

# MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**



Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)

**Atena**  
Editora

Ano 2021

# MEDICINA:

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**



Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)

**Atena**  
Editora

Ano 2021

### **Editora Chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

### **Assistentes Editoriais**

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

### **Bibliotecária**

Janaina Ramos

### **Projeto Gráfico e Diagramação**

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

### **Imagens da Capa**

Shutterstock

### **Edição de Arte**

Luiza Alves Batista

### **Revisão**

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva – Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Jayme Augusto Peres – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

## **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Fernando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

## **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

#### **Linguística, Letras e Artes**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará  
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo  
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná  
Profª Drª Miraniide Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

#### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí  
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais  
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional  
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás  
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa  
Profª Drª Andrezza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia  
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco  
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar  
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Me. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina  
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná  
Profª Drª Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília  
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa

Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás  
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia  
Prof. Me. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases  
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina  
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein  
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará  
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri  
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás  
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza  
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará  
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social  
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA  
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia  
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis  
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenología & Subjetividade/UFPR  
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu  
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
Profª Drª Lúvia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe  
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz  
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas  
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos

Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo  
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior  
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo  
Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará  
Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais  
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi  
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília  
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa  
Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba  
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão  
Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana  
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

## Medicina: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 2

**Bibliotecária:** Janaina Ramos  
**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Giovanna Sandrini de Azevedo  
**Edição de Arte:** Luiza Alves Batista  
**Revisão:** Os Autores  
**Organizador:** Benedito Rodrigues da Silva Neto

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

M489 Medicina: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 2 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-062-6

DOI 10.22533/at.ed.626211205

1. Medicina. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.

CDD 610

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

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

contato@atenaeditora.com.br

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

## APRESENTAÇÃO

De forma geral sabemos que a Epidemiologia “é a ciência que tem como foco de estudo a distribuição e os determinantes dos problemas de saúde – assim como seus fenômenos e processos associados - nas populações humanas”. Ousamos dizer que é a ciência básica para a saúde coletiva, principal ciência de informação de saúde, fornecendo informações substanciais para atividades que envolvem cuidado, promoção de saúde, prevenção e/ou terapia pós dano ou pós adoecimento, envolvendo escuta, diagnóstico e orientação/tratamento.

As Ciências médicas são o campo que desenvolve estudos relacionados a saúde, vida e doença, formando profissionais com habilidades técnicas e atuação humanística, que se preocupam com o bem estar dos pacientes, sendo responsáveis pela investigação e estudo da origem de doenças humanas. Além disso, buscam proporcionar o tratamento adequado à recuperação da saúde.

Ressaltamos com propriedade que a formação e capacitação do profissional da área médica parte do princípio de conceitos e aplicações teóricas bem fundamentadas desde o estabelecimento da causa da patologia individual ou sobre a comunidade até os procedimentos estratégicos paliativos e/ou de mitigação da enfermidade.

Portanto, esta obra apresentada aqui em seis volumes, objetiva oferecer ao leitor (aluno, residente ou profissional) material de qualidade fundamentado na premissa que compõe o título da obra, ou seja, identificação de processos causadores de doenças na população e conseqüentemente o tratamento. A identificação, clínica, diagnóstico e tratamento, e conseqüentemente qualidade de vida da população foram as principais temáticas elencadas na seleção dos capítulos deste volume, contendo de forma específica descritores das diversas áreas da medicina,

De forma integrada e colaborativa a nossa proposta, apoiada pela Atena Editora, consegue entregar ao leitor produções acadêmicas relevantes desenvolvidas no território nacional abrangendo informações e estudos científicos no campo das ciências médicas. Finalmente destacamos que a disponibilização destes dados através de uma literatura, rigorosamente avaliada, fundamenta a importância de uma comunicação sólida e relevante na área médica.

Desejo uma excelente leitura a todos!

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

**A DIFERENCIAÇÃO *IN VITRO* DE CÉLULAS-TRONCO DE MEMBRANA AMNIÓTICA E TECIDO ADIPOSEO EM CÉLULAS DE LINHAGEM MIOGÊNICA: UMA REVISÃO DOS MÉTODOS DE INDUÇÃO E REVELAÇÃO**

Luca Fortes Furtado de Mendonça

Rosana Bizon Vieira Carias

**DOI 10.22533/at.ed.6262112051**

### **CAPÍTULO 2..... 10**

**ABORDAGEM INTEGRATIVA SOBRE OS FATORES DE RISCO DA PSORÍASE E SUAS COMPLICAÇÕES**

Ramilli de Araújo Pegado

Túlio Maranhão Neto

Renê Maciel de Sousa Neto

Victoria Thamirys Costa Vilaça

Milena Nunes Alves de Sousa

**DOI 10.22533/at.ed.6262112052**

### **CAPÍTULO 3..... 23**

**ANTICORPOS MONOCLONAIS: HISTÓRICO, ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS**

Emerson Lucena da Silva

Celina de Jesus Guimarães

Priscilla Nascimento dos Santos

Raquel Nascimento da Silva Roriz

**DOI 10.22533/at.ed.6262112053**

### **CAPÍTULO 4..... 40**

**ASPECTOS PSICOPATOLÓGICOS DE PESSOAS QUE SOFRERAM VIOLÊNCIA SEXUAL NA VIDA ADULTA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Rafael da Silva Pereira Lima

Fernanda Garcia Varga de Sobral

Tamara Melnik

Marco de Tubino Scanavino

**DOI 10.22533/at.ed.6262112054**

### **CAPÍTULO 5..... 53**

**AVALIAÇÃO DA TAXA DE INCIDÊNCIA DE HEPATITE B NO BRASIL, ENTRE O PERÍODO DE 2009 A 2018**

Victor de Lima Lacerda

Felipe Xavier Camargo

**DOI 10.22533/at.ed.6262112055**

### **CAPÍTULO 6..... 57**

**CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS NEOPLASIAS E LESÕES PRÉ-MALIGNAS DO TRATO GASTROINTESTINAL EM UM MUNICÍPIO DO SUDOESTE GOIANO:**

## **ANÁLISE DE 10 ANOS**

Leana Ferreira Crispim  
Anna Karollinna Pimenta de Paula  
Marília Carneiro Viana  
Érica Rezende Pereira  
Severino Correia do Prado Neto

**DOI 10.22533/at.ed.6262112056**

## **CAPÍTULO 7..... 69**

### **ENDOMETRIOSE: DOS SINTOMAS AO TRATAMENTO**

Marcella Azevedo Fernandes  
Sheila Nascimento de Souza Borges  
Aroldo Vieira de Moraes Filho

**DOI 10.22533/at.ed.6262112057**

## **CAPÍTULO 8..... 81**

### **ESTRESSE E DEPRESSÃO NO IDOSO: O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO ASSOCIADO A INFLAMAÇÃO CRÔNICA**

Ivo Emilio da Cruz Jung  
Ivana Beatrice Mânica da Cruz  
Joana Rosa Rodrigues  
Wellington Claudino Ferreira  
Barbara O. Turra  
Euler Esteves Ribeiro  
Thamara Graziela Flores  
Fernanda Barbisan

**DOI 10.22533/at.ed.6262112058**

## **CAPÍTULO 9..... 102**

### **FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE LESÃO POR PRESSÃO NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Julianna Thamires da Conceição  
Elizama Costa dos Santos Sousa  
Polyana Coutinho Bento Neri  
Cássio Nunes Brasileiro  
Jessica de Moura Caminha  
Rosane da Silva Santana  
Paula Lima da Silva  
Joseneide Barbosa de Sousa

**DOI 10.22533/at.ed.6262112059**

## **CAPÍTULO 10..... 116**

### **IRISINA, O HORMÔNIO PRODUZIDO NA ATIVIDADE FÍSICA ATUANDO NA DOENÇA MAL DE ALZHEIMER**

Guilherme Vilela Rezende  
Lorena Motta da Silva  
Flávia Cristina Rocha Pereira

Benedito Rodrigues da Silva Neto

**DOI 10.22533/at.ed.62621120510**

**CAPÍTULO 11..... 126**

**HEPATITE DELTA EM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA DE MANAUS**

Lyrkis Paraense Barbosa Silva Neto

Antonio Solon Mendes Pereira

Diandra Sant'Ana Dutra Barros

Emídio Almeida Tavares Júnior

Karoline Teixeira Loiola

Ketlin Batista de Moraes Mendes

Lina Miyuri Suizu

Patricia Jeane de Oliveira Costa

Yanna Queiroz Pereira de Sá

Arlene dos Santo Pinto

**DOI 10.22533/at.ed.62621120511**

**CAPÍTULO 12..... 137**

**IMPORTÂNCIA DA ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM NO ATENDIMENTO PRÉ-HOSPITALAR**

Silvana da Silva Rosa

Rita Carla Pereira Batista

Camila Alexandre de Araújo

Maria José Maciel de Oliveira

Palloma Cirimele Lira da Silva

Pamalla Cirimele Lira

Raiza Rafaela dos Santos Cruz

Luana Cristina Gabym Ferreira da Silva

Jamylle Ribeiro dos Santos

Antônio Campoverde

Pollyana Cirimele Lira

**DOI 10.22533/at.ed.62621120512**

**CAPÍTULO 13..... 141**

**INFLUÊNCIA DA TUBERCULOSE NO COMPROMETIMENTO NEUROLÓGICO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HTLV-1**

Andressa dos Reis Sales

Maria de Lourdes Santana Bastos

Edgar Marcelino de Carvalho Filho

**DOI 10.22533/at.ed.62621120513**

**CAPÍTULO 14..... 153**

**LEISHMANIOSE VISCERAL: DA EPIDEMIOLOGIA AO TRATAMENTO**

Camila Valadares Giardini

Emmy Lorryne Moura Martins

Guilherme Ferreira Fernandes Amaral

Hotair Phellipe Martins Fernandes

Larissa Rocha Brasil

Luma Lainny Pereira de Oliveira  
Wynni Gabrielly Pereira de Oliveira  
Rosângela do Socorro Pereira Ribeiro

**DOI 10.22533/at.ed.62621120514**

**CAPÍTULO 15..... 164**

**LIPOMA DE CORPO CALOSO: RELATO DE CASO**

Moacir Pereira Leite Neto  
Francisco Daniel Bezerra Amorim  
Isabela Orieta de Oliveira Macedo  
Francisco Marcos Bezerra da Cunha  
Isabel Monique Leite Romualdo  
Taysa Leite de Aquino

**DOI 10.22533/at.ed.62621120515**

**CAPÍTULO 16..... 171**

**CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE SÍFILIS NOTIFICADOS EM UM MUNICÍPIO DO SUL DO BRASIL NOS ANOS DE 2018 E 2019 ATRAVÉS DE FICHAS FÍSICAS DO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN)**

Italo Mattos Rinaldi  
Bruno Cardoso Schmoeller  
Deisy da Silva Fernandes Nascimento

**DOI 10.22533/at.ed.62621120516**

**CAPÍTULO 17..... 178**

**MENINGITE BACTERIANA INFANTIL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Rayanni Fernandes  
Alecssander Silva de Alexandre  
Érica Lucca Nantes  
Sílvia Kamiya Yonamine Reinheimer

**DOI 10.22533/at.ed.62621120517**

**CAPÍTULO 18..... 188**

**O IMPACTO DAS DEFICIÊNCIAS SENSORIAIS MEDIANTE O NEUROENVELHECIMENTO FISIOLÓGICO**

Rildo Alves Junior  
Anna de Paula Freitas Borges  
Jhenefr Ribeiro Brito  
Mônia Rieth Corrêa  
Gabriela Cunha Fialho Cantarelli Bastos

**DOI 10.22533/at.ed.62621120518**

**CAPÍTULO 19..... 197**

**PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM RISCO DE AMPUTAÇÃO DE MEMBROS INFERIORES**

Claudia Maria Torre de Carvalho Barbosa

**DOI 10.22533/at.ed.62621120519**

**CAPÍTULO 20.....204**

**PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DA SÍFILIS GESTACIONAL NO BRASIL:  
REVISÃO INTEGRATIVA**

Antônia Vanessa Leal de Sousa  
Yara Cristina Martins de Sousa  
Fabrícia Castelo Branco de Andrade Brito  
Elizama Costa dos Santos Sousa  
Jessica de Moura Caminha  
Julianna Thamires da Conceição  
Rosane da Silva Santana  
Polyana Coutinho Bento Neri  
Cássio Nunes Brasileiro  
Paula Lima da Silva

**DOI 10.22533/at.ed.62621120520**

**CAPÍTULO 21.....221**

**PNEUMATOSE INTESTINAL EM IMUNOSSUPRIMIDO: RELATO DE CASO**

Wagner de Oliveira Júnior  
Marcio Valle Cortez  
Raul Rodrigues da Costa Neto  
Alexandre Balbino da Costa  
Marianna Facchinetti Brock  
Ricardo Monteiro da Silva  
Renan Danilo Lima da Rocha

**DOI 10.22533/at.ed.62621120521**

**CAPÍTULO 22.....225**

**PREVALÊNCIA DE LER/DORT EM PROFISSIONAIS BRASILEIROS**

Andressa Ribeiro da Costa  
Gabriel Antunes Sousa Silva  
Nicole Nogueira Cardoso  
Raquel Braga Rossi  
Vinícius Rodrigues França  
Wesley Pereira Duarte  
Virgínia Braz da Silva Vaz  
Daniel Martins Borges  
Bárbara Matos de Moraes  
Warley Almeida Quixabeira  
Karinny Guimarães Couto  
Viviana Cristina de Souza Carvalho

**DOI 10.22533/at.ed.62621120522**

**CAPÍTULO 23.....233**

***Pseudomonas aeruginosa*: MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA,  
FATORES DE VIRULÊNCIA E SEU IMPACTO CLÍNICO**

Stephanie de Almeida Alves  
Francisco Cesar Barroso Barbosa

Ludimila Gomes Pinheiro  
Guilherme Mendes Prado  
Raquel Oliveira dos Santos Fontenelle

**DOI 10.22533/at.ed.62621120523**

**CAPÍTULO 24.....245**

**RELATO DE CASO: TUMOR DESMOIDE – PRINCIPAIS FATORES CONTRIBUENTES PARA SUA RECIDIVA**

Amanda Brentam Perencini  
Cristiane Mara Reis Rodrigues  
Tiago Abrão Querino dos Santos  
Ingrid de Salvi Coutinho  
Natália Tabah Tellini  
Marina Parzewski Moreti  
Denner Alves Cardoso

**DOI 10.22533/at.ed.62621120524**

**CAPÍTULO 25.....252**

**TRATAMENTO DE FÍSTULA ENTEROCUTÂNEA BILABIADA COM CURATIVO A VÁCUO EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE FORTALEZA**

Hannah Rodrigues Fernandes  
Marcell Araújo Franco  
Mariana Gabriella Correia Viana  
Alessandrino Terceiro de Oliveira

**DOI 10.22533/at.ed.62621120525**

**CAPÍTULO 26.....255**

**UTILIZAÇÃO DE GEL DE GLICOSE NO TRATAMENTO DE HIPOGLICEMIA NEONATAL**

Lara Dias de Azevedo  
Raphael Del Roio Liberatore Junior

**DOI 10.22533/at.ed.62621120526**

**SOBRE O ORGANIZADOR.....268**

**ÍNDICE REMISSIVO.....269**

# CAPÍTULO 8

## ESTRESSE E DEPRESSÃO NO IDOSO: O PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO ASSOCIADO A INFLAMAÇÃO CRÔNICA

*Data de aceite: 03/05/2021*

### **Ivo Emilio da Cruz Jung**

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria-RS

### **Ivana Beatrice Mânica da Cruz**

Programa de Pós-Graduação em Gerontologia  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria-RS

### **Joana Rosa Rodrigues**

Universidade Federal de Santa Maria,  
Departamento de Morfologia, Laboratório de  
Biogenomica  
Santa Maria-RS

### **Wellington Claudino Ferreira**

Universidade Federal de Santa Maria,  
Departamento de Morfologia, Laboratório de  
Biogenomica  
Santa Maria-RS

### **Barbara O. Turra**

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria-RS

### **Euler Esteves Ribeiro**

Fundação Universidade Aberta da Terceira  
Idade do Amazonas  
Manaus-AM

### **Thamara Graziela Flores**

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria-RS

### **Fernanda Barbisan**

Programa de Pós-Graduação em Gerontologia  
Universidade Federal de Santa Maria  
Santa Maria-RS

**RESUMO:** O envelhecimento populacional é uma realidade em todo o mundo. Entretanto, viver mais não necessariamente significa viver de forma saudável. O aumento da expectativa de vida não foi acompanhado pelo aumento da expectativa de vida saudável principalmente nos países subdesenvolvidos como é o caso do Brasil. Doenças crônicas como as cardiovasculares e enfermidades neurodegenerativas, tem alta prevalência na população idosa. Ainda, veem aumentando também a prevalência dos transtornos psiquiátricos, em especial a depressão maior na população idosa. O envelhecer se constitui em um período de conflitos e mudanças tanto no aspecto fisiológico quanto no social, gerando estresse muitas vezes contínuo. No estresse crônico psico-ambiental ocorre liberação de cortisol, hormônio pró-inflamatório, quando continuamente liberado, que tem profundo impacto na homeostase e saúde corporal. Ou seja, ocorre ruptura da modulação circadiana do cortisol. Na verdade, tanto o estresse causado por agentes físicos quanto os causados por agentes psicológicos envolvem diferentes redes neurais e atividade celular. Uma vez que o estresse crônico psico-ambiental parece ativar estados de inflamação crônica, que por sua vez contribuem para a evolução da depressão maior. Estudos pressupõe que o estresse oxidativo teria um papel de grande

relevância na associação inflamação- transtorno mental. Na inflamação crônica ocorre persistência da fase pró-inflamatória, em que ocorre destruição tecidual e produção de citocinas pró-inflamatórias induzidas por alguns fatores, que necessariamente não são patogênicos ou traumas mecânicos. Quando o sistema imune responde a presença de algum agente estressor ele se comunica como Sistema Nervoso Central via diversos mecanismos, incluindo citocinas sinalizadoras e ativação da inervação vagal, a exposição de indivíduos a agentes estressores psicoambientais desencadeiam respostas neuroinflamatórias (via micróglia) e inflamatórias sistêmicas relacionadas com transtornos psiquiátricos como a ansiedade e depressão. Assim, a exposição crônica ao estresse psicoambiental parece promover a neuroinflamação associada com transtornos psiquiátricos como a depressão maior. Fatores genéticos poderiam intervir nesta rota, incluindo um polimorfismo associado a enzima antioxidante superóxido dismutase 2, cujo estudo já demonstrou que haveria associação com maior risco de autopercepção de estresse psicoemocional e também depressão principalmente nos idosos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Transtornos Psiquiátricos, Inflamação, Idoso.

**ABSTRACT:** Population aging is a reality worldwide. However, living longer does not necessarily mean living healthily. The increase in life expectancy was not accompanied by an increase in healthy life expectancy, especially in underdeveloped countries such as Brazil. Chronic diseases such as cardiovascular and neurodegenerative diseases, have a high prevalence in the elderly population. Still, they also see an increase in the prevalence of psychiatric disorders, especially major depression in the elderly population. Aging is a period of conflicts and changes in both the physiological and social aspects, generating often continuous stress. In chronic psycho-environmental stress, cortisol, a pro-inflammatory hormone, is released when continuously released, which has a profound impact on homeostasis and body health. In other words, there is a rupture in the circadian modulation of cortisol. In fact, both the stress caused by physical agents and that caused by psychological agents involve different neural networks and cellular activity. Since chronic psycho-environmental stress seems to activate states of chronic inflammation, which in turn contribute to the evolution of major depression. Studies assume that oxidative stress would have a major role in the association between inflammation and mental disorder. In chronic inflammation, the pro-inflammatory phase persists, in which tissue destruction and the production of pro-inflammatory cytokines induced by some factors, which are not necessarily pathogenic or mechanical trauma. When the immune system responds to the presence of a stressor it communicates as a Central Nervous System via various mechanisms, including signaling cytokines and activation of vagal innervation, the exposure of individuals to psychoenvironmental stressors triggers related neuroinflammatory (microglia) and systemic inflammatory responses with psychiatric disorders such as anxiety and depression. Thus, chronic exposure to psycho-environmental stress seems to promote neuroinflammation associated with psychiatric disorders such as major depression. Genetic factors could intervene in this route, including a polymorphism associated with the antioxidant enzyme superoxide dismutase 2, whose study has already shown that there would be an association with a higher risk of self-perception of psycho-emotional stress and also depression, especially in the elderly.

**KEYWORDS:** Psychiatric Disorders, Inflammation, Aged.

## 1 | ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E A DEPRESSÃO MAIOR

Nos últimos 200 anos, modificações demográficas experimentadas em países desenvolvidos, e posteriormente em países em desenvolvimento onde se inclui o Brasil têm levado a um aumento na expectativa de vida humana. Este fenômeno é conhecido como “envelhecimento populacional” (RISHWORTH E ELLIOTT, 2018). O aumento na frequência de idosos na população tem levado ao acréscimo na prevalência de disfunções e doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) como as cardiovasculares, câncer, enfermidades neurodegenerativas, osteomusculares e autoimunes (FERRUCCI E FABBRI, 2018).

Além destas DCNTs os transtornos psiquiátricos, em especial a depressão maior possui alta prevalência na população idosa (RISHWORTH E ELLIOTT, 2018). Estudos epidemiológicos estimam que a depressão tem aumentado constantemente nos últimos 10 anos, de 6,6% para 7,3% em adultos (WEINBERGER *et al.*, 2018). Ainda em 2008, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a depressão maior como a terceira causa de carga de doenças em todo o mundo e projetou que a mesma ocupará o primeiro lugar em 2030 (MALHI E MANN, 2018).

Uma em cada quatro mulheres e um em cada seis homens experimentam depressão ao longo da vida e até 65% dos indivíduos apresentam episódios recorrentes do transtorno (KESSLER *et al.*, 2010). Entretanto, cerca de dois terços dos pacientes permanecem com sintomas depressivos relacionados a déficits de afeto positivo, como anedonia, pessimismo e falta de motivação, muitas vezes altamente incapacitantes (JONASSEN *et al.*, 2019). No Brasil, estudos sugerem que a prevalência de sintomas depressivos em idosos é bastante alta variando entre 62,8% a 52,6% (MATIAS *et al.*, 2016). Já, os impactos relacionados à mortalidade por problemas de saúde mental, incluindo suicídio, são mais graves em homens idosos, do que mulheres idosas (KIELY *et al.*, 2019). Um estudo epidemiológico baseado em dados disponíveis pelo Ministério da Saúde do Brasil (DATASUS) corroborou esta afirmativa, via observação que a taxa suicídio em idosos homens tem crescido nos últimos 20 anos, bem como as taxas de internações hospitalares relacionados a transtornos de humor (PRAIA *et al.*, 2018).

Para agravar o problema, muitas pessoas com depressão nunca recebem diagnóstico ou tratamento, e apenas cerca de 31% a 37% dos adultos alcançam remissão usando as abordagens terapêuticas atuais. Este cenário indica a necessidade de aprofundamento de estudos que contribuam para a elucidação das relações fisio-comportamentais complexas associadas a evolução, severidade e tratamento da depressão maior (JAFFE; RIVE E DENEY, 2019)

## 2 | O PAPEL DO ESTRESSE PSICOAMBIENTAL CRÔNICO NA DEPRESSÃO MAIOR

Além dos fatores de risco as DCNTs associados ao estilo de vida, como o sedentarismo

e a superalimentação (WOO, 2017), nas últimas décadas o papel do estresse psico-ambiental crônico tem emergido como um potencial fator de risco para o desenvolvimento de DCNTs, doença de Alzheimer (MACHADO *et al.*, 2014), de osteoporose (AZUMA *et al.*, 2015), doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer com destaque ao câncer de mama (CHIRIAC, BABAN E DUMITRASCU, 2018).

Os idosos passam por um processo de exposição a eventos estressores inerentes ao envelhecimento, contudo, a cronicidade dessa exposição não deve ser considerada normal. É importante ressaltar que, estressores crônicos na idade avançada não existem como estressores isolados, na realidade, ocorre uma relação complexa entre estressores físicos e estressores sociais (como pobreza e isolamento social) (MURAYAMA *et al.*, 2020). Neste cenário, o envelhecer se constitui em um período de conflitos e mudanças tanto no aspecto fisiológico quanto no social. (FREITAS *et al.*, 2018; PEREIRA *et al.*, 2004). A este respeito, Freitas *et al.*, (2018) comentaram que: “Na sociedade de consumo em que vivemos, onde o valor social prioritário é o poder econômico, o idoso é discriminado e excluído por não ser mais produtivo, nem se integrar aos padrões de beleza e juventude culturalmente valorizados”. Assim, os níveis de saúde física e mental são importantes contribuintes para o bem-estar subjetivo no final da vida. Por este motivo, considera-se o envelhecimento bem-sucedido é uma maneira de conceituar o bem-estar geral dos idosos (MOORE *et al.*, 2015).

Por este motivo, o comportamento do indivíduo quando exposto a situações de estresse, principalmente estresse psico-ambiental crônico, tem um papel de grande relevância no seu bem-estar psicoemocional e na sua saúde. A resiliência é o conceito que considera a capacidade do indivíduo de se recuperar de uma variedade de desafios que podem surgir ao longo da sua vida (MOORE *et al.*, 2015). Ou seja, uma dada situação de estresse não desencadeia uma consequência universal. Assim, esta situação pode ser excepcionalmente estressante para uma pessoa, aumentando fortemente o risco deste indivíduo desenvolver alguma DCNT (WU E BERRY, 2018) ou um transtorno psiquiátrico (ANDREESCU E LEE, 2020).

### **3 I ESTRESSE PSICO-AMBIENTAL, RESILIÊNCIA E DEPRESSÃO**

O pressuposto de que a exposição ao estresse crônico psico-ambiental poderia desencadear disfunções e doenças foi estabelecido em 1956 pelo Dr Selye no trabalho denominado “*The Stress of Life*” baseado em experimentos que realizou em laboratório. Neste trabalho o autor desenvolveu o conceito de “Síndrome Geral de Adaptação” baseado na ideia de que situações que geram estresse contribuem para o desencadeamento de problemas físicos e mentais. É importante destacar que este pressuposto tem sido corroborado por um grande conjunto de evidências científicas (McEWEN E MORRISON, 2013; GODOY *et al.*, 2018).

Com base na síndrome geral de adaptação foi possível identificar a existência de diversas situações conhecidas como “Eventos de Vida Produtores de Estresse”, que geram estresse crônico. Estes eventos são altamente prevalentes nas pessoas idosas. Este é o caso da ocorrência de doenças graves, hospitalização, dificuldades financeiras, mudança forçada de moradia, luto, exposição a agressão física e emocional continuada, vivência de roubo ou assalto, e também ser cuidador de pessoa com morbidades e disfunções crônicas que demandam alta carga de atenção, como é o caso dos pacientes demenciados (MURAYAMA *et al.*, 2020). Independentemente do tipo evento estressor que a pessoa está exposta evidências têm descrito que as mesmas estão associadas com o risco de desenvolvimento de uma ampla gama de doenças, como esquizofrenia, depressão, infarto do miocárdio, câncer, doenças autoimunes, demência do tipo Alzheimer tardio em idosos entre outros (GODOY *et al.*, 2018).

Entretanto, a associação entre exposição ao estresse psico-ambiental crônico e DCNTs não é universal, e varia de indivíduo para indivíduo. Esta variação fez com que, ainda na década de 80 fosse postulado por Lazarus e Folkman (1984) que não são os eventos de vida em si e por si que levam ao estresse patológico. No caso é a avaliação que o indivíduo faz das situações por que passa e as diferenças ambientais, orgânicas e psicológicas que terão um importante papel mediador. Esta descoberta acabou alterando o rumo das pesquisas, e as fontes de estresse passaram a serem categorizadas em dois grupos: (1) fontes internas, como é o caso de pensamentos e sentimentos negativos, nocivos e (2) fontes externas, como as previamente citadas (PEREIRA *et al.*, 2004). Assim, é possível dizer que o estresse psico-ambiental e suas consequências são gerados principalmente a partir da interação de fatores socioambientais e genéticos. Os fatores genéticos poderiam atuar minimizando o impacto negativo do estresse no organismo, ou ao contrário potencializando o mesmo (GODOY *et al.*, 2018).

Entretanto, o entendimento de como estes fatores podem modular a resposta ao estresse psico-ambiental e o impacto deste na saúde, envelhecimento e longevidade humana ainda continua sendo um grande desafio. Além disto indica que indivíduos com maior risco de depressão poderiam ser menos resilientes quando expostos a situações crônicas de estresse psico-ambiental (GODOY *et al.*, 2018).

## **4 | BASES NEUROFISIOLÓGICAS DA RESPOSTA AO ESTRESSE PSICO-AMBIENTAL**

### **4.1 Eixo Hipotálamo-Pituitário-Hipofisiário**

A resposta ao estresse psico-ambiental, em geral é adaptativa e transitória, sendo mediada principalmente pelo eixo HPA e evolutivamente adaptativa. Sem estes mecanismos seria difícil os animais, incluindo os seres humanos, sobreviverem aos desafios ambientais que são impostos pelo cotidiano. No início dos anos 70 foi descoberta a existência de uma

interação bioquímico-fisiológica entre o hipotálamo e a hipófise relacionada a resposta a exposição a agentes estressores. Esta descoberta foi crucial para a compreensão sobre como ocorria a comunicação entre o cérebro e o corpo, o que permitiu a realização de uma infinidade de investigações que passaram a descrever o significado biológico do estresse e suas respostas (McEWEN E MORRISON, 2013). Assim, contemporaneamente, o eixo HPA é reconhecido como um sistema central na regulação da resposta ao estresse fisiológico e psicossocial (Figura1).

Em termos fisiológicos, o eixo HPA é regulado pela secreção, do hormônio liberador da corticotropina e da vasopressina pelas células do núcleo paraventricular do hipotálamo. Por sua vez, estes dois hormônios têm a capacidade de ativar a secreção do hormônio adenocorticotrófico (ACTH) que é produzido pela hipófise. O ACTH então age diretamente no córtex da glândula adrenal estimulando a liberação de hormônios glicocorticóides associados a resposta ao estresse que agem sobre diversos tecidos corporais, via receptores específicos. No caso, o principal hormônio glicocorticoide produzido é o cortisol (McEWEN, 2015).

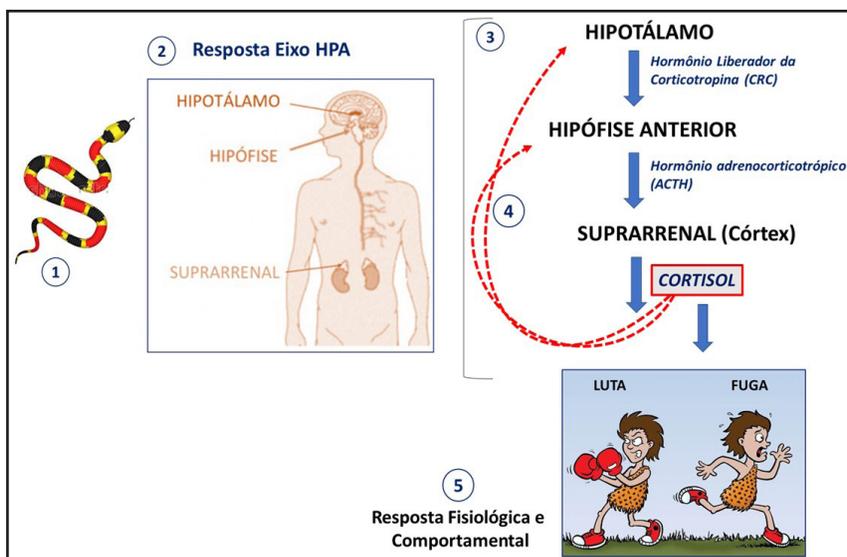


Figura 1- Esquema geral de modulação dos níveis de cortisol frente a um agente estressor. (1) Na presença do agente estressor; (2) o eixo HPA; (3) inicialmente o hipotálamo libera o hormônio liberador da corticotropina (CRC) que age na hipófise anterior induzindo a liberação de outro hormônio por esta glândula: hormônio adenocorticotrófico (ACTH).

Fonte: O autor (utilizando imagens obtidas do Google e modificadas).

A síntese do cortisol inicia a partir do colesterol que é esterificado e armazenado sob a forma de gotículas de lipídios dentro do citosol das células da adrenal. É importante

comentar que a maior parte deste colesterol é proveniente da lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol circulante no sangue. O LDL é produzido a partir de gorduras absorvidas no sistema gastrointestinal e que são especialmente processadas no fígado. Dentro das células da adrenal, o colesterol é transportado para o interior da mitocôndria por uma proteína carreadora de esterol. Dentro desta organela, o colesterol é convertido em pregnolona através da ação da enzima citocromo p450ssc (do inglês, *side chain cleavage*). Esta enzima também é chamada de CYP11A1. Uma vez que a pregnolona seja produzida, esta molécula vai para o retículo endoplasmático liso onde sofre desidrogenação formando a molécula de progesterona. A partir da própria pregnolona e da progesterona ocorre a síntese da molécula 17- $\alpha$ -hidroxi-progesterona. Via ação da enzima 17-hidrolase também denominada CYP17 são produzidos esteroides intermediários, incluindo as moléculas a 11-deoxicorticosterona e o deoxicortisol. Uma vez sintetizadas, estas moléculas retornam para o interior da mitocôndria onde são hidroxiladas no carbono 11 produzindo corticosterona e o cortisol. Estas reações são catalisadas pela enzima 11 $\beta$ -hidroxilase também conhecida com CYP11B1 (MCPHEE E GANONG, 2007; McEWEN *et al.*, 2015).

Uma vez que o cortisol tenha sido sintetizado, sofre os seguintes processos metabólicos: 75-80% se transforma em transcortina, 15% se liga a albumina e apenas de 5-10% do cortisol permanece livre no sangue, sendo essa a sua forma ativa. Este hormônio tem uma meia vida de 70 minutos, e sua metabolização é hepática. Quando o cortisol sai da mitocôndria, esta molécula migra para fora da célula via espaço extracelular e entra na corrente sanguínea. Devido ao seu baixo peso molecular e natureza lipofílica, o cortisol não ligado penetra nas células através da difusão passiva, o que torna viável medir o cortisol livre em muitos fluidos corporais (MCPHEE E GANONG, 2007). Assim, por sua propriedade lipofílica o cortisol ativo pode se diluir em outros líquidos incluindo a saliva, onde pode ser quantificado.

Apesar dos níveis de cortisol aumentarem quando o organismo é exposto a um agente estressor cotidianamente o cortisol é produzido, mas concentração deste hormônio varia durante as diversas fases do dia (ritmo circadiano). Evidências mostraram que cortisol é liberado ao longo do dia com um padrão caracterizado por uma grande elevação nos seus níveis após 30 minutos do despertar. A seguir os níveis de cortisol começam a diminuir (ADAM E KUMARI, 2009). A modulação circadiana do cortisol ao longo do dia é de vital importância porque permite que, pela manhã os indivíduos estejam mais ativos e vigilantes a situações estressantes, enquanto a noite seus níveis caem para concentrações bastante reduzidas.

## 4.2 Impacto Fisiológico e Bioquímico da Exposição ao Cortisol

Por outro lado evidências também têm mostrado que a desregulação do eixo HPA tem grande relevância no desenvolvimento de DCNTs incluindo transtornos psiquiátricos (MCEWEN *et al.*, 2015).

Por ser uma molécula pequena e lipofílica, o cortisol também consegue se diluir rapidamente para o interior das diferentes células corporais atuando nas mesmas. Esta alta eficiência em penetrar para o interior das células é importante a fim de que o organismo se prepare para “lutar ou fugir” quando exposto a um determinado agente estressor. No caso, o cortisol possui múltiplos efeitos corporais, entre os quais os mais relevantes dizem respeito a: (1) indução do aumento dos níveis plasmáticos de glicose que garantem energia para o indivíduo “fugir ou lutar” quando exposto a um agente estressor; (2) aumento nos níveis de pressão arterial; (3) diminuição dos níveis de serotonina; (4) diminuição a sensibilidade a dor; (5) aumento dos níveis de atenção e memória e (6) imunossupressão (GODOY *et al.*, 2018; FONKEN *et al.*, 2018).

### **4.3 Alterações Fisiológicas associadas a Exposição Crônica ao Estresse Psico-Ambiental**

No estresse crônico psico-ambiental ocorre liberação de cortisol de um modo continuado o que tem profundo impacto na homeostase e saúde corporal. Ou seja, ocorre ruptura da modulação circadiana do cortisol que é esperada em situações cotidianas. A resposta ao estresse crônico envolve diferentes áreas e circuitos do SNC. Na verdade, tanto o estresse causado por agentes físicos quanto os causados por agentes psicológicos envolvem diferentes redes neurais e atividade celular. Por exemplo, distúrbios que modificam o estado fisiológico, como é o caso de infecções ou hemorragias são considerados como estressores físicos. Em animais, de acordo como a adaptação evolutiva ao seu habitat, o estresse crônico pode ser desencadeado por alterações na temperatura, umidade, luminosidade, etc. Em contrapartida, estressores psicossociais são aqueles definidos como estímulos ameaçadores aversivos que podem ser antecipados, como foi citado anteriormente. Na pré-história, o estresse psicossocial poderia envolver, por exemplo o medo de ser atacado por predador ou animal peçonhento (DAYAS *et al.*, 2001).

Entretanto, o aumento da longevidade vivenciado pelos seres humanos, provavelmente contribuiu para o aparecimento de outros tipos de agentes estressores psicossociais relacionados ao medo de envelhecer, de adoecer, de perder entes queridos também envelhecidos (pais, companheiros conjugais e amigos), de perder a autonomia entre outros. Estes medos provavelmente ficam submergidos e são representados pela ocorrência de uma maior reatividade negativa aos EVPE” nos idosos (SCHILLING E DIEHL, 2015).

Verdade é que existem idosos muito resilientes ao envelhecimento e outros que são altamente sensíveis em termos de reatividade emocional a estressores diários e outros estressores psicológicos (SCHILLING E DIEHL, 2015)

Estudos neuroanatômicos observaram que as redes neurais que respondem ao estresse físico e ao estresse psicossocial são diferenciadas dentro do cérebro. Ou seja, os estressores psicológicos são processados por diferentes circuitos, ainda que alguns deles

possam apresentar algum nível de sobreposição. Os estressores físicos são principalmente processados em nível de tronco cerebral e regiões hipotalâmicas, requerem uma resposta sistêmica imediata similar a um reflexo, envolvendo então o sistema simpático adreno-medular, seguido da fase que envolve diretamente o eixo HPA. Por outro lado, o estresse psicossocial envolve outras áreas e circuitos cerebrais com destaque aos dos núcleos prosencefálicos, alguns componentes dos circuitos límbicos, como o córtex pré-frontal, o núcleo paraventricular do hipotálamo, amígdala, hipocampo, área tegumentar ventral e núcleo *accumbens* (GODOY *et al.*, 2018).

Uma vez que o cortisol possui efeito pleiotrópico no organismo, a sua liberação frequente ou continuada em consequência ao estresse crônico de origem psicossocial tem um profundo impacto no metabolismo corporal. A exposição inicial ao estresse crônico pode aumentar o risco de infecções bacterianas e virais oportunistas associadas ao efeito imunossupressor do cortisol (STOVER, 2016).

Uma das principais ações do cortisol é a que ocorre no metabolismo energético dos carboidratos. Isto porque, geralmente em uma situação de estresse agudo o corpo precisará de energia “ou para fugir ou para lutar”. A liberação do cortisol ativa mecanismos catabólicos que levam a um aumento nos níveis de glicose no sangue, o que ajuda a preparar o indivíduo para responder rapidamente ao agente estressor (McEWEN *et al.*, 2015).

Em nível tecidual o cortisol atua da seguinte forma: nos músculos, mantém a função deste tecido ainda que diminua a massa muscular proporcional do corpo; diminui a produção e aumenta a degradação óssea; em geral, diminui a quantidade de tecido conjuntivo; nos rins aumenta a filtração glomerular e a depuração da água; no sistema circulatório o cortisol mantém o débito cardíaco, aumenta o tônus das arteríolas, diminui a permeabilidade endotelial (MCPHEE E GANONG, 2007). Como o cortisol age no metabolismo glicêmico, é esperado que a exposição ao estresse crônico represente um risco para o desenvolvimento do diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) ainda que existam resultados controversos a este respeito (MCPHEE E GANONG, 2007)

## **5 | ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTRESSE PSICO-AMBIENTAL E INFLAMAÇÃO**

### **5.1 Sistema Imune Inato e a Resposta Inflamatória**

O sistema imune é fundamental para a saúde e o bem-estar humano, pois ajuda a coordenar a resposta do corpo a lesões e infecções físicas que, se deixadas sem tratamento, podem causar doenças ou morte. O estímulo da resposta inflamatória ocorre em presença de fatores bióticos patogênicos, como é o caso de bactérias e vírus e abióticos incluindo a exposição à radiação ionizante, agentes químicos, e traumas mecânicos.

Tanto a resposta inflamatória causada por agentes bióticos, quanto a resposta inflamatória causada por agentes abióticas é mediada por células do sistema imune,

em especial macrófagos e neutrófilos. Estas células ativam sua resposta inflamatória na presença de moléculas que são produzidas quando ocorre lesão ou infecção tecidual. As moléculas produzidas a partir de microrganismos são conhecidas em geral como PAMPs - padrões moleculares associados a patógenos ou DAMPs - Padrões Moleculares Associados a Danos. Deste modo, o acúmulo de fragmentos e moléculas metabólicas liberadas de células com disfunção, danificadas ou mortas por necrose podem desencadear uma resposta inflamatória independente da presença de patógenos. Estas moléculas são reconhecidas pelas células imunes envolvidas com a resposta inata que apresentam nas suas membranas receptores de reconhecimento de padrões (PPR) que se ligam tanto a PAMPs quanto DAMPs ativando a resposta inflamatória (ABBAS *et al.*, 2015).

## 5.2 Inflamação crônica de baixo grau e o estresse psico-ambiental

Apesar da resposta inflamatória ser vital para a sobrevivência, a mesma deve ser de curta duração. Caso ocorra cronicização deste processo as consequências podem ser altamente negativas para o organismo. De fato, evidências epidemiológicas e experimentais mostram que estados de inflamação crônicas estão vinculados a etiopatogênese de diversos tipos de DCNTs. Por este motivo, a inflamação crônica é considerada um fator “acelerador do envelhecimento biológico” (BEKTAS *et al.*, 2018).

Na inflamação crônica ocorre persistência da fase pró-inflamatória, em que ocorre destruição tecidual e produção de citocinas pró-inflamatórias induzidas por alguns fatores, que necessariamente não são patogênicos ou traumas mecânicos. Estes fatores indutores e que contribuem para a persistência da inflamação envolvem então a produção constante de DAMPs. Estas moléculas, se não são eficientemente degradadas no interior das células por processos autofágicos, podem se acumular na matriz tecidual ativando constantemente macrófagos. Em consequência, ocorre disfunção tecidual que pode predispor o organismo ao desenvolvimento de muitas doenças físicas e mentais.

Quando o sistema imune responde a presença de algum agente estressor ele se comunica como SNC via diversos mecanismos, incluindo citocinas sinalizadoras e ativação da inervação vagal (LOUVEAU *et al.*, 2015). Investigações mostraram que a exposição de indivíduos a agentes estressores psicoambientais desencadeiam respostas neuroinflamatórias (via micróglia) e inflamatórias sistêmicas relacionadas com transtornos psiquiátricos como a ansiedade, esquizofrenia e depressão, como aborda a revisão feita por Réus *et al.* (2015). Assim, a exposição crônica ao estresse psicoambiental parece promover a neuroinflamação associada com transtornos psiquiátricos como a depressão maior (LÓPEZ-LÓPEZ *et al.*, 2016). A associação entre depressão maior e estados neuroinflamatórios crônicos subsidiou a construção da chamada Teoria Inflamatória da Depressão.

## 6 I TEORIA INFLAMATÓRIA DA DEPRESSÃO

Entre as primeiras evidências que sugerem que a inflamação crônica pode contribuir para a depressão, estão as observações de que os pacientes que apresentam certos distúrbios somáticos e físicos com um componente inflamatório subjacente também têm uma alta probabilidade de estar ou ficar deprimidos. Essas condições incluem asma, artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal, síndrome metabólica, doença coronariana e dor crônica (PAN *et al.*, 2012). Estudos adicionais logo observaram que, em comparação com indivíduos não deprimidos, indivíduos deprimidos (que são saudáveis) exibem níveis circulantes mais altos de várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , além de níveis mais altos da proteína C-reativa, que é um biomarcador de inflamação sistêmica (SLAVICH E IRWIN, 2014).

Finalmente as investigações passaram a relatar que o aumento no nível de citocinas pró-inflamatórias reduzia os níveis de serotonina, e possivelmente de outros neurotransmissores relacionados, diminuindo a disponibilidade de seu precursor de serotonina, o triptofano, que é um aminoácido essencial. Como a serotonina está intimamente envolvida na regulação do humor, motivação e comportamento, a depleção do triptofano relacionada a citocinas pode representar um evento importante na patogênese da depressão (SLAVICH E IRWIN, 2014). Dentro deste cenário, Slavich e Irwin acreditam que o melhor nome para a teoria seria “Teoria da Depressão via transdução de sinais sociais”. No caso, o estresse crônico psico-ambiental seria traduzido pelo organismo sob a forma de um estado de inflamação crônica que, por sua vez criaria disfunção no sistema serotoninérgico levando a depressão. Um estudo mais recente corroborou esta hipótese avaliando que o humor deprimido induzido pela depressão pode ser previsto pela modulação genômica da expressão de RNAs de genes relacionados a ativação imune, ativação simpática e insensibilidade a glicocorticóides (CHO *et al.*, 2019).

### 6.1 Papel do estresse oxidativo na associação entre inflamação, estresse psico-ambiental e depressão

Uma vez que o estresse crônico psico-ambiental parece ativar estados de inflamação crônica, que por sua vez contribuem para a evolução da depressão maior, uma questão que ainda precisa ser melhor esclarecida diz respeito ao mecanismo que vincula o estresse crônico psico-ambiental com o desencadeamento da depressão. Estudos conduzidos e revisados por Galecki e Tavaroska (2018) reforçam o pressuposto de que o estresse oxidativo teria um papel de grande relevância em tal associação.

Os seres vivos, incluindo humanos produzem sua energia a partir de rotas metabólicas que ocorrem nas mitocôndrias celulares envolvendo reações que utilizam glicose e oxigênio. A produção energética que leva a síntese de adenosina trifosfato (ATP) é realizada através de ciclos bioquímicos envolvendo a utilização de oxigênio e glicose. Entretanto, cerca de 5% do oxigênio que ingressa no interior da mitocôndria e participa

da fosforilação oxidativa acaba perdendo elétrons na última camada produzindo de modo contínuo AS. Esta molécula pode dar origem a outras EROS, incluindo o PH e o radical hidroxila e também oxidar macromoléculas causando lipoperoxidação, carbonilação de proteínas e mutações no DNA (KUDRYAVTSEVA *et al.*, 2016). Por este motivo, o descontrole na taxa de produção e catalise de EROs é conhecido como “estresse oxidativo”.

Em células jovens e saudáveis o controle dos níveis de EROs é feito pela ação concomitante de um sistema antioxidante enzimático e um sistema antioxidante não-enzimático. Entretanto, no envelhecimento biológico, a eficiência na produção de ATP pelas mitocôndrias pode diminuir desencadeando um estado de “disfunção mitocondrial”, que acaba produzindo maiores níveis elevados do AS. Este aumento nos níveis do AS ainda pode ser ampliado pela diminuição na eficiência dos sistemas antioxidantes gerando estados de estresse oxidativo (KUDRYAVTSEVA *et al.*, 2016).

Quando uma pessoa está cronicamente estressada, o aumento nos níveis de cortisol induz a um maior gasto energético. Por conseguinte, existe necessidade de taxas maiores de produção de ATP, que levam ao aumento nas concentrações do AS. Infelizmente, o aumento nos níveis de EROs necessariamente não induz elevação nos níveis de enzimas antioxidantes ou de ingresso de moléculas antioxidantes para o interior da célula. É possível que, por este motivo, o estresse crônico de origem psicossocial está relacionado a estados de estresse e dano oxidativo (ASCHBACHER *et al.*, 2013).

Uma vez que a célula é uma entidade biológica ativa, ela está continuamente produzindo resíduos metabólicos indesejáveis que são catalisados pelos lisossomos incluindo resíduos de moléculas, principalmente proteínas, organelas danificadas, microrganismos patogênicos e também complexos proteicos sinalizadores de inflamação (LAPAQUETTE *et al.*, 2015). Os lisossomos, degradam este material indesejável através de um processo conhecido como autofagia. Na realidade existem diversos tipos de autofagia sendo uma das mais importantes a chamada macroautofagia. Este processo sequestra estruturas citoplasmáticas danificadas através do seu engolfamento formando uma vesícula chamada autofagossoma. Depois de formados, os autofagossomas transitam ao longo de microtúbulos e se fundem aos lisossomos. A fusão do autofagossoma com o lisossomo forma agora uma estrutura conhecida como autolisossomas. Então enzimas hidrolases presentes no interior dos lisossomos digerem o conteúdo que estava dentro do autofagossoma (LAPAQUETTE *et al.*, 2015).

Investigações têm descrito que o envelhecimento biológico diminui a eficiência da autofagia, que por sua vez contribui para o estabelecimento de estados de inflamação crônica associados a diversas DCNTs incluindo a depressão (RAVANAN, SRIKUMAR E TALWAR, 2017). Na presença de estresse crônico psico-ambiental, a geração de fragmentos de moléculas oxidadas, aumenta a necessidade de autofagia, existindo com o passar do tempo a tendência ao acúmulo de DAMPs. Como foi anteriormente comentado, as DAMPs atuam como se fossem patógenos sendo capazes de ativar o sistema imunológico.

Como as DAMPs são produzidas de modo contínuo, eles acabam gerando estados de inflamação crônica de baixo-grau que tem sido associada ao desenvolvimento de diversas doenças crônicas não-transmissíveis como é o caso do DM2, doenças cardiovasculares e transtornos como a depressão (Figura 2).

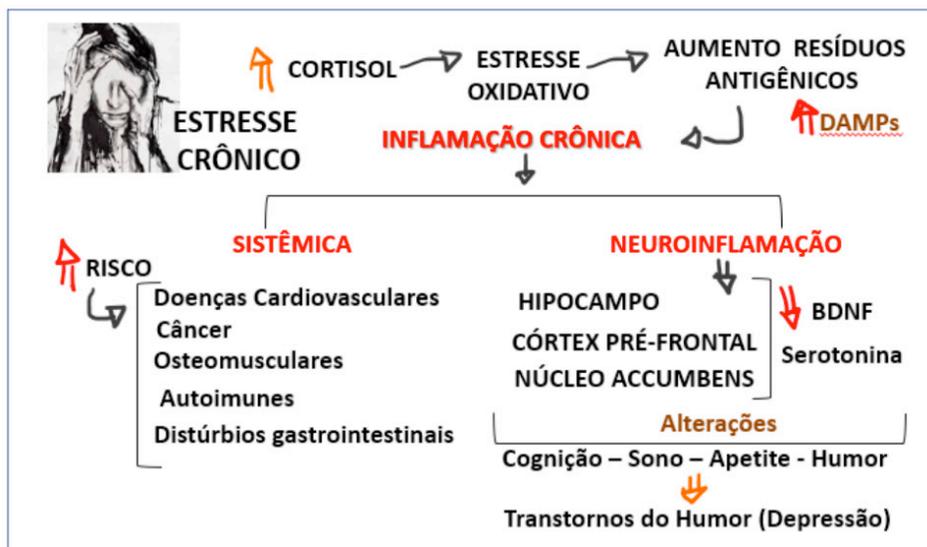


Figura 2 – Impacto da exposição ao estresse psico-ambiental crônico no estresse oxidativo, inflamação crônica e desenvolvimento de sintomas e transtornos psiquiátricos.

Fonte: O Autor

Assim, é possível inferir que desbalanço oxidativo, principalmente envolvendo aumento nos níveis basais do AS poderiam contribuir para o estabelecimento de estados inflamatórios crônicos associados a depressão. Uma condição genética associada com a enzima SOD2 pode auxiliar a elucidar o papel do AS no contexto da inflamação crônica em resposta ao estresse crônico de origem psicossocial e ao desenvolvimento da depressão.

## 6.2 O Polimorfismo Genético Val16Ala-SOD2

Como o AS é uma molécula altamente reativa a célula produz três tipos de isoenzimas que catalizam esta molécula: Esta são a superóxido dismutase 1 e 3 que são dependentes de co-fatores como o Cobre e o Zinco e a SOD2 que é dependente do co-fator manganês. A SOD2 é a enzima mais relevante por atuar no interior da mitocôndria, na qual ocorre a maior produção de EROs, em especial AS.

Esta enzima é codificada a partir de um gene nuclear localizado no cromossomo 6 (região 125.3). Assim, para a sua síntese, a partir do RNA transcrito é inicialmente produzida uma proteína SOD2 inativa. Esta possui uma pequena sequência peptídica

denominada sequência mitocondrial alvo (MTS- o inglês, *Mitochondrial Target Sequence*) que transporte a SOD2-inativa para o interior da mitocôndria, onde finalmente apresenta atividade enzimática (Figura 3) (SUTTON *et al.*, 2003).

No gene nuclear da SOD2 existe uma variação genética pontual (SNP, do inglês, *Single Nucleotide Polymorphism*) no qual envolve a troca de um único nucleotídeo no códon 16 que codifica o aminoácido 9 da região MTS (rs4880). Esta troca faz com que um aminoácido valina (V) seja substituído por uma alanina (A). Por esse motivo, esse polimorfismo é denominado Val16Ala-SOD2 (ZELKO, MARIANI E FOLZ, 2002). Assim, existem dois alelos A (Alanina) e V (Valina), e, portanto, três possíveis genótipos: AA, AV e VV que cada indivíduo pode ser portador de acordo com os alelos herdados do pai e da mãe (Figura 3). Em termos fenotípicos, a variante AA-SOD2 possui uma estrutura  $\alpha$ -hélice, sendo assim facilmente importada para o interior da mitocôndria. Já a variante Val-SOD2 possui uma estrutura parcial de  $\beta$ -lâmina, o que faz com que fique parcialmente retida no poro da membrana interna mitocondrial. A variante Ala/Val-SOD2 apresenta estrutura helicoidal (Figura 3) (SUTTON *et al.*, 2003, BAG E BAG, 2008).

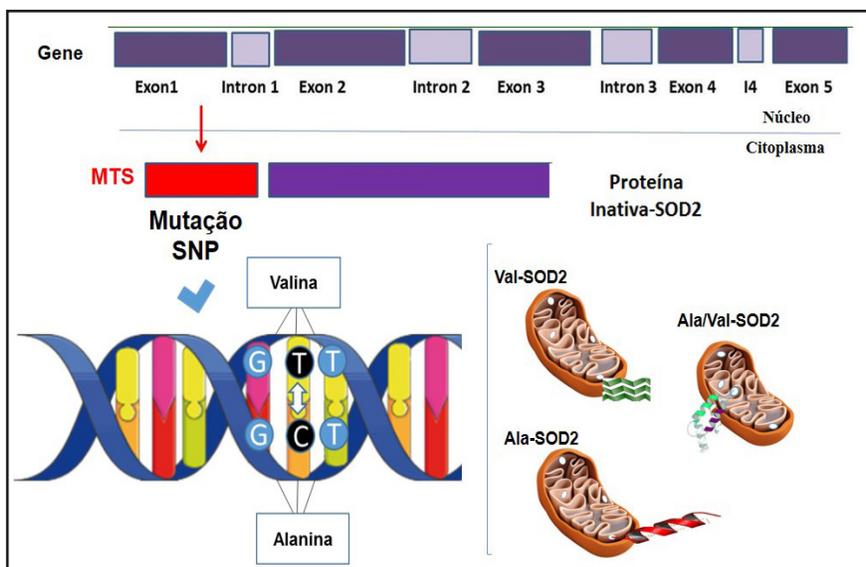


Figura 3: Polimorfismo Val16Ala-SOD2. Envolve a troca de um nucleotídeo timina (T) por uma citosina (C) a substituição afeta a formação do aminoácido valina (GTT) ocorrendo a troca pela alanina (GCT). Em termos fenotípicos, a variante Ala-SOD2 possui uma estrutura  $\alpha$ -hélice, a Val-SOD2 possui uma estrutura parcial de  $\beta$ -lâmina, e a variante Ala/Val-SOD2 apresenta estrutura helicoidal.

Fonte: Barbisan, 2017

A presença da alanina faz com que a proteína SOD2 possua uma forma alfa-

hélice permitindo a entrada fácil da mesma para o interior da mitocôndria. Estima-se que o genótipo AA produza uma enzima 40% mais eficiente que o genótipo homozigótico VV (BRESCIANI *et al.*, 2015).

Ao contrário do que se possa pensar, a maior eficiência da enzima relacionada ao genótipo AA não é benéfica a célula e ao organismo. Isto porque, o aumento nos níveis de HP não é acompanhado pelo aumento da glutatona peroxidase (GPX). Como o  $H_2O_2$  é mais solúvel em membranas, o excesso desta EROs extravasa para o citoplasma, onde reage com íons metais como o cobre e zinco (reação de Fenton) produzindo hidroxila ( $OH\cdot$ ). Ao contrário do  $O_2\cdot^-$  e do  $H_2O_2$ , a  $OH\cdot$  não possui enzimas específicas que a catalisem, e por também ser uma molécula altamente reativa o aumento nos seus níveis pode causar danos extensivos a célula, em especial ao DNA. Tendo o radical  $OH\cdot$  alta afinidade com o DNA causando quebras e mutações (BARBISAN *et al.*, 2017).

Estudos epidemiológicos têm descrito associação entre o genótipo AA ao câncer de próstata, agressividade do câncer de próstata (TAUFER *et al.*, 2005) Linfoma não-Hodgkin (WANG *et al.*, 2006), mama (BICA *et al.*, 2009), pulmão e estômago (ZEJNILOVIC *et al.*, 2009).

Por outro lado, o genótipo VV por possuir uma enzima SOD2 menos eficiente está associado a níveis basais mais elevados do ânion superóxido. Uma vez que virtualmente todas as células sintetizam óxido nítrico, e que existe uma grande afinidade entre o superóxido e o óxido nítrico, a reação entre estas duas moléculas produz uma espécie ativa de nitrogênio o peroxinitrito. Este reage com lipídios presentes nas membranas das organelas e membrana plasmática em um processo conhecido como lipoperoxidação, causando danos extensivos as células (COSTA *et al.*, 2018).

Provavelmente por este motivo, o genótipo VV tem sido associado ao risco de doenças cardiometabólicas como a obesidade (MONTANO *et al.*, 2009), hipercolesterolemia (DUARTE *et al.*, 2010) entre outras. Parece também que este genótipo tem efeito farmacogenético afetando a modulação do metabolismo oxidativo e inflamatório em resposta a fármacos como a rosuvastatina (DUARTE *et al.*, 2016), metotrexato e antidepressivos (BARBISAN *et al.*, 2014, 2018), brometo de piridostigmina (AZZOLIN *et al.*, 2019) entre outros. Para comprovar o potencial efeito do desbalanço AS-PH observado neste polimorfismo foram desenvolvidos modelos farmacológicos *in vitro*, em que células cancerosas ou de linhagens saudáveis foram expostas ao paraquat para produzir níveis elevados de AS ou porfirina para produzir níveis elevados de PH (AZZOLIN *et al.*, 2016; 2018).

Dois destes estudos sugeriram influência do polimorfismo Val16Ala-SOD2 em condições depressivas, enquanto outros dois estudos que não encontraram associação entre esse SNP e depressão (PAE *et al.*, 2006). Ambas as investigações positivas relataram associação entre maior frequência de genótipos VV e depressão em mulheres (GAŁECKI *et al.*, 2010); e com aumento da gravidade da depressão em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (PIETRAS *et al.*, 2010). No entanto, um estudo mais recente

realizado por Wigner *et al.* (2018) descreveu associação significativa entre depressão em pacientes adultos e desequilíbrio oxidativo geneticamente causado por polimorfismo nas enzimas antioxidantes SOD2, CAT e GPX. Autores comentaram que os resultados corroboram a hipótese de que o estresse oxidativo e nitrosativo poderia estar envolvido na patogênese dos transtornos depressivos. Também não foram identificados trabalhos prévios envolvendo potencial associação entre autopercepção de estresse psicossocial crônico e o polimorfismo Val16Ala-SOD2.

Porém, considerando o conjunto de informações aqui abordadas, é possível que o desbalanço S-HP esteja associado a maior risco de autopercepção de estresse psicoemocional e também depressão principalmente nos idosos.

## REFERÊNCIAS

Rishworth, A. and Elliott, S.J. 2018. "Global environmental change in an aging world: The role of space, place and scale". *Social Science & Medicine*. (1982) vol. 227 (2019): 128-136. doi:10.1016/j.socscimed.2018.07.027

Ferrucci, L. and Fabbri, E. 2018. "Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty". *Nature Reviews Cardiology* 15 (9): 505–522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2

Weinberger, A. H., Gbedemah, M., Martinez, A. M., Nash, D., Galea, S., & Goodwin, R. D. (2018). "Trends in depression prevalence in the USA from 2005 to 2015: widening disparities in vulnerable groups". *Psychological medicine*, 48(8), 1308–1315. doi:10.1017/S0033291717002781

Malhi GS, Mann JJ. "Depression". *Lancet* 2018; 392(10161):2299-2312. doi:10.1016/S0140-6736(18)31948-2

Kessler, R. C., Birnbaum, H. G., Shahly, V., Bromet, E., Hwang, I., McLaughlin, K. A., Sampson, N., Andrade, L. H., de Girolamo, G., Demyttenaere, K., Haro, J. M., Karam, A. N., Kostyuchenko, S., Kovess, V., Lara, C., Levinson, D., Matschinger, H., Nakane, Y., Browne, M. O., Ormel, J., ... Stein, D. J. (2010). "Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depression and anxiety*", 27(4), 351–364. doi:10.1002/da.20634

Jonassen, R., Harmer, C. J., Hilland, E., Maglanoc, L. A., Kraft, B., Browning, M., Stiles, T. C., Haaland, V. Ø., Berge, T., & Landro, N. I. (2019). "Effects of Attentional Bias Modification on residual symptoms in depression: a randomized controlled trial". *BMC psychiatry*, 19(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2105-8>

MATIAS, A. G. C. et al. 2016 "Indicadores de depressão em idosos e os diferentes métodos de rastreamento". *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 6-11, Mar. 2016. 45082016000100006&lng=en&nrm=iso. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3447>.

Kiely, K. M., Brady, B., & Byles, J. (2019). "Gender, mental health and ageing". *Maturitas*, 129, 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.09.004>

Praia, R. S.; Reboredo, J.; Barbisan, F.; Cunha, B. S. N.; Chitolina, B.; Lima, P. A. S. P.; Ribeiro, E. A. M.; Ribeiro, E. E.; Cruz, I. B. M. (2018). Brazilian elderly affective disorders and suicide: Trends on morbi-mortality and health service costs. *Palliative Nursing*, v.8, 2018. <https://doi.org/10.15406/mojgg.2018.03.00095>

Jaffe, D. H., Rive, B., & Denee, T. R. (2019). "The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: a cross-sectional study". *BMC psychiatry*, 19(1), 247. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4>

Woo, J. 2017. "How Can We Achieve Healthy Aging?". *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.15. doi:10.3390/ijerph14121583

Machado, A. et al. 2014. "Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease". *Reviews in Neuroscience*, v.25, n.6, p.785-804. doi:10.1515/revneuro-2014-0035

Azuma, K. et al. 2015. "Chronic Psychological Stress as a Risk Factor of Osteoporosis". *Journal of UOEH*, v.37, n.4, p. 245-253. doi:10.7888/juoeh.37.245

Chiriac, V.F.; Baban, A.; Dumitrascu, D.L. 2018. "Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review". *Clujul Medical*. v.91, n.1, p.18-26. doi:10.15386/cjmed-924

Murayama, Y., Yamazaki, S., Yamaguchi, J., Hasebe, M., & Fujiwara, Y. (2020). "Chronic stressors, stress coping and depressive tendencies among older adults". *Geriatrics & gerontology international*, 20(4), 297–303. <https://doi.org/10.1111/ggi.13870>

Freitas, Daniel A et al. 2018. "High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats." *Physiology & behavior* vol. 184 (2018): 6-11. doi:10.1016/j.physbeh.2017.10.027

Pereira, Aline, Freitas, Carla, Mendonça, Cristiane, Marçal, Fernanda, Souza, Jennefer, Noronha, João Paulo, Lessa, Larissa, Melo, Lívia, Gonçalves, Raquel, & Sholl-Franco, Alfred. (2004). "Envelhecimento, estresse e sociedade: uma visão psiconeuroendocrinológica". *Ciências & Cognição*, 1, 34-53. Recuperado em 22 de fevereiro de 2021, de [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-58212004000100006&lng=pt&tlng=pt](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-58212004000100006&lng=pt&tlng=pt).

Moore, R. C., Eyler, L. T., Mausbach, B. T., Zlatar, Z. Z., Thompson, W. K., Peavy, G., Fazeli, P. L., & Jeste, D. V. (2015). "Complex interplay between health and successful aging: role of perceived stress, resilience, and social support". *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 23(6), 622–632. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.08.004>

Wu, Y.K.; Berry, D.C. 2018. "Impact of weight stigma on physiological and psychological health outcomes for overweight and obese adults: A systematic review". *Journal of Advanced Nursing*, v.74, n.5, p.1030-1042. doi:10.1111/jan.13511

Andreescu C, Lee S. 2020. "Anxiety Disorders in the Elderly". *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:561-576. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0\_28. PMID: 32002946.

SELYE, H. "The Stress of Life". New York: McGraw-Hill, 1956.

- McEwen BS, Morrison JH. 2013. "The brain on stress: vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course". *Neuron*. 2013 Jul 10;79(1):16-29. doi: 10.1016/j.neuron.2013.06.028. PMID: 23849196; PMCID: PMC3753223.
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & de Lima Umeoka, E. H. (2018). "A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications". *Frontiers in behavioral neuroscience*, 12, 127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>
- SELYE, H. 1984. "The stress of life". New York: McGraw Hill.
- McEwen BS. 2008. "Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators". *Eur J Pharmacol*; 583, 174–185
- Lazarus, R., & Folkman, S. (1984). "Stress appraisal and coping". New York: Springer.
- McEwen B. S. (1998). "Protective and damaging effects of stress mediators". *The New England journal of medicine*, 338(3), 171–179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
- McEwen B. S. (2015). "Biomarkers for assessing population and individual health and disease related to stress and adaptation. *Metabolism: clinical and experimental*", 64(3 Suppl 1), S2–S10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.029>
- Stephen J. Mcphee, William F. Ganong. "Fisiopatologia da Doença - 5.Ed.: Uma introdução à medicina clínica". McGraw Hill Brasil, 2007
- McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). "Mechanisms of stress in the brain. *Nature neuroscience*", 18(10), 1353–1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>
- Adam, E. K., & Kumari, M. (2009). "Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research". *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1423–1436. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.06.011>
- Dayas CV, Buller KM, Crane JW, Xu Y, Day TA. 2001. "Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups". *Eur J Neurosci*. 2001 Oct;14(7):1143-52. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01733.x. PMID: 11683906.
- Schilling, O.K.; Diehl, M. 2015. "Psychological vulnerability to daily stressors in old age: Results of short-term longitudinal studies". *Z Gerontol Geriatr*. v.48, n.6, p.517-523. doi:10.1007/s00391-015-0935-7
- Stover, C.M. 2016. "Mechanisms of Stress-Mediated Modulation of Upper and Lower Respiratory Tract Infections". *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v.874, p.215-223. doi:10.1007/978-3-319-20215-0\_10
- Abbas, A.K.; Lichtman, A.H.; Pillai, S. 2015. "Imunologia Celular e Molecular. 8ª Edição". Elsevier.
- Bektas, A., Schurman S.S., Sem, R., Ferrucci, L. (2018) Aging, inflammation and the environment. *Experimental Gerontology*, 105:10-18. doi: 10.1016/j.exger.2017.12.015.

Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T. J., Eccles, J. D., Rouhani, S. J., Peske, J. D., Derecki, N. C., Castle, D., Mandell, J. W., Lee, K. S., Harris, T. H., & Kipnis, J. (2015). "Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels". *Nature*, 523(7560), 337–341. <https://doi.org/10.1038/nature14432>

López-López, A. L., Jaime, H. B., Escobar Villanueva, M., Padilla, M. B., Palacios, G. V., & Aguilar, F. (2016). "Chronic unpredictable mild stress generates oxidative stress and systemic inflammation in rats". *Physiology & behavior*, 161, 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.03.017>

Pan, A., Keum, N., Okereke, O. I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R. R., & Hu, F. B. (2012). "Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies". *Diabetes care*, 35(5), 1171–1180. <https://doi.org/10.2337/dc11-2055>

Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). "From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression". *Psychological bulletin*, 140(3), 774–815. <https://doi.org/10.1037/a0035302>

Cho, J.H.J, Irwin, M.R., Eisenberger, N.I., Lamkin, D.M., Cole, S.W. (2019) Transcriptomic predictors of inflammation-induced depressed mood. *Neuropsychopharmacology* 44, 923–929. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0316-9>

Gałecki, P., & Talarowska, M. (2018). "Inflammatory theory of depression. Teoria zapalna depresji – najważniejsze fakty". *Psychiatria polska*, 52(3), 437–447. <https://doi.org/10.12740/PP/76863>

Kudryavtseva, A. V., Krasnov, G. S., Dmitriev, A. A., Alekseev, B. Y., Kardymon, O. L., Sadritdinova, A. F., Fedorova, M. S., Pokrovsky, A. V., Melnikova, N. V., Kaprin, A. D., Moskalev, A. A., & Snezhkina, A. V. (2016). "Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer". *Oncotarget*, 7(29), 44879–44905. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9821>

Aschbacher, K.O. et al. 2013. "Good stress, bad stress and oxidative stress: insights from anticipatory cortisol reactivity". *Psychoneuroendocrinology*, v.38, n.9, p.1698–1708. doi:10.1016/j.psyneuen.2013.02.004

Lapaquette, P. et al. 2015. "Cellular and Molecular Connections between Autophagy and Inflammation". *Mediators Inflammation*. Mediators of inflammation vol. 2015 (2015): 398483. doi:10.1155/2015/398483

Ravanan, P.; Srikumar, I.F.; Talwar, P. 2017. "Autophagy: The spotlight for cellular stress responses". *Life Science*, v.188, p.53-67. doi:10.1016/j.lfs.2017.08.029

Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. 2002. "Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression." *Free Radic Biol Med*. 2002 Aug 1;33(3):337-49. doi: 10.1016/s0891-5849(02)00905-x. PMID: 12126755.

Sutton A, Khoury H, Prip-Buus C, Capanec C, Pessayre D, Degoul F. 2003. "The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria". *Pharmacogenetics*.; 13(3):145-157. doi:10.1097/01.fpc.0000054067.64000.8f

Bag A, Bag N. 2008. "Target sequence polymorphism of human manganese superoxide dismutase gene and its association with cancer risk: a review". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Dec;17(12):3298-305. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0235. PMID: 19064542.

Bresciani G, da Cruz IBM, González-Gallego J, et al. 2015. "Manganese superoxide dismutase and oxidative stress modulation". *Adv Clim Chem*. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.001>

BARBISAN, F. A ação anti-inflamatória do lítio é influenciada por fatores genéticos, nutricionais e fármacos antidepressivos: estudo *in vitro*. 199f. 2017. Tese (Doutorado em Farmacologia) Universidade Federal de Santa Maria. 2017.

TAUFER 2005: Taufer, M., Peres, A., de Andrade, V. M., de Oliveira, G., Sá, G., do Canto, M. E., dos Santos, A. R., Bauer, M. E., & da Cruz, I. B. (2005). "Is the Val16Ala manganese superoxide dismutase polymorphism associated with the aging process?". *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 60(4), 432–438. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.4.432>

Wang, S. S., Cerhan, J. R., Hartge, P., Davis, S., Cozen, W., Severson, R. K., Chatterjee, N., Yeager, M., Chanock, S. J., & Rothman, N. (2006). "Common genetic variants in proinflammatory and other immunoregulatory genes and risk for non-Hodgkin lymphoma". *Cancer research*, 66(19), 9771–9780. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0324>

Bica, C. G., de Moura da Silva, L. L., Toscani, N. V., da Cruz, I. B., Sá, G., Graudenz, M. S., & Zettler, C. G. (2009). "MnSOD gene polymorphism association with steroid-dependent câncer". *Pathology oncology research : POR*, 15(1), 19–24. <https://doi.org/10.1007/s12253-008-9064-6>

Zejnilovic, J., Akev, N., Yilmaz, H., & Isbir, T. (2009). "Association between manganese superoxide dismutase polymorphism and risk of lung câncer". *Cancer genetics and cytogenetics*, 189(1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2008.06.017>

Costa, F. et al. (2018). Influence of Val16Ala-SOD2 polymorphism on sperm quality parameters. *Human Fertility (Camb)*, 21(3):212-219, 2018.

Montano MA, Barrio Lera JP, Gottlieb MG, Schwanke CH, da Rocha MI, Manica-Cattani MF, et al. 2009. "Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and elderly obesity". *Molecular and cellular biochemistry* vol. 328,1-2 (2009): 33-40. doi:10.1007/s11010-009-0071-z

Duarte MM, Moresco RN, Duarte T, Santi A, Bagatini MD, Da Cruz IB et al. 2010. "Oxidative stress in hypercholesterolemia and its association with Ala16Val superoxide dismutase gene polymorphism". *Clinical biochemistry* vol. 43,13-14 (2010): 1118-23. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.07.002

Duarte T, da Cruz IB, Barbisan F, Capelleto D, Moresco RN, Duarte MM. 2016. "The effects of rosuvastatin on lipid-lowering, inflammatory, antioxidant and fibrinolytics blood biomarkers are influenced by Val16Ala superoxide dismutase manganese-dependent gene polymorphism". *The pharmacogenomics journal* vol. 16,6 (2016): 501-506. doi:10.1038/tpj.2015.91

Barbisan F, Azzolin VF, Ribeiro EE, Duarte MMMF, da Cruz IBM. 2017. "The In Vitro Influence of a Genetic Superoxide-Hydrogen Peroxide Imbalance on Immunosenescence". *Rejuvenation research* vol. 20,4 (2017): 334-345. doi:10.1089/rej.2016.1892

Barbisan F, Azzolin VF, Monteiro GC, Teixeira CF, Mastella MH, Bueno V. 2018. "Genetic or pharmacological superoxide-hydrogen peroxide imbalances modulate the in vitro effects of lithium on glycogen synthase kinase-3β". *Gene* vol. 655 (2018): 48-55. doi:10.1016/j.gene.2018.02.046

Barbisan, F. et al. 2014. Methotrexate-related response on human peripheral blood mononuclear cells may be modulated by the Ala16Val-SOD2 gene polymorphism. *Plos One* vol. 9 (2014).

Azzolin VF, Barbisan F, Teixeira CF, Pillar D, Mastella MH, Duarte T, Turra BO, Ribeiro EE, Duarte MMFM, da Cruz IBM. (2019). The Val16Ala-SOD2 polymorphism affects cyto-genotoxicity of pyridostigmine bromide on human peripheral blood mononuclear cells. *Toxicology In Vitro*. vol.60:237-244, 2019. 10.1016/j.tiv.2019.06.004

Azzolin VF, Cadoná FC, Machado AK, Berto MD, Barbisan F, Dornelles EB, et al. 2016. "Superoxide-hydrogen peroxide imbalance interferes with colorectal cancer cells viability, proliferation and oxaliplatin response". *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA* vol. 32 (2016): 8-15. doi:10.1016/j.tiv.2015.12.001

Pae, C.U. et al. 2006. "Manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) gene polymorphism and mood disorders: a preliminary study". *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v.30, n.7, p.1326-1329. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.03.009

Gałecki P, Smigielski J, Florkowski A, Bobińska K, Pietras T, Szemraj J. 2010. "Analysis of two polymorphisms of the manganese superoxide dismutase gene (Ile-58Thr and Ala-9Val) in patients with recurrent depressive disorder". *Psychiatry Res* 2010; 179(1):43-46. doi:10.1016/j.psychres.2009.06.016

Pietras T, Witusik A, Panek M, et al. 2010. "Anxiety, depression and polymorphism of the gene encoding superoxide dismutase in patients with chronic obstructive pulmonary disease". *Pol Merkur Lekarski* 29:165–168. PMID: 20931825.

Wigner, P. et al. 2018. "Variation of genes involved in oxidative and nitrosative stresses in depression". *European Psychiatry*, v.48, p.38-48. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.10.012

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

*Abuso sexual* 40, 44, 47, 48, 49, 50

Amazonas 23, 81, 126, 127, 131, 208, 209, 210, 219, 221

Asma 23, 27, 29, 33, 34, 36, 91, 111, 258

Assistência de enfermagem 115, 137, 138, 139

Atendimento pré-hospitalar 137, 138, 139, 140

Atividade física 64, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 166, 168

### B

Biópsia 11, 57, 58, 59, 60, 61, 69, 70, 74, 245, 248, 251

### C

Câncer 10, 16, 18, 23, 27, 29, 31, 35, 36, 57, 58, 59, 64, 65, 66, 67, 68, 83, 84, 85, 95, 99, 100, 111, 234

Células-tronco 1, 3, 5, 6

Complicações 10, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 58, 70, 76, 109, 157, 168, 181, 182, 184, 200, 203, 252

Corpo caloso 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170

### D

Diagnóstico 11, 19, 40, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 57, 58, 59, 60, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 74, 75, 77, 79, 83, 119, 120, 124, 125, 131, 135, 141, 145, 147, 148, 149, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 161, 162, 163, 164, 165, 168, 169, 172, 173, 175, 178, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 205, 206, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 223, 230, 245, 247, 249, 250, 251, 260

Dismenorreia 69, 70, 73

Dor pélvica 69, 70, 73, 74, 76, 79

### E

Emergência 138, 139, 223

Epidemiologia 12, 51, 53, 71, 142, 150, 153, 154, 155, 184, 187, 205, 207, 210, 217, 219

Epilepsia 164, 165, 168, 169

*Estupro* 40, 42, 44, 48

### F

Fatores de risco 10, 12, 13, 15, 16, 18, 64, 66, 68, 83, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 144, 193, 206, 218, 221, 224, 255, 260, 261

Fibromatose 245, 246, 247, 249, 251

Fluido amniótico 1, 6

## **G**

Gel de glicose 255, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265

## **H**

Hepatite B 53, 54, 55, 56, 127, 128, 131, 132, 134, 172

Hepatite D 126, 127, 131, 132, 133, 134

Hipoglicemia neonatal 255, 256, 257, 258, 259, 260, 262, 263, 264, 265, 266

## **I**

Imunoglobulinas 23, 24, 26, 28

Incidência 42, 53, 54, 55, 56, 59, 63, 64, 66, 67, 68, 103, 104, 106, 107, 108, 112, 113, 114, 133, 153, 154, 165, 178, 179, 180, 183, 185, 212, 217, 223, 258, 263

Infertilidade 69, 70, 73, 74, 76, 77, 78, 80

Irisina 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125

## **L**

Leishmaniose visceral 153, 154, 155, 156, 158, 162, 163

Lesão por pressão 102, 103, 104, 105, 108, 112, 113

Lipoma 164, 165, 166, 167, 169, 170

## **M**

Mal de Alzheimer 116, 117, 118, 119, 124

Membrana amniótica 1

Miogênese 1

## **P**

Pacientes 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 27, 30, 32, 33, 34, 53, 54, 59, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 83, 85, 91, 95, 96, 102, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 123, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 141, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 157, 160, 161, 168, 169, 172, 174, 175, 176, 194, 197, 198, 199, 202, 203, 206, 210, 211, 219, 221, 223, 224, 234, 235, 236, 241, 247, 259, 264

Prevenção 26, 53, 56, 68, 104, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 123, 124, 153, 154, 155, 162, 177, 179, 183, 185, 186, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 206, 214, 217, 230, 263, 264

*Psiquiatria* 164

Psoríase 10, 11, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 32

## R

Reincidência 217, 245, 246, 251

Resistência bacteriana 179, 234

## S

SARS-CoV-2 23, 24, 35, 36, 39

Saúde 10, 12, 13, 21, 39, 41, 42, 43, 44, 46, 49, 50, 51, 53, 54, 56, 65, 66, 68, 69, 70, 77, 79, 81, 83, 84, 85, 88, 89, 102, 103, 104, 105, 107, 109, 112, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 124, 125, 126, 127, 135, 138, 139, 140, 152, 153, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 164, 166, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 180, 181, 183, 185, 186, 187, 191, 192, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 209, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 225, 226, 227, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 242, 255, 260, 261, 264, 268

Saúde pública 39, 53, 54, 66, 126, 127, 135, 163, 171, 177, 180, 186, 201, 206, 217, 218, 231, 233, 235, 268

## T

Tecido adiposo 1, 3, 5, 117, 121, 122

Terapia-alvo 23

Tratamento 2, 10, 12, 16, 18, 20, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, 37, 57, 58, 59, 66, 69, 70, 75, 76, 77, 78, 79, 83, 89, 108, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 123, 124, 125, 133, 135, 153, 155, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 199, 201, 205, 206, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 218, 223, 224, 230, 235, 236, 241, 244, 246, 247, 250, 251, 252, 253, 255, 257, 258, 259, 261, 262, 263, 264, 265

Trato gastrointestinal 57, 58, 61

## U

Unidade de terapia intensiva 102, 103, 104, 106, 107, 109, 112, 114, 115, 258, 265

## V

*Violência sexual* 40, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 50

Virulência 233, 234, 235, 237, 240, 241

# MEDICINA:



Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

**Atena**  
Editora

Ano 2021

# MEDICINA:



Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Estratégicos de Tratamento **2**

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

 **Atena**  
Editora

Ano 2021