P. A. Blume. Surgical Debridement: The Key to Successful Wound Healing and Reconstruction. **Clinics in Podiatric Medicine and Surgery** 17(4), 2000.
- BAKKER, K. *et al.* The 2015 IWGDF Guidance Documents on Prevention and Management of Foot Problems in Diabetes: Development of an Evidence-Based Global Consensus. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews** 32. doi: 10.1002/dmrr.2694, 2016.
- BARNES, Robert C. Point: Hyperbaric Oxygen Is Beneficial for Diabetic Foot Wounds. **Clinical Infectious Diseases** 43(2). doi: 10.1086/505207, 2006.
- Boulton, Andrew J. M., David G. Armstrong, Robert S. Kirsner, Christopher E. Attinger, Lawrence A. Lavery, Benjamin A. Lipsky, Joseph L. Mills, and John S. Steinberg. 2018. "Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications." **Diabetes** 2018(2). doi: 10.2337/DB20182-1.
- Boulton AJM. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. **Diabetologia**. 2004; 47:1343-53.
- Bowering, C. Keith. 2001. "Diabetic Foot Ulcers: Pathophysiology, Assessment, and Therapy." **Canadian Family Physician** 47(MAY).
- Bowling FL, Rashid ST, Boulton AJ. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus. **Nat Rev Endocrinol**. 2015; 11:606-16.
- Bus, S. A., R. W. van Deursen, D. G. Armstrong, J. E. A. Lewis, C. F. Caravaggi, and P. R. Cavanagh. 2016. "Footwear and Offloading Interventions to Prevent and Heal Foot Ulcers and Reduce Plantar Pressure in Patients with Diabetes: A Systematic Review." **Diabetes/Metabolism Research and Reviews** 32. doi: 10.1002/dmrr.2702.



- Callaghan, Brian C., Ann A. Little, Eva L. Feldman, and Richard AC Hughes. 2012. "Enhanced Glucose Control for Preventing and Treating Diabetic Neuropathy." **Cochrane Database of Systematic Reviews**. doi: 10.1002/14651858.cd007543.pub2.
- Clarke, P. M., A. M. Gray, A. Briggs, A. J. Farmer, P. Fenn, R. J. Stevens, D. R. Matthews, I. M. Stratton, and R. R. Holman. 2004. "A Model to Estimate the Lifetime Health Outcomes of Patients with Type 2 Diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS No. 68)." **Diabetologia** 47(10). doi: 10.1007/s00125-004-1527-z.
- Dinh, Thanh L., and Aristidis Veves. 2006. "The Efficacy of Apligraf in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers." **Plastic and Reconstructive Surgery** 117(7 SUPPL.). doi: 10.1097/01.prs.0000222534.79915.d3.
- DiPrea, John A. 2014. "Outpatient Assessment and Management of the Diabetic Foot." **Medical Clinics of North America** 98(2).
- Driver, Vickie R., Jeff Madsen, and Russell A. Goodman. 2005. "Reducing Amputation Rates in Patients with Diabetes at a Military Medical Center: The Limb Preservation Service Model." **Diabetes Care** 28(2). doi: 10.2337/diacare.28.2.248.
- Elraiyah, Tarig, Apostolos Tsapas, Gabriela Prutsky, Juan Pablo Domecq, Rim Hasan, Belal Firwana, Mohammed Nabhan, Larry Prokop, Anil Hingorani, Paul L. Claus, Lawrence W. Steinkraus, and Mohammad Hassan Murad. 2016. "A Systematic Review and Meta-Analysis of Adjunctive Therapies in Diabetic Foot Ulcers." **Journal of Vascular Surgery** 63(2).
- Fedorko, Ludwik, James M. Bowen, Wilhelmine Jones, George Oreopoulos, Ron Goeree, Robert B. Hopkins, and Daria J. O'Reilly. 2016. "Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Reduce Indications for Amputation in Patients with Diabetes with Nonhealing Ulcers of the Lower Limb: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial." **Diabetes Care** 39(3). doi: 10.2337/dc15-2001.
- Frykberg, Robert G. 2002. "Diabetic Foot Ulcers: Pathogenesis and Management." **American Family Physician** 66(9).
- Frykberg, Robert G., Thomas Zgonis, David G. Armstrong, Vickie R. Driver, John M. Giurini, Steven R. Kravitz, Adam S. Landsman, Lawrence A. Lavery, J. Christopher Moore, John M. Schuberth, Dane K. Wukich, Charles Andersen, and John V. Vanore. 2006. "DIABETIC FOOT DISORDERS: A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE (2006 Revision)." **Journal of Foot and Ankle Surgery** 45(5 SUPPL.). doi: 10.1016/S1067-2516(07)60001-5.
- Game, Frances. 2016. "Classification of Diabetic Foot Ulcers." **Diabetes/Metabolism Research and Reviews** 32. doi: 10.1002/dmrr.2746.

- Hinchliffe, R. J., G. D. Valk, J. Apelqvist, D. G. Armstrong, K. Bakker, F. L. Game, A. Hartemann-Heurtier, M. Löndahl, P. E. Price, W. H. van Houtum, and William J. Jeffcoate. 2008. "A Systematic Review of the Effectiveness of Interventions to Enhance the Healing of Chronic Ulcers of the Foot in Diabetes." in **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**. Vol. 24.
- Huang, Enoch T., Jaleh Mansouri, M. Hassan Murad, Warren S. Joseph, Michael B. Strauss, William Tettelbach, Eugene R. Worth, John Feldmeier, Ken LeDez, Phi Nga Jeannie Le, and Richard Moon. 2015. "A Clinical Practice Guideline for the Use of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers." **Undersea and Hyperbaric Medicine** 42(3).
- International Diabetes Federation. 2011. "Global Diabetes Plan 2011-2021." **Vasa**.
- Jain, Amit. 2014. "A New Classification (Grading System) of Debridement in Diabetic Lower Limbs - an Improvization and Standardization in Practice of Diabetic Lower Limb Salvage Around the World." **Medicine Science | International Medical Journal** 3(1). doi: 10.5455/medscience.2013.02.8093.
- Jeffcoate, William, Roger Gadsby, Arthur Yelland, Claire Meace, Julie Michalowski, and Bob Young. 2017. "How the National Diabetes Footcare Audit Results Will Lead to Improved Outcomes for People with Diabetic Foot Ulcers." **Diabetes and Primary Care** 19(4).
- Lachin, John M., Ionut Bebu, David M. Nathan, Bernard Zinman, David Brillon, Jye Yu C. Backlund, Patricia Cleary, and Trevor J. Orchard. 2016. "Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC versus the General Population." **Diabetes Care** 39(8). doi: 10.2337/dc15-2399.
- Lavery, Lawrence A., David G. Armstrong, Robert P. Wunderlich, M. Jane Mohler, Christopher S. Wendel, and Benjamin A. Lipsky. 2006. "Risk Factors for Foot Infections in Individuals with Diabetes." **Diabetes Care** 29(6). doi: 10.2337/dc05-2425.
- Lazzarini, Peter A., Gustav Jarl, Catherine Gooday, Vijay Viswanathan, Carlo F. Caravaggi, David G. Armstrong, and Sicco A. Bus. 2020. "Effectiveness of Offloading Interventions to Heal Foot Ulcers in Persons with Diabetes: A Systematic Review." **Diabetes/Metabolism Research and Reviews** 36(S1). doi: 10.1002/dmrr.3275.
- Lebrun, Elizabeth, Marjana Tomic-Canic, and Robert S. Kirsner. 2010. "The Role of Surgical Debridement in Healing of Diabetic Foot Ulcers." **Wound Repair and Regeneration** 18(5). doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00619.x.
- Lim, Jonathan Zhang Ming, Natasha Su Lynn Ng, and Cecil Thomas. 2017. "Prevention and Treatment of Diabetic Foot Ulcers." **Journal of the Royal Society of Medicine** 110(3).
- Lipsky, Benjamin A., Anthony R. Berendt, Paul B. Cornia, James C. Pile, Edgar J. G. Peters, David G. Armstrong, H. Gunner Deery, John M. Embil, Warren S.

- Joseph, Adolf W. Karchmer, Michael S. Pinzur, and Eric Senneville. 2012. "2012"
- Lipsky, Benjamin A., Éric Senneville, Zulfiqarali G. Abbas, Javier Aragón-Sánchez, Mathew Diggie, John M. Embil, Shigeo Kono, Lawrence A. Lavery, Matthew Malone, Suzanne A. van Asten, Vilma Urbančič-Rovan, and Edgar J. G. Peters. 2020. "Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Foot Infection in Persons with Diabetes (IWGDF 2019 Update)." **Diabetes/Metabolism Research and Reviews** 36(S1). doi: 10.1002/dmrr.3280.
- Medical Advisory Secretariat. 2006. "Negative Pressure Wound Therapy: An Evidence-Based Analysis." **Ontario Health Technology Assessment Series** 6(14).
- Monteiro-Soares, M., D. Russell, E. J. Boyko, W. Jeffcoate, J. L. Mills, S. Morbach, and F. Game. 2019. "IWGDF Guideline on the Classification of Diabetic Foot Ulcers." **International Working Group on the Diabetic Foot**.
- Ndosi, M., A. Wright-Hughes, S. Brown, M. Backhouse, B. A. Lipsky, M. Bhogal, C. Reynolds, P. Vowden, E. B. Jude, J. Nixon, and E. A. Nelson. 2018. "Prognosis of the Infected Diabetic Foot Ulcer: A 12-Month Prospective Observational Study." **Diabetic Medicine** 35(1). doi: 10.1111/dme.13537.
- Papanas, Nikolaos, and Efstratios Maltezos. 2008. "Becaplermin Gel in the Treatment of Diabetic Neuropathic Foot Ulcers." **Clinical Interventions in Aging** 3(2).
- Peters, Edgar J., Lawrence A. Lavery, David G. Armstrong, and John G. Fleischli. 2001. "Electric Stimulation as an Adjunct to Heal Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Clinical Trial." **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation** 82(6). doi: 10.1053/SBD. 2019. *SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. Diretrizes Da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020)*.
- Schaper, N. C., J. J. Van Netten, J. Apelqvist, B. A. Lipsky, and K. Bakker. 2017. "Prevention and Management of Foot Problems in Diabetes: A Summary Guidance for Daily Practice 2015, Based on the IWGDF Guidance Documents." **Diabetes Research and Clinical Practice** 124. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.007.
- Schaper, Nicolaas C., Jaap J. van Netten, Jan Apelqvist, Sicco A. Bus, Robert J. Hinchliffe, and Benjamin A. Lipsky. 2020. "Practical Guidelines on the Prevention and Management of Diabetic Foot Disease (IWGDF 2019 Update)." **Diabetes/Metabolism Research and Reviews** 36(S1). doi: 10.1002/dmrr.3266.
- Seaman, Susie. 2005. "The Role of the Nurse Specialist in the Care of Patients with Diabetic Foot Ulcers." **Foot and Ankle International** 26(1). apmr.2001.23780.

- Steed, David L. 2006. "Clinical Evaluation of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor for the Treatment of Lower Extremity Ulcers." **Plastic and Reconstructive Surgery** 117(7 SUPPL.).
- Tallis, Arthur, Travis A. Motley, Robert P. Wunderlich, Jaime E. Dickerson, Curtis Waycaster, and Herbert B. Slade. 2013. "Clinical and Economic Assessment of Diabetic Foot Ulcer Debridement with Collagenase: Results of a Randomized Controlled Study." **Clinical Therapeutics** 35(11). doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.013.
- Thakral, Gaurav, Javier LaFontaine, Bijan Najafi, Talal K. Talal, Paul Kim, and Lawrence A. Lavery. 2013. "Electrical Stimulation to Accelerate Wound Healing." **Diabetic Foot and Ankle** 4.
- Toscano, Cristiana M., Tatiana H. Sugita, Michelle Q. M. Rosa, Hermelinda C. Pedrosa, Roger dos S. Rosa, and Luciana R. Bahia. 2018. "Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study." **International Journal of Environmental Research and Public Health** 15(1). doi: 10.3390/ijerph15010089.
- Venturi, Mark L., Christopher E. Attinger, Ali N. Mesbahi, Christopher L. Hess, and Katherine S. Graw. 2005. "Mechanisms and Clinical Applications of the Vacuum-Assisted Closure (VAC) Device: A Review." **American Journal of Clinical Dermatology** 6(3).
- Vikatmaa, P., V. Juutilainen, P. Kuukasjärvi, and A. Malmivaara. 2008. "Negative Pressure Wound Therapy: A Systematic Review on Effectiveness and Safety." **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery** 36(4).
- Yazdanpanah, Leila. 2015. "Literature Review on the Management of Diabetic Foot Ulcer." **World Journal of Diabetes** 6(1). doi: 10.4239/wjd.v6.i1.37

# TÓPICOS INTERDISCIPLINARES DA SAÚDE HUMANA

PERSPECTIVAS TRANSLACIONAIS



9 786553 810167