

Ciencias de la Salud:

# ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y PREVENTIVOS DE ENFERMEDADES 7



**Atena**  
Editora  
Ano 2024

**RODRIGO D'AVILA LAUER**  
(ORGANIZADOR)

Ciências de la Salud:

# ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y PREVENTIVOS DE ENFERMEDADES 7



**Atena**  
Editora  
Ano 2024

**RODRIGO D'AVILA LAUER**  
(ORGANIZADOR)

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2024 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2024 Os autores

Copyright da edição © 2024 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



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 Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

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 Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes

Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza

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. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco

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. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia

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 Delta do Parnaíba – UFDPAr

Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal

Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá

Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás

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

Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio

Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal 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 Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí

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 de la salud: aspectos diagnósticos y preventivos de enfermedades 7

**Diagramação:** Thamires Camili Gayde  
**Correção:** Jeniffer dos Santos  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizador:** Rodrigo D'avila Lauer

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b>	
C569	<p>Ciencias de la salud: aspectos diagnósticos y preventivos de enfermedades 7 / Organizador Rodrigo D'avila Lauer. - Ponta Grossa - PR: Atena, 2024.</p> <p>Formato: PDF  Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  Modo de acesso: World Wide Web  Inclui bibliografia  ISBN 978-65-258-2480-2  DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.802240104">https://doi.org/10.22533/at.ed.802240104</a></p> <p>1. Salud. I. Lauer, Rodrigo D'avila (Organizador). II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 613</p>
<b>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</b>	

**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; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

A coleção “Ciencias de la Salud: Aspectos diagnósticos y preventivos de enfermedades 7” é a continuidade da obra que tem como foco a discussão científica por intermédio de trabalhos diversos que compõe seus capítulos. Esse volume aborda de maneira interdisciplinar trabalhos, pesquisas, relatos de casos e/ou revisões que transitam no caminho das Ciências da Saúde.

Tem como objetivo apresentar estudos desenvolvidos em instituições de ensino e pesquisa do país e fora dele. O foco principal são estudos que abordam temáticas sobre aspectos diagnósticos e preventivos de doenças e suas implicações no contexto da saúde global.

A urgência em entender e combater determinadas doenças tem sido um fator importante e relevante para a saúde pública nos últimos anos. Por isso a importância do desenvolvimento de estudos que esclareçam e gerem conhecimento nesse sentido.

Nessa obra são abordados diversos temas com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres, doutores e todos aqueles que de algum modo se interessam pelas ciências da saúde.

Deste modo, a obra Ciencias de la Salud: Aspectos diagnósticos y preventivos de enfermedades 7, apresenta os resultados obtidos pelos diversos professores e acadêmicos que desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Convido você a prestigiar e aproveitar esta obra, utilizando seus estudos para a disseminação do conhecimento. Ainda, pela importância da divulgação científica, destaco o trabalho e a estrutura da Atena Editora em possibilitar a oferta de uma plataforma consolidada para a publicação dos resultados das pesquisas.

Rodrigo D’avila Lauer

**CAPÍTULO 1 ..... 1****USO DE PSICOTRÓPICOS EN CULTURAS ANCESTRALES: UN VIAJE A TRAVÉS DEL TIEMPO Y LAS TRADICIONES**

Cruz Xiomara Peraza de Aparicio

David Agustín Hinojosa Guerrero

Paola Vanessa López Pazmiño

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8022401041>**CAPÍTULO 2 ..... 10****IMUNOLOGIA DA PERIODONTITE: UMA ANÁLISE DOS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA PATOGÊNESE DA DOENÇA PERIODONTAL**

Jordânia Marques de Oliveira Freire

Livya Maria Vasconcelos Lima Sousa

Ívina Alcântara Rodrigues

Beatriz Silva de Sousa

Raissa Linhares Ribeiro de Menezes

Ana Luiza Silva Nascimento

Matheus Martins de Oliveira

Idinez Yury Aguiar Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8022401042>**CAPÍTULO 3 .....32****FATORES QUE INFLUENCIAM NA PREMATURIDADE**

Cristina Rosângela do Nascimento Carneiro

Camila Caroline Cabeça Reis

Renata Alves Dias

Elisama Quintino Sales

Thaís Pereira Amorim Ferreira

Perpétuo Socorro Lima e Silva

Priscila Nunes Costa

Jamily Bittencourt Soares

Milena Clícyia Pereira Reis

Larissa Fernandes

Úrsula de Camargo Borsato

Camila Correia Oliveira

Juliana Alvim Linhares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8022401043>**CAPÍTULO 4 .....36****ESTUDIO MOLECULAR COMPARATIVO DE LA FRECUENCIA DE DENGUE Y ZIKA EN SUERO Y SALIVA DE MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA DEL ESTADO DE GUERRERO**

Luz del Carmen Alarcón Romero

Ma. Isabel Zubillaga Guerrero

Carlos Ignacio Machain William

Berenice Illades Aguiar

Ana María Espinosa García  
 María José Montenegro Rivera  
 Julio Alberto Pinzón Barrera  
 Yazmín Gómez Gómez  
 Mariana Villegas Hernández

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8022401044>

**CAPÍTULO 5 ..... 51**

**CUIDADOS PALIATIVOS NEONATAIS PARA A FAMÍLIA**

Francisco Anderson Silva  
 Carolina Soares Chady  
 Renata Alves Dias

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8022401045>

**CAPÍTULO 6 ..... 55**

**ABORDAGEM INTERPROFISSIONAL NA COMPREENSÃO DA EVOLUÇÃO DA MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS: PERSPECTIVAS PARA APRIMORAR A POLÍTICA DE ATENÇÃO ONCOLÓGICA**

Simone Souza de Freitas  
 Jussara de Lucena Alves  
 Washington Luiz Souza da Silva  
 Bárbara dos Santos Paulino  
 Nara Silva Prado  
 Marília Andreza de Arruda  
 Steffany Rebeca Ferreira Amancio  
 Carla Fernanda Emídio de Barros  
 Alessandra Maria Bezerra  
 Flavia Rejane de Souza  
 Larisse Calou Pinheiro de Melo  
 Loyane Figueiredo Cavalcanti Lima  
 Marcos David dos Santos Araújo  
 Inês Paula da Silva

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8022401046>

**CAPÍTULO 7 ..... 66**

**A CONEXÃO CURIOSA ENTRE DIABETES MELLITUS E A DOENÇA DE PARKINSON**

Laís Macêdo Maciel  
 Ana Vitoria Ferreira dos Santos  
 Caio Victor Barros Gonçalves da Silva  
 Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos  
 Ednayran da Silva Galdino  
 João Gabriel Falcão de Moraes  
 Manuelle Alves Miranda  
 Manuella Amlid Pimenta de Castro Cavalcanti Silva  
 Juliana Oliveira Lopes Barbosa  
 Anna Carolina Lopes de Lira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8022401047>

<b>SOBRE O ORGANIZADOR .....</b>	<b>100</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO .....</b>	<b>101</b>

## USO DE PSICOTRÓPICOS EN CULTURAS ANCESTRALES: UN VIAJE A TRAVÉS DEL TIEMPO Y LAS TRADICIONES

*Data de aceite: 01/04/2024*

**Cruz Xiomara Peraza de Aparicio**

Enfermería Guayaquil-Ecuador  
<https://orcid.org/0000-0003-2588-970X>

**David Agustín Hinojosa Guerrero**

Enfermería Guayaquil-Ecuador

**Paola Vanessa López Pazmiño**

Enfermería Guayaquil-Ecuador

**RESUMEN:** El uso de plantas alucinógenas se remonta a miles de años, se utilizan desde la prehistoria, encontrándose rastros de estas sustancias en diferentes culturas alrededor del mundo, desde el antiguo Egipto hasta las civilizaciones precolombinas de América. El objetivo del artículo describir el uso de psicotrópicos en las culturas ancestrales y en el mundo de hoy. Material y Métodos: Se realiza una revisión de artículos indexados en bases de datos regionales, WoS of Science, Scopus. Resultados: El continente americano se destaca como un crisol de alucinógenos naturales. Desde el peyote y los hongos psilocibina en Mesoamérica, hasta la ayahuasca en la Amazonía, las culturas indígenas han desarrollado un profundo conocimiento y uso ritual de estas sustancias.

La necesidad de una nueva terapéutica se ha vuelto más urgente en medio de una epidemia de abuso de opioides y suicidios en Estados Unidos. Varios estudios han mostrado que los alucinógenos clásicos como el LSD y la psilocibina no son adictivos y no causan ningún daño a los órganos incluso en dosis altas. Conclusiones: Aunque los investigadores todavía tratan de comprender los mecanismos cognitivos y terapéuticos de los psicodélicos, han llegado a la conclusión de que la psilocibina, la DMT y otras sustancias químicas psicoactivas pueden ayudar a las personas a sentir más tolerancia, comprensión y empatía. También inducen la neuroplasticidad, la capacidad del cerebro para cambiar y reorganizar los patrones de pensamiento, lo que permite a las personas con trastornos psicológicos encontrar nuevas formas de procesar la ansiedad, la depresión o los traumas profundamente arraigados.

**PALABRAS-CLAVES:** alucinógenos, ancestralidad, psilocibina, depresión,

# USE OF PSYCHOTROPICS IN ANCESTRAL CULTURES: A JOURNEY THROUGH TIME AND TRADITIONS

**ABSTRACT:** The use of hallucinogenic plants dates back thousands of years, they have been used since prehistory, with traces of these substances being found in different cultures around the world, from ancient Egypt to the pre-Columbian civilizations of America. The objective of the article is to describe the use of psychotropics in ancient cultures and in today's world. **Material and Methods:** A review of articles indexed in regional databases, WoS of Science, Scopus is carried out. **Results:** The American continent stands out as a melting pot of natural hallucinogens. From peyote and psilocybin mushrooms in Mesoamerica, to ayahuasca in the Amazon, indigenous cultures have developed a deep knowledge and ritual use of these substances. The need for a new therapeutic has become more urgent amid an epidemic of opioid abuse and suicide in the United States. Several studies have shown that classic hallucinogens such as LSD and psilocybin are not addictive and do not cause any organ damage even at high doses. **Conclusions:** Although researchers are still trying to understand the cognitive and therapeutic mechanisms of psychedelics, they have concluded that psilocybin, DMT, and other psychoactive chemicals can help people feel more tolerance, understanding, and empathy. They also induce neuroplasticity, the brain's ability to change and reorganize thought patterns, allowing people with psychological disorders to find new ways to process anxiety, depression, or deep-seated trauma.

**KEYWORDS:** hallucinogens, ancestry, psilocybin, depression,

## INTRODUCCIÓN

El uso de sustancias psicotrópicas en culturas ancestrales se remonta a miles de años atrás, entretrejiéndose con la historia de la humanidad y su búsqueda de conocimiento, conexión espiritual y sanación, son llaves que abren las puertas a realidades sensoriales alternativas. Este viaje a través del tiempo y las tradiciones invita a explorar las diversas formas en que diferentes culturas han utilizado estas sustancias, sus significados y los contextos ceremoniales que las rodeaban (Carot-Artal, 2015).

Los alucinógenos, más que simples sustancias, son llaves que abren las puertas a realidades sensoriales alternativas. Desde la antigüedad, diversas culturas han explorado estos portales, utilizando hongos, plantas y animales para acceder a estados de conciencia expandida. El continente americano se destaca como un crisol de alucinógenos naturales. Desde el peyote y los hongos psilocibina en Mesoamérica, hasta la ayahuasca en la Amazonía, las culturas indígenas han desarrollado un profundo conocimiento y uso ritual de estas sustancias (Chiappe Costa, 1976).

El consumo de drogas alucinógenas forma parte de la "psiquiatría folklórica" en Perú y Latinoamérica. Entre las más usadas se encuentra el "san Pedro" (fuente de mescalina) y la ayahuasca (contiene harmina). Se consumen solas o mezcladas con otras drogas vegetales (camalonga, toé, yagé, chacruna).

Las alucinaciones y respuestas físicas varían según el individuo, el lugar y la razón

del consumo. En el caso de los Curanderos no experimentan reacciones físicas como vómitos o diarreas y los pacientes experimentan diferentes efectos, entre ellos náuseas, vómitos, temblores, sudoración, Aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, dilatación de las pupilas, entre otros ( O'Malley & O'Malley, 2022).

Hoy en día los estudios clínicos con psilocibina y otros psicodélicos que se realizan en universidades extranjeras, generan esperanza por la potencialidad que representan para el alivio de un conjunto de afecciones psiquiátricas. En México esta alternativa se realiza a través de rituales de medicina ancestral indígena, ceremonia contemporánea o sesiones con terapeutas que trabajan de manera oculta (Coppei, 2022).

Más allá de un simple consumo, estas prácticas ancestrales formaban parte de un complejo sistema de creencias y tradiciones. Los chamanes, figuras centrales, guiaban estos viajes introspectivos, facilitando la comunicación con lo divino y la exploración del yo. Sin embargo, la visión occidental ha demonizado estas prácticas, ignorando su riqueza cultural y medicinal. Es crucial rescatar este legado ancestral, comprender su contexto y significado, y abrir un diálogo intercultural que valore la diversidad y el conocimiento tradicional.

No se podrá saber cómo se originó la experiencia del consumo de plantas de actividad neurotrópica, como en la actualidad se las interpreta, pero los registros arqueológicos y paleontológicos dan testimonio de que estuvieron presentes en la vida, tanto de animales como de humanos. Las plantas tienen una distribución en todo el planeta, pero interesa discutir una en particular, el cactus San Pedro peruano, tanto desde el punto botánico, como en sus resonancias etnobotánicas. Por la importancia del tema el objetivo del artículo es describir el uso de psicotrópicos en las culturas ancestrales y en el mundo de hoy.

## DESARROLLO

### RECORRIDO HISTÓRICO DEL USO DE PSICOTRÓPICOS EN LAS DISTINTAS CIVILIZACIONES

En Mesoamérica: los olmecas, mayas y aztecas utilizaban peyote, hongos alucinógenos (teonanacatl) y otras plantas psicoactivas en ceremonias religiosas y curativas. Estas culturas tenían un conocimiento profundo de las propiedades psicoactivas de ciertas plantas y las usaban con fines rituales y curativos. Entre las sustancias más utilizadas se encuentran el peyote, los hongos alucinógenos y las semillas de ololuhqui, que contienen diferentes principios activos como la mescalina, la psilocibina y la amida del ácido lisérgico (Diget, 2005).

Los consumidores frecuentes de “San Pedro” pueden desarrollar una tolerancia a sus efectos. Los curanderos, conscientes de este fenómeno, ajustan la dosis durante la ceremonia para alcanzar las reacciones buscadas, guiándose por las características de las reacciones que observan en sí mismos y en los demás participantes (Chiape Costa, 1976) (Mandujano & Mandujano , 2014)

En América del Sur: la ayahuasca, una bebida tradicional elaborada con varias plantas, se ha utilizado durante siglos por chamanes para curar enfermedades y conectar con el mundo espiritual. Esta es una bebida ancestral proveniente del Amazonas, compuesta por dos elementos principales:  $\beta$ -carbolina y derivados de triptamina. Sus efectos psicoactivos la convierten en un elemento central en ceremonias curativas de la región amazónica. En esta región, la ayahuasca se consume ritualmente como sacramento, siendo parte fundamental de la medicina tradicional y la psiquiatría cultural de los pueblos indígenas (Frecka y otros, 2016).

En las últimas dos décadas, la ayahuasca ha despertado el interés de científicos y público en general, expandiendo su uso a poblaciones mestizas de América del Sur y, más recientemente, a Occidente. Se abre paso en el mundo occidental, generando nuevas perspectivas para la salud mental y espiritual. Su uso ritual, con sus componentes ceremoniales y terapéuticos, se convierte en un puente entre culturas y tradiciones, invitando a un viaje de autodescubrimiento y sanación.

La ayahuasca no solo es una sustancia, sino un complejo sistema de creencias, prácticas y conocimientos ancestrales que trascienden lo físico y se adentran en lo cultural y espiritual. Su expansión a Occidente representa una oportunidad para comprender y valorar la sabiduría de los pueblos indígenas y su profunda conexión con la naturaleza.

Es importante destacar que su consumo debe realizarse con responsabilidad y en un contexto adecuado, ya sea bajo la guía de un chamán experimentado o en un entorno clínico seguro. Se recomienda informarse sobre los riesgos y beneficios potenciales, así como las contraindicaciones existentes.

Desde el punto de vista cultural, en las vastas selvas del Amazonas, donde miles de personas acuden cada año al turismo de ayahuasca, resuena una música ancestral: los icaros. Estos cantos, que van desde melodías simples hasta complejas armonías, son el motor que impulsa las ceremonias, guiando a los participantes en un viaje de sanación y transformación.

Cada icaro posee un poder curativo único. Una canción puede sanar un corazón roto, brindar fuerza, fomentar el perdón o infundir paz. En algunas tradiciones, se cree que las canciones encapsulan las propiedades medicinales de las plantas mencionadas en sus letras. Los icaros son entonados por curanderos y chamanes, depositarios de un conocimiento ancestral transmitido de generación en generación a través de siglos. Sus voces, cargadas de sabiduría y tradición, guían a los participantes a través de la experiencia con la ayahuasca (Bain, 2024).

En la actualidad, el renacimiento global de las prácticas indígenas y el auge del “renacimiento psicodélico” están expandiendo el alcance de la ayahuasca y sus tradiciones. La música de Bird Tribe, por ejemplo, representa una adaptación moderna de los icaros, utilizando melodías contemporáneas y métodos de producción actuales. Este nuevo enfoque musical busca mantener viva la esencia de los icaros mientras los hace accesibles

a nuevas audiencias en todo el mundo. Al adaptar la tradición a los tiempos modernos, Bird Tribe extiende el legado ancestral de la ayahuasca y sus cantos curativos (Bain, 2024).

La música ancestral del Amazonas, con sus icaros cargados de sabiduría y poder curativo, se abre paso a nuevos horizontes. La adaptación y expansión de estas tradiciones, como la propuesta por Bird Tribe, permite que el legado de la ayahuasca siga resonando y sanando a personas de todo el mundo.

La expansión del turismo de ayahuasca y la creciente popularidad de la medicina tradicional amazónica presentan desafíos para la preservación de las tradiciones locales. Es importante respetar la sabiduría y el conocimiento ancestral de los pueblos indígenas y asegurar que se beneficien de la difusión de sus prácticas. La adaptación de tradiciones ancestrales a nuevas formas y públicos debe realizarse con cuidado y sensibilidad para preservar su esencia y significado. Los icaros, con su profunda conexión con la naturaleza, la cultura y la espiritualidad, nos invitan a un viaje musical que expande la mente, abre el corazón y conecta con el alma ( Suárez Álvarez, 2024)

En Europa: la mandrágora, la belladona y otras plantas alucinógenas se han utilizado con fines medicinales y rituales desde la antigüedad. Esta es una planta herbácea de raíces gruesas, frecuentemente bifurcadas una o varias veces, que pueden asemejar la forma del cuerpo humano ( Emboden, 1989). El género Mandrágora, pertenece a la familia Solanaceae y cuenta con tres especies nativas de la cuenca Mediterránea y Asia Central, de las cuales la más conocida es *Mandragora officinarum* (Linero-Gimeno, 2013) (Infojardín, 2023).

En Asia: el cáñamo (*cannabis*) se ha utilizado durante miles de años para diversos fines, incluyendo la producción de fibra, textiles y medicamentos. Los arqueólogos descubrieron los restos de una ciudad fortificada cananita, así como evidencias de fortificaciones de tiempos de los reyes de Judá. El edificio más importante del lugar es un gran santuario cuya construcción, según algunos historiadores, se extiende desde el siglo X a.C. hasta el siglo VII a.C (Mayaus, 2020).

Los recientes descubrimientos de las propiedades medicinales del cannabis y de los cannabinoides, además de sus posibles aplicaciones en el tratamiento de una serie de enfermedades graves, como el glaucoma, la depresión, la neuralgia, la esclerosis múltiple, el Alzheimer y el alivio de los síntomas del VIH/SIDA y cáncer, han dado impulso a la búsqueda de una mayor comprensión de la química, la biología y las propiedades medicinales de esta planta. Esta contribución presenta una visión general de la botánica, los aspectos de cultivo y la fitoquímica del cannabis y sus constituyentes químicos. Se pone especial énfasis en los compuestos recientemente identificados/aislados. Además, también se revisan las técnicas para el aislamiento de los componentes del cannabis y los métodos analíticos utilizados para el análisis cualitativo y cuantitativo del cannabis y sus productos (El Sohly y otros, 2017). (Mayaus, 2020)

## **SIGNIFICADO CULTURAL Y ESPIRITUAL DE PLANTAS ALUCINÓGENAS EN LA MEDICINA TRADICIONAL**

El uso que los humanos hacen de la naturaleza está profundamente ligado a la cultura. Es decir, está entrelazado con las creencias, conocimientos, tradiciones y costumbres de cada comunidad o pueblo. Esta conexión se refleja en la cosmovisión, la visión estructurada que cada grupo tiene del medio ambiente y su lugar en él ( Alexander, 2004).

Las ceremonias y rituales son expresiones culturales que permiten a las comunidades conectar con su cosmovisión. A través de estas prácticas, se establecen vínculos simbólicos con entidades divinas, ancestros y el entorno natural. Los símbolos son la base de las ceremonias y rituales. Estos elementos, a menudo tomados de la naturaleza (plantas, animales, hongos), representan conceptos y valores importantes para la comunidad.

Los rituales son conjuntos de prácticas y símbolos que se repiten voluntariamente por personas con un mismo trasfondo cultural. Estos actos, que se llevan a cabo en lugares y tiempos específicos, permiten recrear y fortalecer la cosmovisión del grupo.

Las ceremonias son actividades que rinden culto a entidades divinas o ancestros. Suelen ser manifestaciones sagradas de petición o agradecimiento y se caracterizan por un protocolo específico, normas de conducta y el uso de símbolos que generan un sentido de comunión e identidad entre los participantes ( Alexander, 2004).

La naturaleza, la cultura y la ritualidad están inextricablemente unidas. Las ceremonias y rituales, con sus símbolos y prácticas, son ventanas a la cosmovisión de cada comunidad, un espacio donde se renueva y fortalece el vínculo entre el ser humano y el mundo que lo rodea.

Las plantas alucinógenas han sido utilizadas por diversas culturas desde tiempos inmemoriales como parte de su medicina tradicional. Más allá de un simple efecto psicoactivo, estas plantas juegan un rol fundamental en la cosmovisión de estas comunidades, conectándolas con el mundo espiritual, los ancestros y la naturaleza.

En muchas culturas, las plantas alucinógenas son esenciales en el entrenamiento de los chamanes, figuras clave que actúan como intermediarios entre el mundo físico y el espiritual. A través de estas plantas, los chamanes acceden a conocimientos y poderes curativos que les permiten diagnosticar enfermedades, realizar limpiezas energéticas y guiar a las personas en su camino espiritual (Carot-Artal, 2015).

Las ceremonias con plantas alucinógenas se conciben como un viaje hacia el mundo invisible, donde se pueden obtener conocimientos y sanación. Los participantes experimentan visiones y sensaciones que les permiten comprender mejor su pasado, presente y futuro, así como su lugar en el universo. ( Rendón & Neyra, 2024)

En el pueblo Awajún uno de los principales brebajes alucinógenos se hace en base a tres plantas solanácea que guardan una relación muy estrecha dentro la botánica occidental y la etnotaxonomía awajún: baikúa, bikut y tsuák. Estas tres plantas son miembros del

género *Datura* y son morfológicamente similares, pues su crecimiento es muy similar entre sí: crecen en arbustos o árboles, sus hojas son ovaladas simples y tienen flores alargadas y prominentes que crecen a lo largo del año. Estas plantas son cultivadas en las chacras de yuca, parcelas ocultas dentro del bosque o, algunas veces, al costado de las viviendas, de modo de que pueden ser usadas rápidamente cuando les necesite (BDPI, 2017)

La expansión del turismo y la apropiación cultural amenazan las tradiciones ancestrales relacionadas con las plantas alucinógenas. Es crucial respetar la sabiduría y el conocimiento de los pueblos indígenas, y garantizar que se beneficien de la difusión de sus prácticas. Las investigaciones científicas sobre las propiedades curativas de las plantas alucinógenas están abriendo nuevas posibilidades para la medicina occidental. Es necesario un enfoque responsable y ético que valore la sabiduría ancestral y asegure el uso sostenible de estas plantas.

Las plantas alucinógenas son un legado cultural y espiritual invaluable conecta al individuo con la sabiduría ancestral y la naturaleza. Es responsabilidad de la humanidad proteger este conocimiento y utilizarlo de forma responsable para el bienestar de las personas y el planeta.

## **USOS CURATIVOS DE SUSTANCIAS ALUCINÓGENAS EN LA ACTUALIDAD: ¿MITO O REALIDAD?**

Las drogas psicodélicas y disociativas, capaces de alterar temporalmente el estado de ánimo, los pensamientos y la percepción, generan un creciente interés en el ámbito científico y médico. Estas sustancias pueden provocar emociones intensas, desde la alegría hasta el miedo, y distorsionar la percepción de la realidad. Es importante conocer los riesgos asociados a su consumo, incluyendo problemas de salud mental y seguridad (National Institutes of Drug Abuse, 2023).

En los últimos años, se ha intensificado la investigación sobre el potencial terapéutico de estas drogas para tratar diversas afecciones, especialmente trastornos mentales (Nichols, 2016). Más allá del ámbito médico, algunas personas las utilizan de forma recreativa para mejorar su bienestar o para realizar exploraciones espirituales o personales.

Es crucial recordar que el consumo de drogas psicodélicas y disociativas, tanto dentro como fuera del ámbito médico, debe ser cuidadosamente considerado. El estudio de las drogas psicodélicas y disociativas abre un campo en expansión con potencial para mejorar el bienestar mental y el desarrollo personal. Sin embargo, se requiere un enfoque responsable y para aprovechar sus beneficios de forma segura y eficaz, Los fármacos psicóticos y antidepresivos convencionales son cada vez menos favorables debido a sus efectos secundarios adversos (Lowe y otros, 2022).

En 1970, el gobierno de Estados Unidos reclasificaba los psicodélicos como drogas de la Lista 1, poniendo fin en última instancia a la investigación científica sobre los psicodélicos. Esta prohibición de la investigación de drogas psicodélicas retrasó significativamente

los avances en el conocimiento médico sobre los usos terapéuticos de agentes como la psilocibina. Un estudio piloto realizado en 2004 por la Universidad de California en Los Ángeles, que exploraba el potencial del tratamiento con psilocibina en pacientes con cáncer en etapa avanzada, logró reavivar el interés y renovar significativamente los esfuerzos en la investigación de la psilocibina, anunciando una nueva era en la exploración de la terapia psicodélica (Lowe y otros, 2021).

Las intervenciones neurofarmacéuticas psicodélicas pueden, con supervisión médica, ser la solución a los trastornos psiquiátricos convencionales como la depresión y la ansiedad, y una alternativa a las opciones de tratamiento psiquiátrico convencionales, así como su uso en el tratamiento de pacientes con enfermedades terminales como el cáncer.

## CONCLUSIONES

- Es crucial respetar la sabiduría y el conocimiento de los pueblos indígenas en relación con las plantas alucinógenas.
- Se deben desarrollar estrategias para proteger las tradiciones ancestrales y garantizar que los pueblos indígenas se beneficien de la difusión de sus prácticas.
- La investigación científica debe continuar explorando los mecanismos de acción y los beneficios potenciales de los psicodélicos para la salud mental.
- Es hora de revalorizar el legado ancestral de las plantas alucinógenas y explorar su potencial para el bienestar de las personas y el planeta.
- La investigación científica, la colaboración intercultural y el uso responsable son claves para avanzar en este campo de manera ética y sostenible.

## REFERENCIAS

- Alexander, J. (2004). Pragmática cultural: performance social entre ritual y estrategia. *Sage Journals*, 22(4). <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.0735-2751.2004.00233.x>
- Emboden, W. (1989). El viaje sagrado en el Egipto dinástico: trance chamánico en el contexto del narcótico nenúfar y la mandrágora. *Journal of Psychoactive Drugs*, 21(1), 61-75. <https://doi.org/DOI:10.1080/02791072.1989.10472144>
- Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Grant, J., Ali, A., Gordon, L., & Ngwa, W. (2022). Psicodélicos: opciones terapéuticas alternativas y potenciales para tratar los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad. *Moléculas*, 27(8), 2520. <https://doi.org/doi:10.3390/moléculas27082520>.
- O'Malley, G., & O'Malley, R. (2022). *Alucinógenos*. Retrieved 23 de 02 de 2024, from <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/temas-especiales/drogas-ilegales-e-intoxicantes/alucin%C3%B3genos>
- Rendón, A., & Neyra, L. (12 de 02 de 2024). *Ceremonial y ritual*. Retrieved 21 de 02 de 2024, from Biodiversidad Mexicana: <https://www.biodiversidad.gob.mx/diversidad/ceremonial-y-ritual>
- Suárez Álvarez, C. (2024). *El turismo de la ayahuasca: quién, cómo y dónde*. Retrieved 22 de 02 de 2024, from ICEERS: <https://www.iceers.org/es/turismo-ayahuasca-quien-como-donde/>

Bain, K. (2024). *La vida secreta de las plantas*. Retrieved 21 de 02 de 2024, from La Tierra: <https://thelandmag.com/the-secret-life-of-plants-bird-tribe-katie-bain-ayahuasca/>

BDPI. (2017). *Awajún*. Retrieved 22 de 02 de 2024, from Base de Datos de Pueblos Indígenas u originarios: <https://bdpi.cultura.gob.pe/>

Carot-Artal, F. (2015). Alucinógenos en las culturas precolombinas mesoamericanas Las drogas alucinógenas en las culturas precolombinas mesoamericanas. *Neurología*, 30(1), 4-49. Retrieved 27 de 02 de 2024, from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485311002696>

Chiapa Costa, M. (1976). El empleo de los alucinógenos en la psiquiatría. *boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 81(2), 177-186. Retrieved 25 de 02 de 2024, from <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/17541/v81n2p176.pdf?sequence=1>

Coppei, E. (28 de 03 de 2022). *Viaje al fondo del alma La sanación con los psicodélicos*. Retrieved 22 de 02 de 2024, from Gatopardo: <https://gatopardo.com/reportajes/el-uso-de-psicodelicos-en-la-salud-mental-trastornos-mentales-hongos/>

Diget, L. (2005). El peyote y su uso ritual entre los indios de Nayarit (1907). En L. Diget, *Por tierras occidentales: entre sierras y barrancas*. <https://doi.org/https://doi.org/10.4000/books.cemca.1417>.

El Sohly, M., Radwan, M., Gul, W., Chandra, S., & Galal, A. (2017). Fitoquímica del Cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod.*, 103(1). [https://doi.org/DOI: 10.1007/978-3-319-45541-9\\_1](https://doi.org/DOI: 10.1007/978-3-319-45541-9_1)

Frecska, E., Bokor, P., & Winkelman, M. (2016). Los potenciales terapéuticos de la ayahuasca: posibles efectos contra diversas enfermedades de la civilización. *Frente Farmacéutico*, 7(35). <https://doi.org/doi: 10.3389/fphar.2016.00035>

Infojardín. (2023). *Mandrágora*. Retrieved 22 de 02 de 2024, from <https://fichas.infojardin.com/plantas-medicinales/mandragora-autumnalis.htm>

Linero-Gimeno, N. (2013). *TALLER LA FARMACIA DE LA NATURALEZA*. Retrieved 22 de 02 de 2024, from [https://www.fademur.es/\\_documentos/ponencias/Ponencia\\_Fademur\\_farmacia\\_OK.pdf](https://www.fademur.es/_documentos/ponencias/Ponencia_Fademur_farmacia_OK.pdf)

Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Valentín, H., Grant, J., Ali, A., Ngwa, W., & Gordon, L. (2021). El potencial terapéutico de la psilocibina. *Moleculas*, 26(10), 2948. <https://doi.org/DOI: 10.3390/moléculas26102948>

Mandujano, M., & Mandujano, A. (2014). El cactus San Pedro ayer y hoy. Un enfoque etnobotánico. *Cact Suc Mex*, 59(4), 121-135. Retrieved 22 de 02 de 2024, from <https://biblat.unam.mx/hevila/Cactaceasysuculentasmexicanas/2014/vol59/no4/2.pdf>

Mayaus, C. (08 de 06 de 2020). *Los antiguos hebreos usaban Cannabis en rituales religiosos*. Retrieved 22 de 02 de 2024, from Historia National Geographic: [https://historia.nationalgeographic.com.es/a/antiguos-hebreos-usaban-cannabis-rituales-religiosos\\_15417](https://historia.nationalgeographic.com.es/a/antiguos-hebreos-usaban-cannabis-rituales-religiosos_15417)

National Institutes of Drug Abuse. (04 de 2023). *Drogas psicodélicas y disociativas*. Retrieved 22 de 02 de 2024, from NIDA: <https://nida.nih.gov/es/areas-de-investigacion/drogas-psicodelicas-disociativas#microdosificacion>

Nichols, D. (2016). Psicodélicos. *Farmacol Rev*, 68(2), 264-355. <https://doi.org/doi: 10.1124/pr.115.011478>.

# IMUNOLOGIA DA PERIODONTITE: UMA ANÁLISE DOS MECANISMOS IMUNOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA PATOGÊNESE DA DOENÇA PERIODONTAL

*Data de submissão: 28/02/2024*

*Data de aceite: 01/04/2024*

### **Jordânia Marques de Oliveira Freire**

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará  
<http://lattes.cnpq.br/9070055317899542>

### **Livya Maria Vasconcelos Lima Sousa**

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará  
<https://lattes.cnpq.br/7126509779398517>

### **Ívina Alcântara Rodrigues**

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará  
<http://lattes.cnpq.br/6360044860550597>

### **Beatriz Silva de Sousa**

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará  
<https://lattes.cnpq.br/3145698401332429>

### **Raissa Linhares Ribeiro de Menezes**

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará  
<http://lattes.cnpq.br/3506483444172272>

### **Ana Luiza Silva Nascimento**

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará  
<https://lattes.cnpq.br/5317016422832923>

### **Matheus Martins de Oliveira**

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará  
<http://lattes.cnpq.br/4749325318502702>

### **Idinez Yury Aguiar Costa**

Faculdade Luciano Feijão, Sobral-Ceará  
<http://lattes.cnpq.br/1928831562978803>

**RESUMO:** A periodontite é uma doença inflamatória crônica que afeta os tecidos de suporte dos dentes, resultando na degradação do ligamento periodontal e na perda óssea alveolar. Os mecanismos imunológicos desempenham um papel crucial na patogênese da periodontite, envolvendo uma resposta inflamatória exacerbada a microrganismos periodontopatogênicos. A presença de biofilme bacteriano desencadeia a ativação de células imunológicas, como neutrófilos e macrófagos, que liberam mediadores pró-inflamatórios. A resposta imunológica adaptativa também é acionada, com linfócitos T e B contribuindo para a cascata inflamatória. No entanto, o desequilíbrio nesses mecanismos pode levar a uma resposta imunológica inadequada, resultando em dano tecidual progressivo. Compreender esses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas, visando modular a resposta imunológica e controlar a progressão da periodontite.

**PALAVRAS-CHAVE:** Resposta imunológica; Microrganismos Periodontopatogênicos; Desequilíbrio imunológico

# IMMUNOLOGY OF PERIODONTITIS: AN ANALYSIS OF THE IMMUNOLOGICAL MECHANISMS INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF PERIODONTAL DISEASE

**ABSTRACT:** Periodontitis is a chronic inflammatory disease affecting the supportive tissues of the teeth, leading to the degradation of the periodontal ligament and alveolar bone loss. Immunological mechanisms play a crucial role in the pathogenesis of periodontitis, involving an exacerbated inflammatory response to periodontopathogenic microorganisms. The presence of bacterial biofilm triggers the activation of immune cells, such as neutrophils and macrophages, releasing pro-inflammatory mediators. The adaptive immune response is also engaged, with T and B lymphocytes contributing to the inflammatory cascade. However, an imbalance in these mechanisms can lead to an inadequate immune response, resulting in progressive tissue damage. Understanding these mechanisms is essential for the development of targeted therapeutic approaches aimed at modulating the immune response and controlling the progression of periodontitis.

**KEYWORDS:** Immune response; Periodontopathogenic microorganisms; Immunological imbalance

## PERIODONTITE

As doenças periodontais apresentam uma elevada predominância na população brasileira e podem ser subdivididas em reversíveis e não reversíveis. Na categoria reversível podemos citar a gengivite, que é uma forma leve da doença periodontal ocasionada pela presença de microrganismos patogênicos e é caracterizada por uma reação inflamatória da gengiva marginal, aumentando o fluxo sanguíneo, a permeabilidade vascular e a migração de leucócitos polimorfonucleares para o tecido conjuntivo periodontal (HIROHATA *et al.*, 2014; HUSSAIN *et al.*, 2015; GASNER, NS., 2024).

As bactérias podem, então, penetrar mais profundamente nos tecidos e no periodonto circundante. Isso desencadeia uma resposta do hospedeiro na tentativa de defender contra a invasão bacteriana. No entanto, durante o processo de proteção contra as bactérias, as defesas do hospedeiro também levam à destruição do periodonto. A periodontite leva à perda de fixação do periodonto, perda de colágeno, infiltrado inflamatório e formação de bolsa, o que subsequentemente progride para a perda óssea alveolar, potencialmente resultando na perda do dente afetado (SLOTS, 2013; WINNING *et al.*, 2015; GASNER AND SCHURE, 2023).

Segundo a OMS, 10 a 15% da população têm indícios de periodontite, podendo ser observadas nas mais diversas classes sociais e culturais (THOMSON; SHEIHAM; SPENCER, 2012). A periodontite é uma patologia tratável, no entanto representa a principal causa de edentulismo e conseqüentemente levando ao desequilíbrio do sistema estomatognático, comprometendo a mastigação, a deglutição, a fala, assim como a estética do sorriso, reduzindo a autoestima dos pacientes e conseqüentemente afetando a qualidade de vida (CHANG *et al.*, 2017). Além de afetar os tecidos de suporte dos

dentos, a periodontite também está relacionada com doenças sistêmicas como: doenças cardiovasculares (ROMANDIN *et al.*, 2018), diabetes (ZHOU *et al* 2015), podendo estar relacionado ao fator de risco para pré-eclâmpsia (KHALIGHINEJAD *et al.*, 2017) e para a indução de partos prematuros (MCCUAIG *et al.*, 2018).

A etiopatogenia da periodontite é complexa e, provavelmente, multifatorial, destacando o efeito da formação do biofilme dental como agente precursor para o desenvolvimento da patologia (KINANE *et al.*, 2017). O acúmulo contínuo de comunidades de biofilme polimicrobiano supra e subgingival evoca uma resposta imune persistente do hospedeiro dentro do periodonto (Hajishengallis *et al.*, 2020).

Esse processo ocorre na maioria das vezes quando a higiene oral é insuficiente, ocasionando a desorganização das colônias, aumentando o número de microrganismos no biofilme, o que acarretará em alterações dos fatores ecológicos locais, permitindo, assim, o surgimento de novas espécies. Fatores ambientais também podem estar relacionados à progressão da periodontite, como tabagismo, fatores socioeconômicos, e até fatores genéticos também podem participar dessa progressão (KINNEY; RAMSEIER; GIANNOBILE, 2007). Desta forma, a flora que era composta predominantemente por bactérias gram-positivas e sacarolíticas, é gradativamente substituída por gram-negativas proteolíticas (LOPEZ-PIRIZ, 2007).

As espécies bacterianas *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Campylo bacterrectus*, *Eubacterium nodatum*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus micros*, *Streptococcus intermedius* e *Fusobacterium nucleatum*, estão em número elevado em pacientes com periodontite, e a presença destas bactérias está relacionada positivamente com o aumento da perda de inserção e da profundidade da bolsa periodontal (AMALIYA *et al.*, 2015).

Recentemente, Malone e colaboradores (2021) caracterizaram um mecanismo pelo qual *T. denticola* medeia efeitos diretos na função da barreira celular por meio da dinâmica de remodelação da actina em células do ligamento periodontal. A coloração por imunofluorescência revelou que o desafio com *T. denticola* reduziu a abundância de fibras de estresse de actina, complementada por uma diminuição de 30% na expressão da proteína  $\beta$ -actina observada por Western blotting. O sequenciamento de RNA corroborou tais descobertas de tal forma que, após desafio com *T. denticola*, as células PDL demonstraram regulação positiva de vias relacionadas à actina e ao citoesqueleto, incluindo transdução de sinal da proteína Ras e regulação de pequena transdução de sinal mediada por GTPase. A partir destes genes, o *RASA4* foi identificado como significativamente regulado positivamente após o desafio com *T. denticola*. O papel da proteína efetora dentilisina de *T. denticola* na reorganização da actina foi investigado em seguida, no qual a dentilisina purificada foi suficiente para aumentar a regulação positiva de *RASA4*. A ativação da metaloproteinase de matriz (MMP) -2 é aumentada após desafio com *T. denticola*; como tal, investigou-se o efeito das alterações mediadas por *T. denticola*

na dinâmica da actina e o efeito desta na actividade da MMP-2 em células PDL. *T. denticola* aumentou significativamente a actividade de MMP-2, e este efeito foi anulado pelo agente polimerizante Jasplakinolide e aumentado pelo agente despolimerizante Latrunculin B, indicando que *T. denticola* promove a expressão de MMP-2 *via* despolimerização de actina.

Embora as bactérias sejam fatores etiológicos, a progressão da periodontite é determinada pela resposta imune-inflamatória e pela susceptibilidade do hospedeiro que conduzirá ao edema gengival, infiltração de leucócitos e liberação de mediadores inflamatórios como citocinas, prostaglandinas e espécies reativas do oxigênio (EROs) causando a formação de bolsas periodontais e reabsorção óssea (MENEZES *et al.*, 2005; TEIXEIRA *et al.*, 2017).

As células epiteliais funcionam como uma barreira física contra patógenos e provocam respostas imunes inatas e adquiridas. As reações inatas incluem a resposta inflamatória imediata e não envolvem mecanismos imunológicos. As primeiras células a chegarem ao local da infecção são os neutrófilos, seguindo de macrófagos e linfócitos que tentam fagocitar e matar as bactérias, no entanto, com a persistência do estímulo inflamatório, não conseguem inibir o processo inflamatório. As reações adaptativas tendem a ser mais efetivas, visto que desencadeiam uma resposta imunológica com envolvimento de mecanismos celulares e não celulares direcionados aos agentes que causaram a agressão crônica. As células dendríticas de Langerhans dentro do epitélio absorvem material microbiano e o trazem para o tecido linfóide para apresentação aos linfócitos (BENAKANAKERE *et al.*, 2012; FERES *et al.*, 2016).

Uma vez que os linfócitos chegam ao local do dano, as células B se transformam em células plasmáticas produtoras de anticorpos. A quantidade e a avidéz dos anticorpos são consideradas importantes na proteção contra a periodontite (ARANHA *et al.*, 2013). As células T estão envolvidas na destruição óssea na doença periodontal por influenciarem e direcionarem a diferenciação das células em TH1 e TH2. Desta forma, podem ter grandes impactos no desenvolvimento e/ou progressão da doença periodontal (KAWAI *et al.*, 2006). As células TH1 produzem citocinas inflamatórias, participantes na destruição dos tecidos (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, MMPs, PGE2), enquanto as células TH2 produzem citocinas anti-inflamatórias (TGF- $\alpha$ , IL-4, IL-10 e IL-12). Estas respostas dependem do tipo de antígeno e da duração do estímulo (TENG, 2003) podendo levar à reabsorção óssea alveolar pelos osteoclastos, e à degradação das fibras do ligamento pelas metaloproteinases da matriz e à formação de tecido de granulação (SORSA *et al.*, 2016).

## MECANISMOS CELULARES DA PERDA ÓSSEA ALVEOLAR

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo composto por células da matriz extracelular sendo subdividido em parte inorgânica e orgânica. A matriz orgânica é constituída principalmente por 95% de colágeno tipo I, e a parte inorgânica contém predominantemente cálcio e fósforo, que aparecem na forma de cristais de hidroxiapatita depositados na matriz colagenosa (HUANG *et al.*, 2020). Esse tecido tem funções básicas como suporte, proteção, locomoção, regulação dos níveis de cálcio no sangue, armazenamento de fosfato e está sob o controle de fatores sistêmicos, como os hormônios, e fatores locais, como os fatores de crescimento e as citocinas (HUANG *et al.*, 2020). Apesar do aspecto inerte, os ossos são estruturas altamente dinâmicas, que durante toda a vida do indivíduo, estão em processo de remodelação. Nesse processo de remodelação participam células distintas como os osteoblastos e osteoclastos. Existe uma conversa cruzada entre essas células que coordenam suas atividades para garantir que as lacunas de reabsorção geradas pelos osteoclastos sejam preenchidas com osso novo produzido pelos osteoblastos, a fim de manter a homeostase óssea durante a remodelação óssea (ZHAO, 2017). Se este balanço se inclinar a favor dos osteoclastos, ocorrerão reabsorções patológicas, como na periodontite, artrite reumatoide e doenças osteoporóticas (SCHETT *et al.*, 2012; GOLDRING *et al.*, 2013).

Os osteoclastos são células gigantes multinucleadas formadas pela fusão dos precursores mononucleares, derivados de células progenitoras hematopoiéticas da linhagem dos monócitos/macrófagos, que chegam ao local da reabsorção via corrente sanguínea (IHN HJ *et al.*, 2021). Os osteoclastos possuem morfologia e características próprias, como a formação de uma borda pregueada adjacente à matriz calcificada em reabsorção (TAT *et al.*, 2009; DEGUCHI *et al.*, 2016).

Os osteoblastos são células mononucleadas, de origem mesenquimal, que sintetizam a matriz orgânica, constituída de colágeno tipo I, osteocalcina, osteopontina, proteoglicanas, fosfoproteínas. Estes componentes interagem entre si e organizam-se, fornecendo um arcabouço que permite a deposição de sais minerais, além do fato de algumas destas moléculas atuarem diretamente na mineralização (GREGGI *et al.*, 2021). Os osteoblastos também possuem receptores para hormônios, como o da tireoide, da paratireoide (PTH), estrogênios, glicocorticoides, insulina e vitamina D (1,25-Dihidroxivitamina D3). Ainda, secretam fatores de regulação como interleucina-6 (IL-6) e fatores de crescimento como TGF- $\beta$  que são fatores locais que agem na proliferação, diferenciação e atividade osteoblástica (SODEK *et al.*, 2000).

Durante o ciclo de remodelação óssea, o osso velho e danificado é reabsorvido pelos osteoclastos, através da secreção de ácidos e enzimas proteolíticas na superfície do osso. Subsequentemente, os osteoclastos migram para a área do osso onde está havendo reabsorção e sofrem apoptose. Eles são repostos pelos osteoblastos, os quais sintetizam

nova matriz óssea (VAN'THOF; RALSTON, 2001; TAT *et al.*, 2009). Em condições fisiológicas normais, a formação e a reabsorção óssea são fenômenos acoplados e dependentes. Este equilíbrio promove homeostase óssea incluindo a manutenção da integridade estrutural e do metabolismo do cálcio (COCHRAN, 2008).

Entretanto, em algumas condições patológicas, esse equilíbrio pode ser desviado em favor dos osteoclastos, determinando o surgimento da reabsorção óssea, compreendendo múltiplas etapas que incluem: proliferação de precursores de osteoclastos imaturos, diferenciação e maturação desse tipo celular e degradação das matrizes orgânicas e inorgânicas do tecido ósseo (WU R *et al.*, 2021).

Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea são importantes para avaliar o dinamismo do tecido ósseo e são, atualmente, considerados indispensáveis nas avaliações de efetividade de novas drogas para o tratamento de patologias ósseas, além de trazerem grandes contribuições científicas sobre a fisiologia e a fisiopatologia do osso (WU R *et al.*, 2021). A fosfatase alcalina total (FAT), contida no plasma, é o somatório de várias isoenzimas provenientes do osso, do fígado, do intestino, e durante a gravidez, da placenta. A fosfatase alcalina óssea (FAO) é um marcador da atividade osteoblástica, e o surgimento desta enzima coincide com a formação óssea (GOES *et al.*, 2012; MENEZES *et al.*, 2012; SOUSA *et al.*, 2016). Esta enzima está presente no ligamento periodontal e encontra-se alterada na periodontite. Assim, a dosagem de fosfatase alcalina óssea pode ser utilizada como um marcador da atividade da doença ou como parâmetro de resposta ao tratamento instituído (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002).

A osteoclastogênese é regulada por uma cascata de eventos que envolvem a participação de moléculas e citocinas pro-inflamatórias bem como do eixo RANK (receptor ativador NF- $\kappa$ B), seu ligante RANKL e osteoprotegerina (OPG), o qual apresenta um papel crucial em lesões patológicas que envolvem inflamação crônica (GOES *et al.*, 2012).

A tríade molecular composta por RANK, RANKL (RANK ligante), OPG tem sido descrita como um sistema chave para o controle da diferenciação e da função dos osteoclastos. O RANKL pertence à superfamília do TNF, sendo produzido pelos osteoblastos, tanto na forma solúvel como na de membrana. Após a ligação ao seu receptor, o RANK, que está localizado nas células pré-osteoclasticas induz a diferenciação e a formação de osteoclastos maduros multinucleados. A esse processo denominamos de osteoclastogênese, culminando com a reabsorção óssea (NAKASHIMA *et al.*, 2011; ALGATE *et al.*, 2016).

OPG é um membro da superfamília do receptor de TNF, sendo produzida pelos osteoclastos e atua como receptor solúvel para RANKL exercendo efeito inibitório no processo de diferenciação dos pré-osteoclastos. OPG através da ligação com RANKL inibe a ligação RANK-RANKL, prevenindo a ativação de RANK e a osteoclastogênese, resultando na inibição da reabsorção óssea. Assim, RANKL pode ser descrito como sendo pro-reabsortivo, e OPG como sendo um agente anti-reabsortivo (TAT *et al.*, 2009).

Durante a resposta inflamatória, citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-17, podem induzir a osteoclastogênese e a perda óssea, pelo aumento da expressão de RANKL e diminuição de OPG. Por outro lado, os mediadores anti-inflamatórios, IL-10 e interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), podem diminuir a expressão de RANKL e aumentar a expressão de OPG, inibindo a osteoclastogênese (GRAVES, 2008; GOES *et al.*, 2012; ARAUJO *et al.*, 2013).

A ligação do RANKL ao pré-osteoclasto ocorre no estágio em que estas células de origem hematopoiéticas se diferenciam em unidade formadora de colônia de granulócitos e macrófagos (UFC-GM). Essa ligação na UFC-GM na presença de fator estimulante de colônia de macrófagos (FSCM) induz a diferenciação de pré-osteoclastos em células multinucleadas que se tornam osteoclastos maduros. Quando RANK liga-se ao seu ligante específico, inicia-se a osteoclastogênese, com ativação e formação de osteoclastos e reabsorção óssea. Entretanto quando a concentração de OPG é relativamente maior que a expressão de RANKL, OPG liga-se ao RANKL inibindo sua ligação ao RANK. Desse modo, ocorre uma redução na formação de osteoclastos e apoptose dos osteoclastos pré-existentes (COCHRAN, 2008).

Segundo Koide e colaboradores (1995), quando os patógenos periodontais colonizam a região, induzem reações inflamatórias nos tecidos circundantes, e células imunológicas, como células B, macrófagos e células T (Th1 e Th17) são recrutados para o foco inflamatório. Desta forma, a produção de citocinas pró-inflamatórias e PGE2 são amplificadas no sítio inflamatório. As células ativadas secretam RANKL em forma solúvel. As citocinas pró-inflamatórias e PGE2 desempenham papéis importantes na destruição do osso alveolar induzindo a expressão de RANKL pelos osteoblastos. Além disso, receptores “*toll-like*” ligam-se diretamente sobre os osteoblastos e osteoclastos, e os sinais mediados por esses receptores induzem a expressão de RANKL pelos osteoblastos e melhoram a atividade de reabsorção óssea pelos osteoclastos (GRAVES *et al.*, 2011).

As metaloproteinases de matriz (MMPs) formam um grupo de enzimas com a habilidade comum de degradar vários componentes da matriz extracelular, principalmente colágeno, elastina, laminina, fibronectina e proteoglicanos. As MMPs estão envolvidas em vários processos fisiológicos, como, por exemplo, o desenvolvimento embrionário, a ovulação, erupção dental, a renovação e remodelação da matriz extracelular. Entretanto, elas também estão presentes em situações patológicas, tais como a tumorigênese, a metástase, na artrite reumatoide, osteoporose e periodontite (McCARTHY *et al.*, 2008).

As principais células que produzem MMPs são os leucócitos polimorfonucleares, os queratinócitos, os monócitos, os macrófagos, os fibroblastos e as células mesenquimais. Essas células são capazes de responder a fatores de crescimento e citocinas, incluindo, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e TGF- $\alpha$ . Na presença desses fatores de crescimento e citocinas, essas células liberam as MMPs de grânulos específicos de armazenamento para o meio extracelular.

A atividade das MMPs é controlada também por meio dos inibidores específicos, conhecidos como inibidores teciduais de MMPs (TIMPs). O equilíbrio entre a produção de MMPs e a de TIMPs representa um ponto principal para manter a homeostase da matriz extracelular (NAVARRO *et al.*, 2006; GRAVES, 2008)

## PERIODONTITE E OS NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos são leucócitos polimorfonucleares e fagócitos profissionais do sistema imunológico inato, desencadeando um papel importante como primeira linha de defesa em resposta a patógenos invasores (BASSANI, B *et al.* 2023). Os neutrófilos podem desencadear a destruição do tecido periodontal através da liberação de enzimas degradativas, (metaloproteinases de matriz) ou substâncias citotóxicas (espécies reativas de oxigênio). Os neutrófilos surgem como atores importantes durante a inflamação crônica, autoimunidade e tumores também devido à sua interferência direta ou indireta com outras células da imunidade inata e adaptativa, incluindo macrófagos, células dendríticas e células T. (Bassani, B *et al.* 2023). Os neutrófilos são os principais leucócitos recrutados para o tecido gengival em resposta ao biofilme bacteriano, sendo essenciais para a manutenção dos tecidos orais saudáveis. Caso ocorra deficiência ou excesso dessas células pode acarretar danos periodontais (CORTÉS-VIEYRA *et al.*, 2016). Conseqüentemente, todo desvio da atividade normal dos neutrófilos (recrutamento diminuído ou excessivo; função prejudicada ou hiperatividade) causa perturbação da homeostase no tecido periodontal, levando a formas diferentes da doença, desde periodontite de início precoce em crianças com defeitos congênitos (por exemplo, *deficiência* de adesão de leucócitos) à periodontite crônica em adultos (Hajishengallis G. *et al* 2023).

O complemento do recrutamento e ativação de neutrófilos foi amplamente documentado em pacientes com periodontite. A infiltração de neutrófilos é uma característica atuante nas lesões da doença periodontal (Dutzan *et al.*, 2016 ; Hajishengallis e Chavakis, 2021 ; Landzberg *et al.*, 2015 ; Williams *et al.*, 2021), e a hiperativação de neutrófilos foi comprovada em amostras de sangue de pacientes com periodontite ( Gustafsson *et al.*, 2006 ; Landzberg *et al.*, 2015 ). No entanto, há suspeita que a imunopatologia mediada por neutrófilos seja uma força motriz da patologia da doença (Dutzan *et al.*, 2018). Porém, os mecanismos pelos quais os neutrófilos auxiliam para a patologia da doença não são totalmente compreendidos. Recentemente, armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) foram recomendados como fatores na imunopatologia periodontal mediada por neutrófilos ( Magan-Fernandez *et al.*, 2020 ; White *et al.*, 2016 ).

## PERIODONTITE E ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

Estresse oxidativo é uma condição que descreve um estado potencialmente causado por radicais livres – produção excessiva de oxigênio livre proveniente da oxidação de substratos tais como açúcares, gorduras e proteínas glicadas. É decorrente de um desequilíbrio persistente entre a produção de espécies moleculares altamente reativas (oxigênio e nitrogênio) e defesas antioxidantes, levando a um dano celular. O oxigênio é necessário para a vida de todos os organismos vivos aeróbios uma vez que o utilizam na respiração celular mitocondrial, convertendo-o em água, por meio da sua redução sequencial. Esta conversão é incompleta e cerca de 1% do oxigênio utilizado é liberado não como água, mas como espécies reativas de oxigênio (EROs ou “ROS - Reactive Oxygen Species”). Estas incluem os radicais de oxigênio e têm propriedades oxidantes no ambiente celular. A produção de EROs é um mecanismo de proteção essencial contra doenças associadas à infiltração fagocítica como a defesa do hospedeiro contra patógenos bacterianos. Como exemplo de ROS carregadas temos o ânion superóxido ( $O_2^-$ ) e o radical hidroxila ( $OH^\cdot$ ), enquanto que para espécies não carregadas, o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) (DAHIYA et al., 2013; TOMOFUJI et al., 2009b).

Os radicais livres tentam ganhar estabilidade capturando um elétron adicional de estruturas moleculares à sua volta. A molécula doadora que perde um elétron neste processo de oxidação-redução é denominada oxidada e tem a capacidade de oxidar outras moléculas causando um dano às células vizinhas. Num primeiro momento, apenas características negativas foram atribuídas às EROs, sendo reconhecido o seu envolvimento na etiologia de muitas doenças, especialmente as associadas com o envelhecimento. O papel desempenhado pelas EROs é dependente da sua concentração, sendo que concentrações baixas têm uma função fisiológica. Enquanto, concentrações elevadas originadas pelo estresse oxidativo são perigosas à manutenção da integridade celular. Sob condições normais, os compostos EROs são neutralizados na célula pela ação de enzimas como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona peroxidase (GSH Px), glutatona reduzida (GSH), vitaminas C e E (DAHIYA et al., 2013; TRIVEDI; LAL, 2017).

Evidências crescentes indicam que a periodontite induz a produção excessiva de ROS no tecido periodontal. Portanto, o aumento do estresse oxidativo circulante induzido pela periodontite pode afetar negativamente a saúde sistêmica. O excesso de lesão celular causado pela ROS e a inflamação em hPDLCs foram explorados para esclarecer seu papel no desenvolvimento da periodontite. (BALTACIOGLU et al., 2014; TSAI et al., 2005).

Em um estudo realizado utilizou-se  $H_2O_2$ , uma espécie crucial de ROS, para irritar hPDLCs como um modelo in vitro. Os resultados indicaram que concentrações de  $H_2O_2$  entre 0,3 mM e 0,5 mM afetaram adversamente a viabilidade celular de maneira dependente de dose e tempo. Optou-se por 0,3 mM como a concentração experimental, observando que desencadeou apoptose celular em um padrão de tempo-dependência, confirmado por

análise citométrica de fluxo e ensaio TUNEL. Embora tenha induzido apoptose precoce em 6h, o tratamento prolongado aumentou a apoptose tardia e leve necrose. (Lixi Shi *et al.*, 2021)

Além disso, hPDLCs expostos a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> exibiram menor atividade ALP em comparação com os controles. O efeito do H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> na diferenciação osteogênica foi investigado por coloração ARS, demonstrando que hPDLCs expostos tinham menos nódulos mineralizados, sugerindo uma supressão significativa da diferenciação osteogênica. As medições de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e NLRP3 em hPDLCs estimulados com/sem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foram realizadas para explorar a relação entre a ROS e as reações inflamatórias. Os resultados indicaram um aumento significativo na expressão de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 em hPDLCs expostos ao H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Além disso, a proteína NLRP3 aumentou notavelmente, sugerindo uma possível associação entre a ativação da ROS e a inflamação mediada por NLRP3 (Fig. 1J-K). (Lixi Shi *et al.*, 2021)

Em resumo, a inflamação geralmente está ligada à geração de ROS em níveis celulares e em fluidos biológicos. A periodontite apical (AP), uma resposta inflamatória a infecções microbianas, é reconhecida por produzir ROS localmente na extremidade da raiz, influenciando a sinalização celular e causando desequilíbrio oxidativo. Essa sinalização desencadeia uma resposta pró-inflamatória, ativando metaloproteinases (MMPs) e contribuindo para a formação e progressão da lesão AP. Biomarcadores de estresse oxidativo associados a esses processos também são detectados no sangue e na saliva de indivíduos com AP, destacando a importância do tratamento. Compreender o mecanismo de produção de ROS na inflamação crônica pode ser crucial para aprimorar os tratamentos locais e sistêmicos. Esse conhecimento pode, no futuro, aprimorar os diagnósticos, controlando os níveis de ROS localmente em fluido gengival crevicular (GCF) ou saliva. Pesquisas futuras podem explorar o uso de antioxidantes, como vitaminas de venda livre, para restaurar o equilíbrio oxidativo. Além disso, produtos químicos com propriedades antioxidantes podem ser investigados para reduzir a dor e promover a resolução da periodontite apical após tratamento endodôntico. (GEORGIU *et al.*, 2021).

## PERIODONTITE E ÓXIDO NÍTRICO

Na periodontite, as bactérias e seus produtos interagem com o epitélio juncional, penetrando no tecido conjuntivo e induzindo a resposta inflamatória. O epitélio, devido a sua rápida taxa de renovação celular, deixa a superfície da mucosa constantemente exposta à colonização bacteriana resultando no recrutamento leucocitário (VITKOV, LJUBOMIR *et al.* 2021). Uma vez expostas aos produtos bacterianos, as células epiteliais passam a liberar mediadores inflamatórios como: fator de necrose tumoral (TNF), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8) e óxido nítrico (NO) (GOMES, PAULO ROBERTO CARNEIRO *et al.* 2023).

NO é um radical livre associado a múltiplas funções fisiológicas que incluem: a modulação do tônus e da integridade cardiovascular, regulação da agregação plaquetária, neurotransmissão e forte atividade oxidativa que contribui para a morte de microrganismos. NO é sintetizado a partir de L-arginina por um grupo de isoenzimas denominadas coletivamente NO sintase (NOS). NOS existe como três isoformas distintas, as isoformas endoteliais (eNOS), as neuronais (nNOS) e as induzíveis (iNOS). eNOS e nNOS são constitutivamente expressos e liberam pequenas quantidades de NO durante um curto período. Em contraste, a via iNOS é principalmente regulada no nível da transcrição e sua ativação leva à produção de uma grande quantidade de NO por maiores períodos de tempo (KIECHLE; MALINSKI, 1993; SAMPATH, CHETHAN *et al.* 2021).

Citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , bem como endotoxinas são potentes indutores de iNOS em uma grande variedade de tipos de células, enquanto que os glicocorticóides e as citocinas anti-inflamatórias, tais como, interleucina-4 (IL-4), IL-10 e o fator de crescimento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) suprimem a produção de NO (YAN; HUANG, XIANGDAO, 2019).

Os produtos microbianos associados à reação local inflamatória característica da periodontite são potentes indutores de síntese de NO. De fato, a inibição de síntese de NO reduz a reabsorção óssea em animais (ŞENGÜL, Volkan *et al.* 2022). Por outro lado, níveis baixos (basais) de NO parecem ser cruciais para o metabolismo dos osteoblastos. Embora a indução bacteriana de iNOS tenha sido demonstrada *in vitro*, o papel do NO na patogênese da periodontite não foi totalmente elucidado (MARIANO *et al.*, 2012; THOMAS; PULEO, 2011).

## PERIODONTITE E AS CITOCINAS

Citocinas são definidas como moléculas proteicas que são expelidas pelas células do sistema imunológico que tem inúmeras funções na resposta imune e se conectam a receptores específicos a fim de enviar diversos sinais estimulatórios, inibitórios para as diferentes células desse sistema (MOULTON, 2016). Além disso, as citocinas estimulam as células alvo a produzir mais citocinas, amplificando a resposta imune-inflamatória (ZHANG, 2007).

A inflamação crônica e os níveis de citocinas desempenham um papel crucial nos processos destrutivos que ocorrem na periodontite. Vários mediadores inflamatórios, como as interleucinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, estão envolvidos na periodontite (SCAREL-CAMINAGA *et al.*, 2004; LOO *et al.*, 2012). Dentre as citocinas anti-inflamatórias podem-se destacar o INF- $\gamma$ , IL-4 e a IL-10 como citocinas inibidoras de RANKL, desta forma sendo moderadores chaves da inflamação (LOPES *et al.*, 2017). Essas moléculas atuam participando do aumento da cascata de citocinas pró-inflamatórias e do recrutamento, ativando e diferenciando células imunes específicas (HAJISHENGALLIS, 2015; PAN *et al.*, 2019).

A IL-10 é produzida por monócitos, células T e células B e estimula a produção de anticorpos protetores e regula negativamente as citocinas pró-inflamatórias (CATER *et al.*, 2012). Citocinas pró inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1, podem estar em grande parte concentradas nos tecidos da bolsa periodontal, na qual essas citocinas inflamatórias podem ser liberadas. Por esse motivo, a periodontite representa um importante fator de risco para patologias, como doenças cardiovasculares (TROIANO, G *et al.*, 2015) infecções respiratórias, diabetes e doenças renais (DIOGUARDI, M *et al.*, 2016). Franke e colaboradores (2008) demonstraram que a diminuição nos níveis normais de IL-10 ou de seu receptor resultou em distúrbios inflamatórios em camundongos e humanos. Já Zhang *et al.* (2014) demonstraram que o polimorfismo do gene da IL-10 pode reduzir a produção de IL-10 estando associada à redução da densidade mineral óssea em mulheres com propensão a osteoporose. Além disso, níveis baixos de IL-10 resultam em um antagonismo insuficiente de citocinas pró-inflamatórias e colagenases, o que pode afetar diretamente doenças causadas pela perda óssea, como a periodontite (ZHANG *et al.*, 2014).

O fator desencadeante para periodontite são os agentes microbianos que provocam uma resposta imune-inflamatória no hospedeiro. Essa inflamação é iniciada e mantida por mediadores pro-inflamatórios como as citocinas (TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) e quimiocinas (IL-8) que são continuamente produzidas por células imunes (TEIXEIRA *et al.*, 2017).

O TNF- $\alpha$  é uma proteína trimérica que foi descoberta em 1975 por Carswell *et al* e é considerada uma das principais citocinas relacionadas ao processo inflamatório e imune, agindo em diferentes locais no organismo (VITALE; RIBEIRO; 2007). Essa citocina é secretada por macrófagos, mas também por células NK, mastócitos e linfócitos T e B. Sendo o principal estímulo para sua produção lipopolissacarídeos de bactérias gram negativas. Após a liberação do TNF- $\alpha$  ele se liga a receptores específicos, conhecidos como receptores de TNF (TNF-R) I e II, para que possam produzir seus efeitos biológicos. Pesquisas sugerem que, principalmente o TNF-RII pode desencadear o gatilho para apoptose, no entanto o mecanismo que determina qual efeito será dominante ainda não está totalmente elucidado. Desta forma, o principal efeito fisiológico do TNF- $\alpha$  é promover a resposta inflamatória por meio do recrutamento de leucócitos.

Dentre os processos inflamatórios que essa proteína está relacionada, podemos citar a periodontite, pois atua como mediador na destruição tecidual, estando em níveis aumentados no fluido crevicular gengival de locais doentes (GUL *et al.*, 2016). TNF- $\alpha$  exerce seu efeito sobre a osteoclastogênese, atuando diretamente nos precursores de osteoclastos, bem como indiretamente, aumentando a produção de M-CSF e RANKL em células mesenquimais (HAN *et al.*, 2018). Estudos em roedores e primatas mostraram que o TNF- $\alpha$  desempenha papel fundamental no processo inflamatório, na reabsorção do osso alveolar e na parede de inserção do tecido conjuntivo. Esses resultados corroboram com os já encontrados no nosso grupo de pesquisa, que demonstrou que essa citocina modula a resposta imune-inflamatória durante o curso evolutivo da periodontite em ratos (LIMA *et al.*, 2004).

A IL-1 é secretada em duas formas moleculares,  $\alpha$  e  $\beta$ , por macrófagos, células  $\beta$ , neutrófilos, fibroblastos e células epiteliais (DINARELLO, 1988; KJELDSEN *et al.*, 1993). Van Dyke e colaboradores (1993) relataram que ambas as formas possuem efeitos pró-inflamatórios podendo induzir reabsorção óssea, uma vez que tem sido demonstrado que a IL-1 é idêntica estruturalmente ao fator de ativação osteoclástica, sendo, também, potente inibidor de formação óssea (YOSHIMURA *et al.*, 1997; MOGI *et al.*, 1999; KINANE *et al.*, 2001; TUTER *et al.*, 2001).

A IL-1 $\beta$  estimula a produção de mediadores catabólicos do tecido conjuntivo e do osso, incluindo a própria IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , prostaglandina E2 (PGE2) e metaloproteinases de matriz (MMP). Esses fatores contribuem para a perpetuação da degradação do tecido conjuntivo, bem como com o recrutamento e ativação dos osteoclastos (BOCH *et al.*, 2001; KARIMBUX *et al.*, 2012; CETINKAYA *et al.*, 2013; HIRANO *et al.*, 2015). Ressalta-se que a atividade ósteo reabsortiva da IL-1 $\beta$  parece ser prostaglandina-dependente. Além da estimulação osteoclástica, esta citocina também exerce quimiotaxia para neutrófilos e macrófagos (HIRANO *et al.*, 2015).

A interleucina-8 (IL-8) é uma importante quimiocina sendo responsável por induzir a quimiotaxia de células inflamatórias, como os neutrófilos (ANDIA *et al.*, 2012; SAJADI *et al.*, 2018). Além disso, a IL-8 é produzida precocemente na resposta inflamatória, e sua presença persiste por um longo período (DEFORGE *et al.*, 1992). Na região gengival, essa citocina é ativada pela migração dos neutrófilos, que é a primeira linha de defesa contra as bactérias periodontopatogênicas, possuindo papel importante no metabolismo ósseo, pois atua na diferenciação e atividade dos osteoclastos (BENDRE *et al.*, 2003; MARSHALL, 2005; ZHANG *et al.*, 2014).

## PERIODONTITE E AS PROSTAGLANDINAS

Um dos passos enzimáticos sequenciais responsáveis pela biossíntese das prostaglandinas é regulado pelas isoenzimas ciclooxigenases (COX). No início dos anos 90 foi demonstrada a existência de duas isoformas da COX, a saber: COX-1 e COX-2, que são enzimas associadas à membrana. A isoforma constitutiva, COX-1, induz a produção de PGs envolvidas na regulação de funções fisiológicas como citoproteção da mucosa gástrica, homeostase renal e função plaquetária. Uma segunda isoforma, COX-2, codificada por um gene diferente, é expressa em resposta a estímulos inflamatórios e mitogênicos, sendo, portanto, responsável pela formação das PGs associadas com a resposta inflamatória. Essas linhas de evidência determinaram a sugestão de que a inibição de COX-2 seria responsável pelos efeitos terapêuticos dos agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), enquanto a inibição de COX-1 seria responsável pela toxicidade desses agentes (PEJCIC *et al.*, 2010).

Além do envolvimento em processos inflamatórios, a COX-2 também tem sido implicada em crescimento e formação tumoral (OSHIMA *et al.*, 2001; MESA *et al.*, 2012), sugerindo que os inibidores seletivos da COX-2 podem ter uma nova indicação terapêutica. A identificação das duas isoformas de COX, citadas acima, levou ao desenvolvimento de inibidores seletivos de COX-2, que foram lançados com menores efeitos colaterais, uma vez que as prostaglandinas gastroprotetoras produzidas via COX-1 são poupadas. Estudos observacionais mostram riscos cardiovasculares aumentados dentro de semanas de tratamento com inibidores da COX-2 e altas doses de anti-inflamatórios não esteroidais, além do naproxeno, que é a alternativa mais segura. Os inibidores da COX são medicamentos que devem ser usados intermitentemente, na menor dosagem e especialmente entre indivíduos com risco cardiovascular aumentado (STILLER *et al.*, 2022). Esses achados sugerem que COX-2, além de desempenhar um papel chave na fisiopatologia da inflamação e da carcinogênese, também está envolvida na manutenção de funções fisiológicas essenciais no sistema cardiovascular e no rim (MEAGHER, 2004; MESA *et al.*, 2012).

As principais alterações inflamatórias observadas na periodontite são: eritema gengival, edema e reabsorção óssea, mediadas por ações diretas das PG, particularmente aquelas da série E (PGE<sub>2</sub>) (CHOI *et al.*, 2005). De fato, estudos sugerem que a concentração de PGE-2 no fluido gengival pode ser utilizada como um marcador da periodontite (CHOI *et al.*, 2005). Ainda, as PGs estão envolvidas no recrutamento de osteoclastos estimulados por IL-1, podendo afetar as células progenitoras dos mesmos, além de promover sua diferenciação (WANG *et al.*, 2005; PESEVSKA *et al.*, 2017). Além disso, alguns autores sugerem que o principal efeito de PGE<sub>2</sub> sobre a reabsorção é através da regulação positiva do receptor ativador do NF- $\kappa$ B, expressão do ligante RANKL e pela inibição da expressão da OPG em células osteoblásticas (BLACKWELL *et al.*, 2010). Ademais, atividades de remodelação e deslocamento dentário estão envolvidas na ocorrência de um processo inflamatório na região do periodonto, em resposta às forças ortodônticas, bem como aparelhos, fios ou bráquetes. Mediadores inflamatórios, como prostaglandinas (PGs), interleucinas (ILs; IL-1, -6, -17), a superfamília do fator de necrose tumoral (TNF) - $\alpha$  e o ativador do receptor do fator nuclear (RANK)/ligante RANK (RANKL) A /osteoprotegerina (OPG) está aumentada no ligamento periodontal (LPD) durante a movimentação dentária ortodôntica. (YAMAGUCHI *et al.*, 2021).

Uma das maneiras de se inibir a síntese de PG é através da inibição da COX pelos AINEs. Esses agentes são usados como adjuvantes na terapia periodontal, e alguns autores sugerem que a capacidade dos AINEs de reduzir a reabsorção óssea da periodontite se deve à inibição de PGE<sub>2</sub>. Neste sentido, nosso grupo demonstrou que indometacina (inibidor não seletivo da COX) e meloxicam (inibidor preferencial de COX-2) reduziram a perda óssea alveolar em um modelo de periodontite em ratos (BEZERRA *et al.*, 2000). Embora a reabsorção óssea pareça ser reduzida pelos AINEs, sua completa

inibição não acontece (PAQUETTE *et al.*, 2000). Essa observação está de acordo com as evidências que implicam outros mediadores (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-17) na fisiopatologia da periodontite, os quais são frequentemente dependentes da presença de PGE2, sugerindo que a atuação conjunta desses mediadores deve ser mais importante que a ação isolada de cada um desses (RUWANPURA *et al.*, 2004). De forma interessante, demonstrou-se que IL-1 $\beta$  induz a produção de PGE2 em fibroblastos e outras células do tecido conjuntivo, o que levaria à expressão e ativação de genes para MMP. Se a produção de PGE2 é inibida, não haveria efeitos sobre a expressão dos genes das MMP. Este pode ser um mecanismo pelo qual os AINES retardariam a degradação de osso e colágeno (WANG *et al.*, 2005; de ARAÚJO JUNIOR *et al.*, 2013).

De acordo com Grenier *et al.* (2002), os AINES inibem a formação de prostaglandinas, incluindo a PGE2. O nível de PGE2 tem sido observado aumentado na periodontite comparado com pacientes saudáveis, mas os estudos mostraram um aumento na perda de massa óssea e risco de fratura em pacientes que usaram AINES (RICHARDS *et al.*, 2006; VESTERGAARD *et al.*, 2012). Outro AINE, celecoxib (inibidor da COX-2), pode ser um tratamento adjuvante eficaz em conjunto com raspagem e alisamento radicular para reduzir progressiva perda de inserção em indivíduos com periodontite crônica. O efeito benéfico da droga persistiu até aos 6 meses pós-administração. No entanto, dado o aumento de riscos cardiovasculares associados com o uso desta droga, vem sendo utilizada sob estrita observação às diretrizes de dosagem e administração (YEN *et al.*, 2008). Vários tratamentos e estratégias têm sido desenvolvidos para atingir a resposta do hospedeiro na periodontite. Os inibidores de MMP, tais como doxiciclina (GAPSKI *et al.*, 2004), e inibidores farmacológicos de NF- $\kappa$ B e p38 estão sendo ativamente desenvolvidos para gerenciar doenças ósseas inflamatórias (ADAMS *et al.*, 2001).

## REFERENCIAS

- ADAMS, J. L.; BADGER, A. M.; KUMAR, S.; LEE, J. C. **MAP kinase: molecular target for the inhibition of pro-inflammatory cytokines.** Progress in medicinal chemistry, [s.l.], v. 38, n. 1, p. 1-60, May 2001.
- ALGATE, K., HAYNES, D. R.; BARTOLD, P. M.; CROTTI, T. N.; CANTLEY, M. D. **The effects of tumour necrosis factor- $\alpha$  on bone cells involved in periodontal alveolar bone loss; osteoclasts, osteoblasts and osteocytes.** Journal of periodontal research, Nova Jersey, v. 51, n. 5, p. 549-566, Dec. 2016.
- AMALIYA, A.; LAINE, M. L.; DELANGHE, J. R.; LOOS, B. G.; VAN WIJK, A. J.; VAN DER VELDEN, U. **Java project on periodontal diseases: periodontal bone loss in relation to environmental and systemic conditions.** Journal of clinical periodontology, Nova Jersey, v. 42, n. 4, p. 325-332, Feb. 2015.
- ANDIA, D. C.; LETRA, A.; CASARIN, R. C. V.; CASATI, M. Z.; LINE, S. R. P.; DE SOUZA, A. P. **Genetic analysis of the IL8 gene polymorphism (rs4073) in generalized aggressive periodontitis.** Archives of oral biology, [s.l.], v. 58, n. 2, p. 211-217, Feb. 2013.

ARANHA, A. M. F., REPEKE, C. E., GARLET, T. P., VIEIRA, A. E., CAMPANELLI, A. P., TROMBONE, A. P. F., LETRA, A.; SILVA, R. M.; GARLET, G. P. **Evidence supporting a protective role for th9 and th22 cytokines in human and experimental periapical lesions.** Journal of endodontics, Chicago, v. 39, n. 1, p. 83-87, Jan. 2013.

BALTACIOĞLU, Esra et al. **Lipid peroxidation levels and total oxidant/antioxidant status in serum and saliva from patients with chronic and aggressive periodontitis. Oxidative stress index: a new biomarker for periodontal disease?** Journal of periodontology, v. 85, n. 10, p. 1432-1441, 2014.

BENAKANAKERE, M.; KINANE, D. F. **Innate cellular responses to the periodontal biofilm.** Periodontal Disease, [s.l.], v.15, n. 1, p. 41-55, 2012.

BENDRE, M. S.; MONTAGUE, D. C.; PEERY, T.; AKEL, N. S.; GADDY, D.; SUVA, L. J. **Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease.** Bone, [s.l.], v. 33, n. 1, p. 28–37, July 2003.

BEZERRA, M. M.; DE LIMA, V.; ALENCAR, V. B.; VIEIRA, I. B.; BRITO, G. A. C.; RIBEIRO, R. A.; ROCHA, F. A. C. **Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition Prevents Alveolar Bone Loss.** Journal of periodontology, Chicago, v. 71, n. 6, p. 1009-1014, June 2000.

BLACKWELL, K. A.; RAISZ, L. G.; PILBEAM, C. C. **Prostaglandins in bone: bad cop, good cop?** Trends in Endocrinology & Metabolism, [s.l.], v. 21, n. 5, p. 294-301, May 2010.

BOCH, J. A.; WARA-ASWAPATI, N.; AURON, P. E. **CONCISE review biological: interleukin 1 signal transduction—current concepts and relevance to periodontitis.** Journal of dental research, Michigan, v. 80, n. 2, p. 400-407, Feb. 2001.

CETINKAYA, B.; GUZELDEMIR, E.; OGUS, E.; BULUT, S. **Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and patients with chronic periodontitis.** Journal of periodontology, Chicago, v. 84, n. 1, p. 84-93, Jan. 2013.

CHANG, P. C.; CHAO, Y. C.; HSIAO, M. H.; CHOU, H. S.; JHENG, Y. H.; YU, X. H.; LEE, N.; YANG, C.; LIU, D. M. **Inhibition of Periodontitis Induction Using a Stimuli-Responsive Hydrogel Carrying Naringin.** Journal of periodontology, Chicago, v. 88, n. 2, p. 190-196, Feb. 2017.

CHOI, B. K.; MOON, S. Y.; CHA, J. H.; KIM, K. W.; YOO, Y. J. **Prostaglandin E2 is a main mediator in receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand-dependent osteoclastogenesis induced by Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Treponema socranskii.** Journal of periodontology, Chicago, v. 76, n. 5, p. 813-820, May 2005.

COCHRAN, D. L. **Inflammation and bone loss in periodontal disease.** Journal of periodontology, Chicago, v. 79, n. 8S, p. 1569-1576, Aug. 2008.

CORTÉS-VIEYRA, R.; ROSALES, C.; URIBE-QUEROL, E. **Neutrophil functions in periodontal homeostasis.** Journal of immunology research, [s.l.], v. 2016, n. 1, p. 1-9, Feb. 2016.

DAHIYA, Parveen et al. **Reactive oxygen species in periodontitis.** Journal of Indian Society of Periodontology, v. 17, n. 4, p. 411, 2013.

DE ARAÚJO JÚNIOR, R. F.; SOUZA, T. O.; DE MEDEIROS, C. A. X.; DE SOUZA, L. B.; DE LOURDES FREITAS, M.; DE LUCENA, H. F.; ALVES, M. S. C. F.; DE ARAÚJO, A. A. **Carvedilol decrease IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , inhibits MMP-2, MMP-9, COX-2, and RANKL expression, and up-regulates OPG in a rat model of periodontitis.** PLoS One, California, v. 8, n. 7, p. e66391, July 2013.

DEFORGE, L. E.; FANTONE, J. C.; KENNEY, J. S.; REMICK, D. G. **Oxygen radical scavengers selectively inhibit interleukin 8 production in human whole blood.** The Journal of clinical investigation, [s.l.], v. 90, n. 5, p. 2123-2129, Nov. 1992.

DEGUCHI, T.; ALANNE, M. H.; FAZELI, E.; FAGERLUND, K. M.; PENNANEN, P.; LEHENKARI, P.; HANNINEN, P. E.; PELTONEN, J.; NÄREOJA, T. **In vitro model of bone to facilitate measurement of adhesion forces and super-resolution imaging of osteoclasts.** Scientific reports, Londres, v. 6, n. 1, p. 22585, Mar. 2016

DINARELLO, C. A. **Biology of interleukin 1.** The FASEB Journal, Maryland, v. 2, n. 2, p. 108-115, Feb. 1988.

FERES, M.; TELES, F.; TELES, R.; FIGUEIREDO, L. C.; FAVERI, M. **The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth.** Periodontology 2000, Copenhagen, v. 72, n. 1, p. 30-53, Aug. 2016.

FRANKE, A.; BALSCHUN, T.; KARLSEN, T. H.; SVENTORAITYTE, J.; NIKOLAUS, S.; MAYR, G.; DOMINGUES, F. S.; ALBRECHT, M.; NOTHNAGEL, M.; ELLINGHAUS, D.; SINA, C.; ONNIE, C.; WEERSMA, R. K.; STOKKERS, P. C. F.; WIJMENGA, C.; GAZOULI, M.; STRACHAN, D.; V, W. L.; VERMEIRE, S.; RUTGEERTS, P.; ROSENSTIEL, P.; KRAWCZAK, M.; VATN, M. H. **Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility.** Nature genetics, [s.l.], v. 40, n. 11, p. 1319, Oct. 2008.

FROST, Deanna Baker. **Systemic Lupus Erythematosus—Basic, Applied, and Clinical Aspects.** 2016.

GAPSKI, R.; BARR, J. L.; SARMENT, D. P.; LAYHER, M. G.; SOCRANSKY, S. S.; GIANNOBILE, W. V. **Effect of systemic matrix metalloproteinase inhibition on periodontal wound repair: a proof of concept trial.** Journal of periodontology, Chicago, v. 75, n. 3, p. 441-452, Mar. 2004.

GASNER, Noah S.; SCHURE, Ryan S. **Periodontal disease.** In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2023.

GEORGIU, A. C. et al. **Reactive oxygen species can be traced locally and systemically in apical periodontitis: A systematic review.** Archives of Oral Biology, v. 129, p. 105167, 2021.

GOES, P.; MELO, I. M.; DUTRA, C. S.; LIMA, A. P. S.; LIMA, V. **Effect of alendronate on bone-specific alkaline phosphatase on periodontal bone loss in rats.** Archives of oral biology, [s.l.], v. 57, n. 11, p. 1537-1544, Nov. 2012.

GOLDRING, S. R.; PURDUE, P. E.; CROTTI, T. N.; SHEN, Z.; FLANNERY, M. R.; BINDER, N. B.; ROOS, F. P.; MCHUGH, K. P. **Bone remodelling in inflammatory arthritis.** Annals of the Rheumatic Diseases, Londres, v. 72, n. 2, p. 525. 2013

GOMES, Paulo Roberto Carneiro et al. **Salivary biomarkers present in patients with periodontitis without clinical distinction: findings from a meta-analysis.** Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, v. 28, n. 5, p. e457, 2023.

GRAVES, D. **Cytokines that promote periodontal tissue destruction.** Journal of periodontology, Chicago, v. 79, n. 8S, p. 1585-1591, Aug. 2008.

GRAVES, D. T. OATES, T. GARLET, G. P. **Review of steoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions.** Journal of oral microbiology, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 5304, Jan. 2011.

GRENIER, D.; PLAMONDON, P.; SORSA, T.; LEE, H. M.; MCNAMARA, T.; RAMAMURTHY, N. S.; GOLUB, L. M.; MAYRAND, D. **Inhibition of proteolytic, serpinolytic, and progelatinase-b activation activities of periodontopathogens by doxycycline and the non-antimicrobial chemically modified tetracycline derivatives.** Journal of periodontology, Chicago, v. 73, n. 1, p. 79-85, 2002.

GUL, S. S.; DOUGLAS, C. W.; GRIFFITHS, G. S.; RAWLINSON, A. **A pilot study of active enzyme levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontal disease.** Journal of clinical periodontology, Nova Jersey, v. 43, n. 8, p. 629-636, Apr. 2016.

HAJISHENGALLIS, George. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nature reviews immunology, v. 15, n. 1, p. 30-44, 2015.

HAJISHENGALLIS, G.; LAMONT, R. J.; GRAVES, D. T. **The enduring importance of animal models in understanding periodontal disease.** Virulence, [s.l.], v. 6, n. 3, p. 229-235, Nov. 2015.

HAJISHENGALLIS, George. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nature reviews immunology, v. 15, n. 1, p. 30-44, 2015.

HAN, Y. K.; JIN, Y.; MIAO, Y. B.; SHI, T.; LIN, X. P. Improved RANKL production by memory B cells: **A way for B cells promote alveolar bone destruction during periodontitis.** International immunopharmacology, [s.l.], v. 64, n. 1, p. 232-237, Nov. 2018.

HIRANO, Y.; AZIZ, M.; YANG, W. L.; WANG, Z.; ZHOU, M.; OCHANI, M.; KRADER, A.; WANG, P. **Neutralization of osteopontin attenuates neutrophil migration in sepsis-induced acute lung injury.** Critical Care, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 53, Feb. 2015.

HIROHATA, N.; AIZAWA, S.; KOMINE-AIZAWA, S. **Periodontitis and systemic disorders.** Journal of Nihon University Medical Association; Nihon, v. 73, n. 1, p. 211-218, 2014.

HUSSAIN, M.; STOVER, C. M.; DUPONT, A. P. **gingivalis in periodontal disease and atherosclerosis—scenes of action for antimicrobial peptides and complement.** Frontiers in immunology, Bethesda, v. 6, n. 1, p. 45, Feb. 2015.

KARIMBUX, N. Y.; SARAIYA, V. M.; ELANGOVAN, S.; ALLAREDDY, V.; KINNUNEN, T.; KORNMAN, K. S.; DUFF, G. **Winterleukin-1 gene polymorphisms and chronic periodontitis in adult whites: a systematic review and meta-analysis.** Journal of Periodontology, Chicago, v. 83, n. 11, p. 1407-1419, Nov. 2012.

KAWAI, T.; MATSUYAMA, T.; HOSOKAWA, Y.; MAKIHIRA, S.; SEKI, M.; KARIMBUX, N. Y.; GONCALVES, R. B.; VALVERDE, P.; DIBART, S.; LI, Y. P.; MIRANDA, L. A. **B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease.** The American journal of pathology, Filadélfia, v. 169, n. 3, p. 987-998, Sept. 2006.

KHALIGHINEJAD, N.; AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J. C.; MICKEL, A. **Apical Periodontitis, a Predictor Variable for Preeclampsia: A Case-control Study.** Journal of endodontics, Chicago, v. 43, n. 10, p. 1611-1614, July 2017.

KINANE, D. F.; PODMORE, M.; EBERSOLE, J. **Etiopathogenesis of periodontitis in children and adolescents.** Periodontol 2000, Copenhagen, v.26, n. 1, p.54-91, Aug. 2001.

KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANOU, P. N. **Periodontal diseases.** Nature Reviews Disease Primers, [s.l.], v. 3, n. 1, p. 17038, June 2017.

KINNEY, J. S.; RAMSEIER, C. A.; GIANNOBILE, W. V. **Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis.** Annals of the New York Academy of Sciences, New York, v. 1098, n. 1, p. 230-251, Apr. 2007.

LIMA, V.; VIDAL, F. D.; ROCHA, F. A. C.; BRITO, G. A. C.; RIBEIRO, R. A. **Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors pentoxifylline and thalidomide on alveolar bone loss in short-term experimental periodontal disease in rats.** Journal of periodontology, Chicago, v. 75, n. 1, p. 162-168, Jan. 2004.

LOO, W. T.; FAN, C. B.; BAI, L. J.; YUE, Y.; DOU, Y. D.; WANG, M.; LIANG, H.; CHEUNG, M. N.; CHOW, L. W.; LI, J. L.; TIAN, Y.; QING, L. **Gene polymorphism and protein of human pro-and anti-inflammatory cytokines in Chinese healthy subjects and chronic periodontitis patients.** Journal of translational medicine, [s.l.], v. 10, n. 1, p. S8, Sept. 2012.

LOPES, C.; BARROSO, R. F. F.; BURBANO, R. M. R.; GARCIA, P. A.; PINTO, P. D. D. C.; SANTOS, N. P. C. D.; SANTOS, S. E. B.; Ribeiro-Dos-Santos, A. K. C. **Effect of ancestry on interleukin-10 haplotypes in chronic periodontitis.** Frontiers In Bioscience, [s.l.], V. 9, n. 1, p. 276-285, June 2017.

MARSHALL, J. C. **Neutrophils in the pathogenesis of sepsis.** Critical care medicine, [s.l.], v. 33, n. 12, p. S502-S505, Dec. 2005.

MCCARTHY, S. M.; BOVE, P. F.; MATTHEWS, D. E.; AKAIKE, T.; VAN DER VLIET, A. **Nitric oxide regulation of MMP-9 activation and its relationship to modifications of the cysteine switch.** Biochemistry, Washinton, v. 47, n. 21, p. 5832-5840, May 2008.

MCCUAIG, R.; WONG, D.; GARDINER, F. W.; RAWLINSON, W.; DAHLSTROM, J. E.; ROBSON, S. **Periodontal pathogens in the placenta and membranes in term and preterm birth.** Placenta, [s.l.], v. 68, n. 1, p. 40-43, Aug. 2018.

MEAGHER, E. A. **Cardiovascular and renovascular implications of COX-2 inhibition.** Current pharmaceutical design, [s.l.], v. 10, n. 6, p. 603-611, Feb. 2004.

MENEZES, A. M. A.; DE SOUZA, G. F. P.; GOMES, A. S.; CARVALHO LEITÃO, R. F.; DE ALBUQUERQUE RIBEIRO, R.; DE OLIVEIRA, M. G.; DE CASTRO BRITO, G. A. **Nitrosoglutathione Decreases Inflammation and Bone Resorption in Experimental Periodontitis in Rats.** Journal of Periodontology, Chicago, v. 83, n. 1, p. 514-521, Apr. 2012.

MENEZES, A. M.; ROCHA, F. A. C.; CHAVES, H. V.; CARVALHO, C. B.; RIBEIRO, R. A.; BRITO, G. A. C. **Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats.** Journal of periodontology, Chicago, v. 76, n. 11, p. 1901-1909, Nov. 2005.

MESA, F.; AGUILAR, M.; GALINDO-MORENO, P.; BRAVO, M.; O'VALLE, F. **Cyclooxygenase-2 expression in gingival biopsies from periodontal patients is correlated with connective tissue loss.** Journal of periodontology, Chicago, v. 83, n. 12, p. 1538-1545, Dec. 2012.

MOGI, M.; OTOGOTO, J.; OTA, N.; INAGAKI, H.; MINAMI, M.; KOJIMA, K. **Interleukin 1 $\beta$ , interleukin 6,  $\beta$ 2-microglobulin, and transforming growth factor- $\alpha$  in gingival crevicular fluid from human periodontal disease.** Archives of oral biology, [s.l.], v. 44, n. 6, p. 535-539, June 1999.

MOULTON, V. R. Chapter 17-cytokines. Systemic Lupus Erythematosus, p. 137-141, 2016.

NAKASHIMA, T.; HAYASHI, M.; FUKUNAGA, T.; KURATA, K.; OH-HORA, M.; FENG, J. Q.; BONEWALD, L.F.; KODAMA, T.; WUTZ, A.; WAGNER, E.; PENNINGER, J. M. **Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression.** Nature medicine, [s.l.], v. 17, n. 10, p. 1231, Sept. 2011.

NAVARRO, V. P.; NELSON-FILHO, P.; SILVA, L. A. B.; FREITAS, A. C. **A participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal.** Revista de Odontologia da UNESP, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 233-38, 2006.

- PAQUETTE, D. W.; WILLIAMS, R. C. **Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases.** *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 24, n. 1, p. 239-252, Jan. 2000.
- PESEVSKA, S.; GJORGOSKI, I.; IVANOVSKI, K.; SOLDATOS, N. K.; ANGELOV, N. **The effect of low-level diode laser on COX-2 gene expression in chronic periodontitis patients.** *Lasers in medical science, [s.l.]*, v. 32, n. 7, p. 1463-1468, May. 2017.
- RICHARDS, J. B.; JOSEPH, L.; SCHWARTZMAN, K.; KREIGER, N.; TENENHOUSE, A.; GOLTZMAN, D. **The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone mineral density: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study.** *Osteoporosis international, [s.l.]*, v. 17, n. 9, p. 1410-1419, Sept. 2006.
- ROMANDINI, M.; LAFORÍ, A.; ROMANDINI, P.; BAIMA, G.; CORDARO, M. **Periodontitis and Platelet Count: a new potential link with cardiovascular and other systemic inflammatory diseases.** *Journal of clinical periodontology*, Nova Jersey, v. 45, n.11, p. 1299-1310, Aug. 2018.
- RUWANPURA, S.M.P.M., NOGUCHI, K., ISHIKAWA, I. **Prostaglandin E2 Regulates Interleukin-1b-induced Matrix Metalloproteinase-3 Production in Human Gingival Fibroblasts.** *Journal of Dental Ressearch*, Michigan, v. 83, n. 3, p. 260-5, 2004.
- SAJADI, M.; SHAHMOHAMMADI, A.; MAHMAZI, S.; BASHIRI, H.; BAVANDPOUR, M.; YARI, K. **Study of association between interleukin-8– 845 T/C and+ 781 C/T polymorphisms with periodontitis disease among population from Western Iran.** *Molecular biology reports, [s.l.]*, v. 45, n. 5, p. 1-6, Nov. 2018.
- SAMPATH, Chethan et al. **Porphyromonas gingivalis infection alters Nrf2-phase II enzymes and nitric oxide in primary human aortic endothelial cells.** *Journal of periodontology*, v. 92, n. 7, p. e54-e65, 2021.
- SARAIVA, G. L.; LAZARETTI-CASTRO, M. **Marcadores bioquímicos da remodelação óssea na prática clínica.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, Nova Jersey, v.46, n. 1, p.72-26, Feb. 2002.
- SCAREL-CAMINAGA, R. M.; TREVILATTO, P. C.; SOUZA, A. P.; BRITO, R. B.; CAMARGO, L. E.; LINE, S. R. **Interleukin 10 gene promoter polymorphisms are associated with chronic periodontitis.** *Journal of clinical periodontology*, Nova Jersey, v. 31, n. 6, p. 443-448, Apr. 2004.
- SCHETT, G. GRAVALLESE, E. **Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment.** *Nature Reviews Rheumatology, [s.l.]*, v. 8, n. 11, p. 656, Sept. 2012.
- SHI, Lixi et al. **Crosstalk between reactive oxygen species and Dynamin-related protein 1 in periodontitis.** *Free Radical Biology and Medicine*, v. 172, p. 19-32, 2021.
- SLOTS, J. **Periodontology: past, present, perspectives.** *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 62, n. 1, p. 7-19, Apr. 2013.
- SODEK, J.; MCKEE, M. D. **Molecular and cellular biology of alveolar bone.** *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 24, n. 1, p. 99-126, Jan. 2000.
- SORSA, T.; GURSOY, U. K.; NWHATOR, S.; HERNANDEZ, M.; TERVAHARTIALA, T.; LEPPILAHTI, J.; GURSOY, M.; KONONEN, E.; EMINGIL, G.; PUSSINEN, P. L.; MÄNTYLÄ, P. **Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases.** *Periodontology 2000*, Copenhagen, v. 70, n. 1, p. 142-163, Dec. 2016.

SOUSA, L. H.; LINHARES, E. V.; ALEXANDRE, J. T.; LISBOA, M. R.; FURLANETO, F.; FREITAS, R.; RIBEIRO, I.; VAL, D.; MARQUES, M.; CHAVES, H. V.; MARTINS, C.; BRITO, G. A. C.; GOES, P. **Effects of atorvastatin on periodontitis of rats subjected to glucocorticoid-induced osteoporosis.** Journal of periodontology, Chicago, v. 87, n. 10, p. 1206-1216, May 2016.

TAT, S. K.; PELLETIER, J. P.; VELASCO, C. R.; PADRINES, M.; MARTEL-PELLETIER, J. **New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target?** The Keio journal of medicine, [s.l.], v. 58, n. 1, p. 29-40, 2009.

TEIXEIRA, A. H.; FREIRE, J. M.; DE SOUSA, L. H.; PARENTE, A. T.; DE SOUSA, N. A.; ARRIAGA, A.; SILVA, S. R. L.; MELO, I. M.; SILVA, I. I. C.; PEREIRA, K. M. A.; GOES, P.; COSTA, J. J. N.; CRISTINO-FILHO, C.; PINTO, V. P. T.; CHAVES, H. V.; BEZERRA, M. M. **Stemodia maritima L. extract decreases inflammation, oxidative stress, and alveolar bone loss in an experimental periodontitis rat model.** Frontiers in physiology, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 988, Dec. 2017.

TENG, Y. A. **The role of acquired immunity and periodontal disease progression.** Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, [s.l.], v. 14, n. 4, p. 237-252, July 2003.

THOMSON, W. M.; SHEIHAM, A.; SPENCER, A. J. **Sociobehavioral aspects of periodontal disease.** Periodontology 2000, Copenhagen, v. 60, n. 1, p. 54-63, Aug. 2012.

TOMOFUJI, Takaaki et al. Periodontitis and increase in circulating oxidative stress. Japanese Dental Science Review, v. 45, n. 1, p. 46-51, 2009.

TRIVEDI, Shilpa; LAL, Nand. Antioxidant enzymes in periodontitis. Journal of oral biology and craniofacial research, v. 7, n. 1, p. 54-57, 2017..

TROIANO, Giuseppe et al. Orofacial granulomatosis: clinical signs of different pathologies. Medical Principles and Practice, v. 24, n. 2, p. 117-122, 2015.

TSAI, C. C. et al. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. Journal of periodontal research, v. 40, n. 5, p. 378-384, 2005

VAN'T HOF, R. J.; RALSTON, S. H. **Cytokine-induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity.** Journal of Bone and Mineral Research, [s.l.], v. 12, n. 11, p. 1797-1804, Dec.1997.

VESTERGAARD, P.; HERMANN, P.; JENSEN, J. E.; EIKEN, P.; MOSEKILDE, L. **Effects of paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, and opioids on bone mineral density and risk of fracture: results of the Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS).** Osteoporosis International, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 1255-1265, June 2012.

VITKOV, Ljubomir et al. **Neutrophils orchestrate the periodontal pocket.** Frontiers in Immunology, v. 12, p. 788766, 2021.

WANG, X.; BI, Z.; CHU, W.; WAN, Y. **IL-1 receptor antagonist attenuates MAP kinase/AP-1 activation and MMP1 expression in UVA-irradiated human fibroblasts induced by culture medium from UVB-irradiated human skin keratinocytes.** International journal of molecular medicine, [s.l.], v. 16, n. 6, p. 1117-24, Dec. 2005.

WANG, Yan; HUANG, Xiangdao; HE, Fuming. Mechanism and role of nitric oxide signaling in periodontitis. Experimental and Therapeutic Medicine, v. 18, n. 5, p. 3929-3935, 2019.

WINNING, L.; LINDEN, G. J. **Periodontitis and systemic disease.** BDJ Team, [s.l.], v. 2, n. 1, p. 15163, 2015.

YEN, C. A.; DAMOULIS, P. D.; STARK, P. C.; HIBBERD, P. L.; SINGH, M.; PAPAS, A. S. **The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis.** Journal of periodontology, Chicago, v. 79, n. 1, p. 104-113, Jan. 2008.

YOSHIMURA, A.; HARA, Y.; KANEKO, T.; KATO, I. **Secretion of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 and IL-1ra by human polymorphonuclear leukocytes in response to lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria.** Journal of periodontal research, Copenhagen, v. 32, n. 3, p. 279-286, Apr. 1997.

ZHANG, J. M.; AN, J. **Cytokines, inflammation and pain.** International nesthesiology clinics, [s.l.], v. 45, n. 2, p. 27, Apr. 2007.

ZHANG, N.; XU, Y.; ZHANG, B.; ZHANG, T.; YANG, H.; ZHANG, B.; FENG, Z.; ZHONG, D. **Analysis of interleukin-8 gene variants reveals their relative importance as genetic susceptibility factors for chronic periodontitis in the Han population.** PloS one, California, v. 9, n. 8, p. e104436, Aug. 2014.

ZHANG, Q.; CHEN, B.; YAN, F.; GUO, J.; ZHU, X.; MA, S.; YANG, W. **Interleukin-10 inhibits bone resorption: a potential therapeutic strategy in periodontitis and other bone loss diseases.** BioMed research international, [s.l.], v. 2014, [S.n.], p. 1-5, Feb. 2014.

ZHAO, B. **TNF and bone remodeling.** Current osteoporosis reports, [s.l.], v. 15, n. 3, p. 126-134, June 2017.

ZHOU, X.; ZHANG, W.; LIU, X.; ZHANG, W.; LI, Y. **Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia.** Archives of oral biology, [s.l.], v. 60, n. 4, p. 667-674, Nov. 2015

# FATORES QUE INFLUENCIAM NA PREMATURIDADE

*Data de aceite: 01/04/2024*

**Cristina Rosângela do Nascimento  
Carneiro**

**Camila Caroline Cabeça Reis**

**Renata Alves Dias**

**Elisama Quintino Sales**

**Thaís Pereira Amorim Ferreira**

**Perpétuo Socorro Lima e Silva**

**Priscila Nunes Costa**

**Jamily Bittencourt Soares**

**Milena Clicya Pereira Reis**

**Larissa Fernandes**

**Úrsula de Camargo Borsato**

**Camila Correia Oliveira**

**Juliana Albim Linhares**

estudo tem como objetivo principal a demonstração dos fatores que influenciam na prematuridade no Brasil. Além disso, tem como objetivo secundário, auxiliar futuros estudos acerca da temática proposta. O trabalho trata-se de um estudo qualitativo, utilizando como base de dados a SCIELO e o Periódico Capes, acerca dos fatores que influenciam na prematuridade no Brasil. Diante do exposto, pode-se concluir a necessidade da mitigação dos fatores que implicam na prematuridade por meio de educação em saúde para os familiares de quais medidas podem ser adotadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** prematuridade, determinantes sociais, saúde perinatal

## INTRODUÇÃO

A prematuridade trata-se de um grave problema de saúde pública mundial, visto posto sua direta relação com as taxas de morbimortalidade infantil, sendo caracterizada pelo nascimento antes das 37 semanas de gestação. Tal fato acarreta em complicações para a família, sociedade e serviço de saúde, demandando altos custos por meio de recursos, tempo e profissionais para a manutenção da assistência (Souza, 2019).

**RESUMO:** A prematuridade trata-se de um grave problema de saúde pública mundial, visto posto sua direta relação com as taxas de morbimortalidade infantil, sendo caracterizada pelo nascimento antes das 37 semanas de gestação. O presente

As taxas de prematuridade apresentam uma crescente representando um desafio para a saúde perinatal do mundo, podendo ser evitado por meio de políticas públicas de promoção à saúde materno-infantil durante o período gravídico. O pré-natal é o momento de mitigar possíveis agravos relacionados com o nascimento e o período infanto-juvenil (Leal, 2020).

No contexto mundial, o Brasil representa o décimo lugar entre os países com maiores taxas de prematuros, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), com em média 279 mil partos pré-termos por ano no país. Como maneira de monitorar tais taxas, foi criado o Nascer no Brasil: inquérito nacional sobre parto e nascimento, com a intenção de monitorar e avaliar a saúde perinatal dos brasileiros (Araujo, 2021).

O presente estudo tem como objetivo principal a demonstração dos fatores que influenciam na prematuridade no Brasil. Além disso, tem como objetivo secundário, auxiliar futuros estudos acerca da temática proposta.

## **METODOLOGIA**

O trabalho trata-se de um estudo qualitativo, utilizando como base de dados a SCIELO e o Periódico Capes, acerca dos fatores que influenciam na prematuridade no Brasil. Para a realização do estudo, foram necessárias cinco etapas, sendo elas: escolha dos critérios de inclusão, busca nas plataformas, seleção dos dados que foram utilizados, leitura dos estudos encontrados e , por fim, construção do estudo. Como critérios de inclusão, foram delimitados os dados disponíveis na plataforma, periodicidade dos últimos cinco anos (2018-2023), em inglês e português, disponibilidade gratuita e com relação com o objetivo proposto.

## **RESULTADOS**

Segundo a literatura, as questões econômicas, sociais e a assistência materna são representadas por disparidades que tem direta relação com as taxas de prematuridade. Assim, as diversidades entre as regiões brasileiras podem ser consideradas um dos principais fatores que alteram os indicadores de saúde entre os Estados. Além disso, outras situações podem ser citadas, entre elas: faixa etária, adesão ao pré-natal, letramento em saúde materno, comorbidades maternas e situações de vulnerabilidade (Almeida, 2020).

O Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica descreve a qualidade da atenção pré-natal no Brasil, com o intuito de garantir ao binômio materno-infantil a melhor assistência possível no período perinatal. Com a realização de consultas e exames para analisar a existência de possíveis complicações e tratá-las em tempo oportuno, prevenindo assim a possibilidade de nascimento antes das 37 semanas gestacionais (Martinelli, 2021).

As gestações que ocorrem na adolescência com piores condições socioeconômicas materna apresentam uma maior probabilidade de parto prematuro espontâneo, quando comparado com as mulheres com melhores condições socioeconômicas com diabetes e hipertensão crônica (Fernandes, 2022).

Os Recém-Nascidos (RN) demandam uma alta prevalência de custos e insumos dos setores de saúde, desencadeando uma sobrecarga do sistema. Ademais, os fatores de risco que a literatura demonstram que acarretam na ocorrência dos partos prematuros, podendo ser classificados como fatores genéticos e fisiológicos, que abrangem o funcionamento físico do organismo ou relacionadas com uma patologia; fatores ambientais relacionados com as condições do meio que a gestante estar inserida. Além disso, também pode ser evidenciado por meio espontâneo ou eletivo, dependendo da indicação médica por conta de intercorrências maternas e/ou fetais (Maia, 2022).

## CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se concluir a necessidade da mitigação dos fatores que implicam na prematuridade por meio de educação em saúde para os familiares de quais medidas podem ser adotadas, além de ações de educação permanente para os profissionais prestadores de cuidados de qual o melhor manejo para tais fatores. Ademais, é indubitavelmente necessário estudos que delimitam os fatores biopsicossociais que tem influência sobre a prematuridade e criem medidas que possam ajudar na redução das altas taxas.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, André Henrique do Vale de et al. Prematuridade e gravidez na adolescência no Brasil, 2011-2012. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

ARAÚJO, Maria Alix Leite et al. Fatores associados à prematuridade em casos notificados de sífilis congênita. **Revista de saude publica**, v. 55, 2021.

FERNANDES, Karayna Gil et al. Resultados perinatais e fatores associados à etnia em casos de parto pré-termo: Estudo multicêntrico de investigação de prematuridade no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 43, p. 811-819, 2022.

LEAL, Maria do Carmo et al. Assistência pré-natal na rede pública do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 08, 2020.

MAIA, Alef Alioscha Andrade et al. Fatores de risco da prematuridade: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 2, p. e9711-e9711, 2022.

MARTINELLI, Katrini Guidolini et al. Prematuridade no Brasil entre 2012 e 2019: dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. **Revista Brasileira de Estudos de população**, v. 38, p. e0173, 2021.

SOUZA, Daniel Miranda Lopes et al. Prevalência de prematuridade e fatores associados no estado do Rio Grande do Sul. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 5, p. 4052-4070, 2019.

VANIN, Luísa Krusser et al. Fatores de risco materno-fetais associados à prematuridade tardia. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2019.

## CAPÍTULO 4

# ESTUDIO MOLECULAR COMPARATIVO DE LA FRECUENCIA DE DENGUE Y ZIKA EN SUERO Y SALIVA DE MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA DEL ESTADO DE GUERRERO

*Data de aceite: 01/04/2024*

### **Luz del Carmen Alarcón Romero**

Profesora investigadora de la facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo de los Bravo, Guerrero, México  
<https://orcid.org/0000-0002-2074-4889>

### **Ma. Isabel Zubillaga Guerrero**

Profesora investigadora de la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo de los Bravo, Guerrero, México  
<https://orcid.org/0000-0003-4025-4585>

### **Carlos Ignacio Machain William**

Investigador en el Laboratorio de Vacunología y Virus Tropicales del Instituto Politécnico Nacional. CDMX  
<https://orcid.org/0000-0001-9172-0166>

### **Berenice Illades Aguiar**

Profesora investigadora de la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo de los Bravo, Guerrero, México  
<https://orcid.org/0000-0003-3937-335X>

### **Ana María Espinosa García**

Responsable del Servicio de Farmacología Clínica. Hospital General de México  
<https://orcid.org/0000-0003-3255-4051>

### **María José Montenegro Rivera**

Egresada del grupo de investigación en Ciencias Básicas y Educación. Universidad del Quindío. Armenia, Quindío, Colombia

### **Julio Alberto Pinzón Barrera**

Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo de los Bravo, Guerrero, México

### **Yazmín Gómez Gómez**

Profesora investigadora de la facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo de los Bravo, Guerrero, México  
<https://orcid.org/0000-0001-8367-9730>

### **Mariana Villegas Hernández**

Egresada de la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo de los Bravo, Guerrero, México

**RESUMEN:** Introducción. El virus Zika provoca complicaciones neurológicas y muerte fetal. Al igual que Dengue, se asocian a abortos espontáneos. Analizamos la frecuencia de estos virus en suero y saliva

de mujeres guerrerenses en edad reproductiva. Metodología. Se incluyeron 30 mujeres con reacción febril. Se extrajo ARN por Trizol y la detección molecular por la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR). Resultados. El 66.7% presentó virus Dengue en suero y saliva. Detectamos el ARN del virus Zika en 63.3% (saliva) y 50% (suero). Encontramos que más del 50% de las mujeres tuvieron coinfección viral. Los síntomas frecuentes fueron fiebre >38°C, dolor de cabeza, mialgias, artralgias, dolor retro-ocular y conjuntivitis. Conclusiones. La frecuencia del virus Dengue y Zika por RT-qPCR en suero y saliva en período febril, representa un problema en la salud reproductiva y evidencia a la saliva como alternativa no invasiva y de fácil obtención para la detección oportuna de estos virus en mujeres en edad fértil.

**PALABRAS-CLAVE:** Dengue, Zika, Suero, Saliva, qRT-PCR

## COMPARATIVE MOLECULAR STUDY OF THE FREQUENCY OF DENGUE AND ZIKA IN SERUM AND SALIVA OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN THE STATE OF GUERRERO

**ABSTRACT:** Introduction. The Zika virus causes neurological complications and fetal death. Like Dengue, they are associated with spontaneous abortions. We analyzed the frequency of these viruses in serum and saliva of Guerrero women of reproductive age. Methodology. 30 women with febrile reaction were included. RNA was extracted by Trizol and Real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR). Results. 66.7% presented Dengue virus in serum and saliva. We detected Zika virus RNA in 63.3% (saliva) and 50% (serum). We found that more than 50% of the women had viral coinfection. The frequent symptoms were fever >38°C, headache, myalgia, arthralgia, retro-ocular pain and conjunctivitis. Conclusions. The frequency of Dengue and Zika viruses by RT-qPCR in serum and saliva in the febrile period represents a problem in reproductive health and evidence of saliva as a non-invasive and easily obtained alternative for the timely detection of these viruses in women of age. fertile.

**KEYWORDS:** Dengue, Zika, Serum, Saliva, RT-qPCR

## INTRODUCCIÓN

Los virus Dengue y Zika son transmitidos por mosquitos *Aedes aegypti*, ambos pertenecen a la familia *Flaviviridae* y género *flavivirus* (Lindenbach *et al.*, 2007). En México, en el 2023, se han reportado 44, 257 casos confirmados de Dengue, siendo las mujeres las más afectadas (>50%); en el estado de Guerrero, la secretaría de salud reportó 1, 891 de Dengue y la circulación de los 4 serotipos, donde el serotipo 1 fue el más frecuente con 320 casos confirmados (Secretaría de Salud, 2023). Se ha evidenciado que el Dengue grave durante el embarazo se asocia con una alta tasa de sufrimiento fetal, parto por cesárea, mortalidad materna (Machain-Williams *et al.*, 2018) y abortos espontáneos (Adjei *et al.*, 2021). Por otra parte, desde la introducción del virus Zika en las Américas, se le ha asociado con microcefalia en recién nacidos y síndrome de Guillan-Barré en adultos (Calvet *et al.*, 2016; Cao-Lormeau *et al.*, 2016). En México se ha reportado la pérdida de audición en el 75% de niños (4.9 ± 0.8 meses) expuestos al Zika en el útero, particularmente entre

aquellos con microcefalia (Verján-Carrillo *et al.*, 2021), así como abortos espontáneos asociados a este virus (Rivadeneira-Espinar *et al.*, 2019). En nuestro país en el 2023 se registraron 27 casos confirmados de Zika y en el estado de Guerrero no se reportaron casos de Zika (Secretaría de salud, 2023), sin embargo, en el 2019 se reportó mediante la prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT), la co-circulación de los 4 serotipos de Dengue y casos de Zika en suero de pacientes con enfermedad febril aguda (Núñez-Avellaneda *et al.*, 2019).

El virus Zika y Dengue producen manifestaciones clínicas similares, por lo que representa un desafío para el diagnóstico médico en las regiones donde circulan ambos virus; en México, cotidianamente se utiliza la prueba de laboratorio mediante el ensayo Inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), **método** que detecta el antígeno viral y con menor frecuencia la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) (Núñez-Avellaneda *et al.*, 2019). A nivel mundial se utilizan pruebas serológicas; sin embargo, estas técnicas son menos sensibles para el diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad, por lo tanto, para superar estos problemas cruciales, generalmente se necesitan enfoques moleculares dirigidos a la detección de ácidos nucleicos de interés mediante RT-qPCR (da Conceição *et al.*, 2023). La recolección de muestras de sangre puede resultar difícil de aplicar a toda una población, como recién nacidos, niños pequeños, ancianos, hemofílicos y pacientes refractarios, especialmente si sus síntomas y signos clínicos son moderados. En este contexto, recientemente se ha investigado el posible uso de muestras no invasivas (saliva) en la detección molecular de Zika, que presentan un mayor nivel de aceptación para la recolección (Fraiture *et al.*, 2021). En este sentido, en este estudio demostramos con éxito la detección del ARN viral (RT-qPCR) de Dengue y Zika en muestras de saliva y suero de mujeres guerrerenses en edad reproductiva. Además, el uso de muestras de saliva ofreció una ventana de detección más amplia en comparación con el uso de muestras de suero.

## METODOLOGÍA

### Sensibilización de la población y toma de muestras

Se divulgó la información por medio de trípticos y volantes informativos. Se incluyeron 30 mujeres residentes del estado de Guerrero con reacción febril que acudieron al Laboratorio de Investigación en Citopatología e Histoquímica de la Facultad de Ciencias Químico-Biológicas de la UAGro. Las participantes firmaron el consentimiento informado y se obtuvieron datos sociodemográficos y clínicos a través de la encuesta. Este proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Autónoma de Guerrero (No. CB-005/23) y recibió financiamiento No. 00000000321792 en la convocatoria de infraestructura CONAHCyT 2022. Para la obtención de suero se recomendó ayuno de 8 a 12 horas, no

fumar ni ingerir medicamentos previos a para la extracción sanguínea. Se utilizó el sistema Vacutainer empleando tubos con gel separador, previniendo el intercambio entre el suero sanguíneo y células. En el caso de la saliva se recomendó no haber ingerido alimentos o bebidas salvo agua, no realizar aseo bucal, los labios deben estar libres de maquillaje y no provocar sangrado de encías previo a la toma de muestra. Para la obtención de esta muestra, se estimuló la secreción de saliva obteniendo un mínimo de 3mL en un tubo estéril. Las muestras fueron transportadas a 4 °C hasta su procesamiento.

## Extracción de ARN viral y RT-qPCR para Dengue y Zika

El ARN del suero y saliva fue extraído utilizando el reactivo TRIzol (Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, USA) de acuerdo a las recomendaciones de la estandarización, a través de cuatro fases, la primera fue la homogenización por vortex, seguida de la separación de fases, agregando 100 µL de cloroformo; la tercera fue la precipitación del ARN, transfiriendo la fase acuosa a un nuevo tubo para posteriormente agregar 250 µL de alcohol isopropílico, dejándolo incubar por una noche a -20°C y finalmente la fase de lavados, resuspensión y posterior almacenamiento a -80°C. Los lavados se realizaron mediante centrifugación; dos lavados con 500 µL de etanol al 75% en H<sub>2</sub>O en DEPC y la resuspensión con 45 µL de H<sub>2</sub>O en DEPC al 0.1%. Se cuantificó el ARN con el equipo NanoDrop (Thermo Scientific Nano Drop 2000c) y la integridad del ARN se verificó por electroforesis en un gel de agarosa al 2%. Para la detección de los dos arbovirus se utilizó un kit de Maxima SYBR Green qPCR Master Mix (2X) (No. Catálogo, K0251; Thermofisher), posteriormente se preparó de manera independiente un mix de PCR para cada arbovirus que incluyó: 10µL qPCR Máster Mix (2X), 0.5 µL RT, 0.5 µL Forward primer, 0.5 µL Reverse primer, 4.5 µL Agua libre de nucleasas y 4 µL de ARN en un volumen total de 20 µL. Los primers degenerados para Dengue fueron: AAGGACTAGAGGTTAKAGGAGACCC (Den Fw) y GGCGYTCTGTGCCTGGAWTGATG (Den Rw) amplificando la región 3' UTR; los primers para Zika fueron: AGGATCATAGGTGATGAAGAAAAGT (Zik Fw) y CCTGACAACACTAAGATTGGTGC (Zik Rw) para la región NS5 parcial y 3' UTR. Las condiciones de amplificación fueron 60 °C por 30 min, seguida de 45 ciclos (95°C por 3 minutos, 95°C por 15 segundos y 60 °C por 60 segundos) para Dengue; mientras que para Zika fueron 50 °C por 15 min, seguida de 40 ciclos (95°C por 3 minutos, 95°C por 15 segundos y 60 °C por 30 segundos) en el equipo QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System, 96-well, 0.2 mL (Applied Biosystems™ (No. Inventario: 56159). Como controles positivos se utilizaron muestras de suero conocidas de pacientes positivos a estos arbovirus y como controles negativos se sustituirá el ARN por agua libre de nucleasas. Un resultado positivo se interpretó cuando se observe una curva amplificación por arriba de la línea del umbral de detección ( $C_T \leq 34$ ), de lo contrario el resultado es negativo ( $C_T > 34$ ) (Xu *et al.*, 2016).

## **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa STATA v.16.0. Se obtuvieron frecuencias absolutas, así como relativas de las variables del estudio, estas fueron comparadas a través de la prueba exacta de Fisher o  $X^2$ . Los resultados con valores de  $p < 0.05$  fueron considerados como significativos.

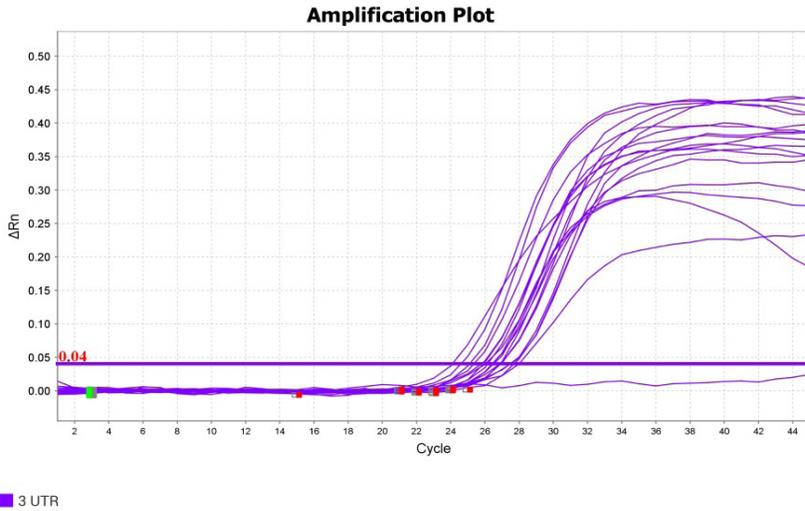
## **RESULTADOS**

En la tabla 1, se muestran los resultados del diagnóstico molecular en muestras de suero y saliva y las características generales de las mujeres en edad reproductiva, a pesar de que no hubo diferencias significativas, encontrando en este estudio que 22 mujeres (73.3%) de la población fueron positiva a Dengue y 27 (90%) (Figura 1) fueron positivas a Zika (Figura 2). Cabe señalar que, de las 30 mujeres estudiadas, 20 (66.7%) y 15 (50%) tuvieron coinfección de ambos virus en suero, mientras que 20 (66.7%) y 19 (63.3%) tuvieron coinfección de estos arbovirus en saliva (Tabla 1). Además, la mayoría de las mujeres que fueron positivas a estos virus, refirieron una edad entre los 26 a 35 años, las cuales residen en Chilpancingo de los Bravo (región centro) y Ajuchitlán del Progreso (región tierra caliente) del estado de Guerrero. Las mujeres positivas a Dengue en suero (20%) y saliva (15%) habían presentado un aborto; mientras que las mujeres positivas a Zika en suero y saliva reportaron haber tenido un aborto en un 20% y 10.5%, respectivamente.

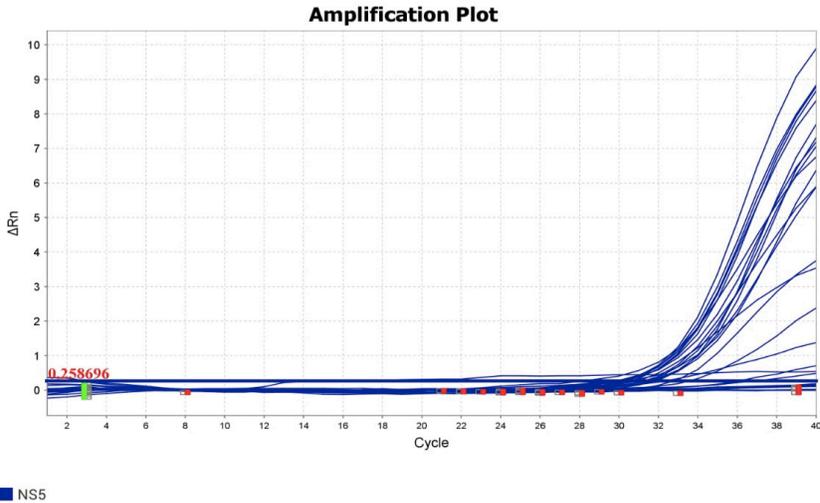
	DENGUE POS n=22 (73.3%)						ZIKA POS n=27 (90%)										
	SUERO			SALIVA			SUERO			SALIVA							
	NEG n=10 (33.3)	POS n=20 (66.7)	T n=30 (100)	p	NEG n=10 (33.3)	POS n=20 (66.7)	T n=30 (100)	p	NEG n=15 (50)	POS n=15 (50)	T n=30 (100)	p	NEG n=11 (36.7)	POS n=19 (63.3)	T n=30 (100)	p	
Edad (años)																	
15-25	3 (30)	4 (20)	7 (23.3)	0.8*	5 (50)	2 (10)	7 (23.3)	0.05*	4 (26.7)	3 (20)	7 (23.3)	1.0*	4 (36.4)	3 (15.8)	7 (23.3)	0.52*	
26-35	5 (50)	12 (60)	17 (56.7)		4 (40)	13 (65)	17 (56.7)		8 (53.3)	9 (60)	17 (56.7)		5 (45.4)	12 (63.2)	17 (56.7)		5 (45.4)
36-45	2 (20)	4 (20)	6 (20)		1 (10)	5 (25)	6 (20)		3 (20)	3 (20)	6 (20)		2 (18.2)	4 (21)	6 (20)		
Residencia																	
Acapulco	1 (10)	0	1 (3.3)		1 (10)	0	1 (3.3)		1 (6.7)	0	1 (3.3)		1 (9.1)	0	1 (3.3)		
Chilpancingo	8 (80)	7 (35)	15 (50)		7 (70)	8 (40)	15 (50)		6 (40)	9 (60)	15 (50)		7 (63.6)	8 (42.1)	15 (50)		
Ajuchitlán	1 (10)	9 (45)	10 (33.4)	0.03*	1 (10)	9 (45)	10 (33.4)	0.03*	4 (26.6)	6 (40)	10 (33.4)	0.16*	2 (18.2)	8 (42.1)	10 (33.4)	0.45*	
Quechultenango	0	1 (5)	1 (3.3)		1 (10)	0	1 (3.3)		1 (6.7)	0	1 (3.3)		0	1 (5.3)	1 (3.3)		
Zumpango	0	3 (15)	3 (10)		0	3 (15)	3 (10)		3 (20)	0	3 (10)		1 (9.1)	2 (10.5)	3 (10)		
Abortos																	
No	9 (90)	16 (80)	25 (83.3)	0.64*	8 (80)	17 (85)	25 (83.3)	1.0*	13 (86.7)	12 (80)	25 (83.3)	1.0*	8 (72.7)	17 (89.5)	25 (83.3)	0.32*	
Sí	1 (10)	4 (20)	5 (16.7)		2 (20)	3 (15)	5 (16.7)		2 (13.3)	3 (20)	5 (16.7)		3 (27.3)	2 (10.5)	5 (16.7)		

Abreviaturas: NEG: Negativo; POS: Positivo; T: Total; Prueba exacta de Fisher\*.

Tabla 1. Características generales de la población y el diagnóstico molecular del Dengue y Zika en suero y saliva.



**Figura 1. Curvas de amplificación del virus Dengue por RT-qPCR.** En la figura se observa la positividad al DENV (región 3'UTR) en muestras de suero y saliva. Positivo ( $Ct \leq 34$ ), negativo ( $Ct > 34$ ).



**Figura 2. Curvas de amplificación del virus Zika por RT-qPCR.** En la figura se observa la positividad al ZIKV (región NS5 parcial y 3UTR) en muestras de suero y saliva. Positivo ( $Ct \leq 34$ ), negativo ( $Ct > 34$ ).

También encontramos el genoma de ambos virus, en los dos fluidos en los primeros 7 días, más frecuentemente. Es importante destacar que ambos virus pueden ser detectados en suero y saliva más de 14 días después del inicio de los síntomas (Tabla 2). Con respecto a los signos y síntomas de las pacientes que fueron positivas a Dengue y Zika observamos que la mayoría presentó fiebre  $>38^\circ\text{C}$ , la cual duró de 1-3 días ( $p=0.03$ ); también se observó dolor de cabeza, mialgias, artralgias (manos, pies, tobillos, cadera y espalda) ( $p=0.04$ ), dolor retro-orbital, conjuntivitis, así como náuseas (Tabla 2).

	DENGUE				ZIKA										
	SUERO		SALIVA		SUERO		SALIVA								
	NEG n=10 (33.3)	POS n=20 (66.7)	T n=30 (100)	p	NEG n=10 (33.3)	POS n=20 (66.7)	T n=30 (100)	p							
Tiempo transcurrido desde los síntomas hasta el diagnóstico	1 – 7 días	7 (70)	12 (60)	19 (63.3)	6 (60)	13 (65)	19 (63.3)	7 (46.7)	12 (80)	19 (63.3)	9 (81.8)	10 (52.6)	19 (63.3)	0.32*	
		3 (30)	5 (25)	8 (26.7)	0.7*	4 (40)	4 (20)	8 (26.7)	0.32*	6 (40)	2 (13.3)	8 (26.7)	6 (31.6)		8 (26.7)
>14 días		0	3 (15)	3 (10)	0	3 (15)	3 (10)	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (10)	0	3 (15.8)	3 (10)		
Fiebre >38°C															
No	2 (20)	6 (30)	8 (26.7)	0.68*	1 (10)	7 (35)	8 (26.7)	4 (26.7)	4 (26.7)	8 (26.7)	3 (27.3)	5 (26.3)	8 (26.7)	1.0*	
	8 (80)	14 (70)	22 (73.3)		9 (90)	13 (65)	22 (73.3)	11 (73.3)	11 (73.3)	22 (73.3)	8 (72.7)	14 (73.7)	22 (73.3)		
Duración fiebre 38°C	No	2 (20)	6 (30)	8 (26.7)	1 (10)	7 (35)	8 (26.7)	4 (26.7)	4 (26.7)	8 (26.7)	3 (27.3)	5 (26.3)	8 (26.7)		
		6 (60)	13 (65)	19 (63.3)	0.53*	6 (60)	13 (65)	19 (63.3)	0.03*	8 (53.3)	11 (73.3)	19 (63.3)	0.3*	6 (54.5)	13 (68.4)
4-5 días		2 (20)	1 (5)	3 (10)	3 (30)	0	3 (10)	3 (20)	0	3 (10)	2 (18.2)	1 (5.3)	3 (10)		
Dolor de cabeza															
No	0	1 (5)	1 (3.3)	1.0*	0	1 (5)	1 (3.3)	1 (6.7)	0	1 (3.3)	0	1 (5.3)	1 (3.3)	1.0*	
	10 (100)	19 (95)	29 (96.7)		10 (100)	19 (95)	29 (96.7)	14 (93.3)	15 (100)	29 (96.7)	11 (100)	18 (94.7)	29 (96.7)		
Sí															
Dolor muscular															

No	0	2 (10)	2 (6.7)	0.54*	0	2 (10)	2 (6.7)	0.54*	0	<sup>2</sup> <sub>(13.3)</sub>	2 (6.7)	0.48*	0	<sup>2</sup> <sub>(10.5)</sub>	2 (6.7)	0.52*
	10 (100)	18 (90)	28 (93.3)		10 (100)	18 (90)	28 (93.3)		15 (100)	<sup>13</sup> <sub>(86.7)</sub>	28 (93.3)		11 (100)	<sup>17</sup> <sub>(89.5)</sub>	28 (93.3)	
Si																
Dolor retro-orbital																
	No	2 (20)	9 (45)	<sup>11</sup> <sub>(36.7)</sub>	0.25*	2 (20)	9 (45)	<sup>11</sup> <sub>(36.7)</sub>	0.25*	6 (40)	<sup>5</sup> <sub>(33.3)</sub>	<sup>11</sup> <sub>(36.7)</sub>	0.7*	<sup>3</sup> <sub>(27.3)</sub>	8 (42)	<sup>11</sup> <sub>(36.7)</sub>
Si	8 (80)	<sup>11</sup> <sub>(55)</sub>	<sup>19</sup> <sub>(63.3)</sub>		8 (80)	<sup>11</sup> <sub>(55)</sub>	<sup>19</sup> <sub>(63.3)</sub>		9 (60)	<sup>10</sup> <sub>(66.7)</sub>	<sup>19</sup> <sub>(63.3)</sub>		<sup>8</sup> <sub>(72.7)</sub>	<sup>11</sup> <sub>(58)</sub>	<sup>19</sup> <sub>(63.3)</sub>	
Conjuntivitis																
	No	7 (70)	<sup>13</sup> <sub>(65)</sub>	<sup>20</sup> <sub>(66.7)</sub>	1.0**	6 (60)	<sup>14</sup> <sub>(70)</sub>	<sup>20</sup> <sub>(66.7)</sub>	0.69*	<sup>12</sup> <sub>(80)</sub>	<sup>8</sup> <sub>(53.3)</sub>	<sup>20</sup> <sub>(66.7)</sub>	0.25*	<sup>6</sup> <sub>(54.6)</sub>	<sup>14</sup> <sub>(73.7)</sub>	<sup>20</sup> <sub>(66.7)</sub>
Si	3 (30)	7 (35)	<sup>10</sup> <sub>(33.3)</sub>		4 (40)	6 (30)	<sup>10</sup> <sub>(33.3)</sub>		3 (20)	<sup>7</sup> <sub>(46.7)</sub>	<sup>10</sup> <sub>(33.3)</sub>		<sup>5</sup> <sub>(45.4)</sub>	<sup>5</sup> <sub>(26.3)</sub>	<sup>10</sup> <sub>(33.3)</sub>	
Exantema																
	No	10 (100)	<sup>15</sup> <sub>(75)</sub>	<sup>25</sup> <sub>(83.3)</sub>	0.14*	10 (100)	<sup>15</sup> <sub>(75)</sub>	<sup>25</sup> <sub>(83.3)</sub>	0.14*	<sup>12</sup> <sub>(80)</sub>	<sup>13</sup> <sub>(86.7)</sub>	<sup>25</sup> <sub>(83.3)</sub>	1.0*	10 (91)	<sup>15</sup> <sub>(79)</sub>	<sup>25</sup> <sub>(83.3)</sub>
Si	0	5 (25)	<sup>5</sup> <sub>(16.7)</sub>		0	5 (25)	<sup>5</sup> <sub>(16.7)</sub>		3 (20)	<sup>2</sup> <sub>(13.3)</sub>	<sup>5</sup> <sub>(16.7)</sub>		1 (9)	4 (21)	<sup>5</sup> <sub>(16.7)</sub>	
Sangrado																
	No	10 (100)	<sup>19</sup> <sub>(95)</sub>	<sup>29</sup> <sub>(96.7)</sub>	1.0*	9 (90)	<sup>20</sup> <sub>(100)</sub>	<sup>29</sup> <sub>(96.7)</sub>	0.33*	<sup>14</sup> <sub>(93.3)</sub>	<sup>15</sup> <sub>(100)</sub>	<sup>29</sup> <sub>(96.7)</sub>	1.0*	<sup>11</sup> <sub>(100)</sub>	<sup>18</sup> <sub>(94.7)</sub>	<sup>29</sup> <sub>(96.7)</sub>
Si	0	1 (5)	<sup>1</sup> <sub>(3.3)</sub>		1 (10)	0	<sup>1</sup> <sub>(3.3)</sub>		1 (6.7)	0	<sup>1</sup> <sub>(3.3)</sub>		0	<sup>1</sup> <sub>(5.3)</sub>	<sup>1</sup> <sub>(3.3)</sub>	
Prurito																
	No	8 (80)	<sup>13</sup> <sub>(65)</sub>	<sup>21</sup> <sub>(70)</sub>	0.68*	8 (80)	<sup>13</sup> <sub>(65)</sub>	<sup>21</sup> <sub>(70)</sub>	0.68*	<sup>8</sup> <sub>(53.3)</sub>	<sup>13</sup> <sub>(86.7)</sub>	<sup>21</sup> <sub>(70)</sub>	0.1*	<sup>9</sup> <sub>(81.8)</sub>	<sup>12</sup> <sub>(63.2)</sub>	<sup>21</sup> <sub>(70)</sub>
Si	2 (20)	7 (35)	<sup>9</sup> <sub>(30)</sub>		2 (20)	7 (35)	<sup>9</sup> <sub>(30)</sub>		7 (46.7)	<sup>2</sup> <sub>(13.3)</sub>	<sup>9</sup> <sub>(30)</sub>		<sup>2</sup> <sub>(18.2)</sub>	<sup>7</sup> <sub>(36.8)</sub>	<sup>9</sup> <sub>(30)</sub>	
Atralgia en manos																

No	3 (30)	8 (40)	$\frac{11}{(36.7)}$	0.7*	3 (30)	8 (40)	$\frac{11}{(36.7)}$	0.7*	$\frac{7}{(46.7)}$	$\frac{4}{(26.7)}$	$\frac{11}{(36.7)}$	0.45*	$\frac{3}{(27.3)}$	$\frac{8}{(42.1)}$	$\frac{11}{(36.7)}$	0.46*
Si	7 (70)	$\frac{12}{(60)}$	$\frac{19}{(63.3)}$		7 (70)	$\frac{12}{(60)}$	$\frac{19}{(63.3)}$		8 (53.3)	$\frac{11}{(73.3)}$	$\frac{19}{(63.3)}$		$\frac{8}{(72.7)}$	$\frac{11}{(57.9)}$	$\frac{19}{(63.3)}$	
Artralgia en pies																
No	3 (30)	5 (25)	$\frac{8}{(26.7)}$	1.0*	3 (30)	5 (25)	$\frac{8}{(26.7)}$	1.0*	$\frac{4}{(26.7)}$	$\frac{4}{(26.7)}$	$\frac{8}{(26.7)}$	1.0*	$\frac{3}{(27.3)}$	$\frac{5}{(26.3)}$	$\frac{8}{(26.7)}$	1.0*
Si	7 (70)	$\frac{15}{(75)}$	$\frac{22}{(73.3)}$		7 (70)	$\frac{15}{(75)}$	$\frac{22}{(73.3)}$		$\frac{11}{(73.3)}$	$\frac{11}{(73.3)}$	$\frac{22}{(73.3)}$		$\frac{8}{(72.7)}$	$\frac{14}{(73.7)}$	$\frac{22}{(73.3)}$	
Artralgia en tobillos																
No	4 (40)	10(50)	$\frac{14}{(46.7)}$	0.7*	4 (40)	$\frac{10}{(50)}$	$\frac{14}{(46.7)}$	0.7*	6 (40)	$\frac{8}{(53.3)}$	$\frac{14}{(46.7)}$	0.46*	$\frac{5}{(45.4)}$	$\frac{9}{(47.4)}$	$\frac{14}{(46.7)}$	0.91**
Si	6 (60)	$\frac{10}{(50)}$	$\frac{16}{(53.3)}$		6 (60)	$\frac{10}{(50)}$	$\frac{16}{(53.3)}$		9 (60)	$\frac{7}{(46.7)}$	$\frac{16}{(53.3)}$		6 (54.6)	$\frac{10}{(52.6)}$	$\frac{16}{(53.3)}$	
Otro lugar de la artralgia en el cuerpo																
No	6 (60)	7 (35)	$\frac{13}{(43.32)}$		6 (60)	7 (35)	$\frac{13}{(43.32)}$		$\frac{5}{(33.3)}$	$\frac{8}{(53.3)}$	$\frac{13}{(43.32)}$		$\frac{5}{(45.46)}$	$\frac{8}{(42.1)}$	$\frac{13}{(43.32)}$	
Cuello	0	1 (5)	$\frac{1}{(3.33)}$		0	1 (5)	$\frac{1}{(3.33)}$		1 (6.7)	0	$\frac{1}{(3.33)}$		0	1 (5.3)	$\frac{1}{(3.33)}$	
Cadera	0	3 (15)	3 (10)		1 (10)	2 (10)	3 (10)		1 (6.7)	$\frac{2}{(13.3)}$	3 (10)		$\frac{1}{(9.09)}$	$\frac{2}{(10.5)}$	3 (10)	
Espalda	2 (20)	4 (20)	6 (20)		1 (10)	5 (25)	6 (20)		$\frac{4}{(26.7)}$	$\frac{2}{(13.3)}$	6 (20)		0	$\frac{6}{(31.6)}$	6 (20)	
Rodilla	1 (10)	0	$\frac{1}{(3.33)}$	0.56*	1 (10)	0	$\frac{1}{(3.33)}$	0.6*	0	1 (6.7)	$\frac{1}{(3.33)}$	0.41*	$\frac{1}{(9.09)}$	0	$\frac{1}{(3.33)}$	0.04*
Cuello y espalda	0	1 (5)	$\frac{1}{(3.33)}$		0	1 (5)	$\frac{1}{(3.33)}$		0	1 (6.7)	$\frac{1}{(3.33)}$		$\frac{1}{(9.09)}$	0	$\frac{1}{(3.33)}$	
Espalda y costillas	0	1 (5)	$\frac{1}{(3.33)}$		0	1 (5)	$\frac{1}{(3.33)}$		0	1 (6.7)	$\frac{1}{(3.33)}$		$\frac{1}{(9.09)}$	0	$\frac{1}{(3.33)}$	
Piernas y brazos	0	1 (5)	$\frac{1}{(3.33)}$		0	1 (5)	$\frac{1}{(3.33)}$		1 (6.7)	0	$\frac{1}{(3.33)}$		$\frac{1}{(9.09)}$	0	$\frac{1}{(3.33)}$	

Piernas y pantorrilla	0	2 (10)	2 (6.7)		0	2 (10)	2 (6.7)		0	2 (10.5)	2 (6.7)					
Fodillias y coxis	1 (10)	0	<sup>1</sup> (3.33)		1 (10)	0	<sup>1</sup> (3.33)		<sup>2</sup> (13.2)	0	<sup>1</sup> (3.33)		0	<sup>1</sup> (9.09)	0	<sup>1</sup> (3.33)
Otros síntomas																
No	7 (70)	9 (45)	<sup>16</sup> (53.32)		7 (70)	9 (45)	<sup>16</sup> (53.32)		<sup>11</sup> (73.2)	<sup>5</sup> (33.3)	<sup>16</sup> (53.32)		<sup>4</sup> (45.44)	<sup>11</sup> (57.8)	<sup>16</sup> (53.32)	
Diarrea	1 (10)	1 (5)	2 (6.7)		1 (10)	1 (5)	2 (6.7)		0	<sup>2</sup> (13.3)	2 (6.7)		<sup>1</sup> (9.09)	1 (5.3)	2 (6.7)	
Náuseas	0	4 (20)	<sup>4</sup> (13.3)		0	4 (20)	<sup>4</sup> (13.3)		1 (6.7)	3 (20)	<sup>4</sup> (13.3)		<sup>1</sup> (9.09)	<sup>3</sup> (15.7)	<sup>4</sup> (13.3)	
Dolor abdominal	0	1 (5)	<sup>1</sup> (3.33)		1 (10)	0	<sup>1</sup> (3.33)		1 (6.7)	0	<sup>1</sup> (3.33)		0	1 (5.3)	<sup>1</sup> (3.33)	
Dolor de estómago	0	1 (5)	<sup>1</sup> (3.33)	0.63*	0	1 (5)	<sup>1</sup> (3.33)	0.63*	0	1 (6.7)	<sup>1</sup> (3.33)	0.06*	0	1 (5.3)	<sup>1</sup> (3.33)	0.4*
Presión baja	0	1 (5)	<sup>1</sup> (3.33)		0	1 (5)	<sup>1</sup> (3.33)		1 (6.7)	0	<sup>1</sup> (3.33)		0	1 (5.3)	<sup>1</sup> (3.33)	
Cansancio y náuseas	0	1 (5)	<sup>1</sup> (3.33)		0	1 (5)	<sup>1</sup> (3.33)		0	1 (6.7)	<sup>1</sup> (3.33)		<sup>1</sup> (9.09)	0	<sup>1</sup> (3.33)	
Náuseas y vómito	1 (10)	0	<sup>1</sup> (3.33)		0	1 (5)	<sup>1</sup> (3.33)		1 (6.7)	0	<sup>1</sup> (3.33)		0	1 (5.3)	<sup>1</sup> (3.33)	
Diarrea y náuseas	0	1 (5)	<sup>1</sup> (3.33)		0	1 (5)	<sup>1</sup> (3.33)		0	1 (6.7)	<sup>1</sup> (3.33)		<sup>1</sup> (9.09)	0	<sup>1</sup> (3.33)	
Dolor de estómago, diarrea y náuseas	1 (10)	1 (5)	2 (6.7)		1 (10)	1 (5)	2 (6.7)		0	<sup>2</sup> (13.3)	2 (6.7)		<sup>2</sup> (18.2)	0	2 (6.7)	

Abreviaturas: NEG: Negativo; POS: Positivo; T: Total; Prueba exacta de Fisher\*: Prueba de Chi<sup>2</sup>\*\*.

Tabla 2. Relación del cuadro clínico de la población con el diagnóstico molecular del Dengue y Zika en suero y saliva.

Por otro lado, analizamos algunos factores de riesgo importantes en la población positiva a estos arbovirus y observamos que más del 80% vive cerca de lotes baldíos, tienen contenedores de agua (>90%), la cual almacenan por más de 5 días y no la tapan. También encontramos que las pacientes no usan mosquiteros, pabellones y repelentes comerciales. Es importante mencionar que la mayoría de la población mencionó usar abate en sus pilas de agua (63.3%), pero no fumigan sus hogares (>70%) (Datos no mostrados). No se encontró relación entre los factores de riesgo y la positividad a estos virus.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El estado de Guerrero tiene el segundo índice de pobreza más alto a nivel nacional (69.7%), lo que coloca a la entidad entre las de mayor disparidad de acceso a la salud. Se sabe que las mujeres son más propensas a ser afectadas por las condiciones del entorno, situación que repercute de manera importante en su salud (Coneval, 2018). Datos recientes indican que existe un interés creciente por los arbovirus desde la perspectiva de la salud reproductiva, tras la introducción del Zika en América y su posterior circulación endémica (Blitvich *et al.*, 2020). Mientras que el virus Dengue es el *flavivirus* más importante desde el punto de vista médico y epidemiológico debido a que se han reportado más de 390 millones de infecciones al año a nivel mundial por alguno de sus serotipos (1-4) (Bhatt *et al.*, 2013). En el presente estudio encontramos que el 73.3% y 90% de la población fueron positivas a Dengue y Zika, respectivamente. Hasta donde sabemos, el presente estudio, es el primero que evalúa a ambos virus en una población de mujeres en edad reproductiva y el primero en reportar una coinfección de ambos virus en más del 50% de la población en ambas muestras. Las pacientes positivas tenían una edad entre 26-35 años, las cuales eran de la región centro y tierra caliente del estado donde ya se han reportado casos de al menos Dengue, pero no de Zika (Secretaría de Salud, 2023); estos datos sugieren que, debido a la falta de pruebas de detección moleculares, hay un subregistro del virus Zika en el estado, lo cual ya sido reportado previamente por nuestro grupo de trabajo (Núñez-Avellaneda *et al.*, 2019).

Por otra parte, las mujeres positivas a estos virus habían presentado abortos espontáneos. Se ha reportado que el virus Zika se asocia a abortos espontáneos (Rivadeneira-Espinar *et al.*, 2019) y datos recientes indican que el virus Dengue también podría asociarse con abortos (Adjei *et al.*, 2021). Sin embargo, una limitante de este trabajo es que no se tiene la fecha exacta en la que se dieron los abortos y si esas mujeres fueron diagnosticadas con estos virus en ese momento.

La mayoría de los análisis suelen ser realizados por laboratorios de diagnóstico utilizando muestras de suero; sin embargo, la recolección de muestras de suero no representa la estrategia más sencilla para una implementación masiva porque requiere infraestructura médica y equipos de salud (Fraiture *et al.*, 2021). Por lo que se está

evaluando el uso de muestras no invasivas como la saliva. En este estudio encontramos que el ARN del virus Dengue se detectó en el 66.7% de las muestras de saliva y suero; mientras que el virus Zika se detectó en el 63.3% en saliva y 50% en suero. Es importante resaltar que ambos virus se detectaron más frecuentemente en los primeros 7 días de la infección, que hasta donde se sabe, son los días ideales para la detección molecular, debido a la alta carga viral (da Conceição *et al.*, 2023). Interesantemente, encontramos ARN de Zika y Dengue en suero en una mujer (3.3%) en el día 22 posterior al inicio de los síntomas y al día 23 en una mujer (3.3%) en una muestra de saliva. En este sentido, en un estudio se detectó el ARN de Dengue en saliva y orina >14 días después del inicio de síntomas (Mizuno *et al.*, 2007).

No existen evidencias de detección de virus Zika en suero en este grupo de mujeres por RT-qPCR, solo se han detectado anticuerpos IgM contra Zika en embarazadas de Kenia (Osoro *et al.*, 2022) y en líquido amniótico a través de RT-qPCR y secuenciación metagenómica viral de nueva generación en mujeres embarazadas de Brasil, lo cual refuerza la posible asociación entre este virus y los casos de microcefalia en neonatos en Brasil, ya que el virus atraviesa la barrera placentaria (Calvet *et al.*, 2016). Interesantemente, no hay evidencias en la literatura sobre la detección de estos virus en saliva en este grupo de mujeres, no obstante, la utilidad de este fluido en la detección de virus Zika recientemente ha sido reportada en 18 de 22 pacientes de Nueva Caledonia y Guayana Francesa (Fraiture *et al.*, 2021); lo que sugiere la capacidad potencial de las muestras no invasivas para abarcar un mayor número de casos infectados que las muestras invasivas (Humaidi *et al.*, 2021). Por otra parte, los signos y síntomas de las pacientes que fueron positivas a estos virus fueron fiebre >38 °C de 1-3 días de duración, dolor de cabeza, mialgias, dolor retro-orbital, artralgias (manos, pies, tobillos, cadera y espalda) y náuseas. No hubo diferencias significativas entre la sintomatología referida por las mujeres y el diagnóstico viral, no obstante, estos síntomas se han reportado en otros estudios asociados a estos virus (Machain-Williams *et al.*, 2018; Fraiture *et al.*, 2021; Adjei *et al.*, 2021). Lo cual nos muestra la complejidad en el diagnóstico clínico médico y nos alienta a realizar el diagnóstico molecular para ofrecer un mejor diagnóstico diferencial, mejorar los tratamientos, evidenciar coinfecciones y la co-circulación.

Finalmente, a pesar de no encontrar diferencias significativas entre las variables de riesgo y la frecuencia de Dengue, Zika y a la coinfección viral en mujeres en edad reproductiva; algunos de estos factores de riesgo ya han sido relacionados con la propagación del mosquito *Aedes Aegypti* en Cuba (Bandera *et al.*, 2017). En nuestro estado, la región del centro y tierra caliente poseen condiciones de humedad y temperatura hacen que se acelere el ciclo de reproducción del vector, eclosionando más rápido las larvas y el desarrollo de las pupas y posterior crecimiento a mosquitos adultos y por lo tanto aumentando la circulación del vector (Eiman *et al.*, 2016).

En conclusión, los resultados demuestran la alta frecuencia de detección del ARN viral del Zika (63.3%) y Dengue (66.7%); así como la coinfección de ambos virus (>50%) en una fase temprana en muestras de saliva comparada con suero de mujeres en edad reproductiva con sintomatología clínica, lo que representa un problema de salud pública en este grupo de edad y evidencia a la saliva como una muestra biológica no invasiva, de fácil colección y que puede usarse como una alternativa para la detección molecular de estos virus; además puede ser relevante para la búsqueda de otras infecciones víricas como la causada por virus Chikungunya, por lo que es indispensable incrementar el tamaño de la muestra para seguir explorando esta propuesta y factores de riesgo asociados, en adición, se demuestra la necesidad de seguir fomentando el diagnóstico molecular oportuno de estos virus en las mujeres en edad fértil y con reacción febril, para el seguimiento de los casos y la vigilancia de los brotes.

## REFERENCIAS

**Adjei, Naomi N et al.** "Diagnosis of dengue fever in a patient with early pregnancy loss," *BMJ case reports*, Vol. 14, No. 8 e243968, 2021.

**Bandera-Jiménez D et al.** "Factores de riesgo relacionados con la positividad al mosquito *Aedes aegypti* en viviendas del área de salud del Policlínico Municipal," *MEDISAN Rev.* Vol. 21, No. 8, 2017.

**Bhatt, Samir et al.** "The global distribution and burden of dengue," *Nature*, Vol. 496, No. 7, 2013.

**Blitvich, Bradley J et al.** "Sexual Transmission of Arboviruses: A Systematic Review." *Viruses*, vol. 12, No. 9, 2020.

**Boletín Epidemiológico.** Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Consultado en internet el 20 de noviembre de 2023. Dirección de internet: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/871831/sem45.pdf>

**Boletín Epidemiológico.** Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Consultado en internet el 20 de noviembre de 2023. Dirección de internet: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/870935/Pano\\_dengue\\_45\\_2023.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/870935/Pano_dengue_45_2023.pdf)

**Boletín Epidemiológico.** Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Consultado en internet el 20 de noviembre de 2023. Dirección de internet: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/870975/CuadroCasosZikayEmb\\_SE45\\_2023.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/870975/CuadroCasosZikayEmb_SE45_2023.pdf)

**Calvet, Guilherme et al.** "Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study." *The Lancet. Infectious diseases*, Vol. 16, No. 6, 2016.

**Cao-Lormeau, Van-Mai et al.** "Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study." *Lancet (London, England)*, Vol. 387, No. 10027, 2016.

**Consejo Nacional de Evaluación de la Política del Desarrollo Social.** Consultado en internet el 20 de noviembre de 2023. Dirección de internet: [https://www.coneval.org.mx/coordinacion/entidades/Guerrero/Paginas/Pobreza\\_2018.aspx](https://www.coneval.org.mx/coordinacion/entidades/Guerrero/Paginas/Pobreza_2018.aspx)

- da Conceição**, Pâmela Jóyce Previdelli et al. "Detection of DENV-2 and ZIKV coinfection in southeastern Brazil by serum and urine testing." *Medical microbiology and immunology*, Vol. 212, No. 3, 2023.
- Eiman**, M., Introini, M.V., Ripoll, C. (2016). Directrices para la Prevención y Control de *Aedes aegypti*. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.
- Fraiture**, Marie-Alice et al. "Non-Invasive versus Invasive Samples for Zika Virus Surveillance: A Comparative Study in New Caledonia and French Guiana in 2015-2016." *Microorganisms*, Vol. 9, No. 6, 2021
- Humaidi**, Mahathir et al. "Non-Invasive Dengue Diagnostics-The Use of Saliva and Urine for Different Stages of the Illness." *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, Vol. 11, No. 8, 2021.
- Lindenbach**, B. D., Thiel, H.-J., and Rice, C. M. "Flaviviridae: the viruses and their replication" in *Fields Virology*. 5th edn. eds. D. M. Knipe and P. Howley (Philadelphia, US: Lippincott Williams & Wilkin), 2007.
- Mizuno**, Y et al. "Confirmation of dengue virus infection by detection of dengue virus type 1 genome in urine and saliva but not in plasma." *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Vol. 101, No. 7, 2007.
- Nunez-Avellaneda**, Daniel et al. "Co-Circulation of All Four Dengue Viruses and Zika Virus in Guerrero, Mexico, 2019." *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N. Y.)*, Vol. 21, No. 6, 2021.
- Osoro**, Eric et al. "Prevalence of microcephaly and Zika virus infection in a pregnancy cohort in Kenya, 2017-2019." *BMC medicine*, Vol. 20, No. 1, 2022.
- Rivadeneira-Espinar**, Paola G et al. "Zika as a cause of spontaneous abortion in endemic areas." "Zika como causa de aborto espontáneo en zonas endémicas." *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, Vol. 76, No. 4, 2019.
- Verján-Carrillo**, Erika J et al. "Factors associated with increased odds of sensorineural hearing loss in infants exposed to the Zika virus during pregnancy." *Journal of infection in developing countries*, Vol. 15, No. 4, 2021.
- Xu**, Ming-Yue et al. "Detection of Zika virus by SYBR green one-step real-time RT-PCR." *Journal of virological methods*, Vol. 236, 2016.

# CUIDADOS PALIATIVOS NEONATAIS PARA A FAMÍLIA

*Data de aceite: 01/04/2024*

**Francisco Anderson Silva**

**Carolina Soares Chady**

**Renata Alves Dias**

**RESUMO:** Buscou-se reunir informações com o propósito de responder ao seguinte problema de pesquisa: Qual a importância de Cuidados Paliativos em neonatologia para a família como forma de alívio da dor e sofrimento? O objetivo geral deste trabalho foi identificar os pontos importantes da Cuidados Paliativos em neonatologia para a família como forma de alívio da dor e sofrimento. Os objetivos específicos foram: Revisar a importância dos cuidados paliativos, estudar o conhecimento sobre qualidade de vida, analisar a importância dos cuidados paliativos em neonatologia, identificar barreiras e preocupações diante do tratamento paliativo e, explicar o apoio familiar como influência no tratamento do paciente neonatal. Trata-se de uma pesquisa descritiva, de revisão integrativa da literatura. Foi utilizado como critério de inclusão trabalhos publicados nas plataformas Scielo ou periódico Capes.

**PALAVRAS-CHAVE:** cuidados paliativos; neonatologia; acompanhantes

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece como cuidados paliativos, as estratégias de cuidados total de abordagem multidisciplinar com o propósito de promover qualidade de vida de pacientes e de seus familiares diante de doenças incuráveis que ameacem a continuidade de vida por meio de medidas de prevenção e alívio do sofrimento. Para tanto, é de suma importância que além do controle da dor e dos demais sintomas, seja realizado um atendimento individualizado e integral a cada paciente (WHO 1).

No contexto da neonatologia, os cuidados paliativos são abordados pela Sociedade Brasileira de Pediatria como uma proposta de oferecer melhor qualidade de vida ao longo do processo de doença desde o diagnóstico. Embora aponte algumas características semelhantes no adulto, os cuidados paliativos no contexto neonatal apresentam certas singularidades, pois além de ter os pais como cuidadores, podem apresentar

condições raras e específicas que são específicos do período infantil, que divergem do processo de investigação e adoecimento do adulto (Silva 2).

As medidas de cuidados paliativos ocorrem quando o paciente se encontra em situação de doença grave, em que a cura não é mais possível. No entanto, no que se refere a cuidados paliativos neonatais, considera-se que essas medidas podem ser usadas quando a cura ainda é possível, proporcionando um aumento na qualidade de vida dos recém-nascidos que enfrentam algum tipo de problema ou doença que ameaça a vida (Rodrigues 3).

Com a implantação da Política Nacional de Humanização realizada pelo Ministério da saúde, muitos aspectos foram melhorados no atendimento e as medidas de cuidados paliativos avançam dentro dessas perspectivas de atendimento humanizado. No entanto, são mais discutidas e difundidas em áreas específicas como, por exemplo, na oncologia. No campo da neonatologia podemos ver um avanço ainda mais lento (Mendes 4).

Portanto, buscou-se reunir informações com o propósito de responder ao seguinte problema de pesquisa: Qual a importância de Cuidados Paliativos em neonatologia para a família como forma de alívio da dor e sofrimento?

O objetivo geral deste trabalho foi identificar os pontos importantes da Cuidados Paliativos em neonatologia para a família como forma de alívio da dor e sofrimento. Os objetivos específicos foram: Revisar a importância dos cuidados paliativos, estudar o conhecimento sobre qualidade de vida, analisar a importância dos cuidados paliativos em neonatologia, identificar barreiras e preocupações diante do tratamento paliativo e, explicar o apoio familiar como influência no tratamento do paciente neonatal.

Mesmo diante de notáveis avanços na área, a carência de estudos específicos em cuidados paliativos na neonatologia contribui com a dificuldade de implementar condutas adequadas para esses pacientes e suas famílias. Nesse contexto, a proposta desta pesquisa visa identificar os pontos relevantes da Cuidados paliativos em neonatologia para a família como forma de alívio da dor e sofrimento.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma pesquisa descritiva, de revisão integrativa da literatura. Foi utilizado como critério de inclusão trabalhos publicados nas plataformas Scielo ou periódico Capes, nos idiomas inglês ou português, entre os anos de 2019-2023, relacionados aos Descritores em Ciências da Saúde “cuidado paliativo”, “neonatologia” e “humanização de assistência”, além disso, os trabalhos devem ter relação com o objetivo proposto por esse estudo.

A pesquisa foi realizada por meio de seis etapas: escolha da temática, delimitação dos critérios de inclusão, busca nas bases de dados, seleção dos estudos encontrados, análise dos dados e por fim, coletânea dos principais tópicos.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

Como resultado da pesquisa quantitativa nas bases de dados, foi possível obter o quantitativo de 3 trabalhos, sendo destes 2 na Scielo e os 3 na Periódico Capes. Por meio da pesquisa sem a utilização dos filtros, foram obtidos 16 trabalhos, demonstrando uma baixa estimativa de publicações, visto posto serem duas plataformas de grande referência para a comunidade científica.

## DISCUSSÕES

Nos cuidados paliativos aos neonatos desencadeia uma série de consequências para a saúde da mulher, envolvendo os aspectos emocionais, valores, crenças e culturas. Nesse aspecto, os dilemas morais para os profissionais prestadores de cuidados trata-se de um assunto indubitável para os campos de pesquisa, trazendo à pauta a humanização da assistência em saúde dos cuidados paliativos, levando em consideração até onde as intervenções fetais são apropriadas (Rossini 5).

O Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde instituiu as metas de segurança da paciente, sendo uma delas a comunicação efetiva, tanto entre profissionais quanto profissionais e pacientes/acompanhantes. Sendo assim, a comunicação de más notícias para a família sobre o prognóstico de cuidados paliativos envolvendo neonatos se torna uma difícil tarefa, entretanto indispensável para o cumprimento da segurança do paciente, sendo necessário manter um diálogo sincero, claro e com termos que a família consiga compreender (Gazzola 6).

Por fim, é importante ressaltar a diversidade emocional vivenciada pelos profissionais prestadores de cuidados das unidades de cuidados intensivos neonatais, principalmente os que prestam cuidados paliativos. Porém, não pode-se criar um ambiente negativo, visto posto a importância do alívio da dor e sofrimento com o apoio psicológico e profissional por meio da criação de um ambiente acolhedor e humanizado (Pereira 7).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, pode-se concluir a necessidade da humanização dos cuidados paliativos na neonatologia para a família, com o intuito de aliviar a dor e sofrimento dos familiares. A realização de pesquisas sobre o manejo desse cenário se torna indubitavelmente necessária para a humanização da assistência em saúde não só neonatal, mas de seus familiares também.

Visto posto que a chegada de um recém-nascido para uma família gera grandes expectativas, quando ocorre alguma intercorrência que desencadeia a necessidade de cuidados paliativos é algo muito dramático. Dito isso, os profissionais da saúde precisam fornecer o máximo de conforto para o neonato e sua família, com o intuito de mitigar os desconfortos existentes.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organisation. WHO I WHO Definition of Palliative Care. WhoInt [Internet]. 2012 Jan 28; Available from: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
2. Silva EMB, Silva MJM, Silva DM. Perception of health professionals about neonatal palliative care. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2019 Dec;72(6):1707–14.
3. Rodrigues B, Boscolo AP, Leão L, Reis M, Pimenta L, Lima J. Challenges in the implementation of Palliative Care in Neonatology: an integrative review. *Residência Pediátrica* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 26];12(4). Available from: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatria.com.br/pdf/v12n4aop771.pdf>
4. Mendes J, Lincoln da Silva, Maria José Santos. Cuidados Paliativos Neonatais e Pediátricos para Portugal- Um desafio para o século XXI. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)*. 2013 Feb 12;
5. Rossini M de M, Stamm AMN de F. Malformação fetal incompatível com a vida: conduta de neonatologistas. *Revista Bioética* [Internet]. 2020 Nov 6;28:531–6. Available from: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/XRKfvXzpt37SVqfkHsJCFnL/?lang=pt>
6. Gazzola L de PL, Leite HV, Gonçalves GM. Comunicando más notícias sobre malformações congênitas: reflexões bioéticas e jurídicas. *Revista Bioética* [Internet]. 2020 Mar 30;28:38–46. Available from: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/BdpvdbwVWCFZ9yFhv76Ypzz/>
7. Pereira AC. End of life in neonatology: experiences of health professionals in neonatal palliative care. *Millenium - Journal of Education, Technologies, and Health*. 2019 May 30;(9):91–8.

## CAPÍTULO 6

# ABORDAGEM INTERPROFISSIONAL NA COMPREENSÃO DA EVOLUÇÃO DA MORTALIDADE POR CÂNCER DE MAMA EM MULHERES JOVENS: PERSPECTIVAS PARA APRIMORAR A POLÍTICA DE ATENÇÃO ONCOLÓGICA

---

*Data de submissão: 06/03/204*

*Data de aceite: 01/04/2024*

### **Simone Souza de Freitas**

Enfermeira pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Recife, PE, Brasil  
<https://www.cnpq.br/3885340281560126>

### **Jussara de Lucena Alves**

Enfermeira do Hospital das Clínicas da UFPE /EBSERH  
<http://lattes.cnpq.br/6101673993973356>

### **Washington Luiz Souza da Silva**

Enfermeiro pela Fundação de Ensino Superior de Olinda-FUNESO  
Olinda, PE, Brasil

### **Bárbara dos Santos Paulino**

Enfermeira pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE  
Vitória de Santo Antão, PE, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/1552689462624761>

### **Nara Silva Prado**

Mestre em Ciências farmacêuticas pela Universidade Vila Velha, UVV, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/9456363947859604>

### **Marília Andreza de Arruda**

Enfermeira pela Faculdade Pernambucana de saúde- FPS  
Recife, PE, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/8422109429843237>

### **Steffany Rebeca Ferreira Amancio**

Enfermeira pela Universidade Paulista  
Recife, PE, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/6494287973352429>

### **Carla Fernanda Emídio de Barros**

Enfermeira do Hospital das Clínicas da UFPE /EBSERH  
<http://lattes.cnpq.br/4337669372803917>

### **Alexsandra Maria Bezerra**

Enfermeira do Hospital das Clínicas da UFPE /EBSERH

### **Flavia Rejane de Souza**

Enfermeira do Hospital das Clínicas da UFPE /EBSERH

### **Larisse Calou Pinheiro de Melo**

Enfermeira do Hospital das Clínicas da UFPE /EBSERH

### **Loyane Figueiredo Cavalcanti Lima**

Mestre em Ciências e Saúde em Tecnologia UEPB  
João Pessoa, PB, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/9926401935831035>

**Marcos David dos Santos Araújo**

Especialista em Ensino na área Educação Profissional na área de Saúde: Enfermagem/  
ENSP-FIOCRUZ. Recife, PE, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/3569003048114684>

**Inês Paula da Silva**

Enfermeira pela Centro Universitário Maurício de Nassau UNINASSAU. Recife, PE, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/7790673244226618>

**RESUMO: Objetivo:** Investigar com base na literatura a abordagem interprofissional como meio de compreender a evolução da mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura com abordagem descritiva. Para definir claramente os elementos-chave da pergunta de pesquisa e orientar a seleção dos estudos a serem incluídos na revisão, foi utilizada a estratégia PICOS. a busca pelas evidências científicas nas bases de dados PubMed, SCIELO, Scopus, Science Direct, Embase e BVS utilizando a terminologia MeSH. Os estudos foram pré-selecionados por meio da leitura de seus títulos e resumos e separados para posterior análise e extração de dados. Assim, a amostra deste estudo foi composta por 03 artigos originais, publicados entre 2019 e 2023, confeccionados com dados provenientes de estudos realizados nos estados brasileiros. **Resultados:** Foi observado a importância de otimizar o diagnóstico precoce, o tratamento eficaz e o apoio integral. Assim como, aprimorar não apenas a compreensão da evolução da mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens, mas também de impactar positivamente a prevenção, o tratamento e o suporte oferecidos. Essas estratégias visam influenciar de maneira significativa a política de atenção oncológica direcionada a esse grupo específico. **Conclusão:** conclui-se que é crucial direcionar investimentos para medidas de prevenção voltadas aos principais fatores de risco, além de estabelecer parâmetros para políticas públicas que visem à redução das disparidades de notificação entre as regiões mais desfavorecidas.

**PALAVRA-CHAVE:** Neoplasias da Mama; Mulheres Jovens; Fatores de Risco; Mortalidade; Equipe de Cuidados em Saúde Interdisciplinar.

## INTERPROFESSIONAL APPROACH IN UNDERSTANDING THE EVOLUTION OF BREAST CANCER MORTALITY IN YOUNG WOMEN: PERSPECTIVES FOR IMPROVING ONCOLOGY CARE POLICY

**ABSTRACT: Objective:** This study aims to investigate, based on the literature, the interprofessional approach as a means of understanding the evolution of breast cancer mortality in young women. **Methodology:** A literature review with a descriptive approach was conducted. To clearly define the key elements of the research question and guide the selection of studies for inclusion in the review, the PICOS strategy was employed. Scientific evidence was searched in PubMed, SCIELO, Scopus, Science Direct, Embase, and BVS databases using MeSH terminology. Studies were pre-selected through the reading of titles and abstracts, and subsequently analyzed and data were extracted. The sample of this study comprised 03 original articles published between 2019 and 2023, utilizing data from studies conducted in

Brazilian states. **Results:** It was observed that optimizing early diagnosis, effective treatment, and comprehensive support is crucial. Additionally, there is a need to enhance not only the understanding of the evolution of breast cancer mortality in young women but also to positively impact prevention, treatment, and support. These strategies aim to significantly influence the oncological care policy directed at this specific group. **Conclusion:** In conclusion, it is crucial to direct investments towards preventive measures focused on key risk factors, along with establishing parameters for public policies aimed at reducing notification disparities among the more disadvantaged regions.

**KEYWORDS:** Breast Neoplasms; Young Women; Risk Factors; Mortality; Interdisciplinary Health Care Team.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama, ou neoplasia mamária, é uma condição caracterizada pela multiplicação descontrolada de células tumorais (Brasil, 2020). Essa enfermidade destaca-se como uma das mais prevalentes entre as mulheres, manifestando-se com elevadas taxas de mortalidade em nível global (Cabral, 2019). No ano de 2020, foram registrados aproximadamente 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama, correspondendo a 24,5% dos diagnósticos em mulheres (Mairink, 2020). No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), nesse mesmo ano, ocorreram 684.996 óbitos associados a essa patologia (INCA, 2021).

É relevante observar que o câncer de mama é mais comum em mulheres menopausadas, especialmente aquelas com mais de 50 anos, em comparação com mulheres mais jovens (Gomes, 2020). No entanto, quando afeta mulheres jovens, esse tipo de câncer tende a apresentar aspectos histopatológicos mais agressivos, e o diagnóstico em estágios avançados muitas vezes resulta em um prognóstico menos favorável (Malvasio, 2020).

Este cenário ressalta a importância da detecção precoce e da atenção especial a mulheres mais jovens, visando melhorar as perspectivas de tratamento e reduzir a morbimortalidade associada ao câncer de mama (Sung, 2021). Nesse cenário, a biologia tumoral e o diagnóstico tardio emergem como determinantes significativos no desenvolvimento do câncer de mama em mulheres jovens, contrastando com mulheres mais velhas (MS, 2021).

Além desses aspectos, diversos outros fatores estão intrinsecamente relacionados ao surgimento do câncer de mama nesse grupo etário, sendo notáveis as influências das condições ambientais em que vivemos e a exposição a agentes cancerígenos (Natalia, 2020). Adicionalmente, os fatores genético-hereditários também se configuram como elementos de risco associados à progressão tumoral em mulheres jovens (Porcu, 2020). Essa interação complexa de elementos enfatiza a necessidade de abordagens abrangentes e personalizadas no entendimento e tratamento do câncer de mama, especialmente quando se trata de mulheres em faixas etárias mais jovens (Kameo, 2021).

Destaca-se como um desafio relevante o diagnóstico tardio de câncer de mama em mulheres jovens, sendo influenciado por diversos fatores (Nasim, 2020). A ausência de campanhas específicas de prevenção para esse grupo, a procrastinação na busca por cuidados médicos e a propensão a um desenvolvimento mais frequente do tumor, aliada à densidade mamária, que dificulta a detecção em exames clínicos, são elementos que contribuem para esse cenário (Carmos, 2021).

Diante da constatação de que o prognóstico do câncer de mama em mulheres jovens muitas vezes é desfavorável, torna-se evidente que ao longo dos anos, a prestação de serviços de saúde tem seguido predominantemente um modelo tradicional, com uma ênfase biomédica no entendimento do processo saúde-doença (Costa, 2021). Nesse contexto, aspectos cruciais como integralidade, interprofissionalidade e a análise das determinações sociais no processo saúde-doença têm sido frequentemente negligenciados (Figueredo, 2020).

Esta reflexão destaca a necessidade premente de reconsiderar e ampliar os paradigmas na assistência à saúde (Magalhães, 2020). Há uma urgência em promover uma abordagem mais holística e socialmente consciente, reconhecendo que a saúde é influenciada por uma interação complexa de fatores que vão além do biológico (Mairink, 2020). Essa mudança de perspectiva é vital para garantir uma assistência mais abrangente, inclusiva e efetiva, especialmente no enfrentamento do câncer de mama em mulheres jovens (Sung, 2021).

Assim, a interprofissionalidade refere-se à colaboração em equipe, implicando um processo reflexivo sobre os papéis a serem desempenhados (Costa, 2021). Essa abordagem envolve a construção coletiva e dialógica nos aspectos decisórios, mantendo simultaneamente o respeito pelos saberes e práticas individuais, fundamentais para o êxito do trabalho coletivo (Carmos, 2021).

Em termos educacionais, a interprofissionalidade propicia um ambiente onde profissionais de diferentes áreas contribuem para o desenvolvimento de uma assistência integral, além de possibilitar a compreensão do trabalho de colegas de outras profissões (Figueredo, 2020). No âmbito das políticas públicas de saúde, os benefícios incluem aprimoramento das práticas e produtividade no ambiente de trabalho, melhores resultados para os pacientes, aumento da confiança dos profissionais de saúde, melhoria da segurança dos pacientes e aprimoramento do acesso aos serviços de saúde (Nasim, 2020).

Neste cenário, a abordagem interprofissional na compreensão da evolução da mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens destaca-se como um campo crucial de pesquisa e intervenção na saúde pública (MS, 2021). A interação entre profissionais de diversas áreas, incluindo médicos, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais, desempenha um papel fundamental na identificação de fatores determinantes, na prevenção e no tratamento dessa patologia (Malvasio, 2020).

Além de proporcionar uma análise aprofundada dos dados estatísticos relacionados à mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens, esse contexto busca perspectivas inovadoras para aprimorar as políticas de atenção oncológica (Costa, 2021). A colaboração entre diferentes profissões surge como uma via promissora para abordar de maneira mais eficaz os desafios enfrentados por esse grupo específico da população (Brasil, 2020). Sendo assim, o objetivo geral desse trabalho foi investigar com base na literatura a abordagem interprofissional como meio de compreender a evolução da mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura com abordagem descritiva. Para definir claramente os elementos-chave da pergunta de pesquisa e orientar a seleção dos estudos a serem incluídos na revisão, foi utilizada a estratégia PICOS, que consiste nos componentes P (população), I (intervenção/exposição), C (comparação), O (desfecho) e S (tipo de estudo), permitindo uma análise sistemática e organizada dos estudos incluídos (Galvão & Pereira, 2014). Mais detalhes sobre os componentes do anagrama PICOS podem ser encontrados na Tabela 1. Além disso, para garantir uma abordagem metodológica consistente, a revisão seguiu o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses (PRISMA) (Page et al., 2022).

Abreviação	Descrição	Componentes da pergunta
P	População	Mulheres Jovens que foram diagnosticados com câncer de mama
I	Intervenção/exposição	Abordagem interprofissional na atenção oncológica
C	Comparação	Possíveis comparações com abordagens não interprofissionais ou tradicionais
O	Desfecho (O, do inglês, <i>outcome</i> )	Perspectivas e impactos na evolução da mortalidade por câncer de mama
S	Tipo de estudo (S, do inglês, <i>study type</i> )	Experimentais e observacionais

**Tabela 1.** Componentes da pergunta de pesquisa com base na estratégia PICOS.

**Fonte:** Autores (2024).

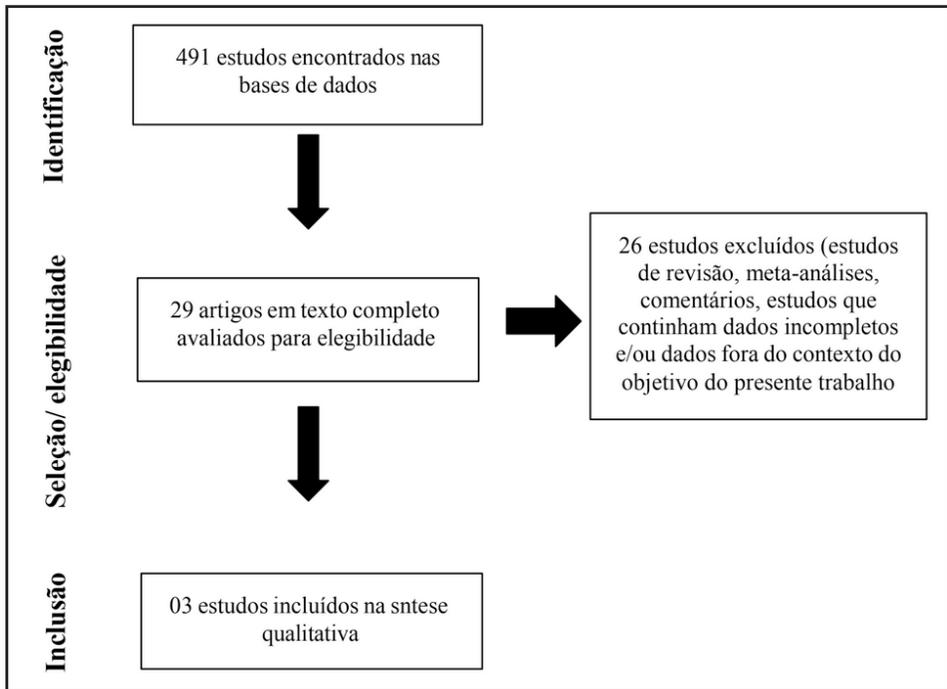
Com base nos componentes da pergunta de pesquisa descritos na Tabela 1, iniciou-se a busca pelas evidências científicas nas bases de dados PubMed, SCIELO, Scopus, Science Direct, Embase e BVS utilizando a terminologia MeSH (do inglês, *Medical Subject Headings*). Para tal, foi utilizada a seguinte estratégia de busca: “*ESR1*” AND “*breast Neoplasm*” AND “*young women*” AND “*risk factors*” AND “*Mortality*” AND “*Interdisciplinary Health Care Team*”. Foram utilizados filtros adicionais, sendo eles o idioma inglês, tipo de documento (artigo), no período de 2019 a 2023. Os estudos foram pré-selecionados por meio da leitura de seus títulos e resumos e separados para posterior análise e extração de dados.

Todos os trabalhos encontrados foram analisados para elegibilidade segundo os seguintes critérios: (i) correlação entre neoplasias da mama e mulheres jovens, (ii) correlação entre fatores de risco e mortalidade; (iii) correlação entre a neoplasias da mama e mortalidade; (iv) trabalhos da equipe interdisciplinar de saúde no câncer de mama. As seguintes publicações foram excluídas da presente revisão: cartas, relatos de casos, revisões e meta- análises, resumos de congressos, estudos relacionados a outros tipos de patologias e estudos de validação de método. O processo de seleção e elegibilidade foi realizado, independentemente, por dois pesquisadores e na falta de acordo entre os revisores, um terceiro revisor foi consultado.

O processo de seleção dos estudos foi conduzido em duas fases utilizando a plataforma Rayyan (Ouzzani et., 2016). Na primeira fase, dois revisores analisaram de forma independente todos os títulos e resumos obtidos nas buscas. As referências consideradas como “potencialmente elegíveis” avançaram para a segunda fase, que consistiu na avaliação do texto completo para confirmar sua elegibilidade. Um terceiro revisor resolveu qualquer dissensão. Devido à abordagem de revisão adotada neste trabalho, não houve necessidade de submeter ou obter aprovação de um comitê de ética em pesquisa.

## **RESULTADO E DISCUSSÃO**

De acordo com o fluxograma apresentado na Figura 1, a busca nas bases de dados resultou na identificação de 491 publicações (478 Science direct. 13 PubMed). Destas, 29 foram selecionadas para serem avaliadas para elegibilidade em texto completo, sendo 26 descartadas por não cumprirem os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Portanto, restaram 03 artigos que foram incluídos para a construção da síntese qualitativa do presente trabalho.



**Figura 1.** Fluxograma de identificação, seleção/elegibilidade e inclusão dos trabalhos encontrados nas bases de dados

Fonte Os autores (2024).

Assim, a amostra deste estudo foi composta por 03 artigos originais, publicados entre 2019 e 2023, confeccionados com dados provenientes de estudos realizados nos estados brasileiros. Quanto à tratativa de cada um dos trabalhos que foram selecionados, na Tabela 1 ilustram-se dados como a referência, objetivo do estudo, principais achados e conclusões dos mesmos.

Referência	Objetivos	Principais achados	Conclusões
<b>Figueredo et al. 2020</b>	Analisar a percepção das mulheres com idade inferior a quarenta anos quanto ao tratamento do câncer de mama, numa unidade de alta complexidade em oncologia no município de Rio Branco - Acre, no ano de 2017.	Investigou a aceitação e percepção das mulheres quanto ao tratamento do câncer de mama. Tratamentos como mastectomia e quimioterapia foram os mais utilizados, para a maioria das mulheres envolvidas o primeiro sinal foi percebido através do autoexame, um dos sentimentos mais presentes nas mesmas é o medo da mudança da imagem corporal, as mulheres buscam autoconfiança e fé para superar o processo gerado pelo câncer.	Neste estudo foi possível verificar que as mulheres diagnosticadas com câncer de mama experimentam uma diversidade de sentimentos, dentre eles a tristeza, a angústia e, sobretudo, o medo. Os profissionais de saúde, especialmente a enfermagem, precisa reconhecer que têm um papel fundamental ao longo desse processo, não somente na cura, mas também em ações educativas que possibilitem um diagnóstico precoce, evitando mutilações.
<b>Andrade et al. 2022</b>	Analisar a percepção da equipe multidisciplinar sobre a intervenção da Terapia Ocupacional no paciente com câncer de mama.	análise dos dados demonstram que a equipe era formada por médico, enfermeiros, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, sendo 80% dos profissionaisdo sexo feminino e atuavam como técnicos de enfermagem (53%); da amostra estudada (87%) respondeu saber o que era Terapia Ocupacionalmas, 60% não conheciam a intervenção desses profissionais com pacientes mastectomizadas. A maioria (87%) dos participantes consideraram resolutive a intervenção da terapia ocupacional.	Conclui--se que todos os profissionais consideraram importante a assistência prestada em equipe no tratamento do câncer de mama, mas também a maioria, não havia visto essa atuação com essas pacientes, destacando-se a resposta do profissional médico
<b>Ferreira et al. 2023</b>	Analisou a evolução da mortalidade por câncer para as localizações primárias mais frequentes, segundo sexo, durante o período de 2010 a 2020.	Análise dos dados demonstram que no Brasil, no período de 2010 a 2020, as neoplasias mais frequentes em mulheres foram câncer de mama, câncer nos brônquios e pulmões, câncer no colo do útero, câncer no cólon e no pâncreas e em homens foram brônquios e pulmões, câncer de próstata, câncer de estômago, de esôfago e no fígado e vias biliares, sendo observado uma tendência crescente na taxa de mortalidade em mulheres e decrescente na taxa de mortalidade em homens.	Conclui--se que os resultados demonstram um possível comprometimento com a notificação durante o período de pandemia.

Fonte: Autores (2024).

Em ordem cronológica, o estudo mais antigo incluído na presente revisão, conduzido por Figueredo, Silva e Costa (2020) envolvendo mulheres com idade abaixo dos 40, em processo de tratamento para o câncer percebe-se que a retirada de mama e a quimioterapia foram os procedimentos mais utilizados, na pesquisa as mulheres relatam

as dificuldades encontradas ao decorrer do tratamento, como os efeitos colaterais que se agravam pela idade jovem das pacientes. Comparando parâmetros histológicos, envolvidos no câncer de mama, entre dois grupos divididos entre mulheres jovens e idosas, podem-se observar prognósticos piores para as mulheres de faixa etária menor, sendo que as características patológicas apresentadas por esse grupo, assim como os tipos de cânceres mais prevalentes no mesmo geram resultados desfavoráveis para estas pacientes (ÉRIC et al., 2018)

Malvasio et al. (2017), em um estudo envolvendo mulheres diagnosticadas com câncer de mama com menos de 40 anos, observou um prognóstico desfavorável em relação à evolução da doença. Essas mulheres apresentaram predominantemente o subtipo (TN y HER2+), o qual foi associado a uma progressão menos favorável do câncer. Quanto às características histológicas, a maioria das pacientes exibiu um grau elevado, corroborando dados previamente mencionados em outros artigos, indicando que o câncer de mama em mulheres jovens tende a se manifestar de maneira mais agressiva.

Na sequência temporal dos trabalhos desta revisão, Andrade et al. (2022) evidenciou que, no âmbito oncológico, o desenvolvimento da habilidade de trabalho em equipe é fundamental para aprimorar as estratégias de saúde em um cenário de assistência multidisciplinar. Este contexto engloba a colaboração com outros profissionais, tais como psicólogos, fisioterapeutas, enfermeiros, assistentes sociais e terapeutas ocupacionais. Essa abordagem integrada se destaca como um elemento-chave na promoção de uma assistência mais abrangente e efetiva para os pacientes oncológicos.

Por outro lado, Ferreira et al. (2023) ressalta que as estatísticas de mortalidade desempenham um papel fundamental na análise do estado de saúde da sociedade, sendo frequentemente os únicos dados disponíveis em bases populacionais. Essas informações desempenham um papel crucial na formulação e validação de medidas e políticas de saúde, contribuindo significativamente para o processo de tomada de decisão. Esse enfoque visa aprimorar a situação da saúde tanto em nível individual quanto coletivo.

As evidências científicas continuam a ser aprimoradas no país, refletindo um compromisso constante com a melhoria da saúde pública.

Assim, foi observado a importância de otimizar o diagnóstico precoce, o tratamento eficaz e o apoio integral. Assim como, aprimorar não apenas a compreensão da evolução da mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens, mas também de impactar positivamente a prevenção, o tratamento e o suporte oferecidos. Essas estratégias visam influenciar de maneira significativa a política de atenção oncológica direcionada a esse grupo específico. Os resultados deste estudo oferecem uma base sólida para implementar abordagens interprofissionais mais eficazes na gestão do câncer de mama em mulheres jovens, promovendo uma melhoria substancial na qualidade do cuidado e na eficácia das políticas de saúde relacionadas a essa condição específica.

## CONCLUSÕES

Com base nos fatores discutidos e observados nesta revisão, torna-se evidente que o câncer de mama em mulheres jovens manifesta-se de maneira mais agressiva, envolvendo fatores genéticos e histológicos desfavoráveis, o que resulta em um prognóstico desafiador. Além disso, os efeitos adversos dos tratamentos para a doença apresentam-se como um fator significativo, impactando os aspectos emocionais e, conseqüentemente, psicológicos das pacientes.

Esses resultados ressaltam a importância de um diagnóstico precoce e preciso para um tratamento eficaz e aumento da sobrevivência da paciente. Ações preventivas relacionadas aos fatores de risco, que mostraram forte associação com o desenvolvimento e evolução da doença, também se mostram cruciais. Embora os estudos encontrados tenham focado principalmente a atuação do enfermeiro, especialmente no que diz respeito à educação em saúde, essas ações podem se estender a toda a equipe multiprofissional, contribuindo para a detecção oportuna dos casos.

No entanto, apesar da quantidade de estudos na área, novas pesquisas sobre formas de diagnóstico específicas para a faixa etária das pacientes são necessárias, buscando melhorar os índices de morbidade e mortalidade associados a essa doença. Assim, é crucial direcionar investimentos para medidas de prevenção voltadas aos principais fatores de risco, além de estabelecer parâmetros para políticas públicas que visem à redução das disparidades de notificação entre as regiões mais desfavorecidas.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, V. F. .; CORREIA, R. F. de O.; FREITAS, L. C. de .; MENDES, A. L. R. .; CASTRO, J. G. de . **Percepção da equipe multidisciplinar sobre a intervenção da terapia ocupacional em pacientes com câncer de mama.** Revista de Casos e Consultoria, [S. l.], v. 14, n. 1, p. e30359, 2023. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/casoseconsultoria/article/view/30359>. Acesso em: 5 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Tipo de câncer:** câncer de mama. Disponível em: . Acesso em: 18 Abr 2020.

CABRAL, Ana Lúcia Lobo Vianna et al. **Vulnerabilidade social e câncer de mama:** diferenciais no intervalo entre o diagnóstico e o tratamento em mulheres de diferentes perfis sociodemográficos. Ciência & Saúde Coletiva, v. 24, p. 613-622, 2019.

CARMOS. R. S. **Câncer de mama em mulheres jovens: uma revisão de literatura.** Governador Mangabeira - BA, 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Tecnólogo em Radiologia) - Faculdade Maria Milza, 2021. [Orientadora: Adriene Silva dos Santos].

COSTA, L. S. et al. **Fatores de risco relacionados ao câncer de mama e a importância da detecção precoce para a saúde da mulher.** Revista Eletrônica Acervo Científico. Vol. 31. abril. 2021.

ERIĆ, Ivan et al. Breast Cancer in Young Women: **Pathologic and Immunohistochemical Features.** Acta clinica Croatica, v. 57, n. 3., p. 497-501, 2018.

- FERREIRA, C., & Rodrigues, A. M. X. (2023). **Evolução da mortalidade por neoplasias entre os anos de 2010 a 2020 no Brasil segundo sexo e localização primária do tumor.** *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 22(2), 181–187. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v22i2.52111>
- FIGUEREDO, M. B.; SILVA, D. N.; COSTA, M. C. S. **Câncer de mama em mulheres com idade inferior a 40 anos em rio branco-acre: percepção e aceitação.** *Dê Ciência em Foco*. 4(1): 29 – 44. 2020.
- GOMES, Kedma Anne Lima et al. **Conhecimento de usuárias de um serviço público de saúde sobre fatores de risco e de proteção para o câncer de mama.** *Research, Society and Development*, v.9, n.9, 2020.
- INCA- Instituto Nacional De Câncer. **Incidência do Câncer de Mama.** Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/dados-e-numeros/incidencia>>. Acesso em: 20 de fevereiro de 2024.
- KAMEO AY, Lima RB, Ramos MJO, Fonseca TV, Vassilievitch AC, Costa JS et al. **Clinical-epidemiological profile of women undergoing oncological treatment for invasive ductal breast carcinoma.** *Res, Soc Dev*, [S. l.], v. 10, n. 1, p. e39110111836, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i1.11836. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11836>. Acesso em: 21 fev. 2024
- MAGALHÃES, P. A. P. et al. **O significado das Atividades laborais para mulheres jovens com neoplasias da mama.** *Texto & Contexto Enfermagem*. v. 29: e20180422. 2021. MAIRINK APAR, et al. **Vivência de Mulheres Jovens diante da Neoplasia Mamária.** *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2020; 66(4): e-031059
- MALVASIO, Silvina et al. **Características clínico-patológicas y evolución del cáncer de mama en mujeres uruguayas jóvenes.** *Rev Méd Urug.*, v.33, n.2, p.94-101, 2017.
- MALVASIO, Silvina et al. **Expresión tumoral de BRCA1 y resultados clínicos en pacientes uruguayas diagnosticadas de cáncer de mama antes de los 40 años.** *Rev Méd Urug.*, v.36, n.1, p.49-58, 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Controle do Câncer de Mama: Conceito e Magnitude.** 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>. Acesso em: 20 Fevereiro. 2024
- NASIM Z, Girtain C, Gupta V, Patel I, Hossain MA. **Breast Cancer Incidence and Behavior in Younger Patients: A Study From the Surveillance, Epidemiology and End Results Database.** *World J Oncol*. 2020 Jun;11(3):88-97. doi: 10.14740/wjon1278. Epub 2020 May 14. PMID: 32494315; PMCID: PMC7239572
- NATALIA Kunst; Jessica B. Long; Xiao Xu. **Use and Costs of Breast Cancer Screening for Women in Their 40s in a US Population With Private Insurance.** *JAMA Intern Med*. 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0262
- PORCU E, Cillo GM, Cipriani L, Sacilotto F, Norarangelo L, Damiano G et al. **Impact of BRCA1 and BRCA2 mutations on ovarian reserve and fertility preservation outcomes in young women with breast cancer.** *J Assist Reprod Genet*. 2020;37:709–715. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01658-9>.
- SOUZA, M. C. de, Borges, J. C. dos S., Trindade, kamila F., Neves, B. P., Serpa, evelin D., & Santos, M. P. de S. (2021). **RESOLUTIVIDADE E FERRAMENTAS PARA CUIDAR: UM ESTUDO COM MULHERES QUE VIVEM COM CÂNCER DE MAMA.** *SANARE - Revista De Políticas Públicas*, 20(2). <https://doi.org/10.36925/sanare.v20i2.1571>.
- SUNG, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** *CA Cancer J Clin*. 2021: 71: 209- 249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

# A CONEXÃO CURIOSA ENTRE DIABETES MELLITUS E A DOENÇA DE PARKINSON

*Data de aceite: 01/04/2024*

### **Laís Macêdo Maciel**

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - PE  
<http://lattes.cnpq.br/9758751334985855>

### **Ana Vitoria Ferreira dos Santos**

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - PE  
<http://lattes.cnpq.br/8476521905791954>

### **Caio Victor Barros Gonçalves da Silva**

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - PE  
<http://lattes.cnpq.br/1553438190002186>

### **Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos**

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - PE  
<http://lattes.cnpq.br/2655758247763285>

### **Ednayran da Silva Galdino**

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - PE  
<http://lattes.cnpq.br/6215362754609055>

### **João Gabriel Falcão de Moraes**

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - PE  
<http://lattes.cnpq.br/1421354465781223>

### **Manuelle Alves Miranda**

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - PE  
<http://lattes.cnpq.br/6367174530326955>

### **Manuella Amlid Pimenta de Castro Cavalcanti Silva**

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - PE  
<http://lattes.cnpq.br/7439063745504155>

### **Juliana Oliveira Lopes Barbosa**

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife-PE  
<http://lattes.cnpq.br/2169958313198609>

### **Anna Carolina Lopes de Lira**

Universidade Federal de Pernambuco  
Recife - PE  
<http://lattes.cnpq.br/4634584549312866>

**RESUMO:** A relação entre Diabetes Mellitus (DM) e Doença de Parkinson (DP) é bastante complexa. A DM é um distúrbio metabólico prevalente que afeta o metabolismo energético, associando-se a condições como hipertensão e obesidade. A DP é uma neurodegeneração, na qual não existe cura, e causa impactos sociais e econômicos. A DM se apresenta como fator de risco e

modificador de sintomas na DP. A fisiopatologia da DP envolve disfunção dos circuitos neurais dopaminérgicos, o que leva aos sintomas motores. A atual intervenção medicamentosa para DP tem como o tratamento mais eficaz a Levodopa, mas os antidiabéticos têm sido explorados pela interação entre as doenças. O estudo analisou a correlação entre DM e DP, focando na resistência à insulina, em artigos publicados entre 2013 e 2024, em inglês, que exploram essa relação. Estudos epidemiológicos apontam que o DM aumenta o risco de desenvolver DP e acelera sua progressão, comprometendo tanto a função motora quanto cognitiva. As conexões patofisiológicas exploradas incluem agregação de proteína amiloide, resistência à insulina, disfunção mitocondrial, inflamação crônica e disbiose da microbiota intestinal. Além disso, medicamentos antidiabéticos, se apresentaram potenciais para serem reaproveitados no tratamento da DP.

**PALAVRA-CHAVE:** Corpos de Lewy, Beta-amiloide, GLP-1, Antidiabéticos, Neurodegeneração.

## THE CURIOUS LINK BETWEEN DIABETES MELLITUS AND PARKINSON'S DISEASE

**ABSTRACT:** The relationship between Diabetes Mellitus (DM) and Parkinson's Disease (PD) is quite complex. DM is a prevalent metabolic disorder that affects energy metabolism, associating with conditions such as hypertension and obesity. PD is a neurodegeneration, for which there is no cure, and it causes social and economic impacts. DM presents itself as a risk factor and symptom modifier in PD. The pathophysiology of PD involves dysfunction of dopaminergic neural circuits, leading to motor symptoms. The current drug intervention for PD has Levodopa as the most effective treatment, but antidiabetics have been explored due to the interaction between the diseases. The study analyzed the correlation between DM and PD, focusing on insulin resistance, in articles published between 2013 and 2024, in English, that explore this relationship. Epidemiological studies point out that DM increases the risk of developing PD and accelerates its progression, compromising both motor and cognitive function. The pathophysiological connections explored include amyloid protein aggregation, insulin resistance, mitochondrial dysfunction, chronic inflammation, and intestinal microbiota dysbiosis. In addition, antidiabetic drugs have shown potential to be repurposed in the treatment of PD.

**KEYWORDS:** Lewy bodies, Beta-amyloid, GLP-1, Antidiabetics, Neurodegeneration.

## INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) e a Doença de Parkinson (DP) possuem uma complexa relação. A DM é um distúrbio metabólico de alta prevalência na sociedade moderna que afeta o metabolismo energético dependente da insulina, com implicações significativas para a saúde pública (LYRA, R.; OLIVEIRA, M., 2006). Ainda, a DM está associada a várias outras condições, como hipertensão arterial, síndrome metabólica, dislipidemia e obesidade (COSTA, F., 2017). A DP é uma das principais condições neurodegenerativas, afetando especialmente a população idosa. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais. A pesquisa nessa área é fundamental, uma vez que não há cura definitiva para

a doença e há impactos sociais e econômicos significativos (PANG et al., 2019). Nos últimos anos o papel da DM na neurodegeneração tem aumentado, não somente como fator de risco para DP, mas também como um fator modificador dos sintomas motores e não motores.

Um dos aspectos centrais da fisiopatologia da DP é a disfunção dos circuitos neurais responsáveis pelo controle motor, envolvendo interações entre vias de receptores dopaminérgicos. A diminuição da dopamina devido à degeneração da substância negra pars compacta leva a uma interferência no equilíbrio entre vias excitatórias e inibitórias no controle motor, resultando nos sintomas característicos da doença. A neurodegeneração da DP está diretamente ligada à agregação da alfa-sinucleína ( $\alpha$ -Syn), uma proteína presente no sistema nervoso central e no intestino. Os oligômeros de  $\alpha$ -Syn são os principais causadores de neurotoxicidade (MELO et al., 2017; CHUPROSKI, 2018; BRITO et al., 2019). Alterações na microbiota intestinal, comuns tanto na DM quanto na DP têm sido associadas ao mau dobramento da  $\alpha$ -Syn e à progressão da doença, levando a investigações sobre estratégias terapêuticas, como o uso de prebióticos, para modular a microbiota e melhorar os sintomas motores e não motores (SILVA et al., 2021; OLIVEIRA et al., 2022).

A atual intervenção medicamentosa para DP é a utilização de fármacos precursores da dopamina, Levodopa, associado à Carbidopa (inibidor da aminoácido aromático descarboxilase – AADC –) é o tratamento mais eficaz para os sintomas motores da DP, embora possa ter efeitos colaterais (CARDOSO, 1995). Pesquisas recentes demonstram a utilização de antidiabéticos para redução dos sintomas da DP (ZHANG et al., 2018). Tendo em vista que, há relação entre a resistência à insulina (RI) e o desenvolvimento e progressão da DP. A insulina, ao se ligar ao seu receptor, resulta na cascata PI3K (Fosfatidilinositol-3-quinase)-Akt que funciona no comportamento alimentar, aprendizado, memória e neuromodulação. A RI pode levar à inflamação no cérebro, como a ativação do TNF- $\alpha$  (citocina inflamatória) tem um efeito adverso na plasticidade das sinapses, conexões sinápticas e função sináptica, contribuindo para a degeneração dos neurônios dopaminérgicos (SILVA et al., 2022). Esses mecanismos sugerem que a RI pode desempenhar um papel importante na patogênese da DP. Mais pesquisas são necessárias para entender completamente essas conexões.

Tendo em vista o impacto da correlação entre a DM e a DP, suas repercussões neurológicas e a relevância do tema para a atualidade, o objetivo deste estudo foi a coleta e análise de artigos presentes em bancos de dados entre 2013 e 2023, a fim de elucidar a relação da DM como fator de risco para DP por meio das conexões fisiopatológicas.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, realizada a partir de um levantamento bibliográfico nas bases de dados do Google Acadêmico, PubMed, Scientific Electronic Library Online e SciELO. Os critérios de inclusão, artigos publicados em inglês, entre os anos de 2013 – 2024, os quais apontam uma relação entre a fisiopatologia da DM como uma possível indutora da DP a partir de uma relação entre a resistência à insulina e a neurodegeneração.

## DOENÇA DE PARKINSON E DIABETES MELLITUS

Evidências epidemiológicas são relevantes para compreensão da correlação entre as duas patologias (Tabela 1). Cereda e colaboradores (2011) realizaram uma metanálise, observando a relação entre DM pré-existente e DP, identificaram que, a DM constituía fator de risco para DP (razão de risco [RR] = 1,37, intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,21–1,55;  $P < 0,0001$ ). Um segundo estudo realizado por Yue e colaboradores (2016) onde, sete estudos de coorte foram incluídos, envolvendo mais de 1,7 milhão de pessoas. Foi constatado que o risco de DP em indivíduos com DM aumentou cerca de 38% (RR = 1,38; IC 95%: 1,18–1,62;  $P < 0,001$ ). Esse risco foi mais elevado quando a duração da DM era menor que 10 anos e em pacientes do sexo feminino (RR feminino = 1,50; IC 95%: 1,07–2,11; em comparação com RR masculino = 1,40; IC 95%: 1,17–1,67).

Liu e Tang (2021) em estudo de metanálise, que englobou 16 estudos observacionais envolvendo diferentes regiões geográficas, examinaram a associação entre DM e PD. Foi observado que o DM está relacionado a um risco aumentado de PD (OR/RR = 1,15, IC 95% 1,03-1,28,  $I^2 = 92,4\%$ ,  $p < 0,001$ ). A análise de subgrupos mostrou que o DM estava associado a um maior risco de PD em estudos de coorte (RR = 1,29, IC 95% 1,15-1,45,  $I^2 = 93,9\%$ ,  $p < 0,001$ ), enquanto não foi indicada associação significativa entre DM e PD em estudos caso-controle (OR = 0,74, IC 95% 0,51-1,09,  $I^2 = 82,3\%$ ,  $p < 0,001$ ).

Estudos de associação genômica em larga escala (Witoelar et al., 2017) indicaram uma ligação tênue entre DM tipo 1 e DP. Isso sugere que o aumento do risco na DM tipo 1 pode ser atribuído a uma duração prolongada da doença, ao invés de fatores distintos, como agentes autoimunes ou genéticos. Para elucidar o possível efeito da duração da doença de DM, uma coorte coreana de grande porte, que incluiu mais de 15 milhões de indivíduos, examinou o risco de DP em quatro grupos de participantes: não diabéticos, glicemia de jejum alterada, DM com menos de 5 anos de duração e DM com mais de 5 anos de duração (Rhee et al., 2020). Foi observado que o risco de DP aumentou significativamente com a duração da DM e da hiperglicemia (DM < HR de 5 anos = 1,185; IC 95%: 1,143–1,229; e DM  $\geq$  5 anos HR = 1,618; IC 95%: 1,566–1,672). O risco também foi maior para pacientes com glicemia de jejum alterada (HR = 1,038; IC 95%: 1,009–1,067). Sendo assim, a DM, particularmente a DM tipo 2, desempenha um papel importante no risco e na progressão da DP.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Resultado
Cereda et al., 2011	Metanálise	A DM pré-existente é um fator de risco significativo para a DP com uma RR de 1,37, IC de 95%: 1,21–1,55, $P < 0,0001$ . Em estudos de coorte ( $n=4$ ), DM é um fator de risco para futura DP (RR 1.34; IC 95%: 1.14–1.58. Em estudos caso-controle ( $n=5$ ), não há relação significativa entre PD e DM (OR 0.56; IC 95%: 0.28–1.15).
Yue et al., 2016	Estudo de Coorte	Indivíduos com DM apresentam um aumento de cerca de 38% no risco de DP (RR = 1,38; IC 95%: 1,18–1,62; $P < 0,001$ ). O risco é mais elevado em pacientes com DM com menos de 10 anos e do sexo feminino.
Liu e Tang, 2021	Metanálise	A DM está relacionado a um risco aumentado de DP com OR/RR = 1,15, IC 95%: 1,03-1,28, $I^2 = 92,4\%$ , $p < 0,001$ . Associação mais forte em estudos de coorte do que em estudos caso-controle.
Rhee et al., 2020	Estudo de Coorte	O risco de DP aumenta significativamente com a duração da DM e da hiperglicemia, sendo DM < HR de 5 anos = 1,185; IC 95%: 1,143–1,229; e DM $\geq 5$ anos HR = 1,618; IC 95%: 1,566–1,672. Maior risco também para glicemia de jejum alterada.

DP: Doença de Parkinson; DM: diabetes mellitus; OR: razão de chances; RR: razão de risco; HR: razão de risco; IC: intervalo de confiança.

Tabela 1. Associações epidemiológicas entre a DM e DP

## CORRELAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS ENTRE DM E DP

### Diabetes mellitus

A Diabetes mellitus (DM) é um conjunto de sinais e sintomas em que ocorre um comprometimento do metabolismo das gorduras, carboidratos e proteínas causadas por diferentes mecanismos a depender do tipo de DM (GUYTON e HALL, 2017). Trazendo como resultado a elevação no nível de glicose no sangue (hiperglicemia) e consequentemente uma redução do uso de glicose celular (LADEIA et al., 2020). No mundo, é a doença metabólica crônica mais comum, sendo um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência e mortalidade associadas (Colaboradores do Fator de Risco GBD, 2018). No Brasil, a DM é um importante problema de saúde pública, visto que cerca de 30-40% das causas de morbidade entre os adultos ocorre devido a complicações vasculares resultantes de um quadro de DM (LADEIA et al., 2020). Desse modo, é notório que os quadros crescentes de DM retratam um problema de saúde pública, visto que as informações básicas sobre a doença são desconhecidas pela população e até mesmo quadros assintomáticos, levando a uma busca por atenção médica tardia (SBD, 2019).

Caracterizada como um distúrbio endócrino, a DM une diversos distúrbios metabólicos, que tem como ponto comum a elevação da glicose plasmática de forma crônica (MARTINS, 2017). Além disso, apresenta também distúrbios no metabolismo de proteínas caracterizada pelo catabolismo muscular e distúrbios no metabolismo de lipídeos caracterizada por uma dislipidemia (GUYTON e HALL, 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) e Associação Americana de Diabetes (ADA) classifica a DM em 4 tipos:

Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes Mellitus gestacional e outros tipos específicos (SBD, 2019). Ademais, as DM tipo 1 e 2 são as mais encontradas entre a população, diferindo-se em vários aspectos, além de prevalência e idade, diferem em relação à etiologia. A DM tipo 1 ocorre pela diminuição na produção e secreção de insulina, por se tratar de uma doença autoimune, levando a destruição das células secretoras de insulina. A DM tipo 2, adquirida comumente na fase adulta, é a mais prevalente e está relacionada à resistência à insulina. Ambas resultam em uma baixa na sinalização de insulina no cérebro (Figura 1). A DM pode, ainda, estar associada com o aparecimento de outras doenças se não tratadas, como: hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica, obesidade e dislipidemia (MENDES e DIEHL, 2019).

A Fisiopatologia da DM está relacionada diretamente com as células e os hormônios envolvidos na regulação da glicemia. Sendo o pâncreas o local de produção e liberação de reguladores metabólicos (GUYTON e HALL, 2017). O Pâncreas possui a glândula pancreática que faz parte ativamente do sistema digestivo e endócrino, apresentando tecidos principais: os ácinos, responsáveis por secretar o suco digestivo no duodeno; e as ilhotas de Langerhans que tem uma importante função secretora, pois secreta insulina (células  $\beta$ ) e Glucagon (células  $\alpha$ ) (ORIÁ e BRITO, 2016).

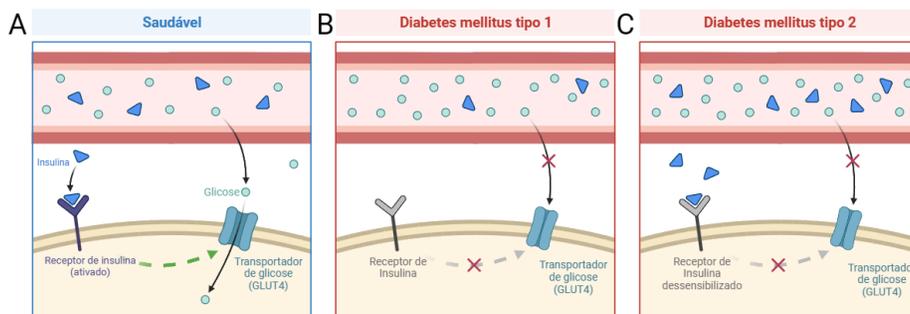


Figura 1: Fisiopatologia da DM tipo 1 e 2. Em A, o indivíduo saudável; em B, DM tipo 1 caracterizada pela redução na produção e liberação de insulina, devido à sua natureza autoimune, resultado da destruição das células  $\beta$  do pâncreas; em C, a DM tipo 2, associada à resistência à insulina. Ambas as condições levam a uma diminuição na sinalização de insulina. Criado com BioRender.

## Doença de Parkinson

A DP inicialmente denominada como “paralisia agitante” por James Parkinson em 1817, é uma das condições neurológicas mais prevalentes e significativas. Esta doença representa a segunda doença neurodegenerativa mais comum, afetando aproximadamente 1-2% da população com mais de 65 anos. A prevalência da doença aumenta com o envelhecimento, sendo mais proeminente em idosos, com o pico de incidência geralmente ocorrendo na sexta década de vida. Embora seja rara antes dos 40 anos, casos familiares podem ocorrer nesse grupo etário, indicando uma possível predisposição genética (BERRIOS et al., 2016; SONG et al., 2021; AGNELLO et al., 2022).

A doença exerce um impacto significativo na população idosa, afetando aproximadamente 1 a 2% das pessoas com mais de 60 anos e aumentando ainda mais, atingindo de 4 a 5% em indivíduos com mais de 85 anos. Conseqüentemente, a DP assim como a DM é uma preocupação de saúde relevante que impacta milhões de pessoas em todo o mundo. Ela é particularmente notável em países industrializados devido ao envelhecimento da população e ao acesso a diagnóstico. Além disso, a pesquisa em torno da DP é contínua devido à sua alta prevalência (BJORNEVIK et al., 2023; BEN-SHLOMO et al., 2024) .

Embora a causa exata da doença permaneça em grande parte desconhecida, pesquisas acumuladas sugerem que sua etiologia é multifatorial, envolvendo intrincadas interações entre fatores genéticos e ambientais. A influência dos fatores genéticos na etiologia da DP é indiscutível. Aproximadamente 10% dos casos são considerados familiares, apontando para uma predisposição genética. Dentre os diversos genes associados à doença, os genes PARK1 e PARK 11 surgem como os mais estreitamente relacionados ao Parkinson de caráter familiar. Mutações e variantes nesses genes estão associadas a um maior risco da doença. É relevante notar, entretanto, que a maioria dos casos de Parkinson é idiopática, isto é, não apresenta causa genética clara identificável. Além dos fatores genéticos, a exposição a agentes ambientais têm emergido como um componente importante na etiologia da DP. Substâncias tóxicas, incluindo o herbicida paraquat, pesticidas e metais pesados, têm sido apontadas como fatores ambientais contribuintes. A exposição crônica ou aguda a essas substâncias parece desempenhar um papel significativo na patogênese da doença, afetando diretamente os neurônios dopaminérgicos. Essa interação complexa entre o ambiente e a genética, pode resultar em processos como estresse oxidativo, inflamação, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial e agregação atípica de proteínas no cérebro, todos contribuindo para o quadro neurodegenerativo característico da DP (Figura2).

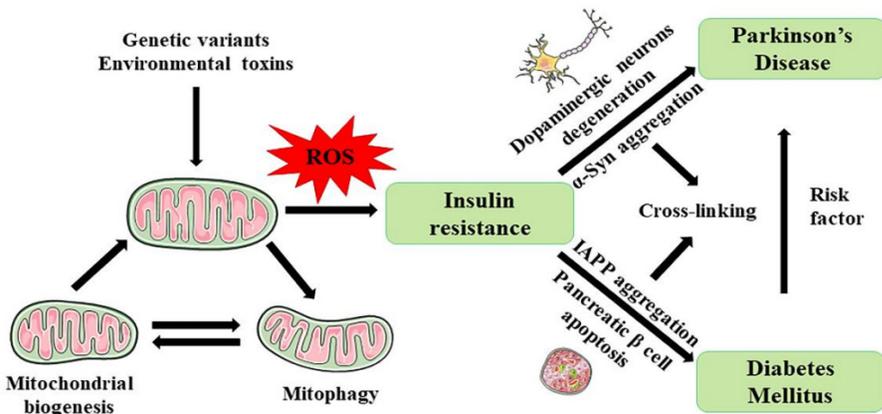


Figura 2: Crosstalk fisiopatológico entre DM e DP. Diversas variantes genéticas e fatores ambientais, incluindo toxinas, têm o potencial de prejudicar as mitocôndrias. Isso pode levar à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO), resultando em resistência à insulina. Em uma etapa subsequente, a resistência periférica à insulina pode induzir a formação de agregados do polipeptídeo amilóide nas ilhotas pancreáticas e células β. Além disso, a apoptose e a resistência central à insulina podem desencadear a formação de agregados de α-Syn e a degeneração de neurônios dopaminérgicos. Adaptado de 'Association between Parkinson's Disease and Diabetes Mellitus: from epidemiology, pathophysiology and prevention to treatment', por YU et al., 2022, *Aging And Disease*, v. 13, n. 6, p. 1591. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14336/ad.2022.0325>.

Anos antes do aparecimento dos sintomas motores, na qual se baseia o diagnóstico clínico, características como anosmia, constipação, depressão e distúrbio do comportamento do sono REM podem se desenvolver (Simon DK et al., 2020). Na DP os problemas pulmonares são responsáveis pela maioria das causas de morte. Isso foi analisado em estudo de dez anos por Zhang e colaboradores, um total de 31 (19,7%) pacientes morreram (16 homens, 15 mulheres), dos quais (51,6%) morreram de pneumonia, (9,0%) morreram de distúrbios digestivos, (12,9 %) morreram de infarto, (9,0%) morreram de AVC, (3,2%) morreu de insuficiência renal, (3,2%) morreu de suicídio e (9,0%) morreram subitamente de causa desconhecida. Estudos mostraram que, embora a DP apresenta um risco aumentado de mortalidade, a maioria não a tem como causa direta de morte (Suzuki et al., 2014)

A fisiopatologia da DP envolve uma disfunção de circuitos neurais responsáveis pelo controle motor. O circuito fundamental para a execução de movimentos envolve o córtex motor secundário, o núcleo caudado, o putâmen, o paleo (parte dos núcleos da base), o tálamo e, finalmente, o córtex motor secundário. Esse circuito é denominado "circuito básico de reativação". Neste circuito, existem duas vias de receptores dopaminérgicos: a via D1, representada pelos receptores D1 e D5, e a via D2, representada pelos receptores D2, D3 e D4. A via D1 é direta, enquanto a via D2 é indireta, passando pelo Núcleo subtalâmico, que não faz parte dos núcleos da base. Na via D1, a presença de um neurônio inibitório com GABA resulta na inibição do paleo interno. Quando este neurônio inibitório é desativado pelo GABA, ele deixa de inibir o neurônio talâmico, causando uma excitação no córtex

devido à ação do ácido glutâmico, um neurotransmissor excitatório. O resultado da via D1 é a motivação do córtex motor, facilitando o movimento. Por outro lado, na via D2, um neurônio gabaérgico gera uma resposta no núcleo subtalâmico, que possui um neurônio inibitório. Quando o GABA atua na inibição do neurônio inibitório, o neurônio do paleo interno é excitado, levando à inibição do córtex motor. A via D2 é, portanto, inibitória para o córtex motor, desempenhando um papel na modulação do movimento.

Na DP, ocorre a degeneração da substância negra, responsável pela produção de dopamina. Isso leva à hiperexcitação da via D2 devido à falta de dopamina para inibi-la e à incapacidade de excitar a via D1. Como resultado, ocorre uma interferência talâmica da via D2, privando o indivíduo das informações dos núcleos da base. Isso resulta nos sintomas clássicos da DP, incluindo bradicinesia (movimentos lentos), dores generalizadas, tremores e instabilidade postural devido à falta de equilíbrio entre vias excitatórias e inibitórias no controle motor (Figura 3).

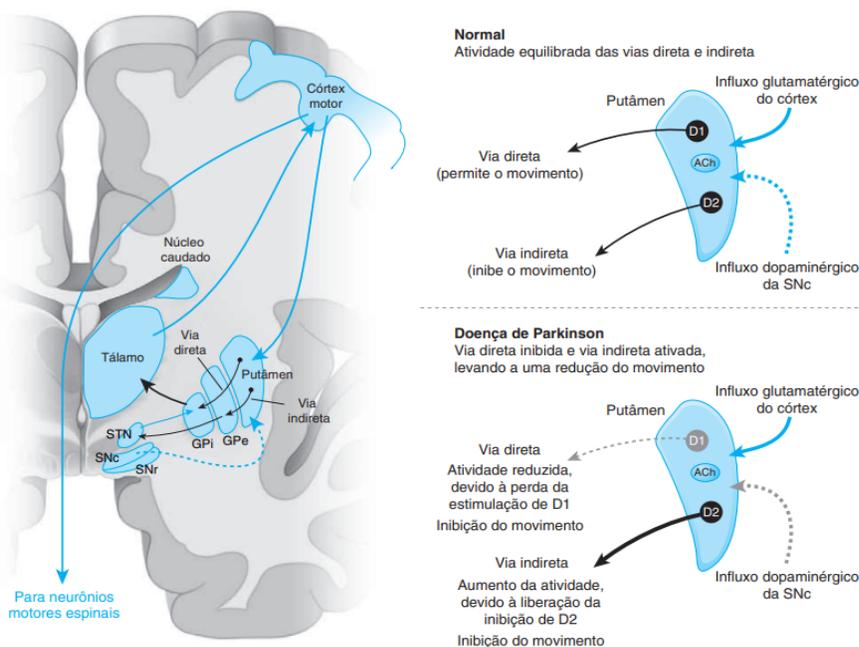


Figura 3: Efeito da Doença de Parkinson sobre as vias dopaminérgicas que regulam o movimento.

Existem duas rotas principais nos núcleos da base que controlam o movimento. A primeira é a via indireta, que inibe o movimento, e a segunda é a via direta, que facilita o movimento. A dopamina inibe a via indireta e estimula a via direta, resultando em um viés efetivo que permite o movimento voluntário. As vias excitatórias são mostradas em azul, e as vias inibitórias, em preto. A via direta envia sinais do hipotálamo para o GPI (segmento interno do globo pálido), o tálamo e o córtex, enquanto a via indireta envia sinais do putâmen para o GPe (segmento externo do globo pálido), o STN (núcleo subtalâmico), o GPI, o tálamo e o córtex. Os neurônios nas vias direta e indireta no putâmen recebem influxos do sistema dopaminérgico nigroestriatal (seta azul pontilhada) e dos sistemas glutamatérgicos corticais (seta azul cheia), processam esses influxos no contexto de influências colinérgicas locais (ACh) e transmitem um efluxo GABAérgico (não ilustrado). A degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta resulta em estimulação deficiente da via direta (que permite o movimento) e inibição insuficiente da via indireta (que inibe o movimento). Imagem retirada de GOLAN, David E. et al. (2009, p. 172).

A neurotransmissão dopaminérgica ineficaz da DP está associada a  $\alpha$ -Syn, uma proteína solúvel abundantemente expressa nas áreas pré-sinápticas e perinucleares do Sistema Nervoso Central (SNC), representando cerca de 1% da proteína citoplasmática total nos neurônios.  $\alpha$ -Syn atua principalmente na regulação da liberação de neurotransmissores, função sináptica e plasticidade sináptica (Chen R et al., 2022). Em uma revisão, Du e colaboradores (2020), analisaram estudos que sugerem que os oligômeros  $\alpha$ -Syn são a principal causa de neurotoxicidade e desempenham um papel crítico na DP. Ademais,  $\alpha$ -Syn pode existir em várias formas, desde monômeros desdobrados até fibrilas. Oligômeros são complexos macromoleculares formados pela ligação não covalente de proteínas. Para  $\alpha$ -Syn, os oligômeros geralmente consistem de vários a dezenas de monômeros, isso significa que os oligômeros  $\alpha$ -Syn são altamente heterogêneos, desde o peso molecular até a estrutura e são solúveis e geralmente instáveis porque podem mudar suas conformações rapidamente (Figura 4). Quando a produção e depuração é perturbada os agregados  $\alpha$ -Syn monoméricos solúveis se desdobram em oligômeros, depois fibrilas amiloides e finalmente corpos de Lewy (Burré J et al., 2015).

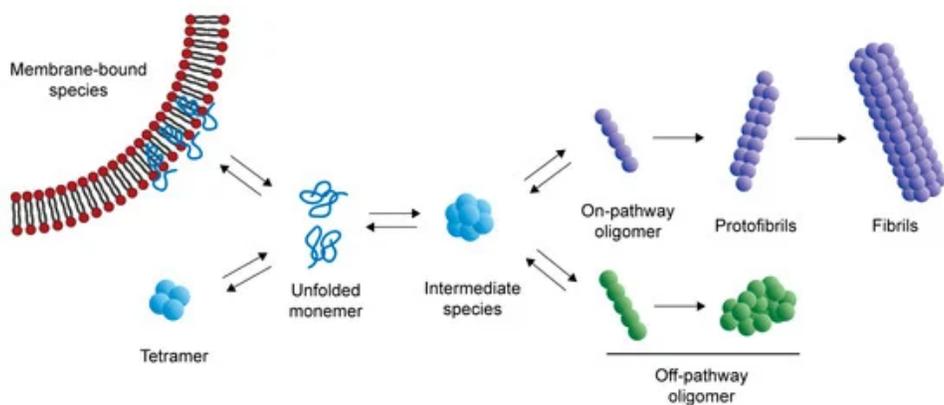


Figura 4: O processo de agregação  $\alpha$ -Syn. Em condições fisiológicas,  $\alpha$ -Syn existe como monômeros desdobrados. Esses monômeros estão em equilíbrio com espécies ligadas à membrana que auxiliam na formação do complexo SNARE, e tetrâmeros que podem resistir à agregação anormal. Quando o equilíbrio entre a produção e a limpeza de  $\alpha$ -Syn é perturbado, os monômeros se juntam para formar oligômeros. Esses oligômeros podem ser divididos em oligômeros na via e oligômeros fora da via.

Os oligômeros na via tendem a formar protofibrilas e, eventualmente, fibrilas. Os oligômeros que não conseguem formar fibrilas amiloides são chamados de oligômeros fora da via. Adaptado de 'The Role of  $\alpha$ -Synuclein Oligomers in Parkinson's Disease', por DU et al., 2020, International Journal Of Molecular Sciences, v. 21, n. 22, p. 8645. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21228645>.

A neurodegeneração dos neurônios dopaminérgicos é causada pela presença de grandes quantidades de  $\alpha$ -Syn nos corpos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas encontradas em neurônios de pacientes com DP, principalmente na substância negra pars compacta. Os corpos de Lewy também podem se formar no córtex cerebral, a camada mais externa do cérebro responsável pelo pensamento, percepção e uso da linguagem. A  $\alpha$ -Syn pode induzir a polimerização e agregação de Tau e Beta-amiloide 1-42 ( $A\beta$ 1-42),

outras duas proteínas envolvidas na neurodegeneração. A proteína Tau está associada a microtúbulos, a regulação do transporte axonal e a estabilidade neuronal. Podendo ser fosforilada por várias quinases, a proteína Tau pode acabar alterando a sua função e solubilidade. Quando hiperfosforilada (p-Tau), a Tau se desliga dos microtúbulos e forma emaranhados neurofibrilares, que são típicos da Doença de Alzheimer (DA) e DP. A p-Tau é mais tóxica e resistente à degradação do que a forma não fosforilada. Foi observado que a  $\alpha$ -Syn pode interagir com a Tau, potencialmente promovendo sua hiperfosforilação e agregação. (LI et al., 2016; DOLATSHAHI et al., 2018)

Ademais, a proteína A $\beta$ 1–42 é um fragmento peptídico derivado da proteólise da proteína precursora de amilóide (APP). A A $\beta$ 1–42 tende a se agregar e formar placas amilóides extracelulares, sendo a principal característica patológica da DA e também estão presentes em alguns casos de DP (DELPORT et al., 2022).

Dolatshahi e colaboradores (2018), observaram a relação dessas proteínas com a fisiopatologia da DP. Encontraram que os níveis reduzidos de  $\alpha$ -Syn, p-Tau no LCR (líquido cefalorraquidiano) dos pacientes com DP em comparação aos controles. Os pesquisadores afirmam que essa redução pode sugerir uma absorção intracelular dessas proteínas como mecanismo compensatório para reverter disfunções no transporte axonal e formação de agregados proteicos. Os resultados também indicaram um aumento ao longo do tempo nos níveis de p-Tau e A $\beta$ 1–42 no LCR de pacientes com DP, sugerindo dano axonal progressivo liberando proteínas acumuladas no espaço extracelular. Isso levanta a possibilidade de uma interação sinérgica entre a  $\alpha$ -Syn e as patologias de amilóide e tau na DP. Além disso, a correlação positiva entre os níveis iniciais de  $\alpha$ -Syn e A $\beta$ 1–42 no LCR e suas mudanças ao longo do tempo implica que essas proteínas podem ser preditivas da evolução e gravidade da doença. Indica também que essas proteínas podem interagir e contribuir para sua agregação e toxicidade.

### *Hipótese de Braak*

Uma das teorias mais promissoras para solucionar a etiopatogenia foi a proposta pelo neurologista alemão, Heiko Braak, cuja hipótese descreve que umas das vias que podem desencadear o surgimento da DP é pelo eixo intestino-cérebro, a qual há a morte dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta. A doença começa no trato nervoso entérico e no bulbo olfatório antes de atingir a substância negra e se espalhar pelo cérebro. Essa propagação gradual de anormalidades patológicas pode explicar a progressão dos sintomas da DP (Rietdijk et al., 2017).

Inicialmente, o processo inflamatório que acarretará uma neuroinflamação característica da DP acontece no intestino, o qual começa por meio de um desequilíbrio na microbiota caracterizado como disbiose. A aparição desse distúrbio promove um aumento na permeabilidade intestinal, contribuindo para o surgimentos de fatores pró-inflamatórios

e estresse oxidativo, gerando a formação de agregados de  $\alpha$ -Syn no Sistema Nervoso Entérico (SNE) (Shannon, K. M. et al., 2012). Subsequentemente, a difusão dos agregados proteicos de  $\alpha$ -Syn do SNE vão para o SNC por meio do Nervo Vago e, posteriormente, passando para a substância negra pars compacta. Formando os corpos de Lewy, quando estes estão presentes no SNC, as micróglias se ativam por meio dos Toll-Like Receptors (TLRs) e induzem a liberação de vários fatores pró-inflamatórios, como a Interleucina 1- $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) e Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (Chen, K. et al., 2023). Por seguinte, os astrócitos presentes no SNC se sensibilizam com a presença dos CL e tornam-se reativos, aumentando, assim, a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e aumentando a evolução da DP. A consequente liberação de citocinas e fatores pró-inflamatórios, assim como o aumento da permeabilidade da BHE causa uma neuroinflamação que levará a morte dos neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta, caracterizando a fisiopatologia da DP (Chen, K. et al., 2023).

### **Inflamação crônica e estresse oxidativo na DM e DP**

DM e DP são doenças relacionadas à inflamação crônica, principalmente devido à prevalência em idosos (Chung et al., 2019). No SNC, a micróglia desempenha um papel crucial como as principais células imunológicas que regulam a imunidade e a inflamação cerebral. Quando expostas a diversos estímulos neuroinflamatórios, essas células microgliais, que normalmente estão em estado de repouso, podem ser ativadas e polarizadas em dois fenótipos distintos: o fenótipo M1, que é pró-inflamatório e resulta da ativação clássica, e o fenótipo M2, que é anti-inflamatório e surge da ativação alternativa. Em pacientes com DP, observa-se um aumento nas citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , tanto LCR quanto no soro e tecido cerebral (CALABRESE et al., 2018).

Pesquisas anteriores já relataram fenótipos inflamatórios de micróglia no estágio inicial da DP, ou seja, antes mesmo dos sintomas motores, é observado prevalência de micróglia pró-inflamatória M1 (KWON; KOH, 2020). Williams e colaboradores (2021) observaram que a superexpressão de  $\alpha$ -Syn induziu o aumento da resposta de MHCII (complexo principal de histocompatibilidade de classe II) em células mieloides do SNC, bem como a infiltração de células T CD4 e CD8 produtoras de IFN $\gamma$ . A interrupção da função das células T, especialmente células T CD4, reduziu a resposta MHCII mielóide do SNC e protegeu contra a neurodegeneração induzida pela  $\alpha$ -Syn. Adicionalmente, a inibição dos astrócitos A1, tóxicos para os neurônios e são ativados pela micróglia M1, demonstrou ter um efeito protetor sobre os neurônios em estudos realizados com modelos animais de DP. Sugerindo que estratégias terapêuticas que visam bloquear a ativação desses astrócitos A1 podem ser benéficas para o tratamento da DP, mediante a modulação da inflamação. (LIDDELOW et al., 2017; YUN et al., 2018).

Interessantemente, condições metabólicas como obesidade, RI e DM tipo 2 têm o potencial de influenciar a transição da micróglia do estado M2, neuroprotetor, para o estado M1, neurotóxico (TANG; LE, 2015; WON; KOH, 2020).

Na inflamação crônica sistêmica e cerebral, a rota do inflamassoma é crucial, estabelecendo uma conexão entre DM e DP (SINGHAL et al., 2014). Os inflamassomas canônicos do domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos e repetição rica em leucina e domínio de pirina 3 (NLRP3) se agrupam no citosol ao identificar padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou padrões moleculares associados ao dano (DAMPs). Eles recrutam a pró-caspase-1 inativa e a clivam em caspase-1 ativa, que por sua vez cliva as citocinas precursoras pró-IL-1 $\beta$  e pró-IL-18 para produzir as citocinas ativas IL-1 $\beta$  e IL-18, respectivamente (Figura 5) (GUO et al., 2015). As citocinas IL-1 $\beta$  e IL-18 podem desencadear inflamação sistêmica, prejudicar a função das células  $\beta$  pancreáticas, induzir a apoptose celular e agravar a resistência à insulina (ONEILL et al., 2013). Assim, estímulos pró-inflamatórios periféricos ativam a reprogramação metabólica microglial e aumentam a glicólise e a glutaminólise na microglia, resultando em neuroinflamação. Isso leva à secreção de mais citocinas pró-inflamatórias, iniciando um ciclo vicioso (Figura 6) (LYNCH, 2020; BERNIER et al., 2020). É importante notar que o dano mitocondrial tem um papel fundamental na ativação do inflamassoma NLRP3. O acúmulo de mitocôndrias danificadas e um aumento nas espécies reativas de oxigênio mitocondriais (mtROS) devido à inibição da mitofagia estão associados à ativação do inflamassoma NLRP3 (YU; LEE, 2016).

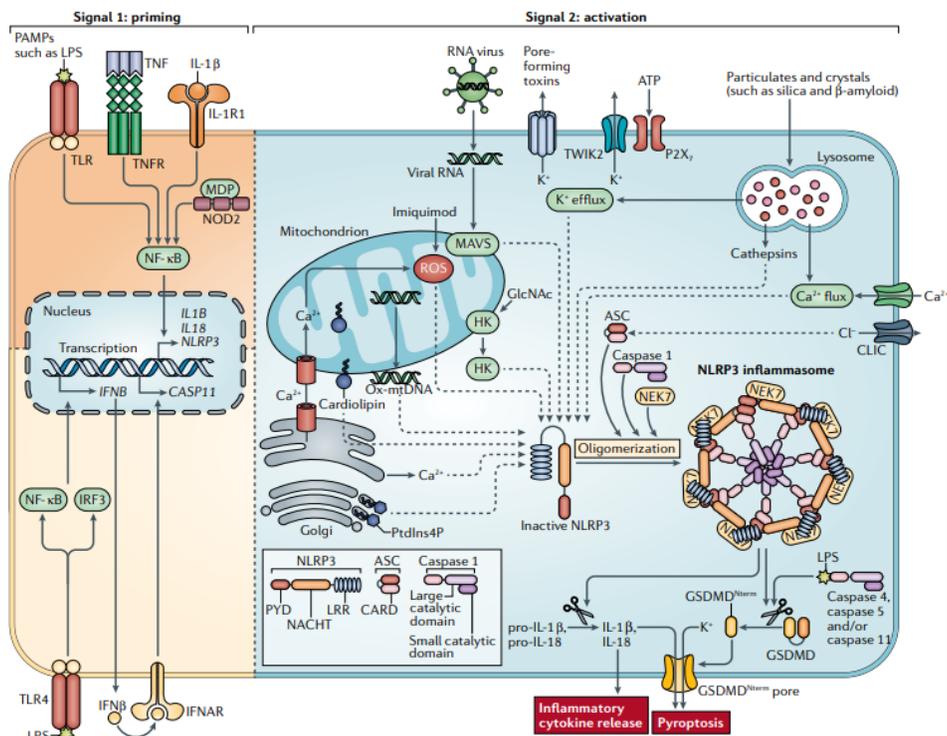


Figura 5: Ativação do inflamassoma. O inflamassoma NLRP3 (NOD-, LRR- e proteína 3 contendo domínio pyrin) é regulado por dois sinais. O primeiro (priming; esquerda) é dado pela ativação de citocinas ou moléculas associadas a patógenos (PAMPs), que aumentam a expressão dos componentes do inflamassoma canônico e não canônico. O segundo (ativação; direita) é dado por vários PAMPs ou moléculas associadas a danos (DAMPs), como partículas, cristais e ATP, que ativam eventos de sinalização que envolvem alterações de íons, ruptura lisossomal, produção de oxigênio reativo mitocondrial (mtROS), mudança de cardiolipina e liberação de DNA mitocondrial oxidado (Ox-mtDNA). Vírus de RNA ativam o NLRP3 pela proteína de sinalização antiviral mitocondrial (MAVS) na membrana mitocondrial externa. O inflamassoma ativa a caspase 1, que cliva a pró-IL-1β e a pró-IL-18. A gasdermina D (GSDMD) também é clivada e forma poros na membrana, induzindo a piroptose. Após a detecção de lipopolissacarídeo (LPS) citosólico, as caspases 4, 5 e 11 são ativadas e clivam a GSDMD, desencadeando a piroptose. Adaptado de: 'The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics', por SWANSON et al., 2019, Nature Reviews Immunology, v. 19, n. 8, p. 477-489. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>.

A interligação entre inflamação crônica e estresse oxidativo se revela crucial na compreensão das conexões entre a DM e DP. Em situações de obesidade e DM tipo 2, a micróglia transita de M2 para M1, causando dano mitocondrial. A ativação do inflamassoma NLRP3, desencadeada pelo dano mitocondrial, ativa a micróglia, levando à produção acentuada de espécies reativas de oxigênio (EROS) e exacerbando a inflamação.

Vários fatores genéticos e toxinas do ambiente podem afetar a função mitocondrial, levando ao estresse oxidativo, caracterizado por um desequilíbrio entre a produção de EROS e as defesas antioxidantes das células. Os genes familiares associados à DP

estão ligados à função mitocondrial (LARSEN et al., 2018; MACDONALD et al., 2018) . As formas autossômicas dominantes da DP estão relacionadas as mutações nos genes SNCA (PARK1/4), que codifica a  $\alpha$ -Syn, e LRRK2 (PARK8), que codifica a quinase 2 de repetição rica em leucina. Na forma recessiva, o gene Parkin (PARK2), que forma a proteína ligase da ubiquitina E3, PINK1 (PARK6), formando a suposta quinase 1 induzida por PTEN (DZAMKO et al., 2015). Todos esses genes estão relacionados à função mitocondrial. Além das mutações genéticas, algumas toxinas ambientais podem causar danos mitocondriais e, assim, levar ao parkinsonismo. Toxinas dopaminérgicas, incluindo 6-OHDA, MPTP, rotenona e paraquat, prejudicam principalmente a atividade da cadeia respiratória mitocondrial, desencadeando a apoptose neuronal dopaminérgica induzida por ROS (PRASAD; HUNG, 2020).

Além disso, a disfunção mitocondrial desempenha um papel central na resistência à insulina. As mitocôndrias são o principal local das EROS e são críticas para a produção de energia, metabolismo, homeostase redox e processos biológicos de várias células. A produção de ERO pode ativar a fosforilação das proteínas IRS e prejudicar a sinalização da insulina, diretamente relacionada à disfunção mitocondrial e à resistência à insulina (GONZALEZ-FRANQUESA; PATTI, 2017). Além disso, a resistência à insulina pode causar comprometimento da biogênese mitocondrial, estresse oxidativo, despolarização da membrana e aumento da degeneração neuronal dopaminérgica no SN (67). Em um estudo realizado por Khang, Park e Shin (2015), observaram que camundongos diabéticos db / db ou HFD, teve a expressão de Parkin reduzida com o acúmulo do substrato de interação Parkin. Assim, a interrupção da via Parkin-PARIS-PGC1 $\alpha$  pode explicar a associação entre disfunção mitocondrial, resistência à insulina e degeneração neuronal dopaminérgica. PGC1 $\alpha$  é um regulador transcricional chave de enzimas na respiração mitocondrial e na resistência à insulina, é potencialmente fundamental na patogênese do DM e da DP (CHOW et al., 2016; PICCININ et al., 2021).

Logo, como consequência da evolução da inflamação sistêmica, a neuroinflamação induzida pela DP e DM nessa região do SNC, os portadores dessas comorbidades são comumente afetados por problemas psicológicos e cognitivos, como a depressão. A ativação da microglia e astrócitos, que produzem mediadores inflamatórios, EROS e óxido nítrico, que contribuem para a morte neuronal dopaminérgica e o surgimento de sintomas depressivos. observado entre 7-76% de indivíduos com DP (Mendonça et al., 2020; PRANGE et al., 2022). Ainda, na DM a depressão é duas vezes mais frequente em pessoas com DM do que em pessoas sem a doença, a presença de depressão piora o prognóstico e a mortalidade de ambas as doenças (SARTORIUS, 2018).

## Disbiose e a agregação de proteínas mal dobradas na DM e DP

Atualmente, a disbiose da microbiota intestinal desempenha um papel importante na doença intestinal e em muitas doenças extra-intestinais, incluindo doenças metabólicas e neurodegenerativas. A microbiota intestinal é composta principalmente por seis filos, incluindo Firmicutes, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Fusobacteria, Actinobacteria e Bacteroidetes (RINNINELLA et al., 2019; HAIKAL et al., 2019). A consequência da disbiose é uma deficiência de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), como acetato, propionato e butirato, que são metabólitos da microbiota intestinal saudável, e tem sido demonstrada em obesidade, DM tipo 1 e DM tipo 2 (ZAKY et al., 2021). O mecanismo que liga DM e DP pela disbiose da microbiota é principalmente pelo eixo intestino-cérebro. Na presença de disbiose causada pela microbiota intestinal, metabólitos prejudiciais e citocinas pró-inflamatórias podem danificar a barreira intestinal, causando inflamação sistêmica e disfunção das células  $\beta$  pancreáticas e danificando ainda mais a barreira cérebro-sangue para causar neuroinflamação, ativação imune e estresse oxidativo (ROWLAND et al., 2017; VAMANU et al., 2021; MAYER et al., 2022). A microbiota intestinal media a resposta inflamatória com base nas interações entre lipopolissacarídeos (LPS) produzidos por bactérias com receptores do tipo Toll (TLRs). Além disso, o nível de LPS no sangue foi correlacionado com a morte celular, DM e outras doenças como sepse, doença inflamatória intestinal e doenças neurodegenerativas, incluindo DP (KUZMICH et al., 2017; LOFFREDO et al., 2020). A microbiota desempenha um papel significativo na patogênese e progressão da DP. Pacientes com DP podem apresentar disbiose relacionada à microbiota e complicações gastrointestinais mesmo antes do início clínico dos sintomas motores, como hipersalivação, disfagia e constipação (YANG et al., 2019; DUTTA et al., 2019). Portanto, o direcionamento da homeostase da microbiota intestinal com suplementação probiótica, prebiótica, simbiótica e pós-biótica (PPSP), bem como a transplantação de microbiota fecal (FMT), é uma terapia promissora para DM e DP. Estudos em modelos animais e humanos mostraram que a modulação da microbiota intestinal por meio de antibióticos, PPSP ou FMT pode atenuar os sintomas motores e não motores da DP, bem como reduzir os níveis de  $\alpha$ -Syn no cérebro e no intestino (BARICHELLA et al., 2016; LI et al., 2021) (Figura 6).

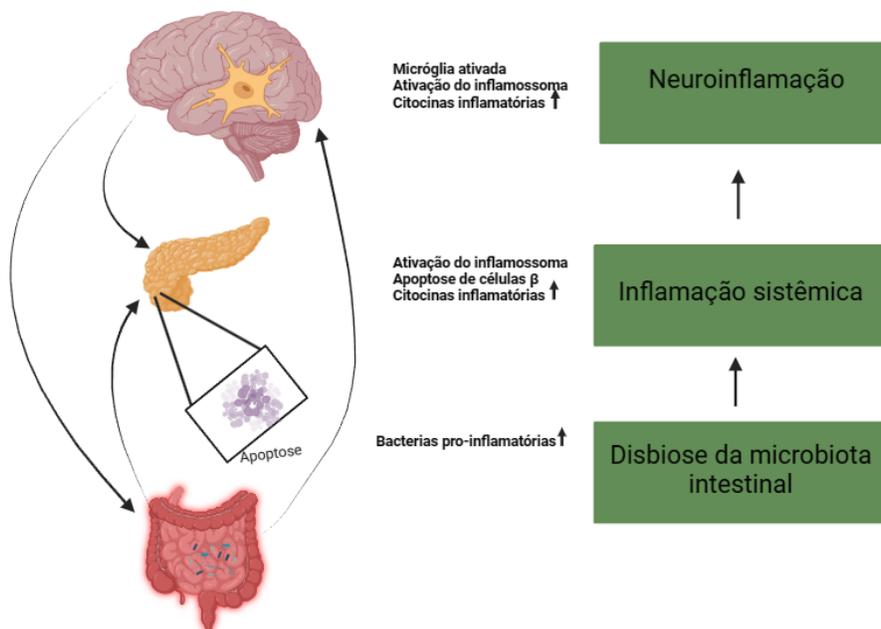


Figura 6: Inflamação Eixo intestino-cérebro. Quando ocorre um desequilíbrio na microbiota intestinal, há uma redução nos metabólitos bacterianos benéficos para o organismo, e aumenta a proliferação de bactérias pro-inflamatórias. Resultando em um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, que levam a uma inflamação sistêmica e à morte das células  $\beta$  do pâncreas. Essas citocinas pró-inflamatórias se espalham a partir do eixo intestino-cérebro, levando à ativação das células microgliais e da via NLRP3. Criado com BioRender.

Estudos em modelos animais mostraram que a microbiota intestinal pode influenciar a formação e a propagação de agregados de  $\alpha$ -Syn no sistema nervoso periférico e central, por meio de mecanismos como a ativação do eixo HPA (Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal), a produção de metabólitos bacterianos, a modulação da barreira intestinal e a indução de inflamação (KESHAVARZIAN et al., 2015; GORECKI et al., 2019).

Tanto a DM quanto a DP estão associados à formação de proteínas amiloides mal dobradas e a um tipo específico de morte celular. Na DM tipo 2, a amilina, também conhecida como peptídeo amiloide das ilhotas (IAPP), é produzida pelas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas para regular a secreção de insulina. A presença de agregados fibrilares de IAPP, sendo os principais componentes dos depósitos de proteínas nas ilhotas pancreáticas, leva à disfunção e morte das células  $\beta$  das ilhotas na maioria dos pacientes com DM tipo 2 (ABEDINI; SCHMIDT, 2013). Por outro lado, na DP, o  $\alpha$ -Syn mal dobrado se acumula principalmente no citoplasma dos neurônios dopaminérgicos, formando corpos de Lewy, causando morte progressiva dos neurônios (KIM et al., 2014).

A interação entre IAPP e  $\alpha$ -Syn já foi observada. Experimentos *in vitro* mostraram que os amiloides IAPP aceleram a agregação de  $\alpha$ -Syn e que a combinação de monômeros IAPP e  $\alpha$ -Syn resulta em co-agregação mais rápida do que qualquer um deles

isoladamente (HORVATH et al., 2016; NGUYEN et al., 2021). Nos experimentos com camundongos que apresentam DM tipo 1 provocada por estreptozotocina, observou-se que a razão entre as áreas que testaram positivo para insulina e as áreas totais das ilhotas pancreáticas foi consideravelmente reduzida nos camundongos com superexpressão de  $\alpha$ -Syn, em comparação com os camundongos normais. Isso sugere uma diminuição mais expressiva das células  $\beta$  pancreáticas nos camundongos com superexpressão de  $\alpha$ -Syn (LV et al., 2022). Adicionalmente, observou-se a presença de  $\alpha$ -Syn fosforilada nas células  $\beta$  pancreáticas em 93% dos indivíduos com DP e em 68% dos pacientes com DM tipo 2 que não mostravam evidências claras de alterações neuropatológicas. Além disso, foram detectadas interações entre IAPP e  $\alpha$ -Syn em pacientes que apresentavam inclusões pancreáticas de  $\alpha$ -Syn fosforilada (MARTINEZ-VALBUENA et al., 2018). Assim, a co-agregação de IAPP e  $\alpha$ -Syn pode ser o mecanismo patológico que explica a maior prevalência de DP em pacientes com DM.

### *Polipeptídeo Amiloide na DM e DP*

A amilina, ou polipeptídeo amilóide das ilhotas, é uma substância que as células beta pancreáticas liberam quando os níveis de glicose no sangue aumentam, juntamente com a insulina. Isso estabelece uma ligação entre DM e neurodegeneração. A amilina tem a habilidade de se acumular em tecidos que não são do pâncreas, onde pode ser tóxica e interagir com diversas proteínas amiloidogênicas, como a beta-amiloide ( $A\beta$ ) (KIRIYAMA; NOCHI, 2018). A amilina pode cruzar a BHE e se ligar ao receptor de amilina, um receptor de calcitonina amplamente presente no cérebro. Este receptor está associado a áreas com alta concentração de beta-amiloide, como o prosencéfalo basal, o hipocampo e o córtex (MATHIESEN et al., 2021). O receptor de amilina tem várias funções fisiológicas, incluindo a regulação da sinalização da dopamina, e tem sido proposto como um agente neuroprotetor em diversos modelos animais (MIETLICKI-BAASE et al., 2014). Além disso,  $A\beta$  também pode ativar os receptores de amilina, e essa ativação resulta em efeitos neurotóxicos e apoptóticos que envolvem o mesmo grupo de proteínas nas mitocôndrias, especialmente relacionadas à atividade do complexo IV e à respiração. A amilina no cérebro não apenas reage com  $A\beta$ , mas também com a  $\alpha$ -Syn. Além disso, a combinação de monômeros de  $\alpha$ -Syn e amilina acelera a coagregação, desencadeando a formação de  $\alpha$ -Syn amilóide, exacerbando o risco de DP no DM tipo 2 (Angelova e Abramov, 2017). Portanto, a inibição da agregação induzida pela amilina pode ser um objetivo para reduzir a formação de  $\alpha$ -Syn e  $A\beta$ . Por outro lado, um estudo neuropatológico recente em 25 pacientes com DP com DM tipo 2 pré-existente relatou que os indivíduos diabéticos apresentavam um fenótipo mais agressivo, mas isso não estava relacionado a características conhecidas por estarem associadas a uma doença mais grave, como aumento da patologia de Lewy, carga cerebrovascular ou Patologia da doença de Alzheimer (PABLO-FERNÁNDEZ et al., 2021)

## Resistência a Insulina

As células do cérebro não precisam de insulina para absorver a glicose. A insulina no cérebro tem funções metabólicas, mas também desempenha um papel no crescimento celular, cognição, comportamento e neuroproteção, entre outras funções. A insulina pode ser secretada localmente por sinalização serotoninérgica no plexo coróide (CHEN et al., 2022). A insulina pode atravessar a BHE através de um transportador que pode ser inibido pela obesidade, hiperinsulinemia periférica prolongada ou envelhecimento (Blázquez et al., 2014). A insulina interage com o seu receptor, o qual é abundantemente encontrado no cérebro, resultando na fosforilação dos substratos do receptor de insulina (IRS) 1 e 2. Desencadeando as vias da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK/ERK). A via PI3K ativa o alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) e a proteína quinase-B (PKB/Akt), essenciais para a regulação de processos celulares críticos, que modulam a sobrevivência de neurônios dopaminérgicos (Fiory et al., 2019). Além disso, a insulina regula a função mitocondrial através do coativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (via Parkin/PARIS/PGC1 $\alpha$ ). Sendo assim, a resistência a insulina resulta em níveis reduzidos de Parkin e PGC1 $\alpha$ , impactando o metabolismo mitocondrial e aumentando a produção de EROs (RAMALINGAM; KIM, 2014; Hong et al., 2020). Altas concentrações de glicose intraneuronal afetam a respiração mitocondrial, causando danos celulares e contribuindo para a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) (Chen et al., 2017; RAJCHGOT et al., 2019). Neurônios dopaminérgicos, devido à sua alta demanda energética, são mais suscetíveis ao metabolismo mitocondrial disfuncional e, portanto, mais vulneráveis à hiperglicemia, como observado em modelos animais e in vitro (Pérez-Taboada et al., 2020; Juárez-Flores et al., 2020).

Os AGEs podem interagir com o metilglicoxal (MG), um subproduto da glicólise, afetando diversos locais funcionais de proteínas. A elevação de MG na DM tipo 2 contribui para a formação de oligômeros de  $\alpha$ -Syn, aumentando sua toxicidade. Em modelos de camundongos, observaram-se combinados de MG e  $\alpha$ -Syn (Vicente Miranda et al., 2017). A alta concentração de glicose nos neurônios dopaminérgicos em indivíduos com DM aumenta a vulnerabilidade das células nigrostriatais (Biosa et al., 2018). Modelos animais de camundongos NIRKO (nocaute do receptor de insulina específico de neurônios) evidenciaram alterações na sinalização de dopamina e comportamentos anormais, revertidos com a normalização da sinalização de insulina (Kleinridders et al., 2015).

Além disso, os receptores de dopamina do tipo D2 estão presentes no pâncreas e a dopamina é liberada com as vesículas de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. A ativação dos receptores D2 diminui a liberação de insulina estimulada pela glicose, contrabalançando o efeito do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP1) e do polipeptídeo inibitório gástrico ou do polipeptídeo liberador de insulina dependente de glicose (GIP) (Maffei et al., 2015).

A RI pode levar à inflamação no cérebro, contribuindo para a degeneração dos neurônios dopaminérgicos. A produção de citocinas como TNF- $\alpha$  causa a inibição do receptor de insulina, tendo um efeito adverso na plasticidade das sinapses, conexões sinápticas e função sináptica (KOMLEVA et al., 2021). Esses mecanismos sugerem que a RI pode desempenhar um papel importante na patogênese da DP. No entanto, mais pesquisas são necessárias para entender completamente essas conexões.

Em suma, a insulina regula funções neuronais essenciais para a sobrevivência celular, principalmente através da via PI3K. A hiperglicemia prejudica a respiração mitocondrial e leva à produção de AGEs. Os neurônios dopaminérgicos estão particularmente expostos à glicotoxicidade devido às suas altas demandas energéticas. Portanto, terapias direcionadas ao receptor de insulina no sistema nervoso central podem ser fundamentais não apenas em indivíduos diabéticos, mas também em indivíduos com DP não diabética.

## TERAPIAS ATUAIS PARA DP

### Tratamentos Dopaminérgicos

A levodopa, também conhecida como L-DOPA, é o medicamento mais eficaz no tratamento dos sintomas motores do Parkinson, ela é convertida no cérebro em dopamina, compensando a deficiência desse neurotransmissor causada pela doença. A levodopa é geralmente combinada com um inibidor da enzima chamada dopa descarboxilase (DDC) para evitar sua conversão periférica em dopamina antes de alcançar o cérebro. Essa combinação ajuda a reduzir os efeitos colaterais periféricos (SALES et al, 2021).

A L-DOPA é absorvida no duodeno e transportada pela corrente sanguínea até o cérebro, onde é absorvida e convertida em dopamina pela enzima DDC. Conversão esta que pode acontecer nas células da glia na região do estriado, nos neurônios não dopaminérgicos ou nos neurônios dopaminérgicos remanescentes na substância negra. Tem meia vida plasmática curta, cerca de 90 minutos.

No entanto, a levodopa pode ter efeitos colaterais, especialmente com o uso a longo prazo. Alguns dos efeitos colaterais comuns incluem náuseas, vômitos, distúrbios gastrointestinais, tonturas, hipotensão (pressão arterial baixa), discinesias (movimentos involuntários) e flutuações motoras, que são oscilações entre períodos de bom controle dos sintomas e períodos em que os sintomas retornam (conhecidos como “efeito on-off”). Além disso, com o uso prolongado da levodopa, alguns pacientes podem desenvolver complicações motoras conhecidas como discinesias induzidas por L-DOPA. Essas complicações podem ser difíceis de tratar e podem limitar a eficácia da levodopa.

Existem também os agonistas dopaminérgicos, que exercem atividade estimulante nos receptores dopaminérgicos encontrados no neurônio pós-sináptico, ao ter ação direta no receptor não passam por metabolização para atuarem como acontece com a levodopa (Jankovic J. e Marsden C. D., 1998). Os agonistas dopaminérgicos, quando administrados

por via oral, possuem um intervalo de meia vida que pode variar entre 6 e 96 horas. Por terem uma meia vida de maior tempo que a L-DOPA, estimulam mais os receptores dopaminérgicos do que a mesma. Há agonistas que podem ser administrados por via parenteral e estes costumam ter uma meia vida semelhante a da L-DOPA. Os agonistas dopaminérgicos disponíveis para uso clínico na DP são divididos em duas classes: ergolínicos (como a bromocriptina, lisurida, pergolida e cabergolina) e não ergolínicos (representados pela apomorfina, pramipexol, ropinirol e piribedil).

Os agonistas dopaminérgicos costumam ser utilizados na fase inicial da DP, como quando os sintomas não são altamente incapacitantes e se o paciente tem menos que 70 anos (Ferraz H. B., 2004). Nos pacientes com poucos sintomas, pode-se usar a selegilina, amantadina ou dos anticolinérgicos. Em pacientes com um alto grau de incapacitação ou se têm sintomas não tão incapacitantes, mas têm acima de 70 anos, pode ser feito o uso da levodopa. Na fase avançada, quando ocorre encurtamento do efeito (“wearing-off”), flutuações motoras (“on-off”) e discinesias, os agonistas dopaminérgicos são indicados em associação à levodopa, uma vez que permitem reduzir a dose da mesma, diminuindo efeitos colaterais. Nas fases muito avançadas, costuma ser feita uma combinação de levodopa, agonistas dopaminérgicos, inibidor da COMT e amantadina.

## Tratando a Disbiose

Essa conexão entre a microbiota e a DP leva a investigações sobre o uso de estratégias que modulam a microbiota como uma abordagem terapêutica. Uma dessas estratégias é o uso de prebióticos. Os prebióticos são fibras alimentares não digeríveis que estimulam o crescimento e a atividade de bactérias benéficas no intestino. Estudos pré-clínicos mostraram que a suplementação com prebióticos pode melhorar os sintomas motores, reduzir a inflamação e modular a  $\alpha$ -Syn no cérebro (SOUZA, 2021; AMANI; MEHRABANI, 2023).

O FMT tem demonstrado eficiência em tratar a disbiose em modelos de DP em camundongos. Zhao e colaboradores (2021), observaram um efeito protetor do FMT no modelo de DP crônico induzido por rotenona, no qual a supressão da inflamação é via de sinalização LPS-TLR4 tanto no intestino quanto no cérebro possivelmente desempenha um papel significativo. Dupont e colaboradores (2023), em um estudo piloto randomizado, duplo-cego controlado por placebo, observaram 12 indivíduos com doença de Parkinson leve a moderada e constipação receberam cápsulas orais de FMT ou placebo correspondente duas vezes por semana durante 12 semanas. Os indivíduos foram acompanhados por 9 meses após o tratamento. O FMT melhorou a constipação, o trânsito intestinal e a motilidade intestinal. O FMT também melhorou os sintomas subjetivos motores e não motores da DP.

## Reaproveitamento de Antidiabéticos

### *Metformina*

Ação antidiabética da dimetilbiguanida (metformina) está principalmente relacionada à inibição da gliconeogênese hepática, à promoção da captação periférica de glicose, ao aumento da sensibilidade à insulina e à sua ação antiglicante, que estabilizam em conjunto a glicemia dos pacientes (Jia *et al.*, 2019). Nos últimos anos, a metformina tem ganhado interesse crescente não só pela sua capacidade de redução da glicose, mas também devido aos possíveis efeitos benéficos em diferentes condições patológicas, incluindo doenças neurodegenerativas. O impacto da metformina na homeostase neuronal tem sido cada vez mais estudado em modelos *in vitro* e *in vivo*, observando uma melhora geral na vida útil dos modelos animais de DP, um resgate da perda de neurônios dopaminérgicos e dos fenótipos motores (Agostini *et al.*, 2021).

Um dos efeitos mais estudados e relevantes da metformina é a modulação da atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). AMPK é uma proteína quinase expressa de forma onipresente que é considerada um sensor do estado metabólico celular e desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase energética celular (Garcia, D.; Shaw, R. J., 2017). Curiosamente, alguns dos mecanismos moleculares afetados pela função da AMPK são cruciais para a sobrevivência das células neuronais e são conhecidos por estarem desregulados em diferentes doenças neurodegenerativas, incluindo a DP (Muraleedharan, R.; Dasgupta, B., 2022).

Dentre os processos regulados pela AMPK, a ativação da autofagia é um dos mais estudados. Este mecanismo foi analisado em neurônios de ratos do hipocampo nos quais foi demonstrado que a metformina ativa a AMPK, aumentando a neuroproteção através do alvo mecanístico da via da rapamicina (mTORC1) (Zhao *et al.*, 2019). A inibição de mTORC1 mediada por AMPK foi descrita como benéfica para manter a homeostase neuronal, promovendo a atividade autofágica e a biogênese lisossômica (Chen *et al.*, 2017). A ativação da autofagia representa uma boa estratégia para reduzir o acúmulo de agregados proteicos tóxicos, detectados em nível histológico em diferentes doenças neurodegenerativas. Na DP, o acúmulo progressivo de  $\alpha$ -syn nos neurônios devido ao estresse oxidativo, certas modificações pós-traducionais ou comprometimento dos sistemas de degradação de proteínas gera oligômeros neurotóxicos de  $\alpha$ -Syn conhecidos por afetar várias vias celulares (Wong, Y. C.; Krainc, D., 2017). Portanto, a regulação positiva da via autofágica pela metformina pode neutralizar a patologia  $\alpha$ -Syn, eliminando rapidamente os agregados  $\alpha$ -syn, como mostrado recentemente em um modelo de PD de *C. elegans* exposto a 6-hidroxidopamina (6-OHDA), onde o tratamento com metformina resultou em uma redução da agregação de  $\alpha$ -syn e da perda de neurônios dopaminérgicos (Saewanee *et al.*, 2021).

Com base nesses mecanismos moleculares descritos até agora, a metformina parece ser de grande interesse como abordagem translacional para a DP. Vários estudos realizados em modelos *in vitro* e *in vivo* de doenças neurodegenerativas sugeriram de forma promissora que a ativação da AMPK mediada pela metformina pode reduzir o nível de perda neuronal e aliviar vários fenótipos associados a estes distúrbios (Agostini *et al.*, 2021).

### *Análogos de GLP-1*

O GLP-1 aumenta a secreção de insulina induzida pela refeição, o chamado “efeito incretina”, e tem várias outras ações desejáveis para um agente antidiabético. Embora a infusão intravenosa de GLP-1 nativo normalize os níveis de glicose plasmática em pacientes com DM tipo 2, não é uma opção prática para terapia exógena. Isto se deve à sua meia-vida muito curta [ $<2$  min após administração intravenosa] (Jacobsen *et al.*, 2016).

Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) são uma opção de tratamento eficaz para pacientes com DM tipo 2. Esses agentes atuam estimulando a secreção de insulina em estados hiperglicêmicos, suprimindo a secreção de glucagon em estados hiperglicêmicos ou euglicêmicos, retardando o esvaziamento gástrico, diminuindo o apetite e reduzindo o peso corporal (Frías *et al.*, 2021). Eles também demonstraram segurança cardiovascular (lixisenatida e exenatida) e, em vários casos, benefício (liraglutida, albiglutida, semaglutida e, mais recentemente, dulaglutida) (Husain *et al.*, 2019).

O agonista seletivo do receptor GLP-1, semaglutida, foi aprovado para o tratamento da DM tipo 2 em doses de até 1 mg, administradas uma vez por semana via injeção. Em estudos clínicos com pacientes submetidos ao tratamento com semaglutida, observaram-se médias no nível de hemoglobina glicada de até 1,8 pontos percentuais, enquanto as reduções médias no peso corporal foram registradas em até 6,5 kg (Frías *et al.*, 2021). A semaglutida oral é formulada em comprimido com o intensificador de absorção de sódio *N* - (8- [2-hidroxiilbenzoil] amino) caprilato, que facilita a absorção da semaglutida através da mucosa gástrica (Rodbard *et al.*, 2019).

A liraglutida é um análogo do GLP-1 humano, com 97% de homologia de aminoácidos com o GLP-1 nativo. Ele difere do composto nativo pela oscilação do resíduo de lisina na posição 26 com uma cadeia lateral hexadecanoil-glutamil e uma única substituição de aminoácido lisina por arginina na posição 34. Possivelmente devido ao alto nível de homologia de aminoácidos como GLP-1 nativo, a liraglutida tem baixa imunogenicidade. No entanto, as diferenças sutis na sequência em comparação com o GLP-1 nativo, bem como a acilação, levam a um perfil de ação bastante prolongado. Após a injeção, o liraglutida liga-se de forma não covalente à proteína plasmática dominante, a albumina sérica humana ( $>99\%$  *in vitro*), o que é provavelmente por um local de ligação a ácidos graxos. Os seguintes mecanismos principais estão subjacentes ao prolongamento do liraglutida: absorção lenta após injeção subcutânea e taxa de eliminação reduzida devido ao metabolismo lento

e à filtração renal. É amplamente utilizado no tratamento da DM tipo 2 e administrado por injeção subcutânea uma vez ao dia. As propriedades farmacocinéticas da liraglutida permitem uma cobertura de exposição de 24 horas, um requisito para o controle glicêmico de 24 horas com dosagem uma vez ao dia (Jacobsen *et al.*, 2016).

#### *Inibidores da Dipeptidil Peptidase 4 (DPP4)*

Vários tratamentos pré-existentes são usados para tratar doenças neurodegenerativas; uma categoria conhecida são os inibidores de DPP4. Os inibidores da DPP4 são amplamente classificados como medicamentos antidiabéticos e atuam inibindo a atividade enzimática da DPP4. Eles promovem os níveis de incretinas na corrente sanguínea responsáveis pela ativação do receptor da peptidase um semelhante ao glucagon (GLP1) (Makrilakis, 2019). Embora várias investigações pré-clínicas tenham relatado potencial neuroprotetor dos inibidores de DPP4 em vários distúrbios neurodegenerativos. A ativação de GLP1 mediada por DPP4 tem relação direta com a neurotransmissão monoaminérgica e a síntese de dopamina e, portanto, pode ter um papel importante na patologia da DP (Esparza-Salazar *et al.*, 2021). No entanto, relatórios de ensaios clínicos pré-clínicos e randomizados controlados sugerem que a ativação do receptor GLP1 reduz o risco da DP e melhora as funções motoras. Foi relatado que a exendina análoga de GLP1 atenua a perda neuronal dopaminérgica em modelos experimentais de DP induzidos por 6-OHDA e MPTP (Harkavyi *et al.*, 2013).

Além disso, a exendina de liberação sustentada (PT320) previne a progressão de deficiências motoras no modelo genético de camundongos com DP, atenuando a liberação de mediadores pró-inflamatórios (Wang *et al.*, 2021). Da mesma forma, foi relatado que outros análogos do GLP1, como a semaglutida e a liraglutida, mitigam a perda neuronal dopaminérgica e restauram as funções motoras em ratos infundidos com MPTP (Lin *et al.*, 2021). Mas sabe-se que os análogos do GLP-1 produzem uma perda repentina de peso corporal e devem ser administrados sistemicamente (Kim *et al.*, 2017). Por outro lado, os inibidores da DPP4 são naturais, podem ser administrados por via oral e são econômicos (Makrilakis, 2019).

## **CONCLUSÃO**

Nesta revisão, abordamos a relação entre a DM e DP. A provável correlação entre as doenças deve-se principalmente a cronicidade da resistência a insulina e as alterações moleculares causada por ambas. Inicialmente, estudos epidemiológicos indicaram que o DM, ou estados pré-diabéticos, podem elevar o risco de desenvolver DP, e o DM pode acelerar a progressão da DP, incluindo disfunção motora e comprometimento cognitivo. Em seguida, exploramos as conexões patofisiológicas subjacentes entre DP e DM, incluindo agregação de proteína amiloide, resistência à insulina, disfunção mitocondrial, inflamação

crônica e disbiose da microbiota intestinal, que podem explicar por que pacientes com DM têm maior propensão a desenvolver DP. Por fim, resumimos alguns medicamentos utilizados, incluindo novos antidiabéticos atualmente disponíveis que demonstram potencial para serem reaproveitados no tratamento da DP. Embora a segurança clínica dos medicamentos antidiabéticos tenha sido confirmada, são necessários ensaios clínicos em larga escala para validar a sua eficácia na prevenção e tratamento da DP.

## REFERÊNCIAS

- AGNELLO, LUISA, AND MARCELLO CIACCIO. "Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 21, Jan. 2022, p. 12854.
- AGOSTINI, Francesco et al. Metformin repurposing for Parkinson disease therapy: opportunities and challenges. ***International Journal of Molecular Sciences***, v. 23, n. 1, p. 398, 2021.
- AMANI, Reza; MEHRABANI, Sanaz. Prebiotics and probiotics and Parkinson's disease. *Treatments, Nutraceuticals, Supplements, And Herbal Medicine In Neurological Disorders*, [S.L.], p. 641-673, 2023. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-90052-2.00034-2>.
- ANGELOVA, Plamena R; ABRAMOV, Andrey Y. Alpha-synuclein and beta-amyloid - different targets, same players: calcium, free radicals and mitochondria in the mechanism of neurodegeneration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, [S.L.], v. 483, n. 4, p. 1110-1115, 19 fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.07.103>.
- BARICHELLA, Michela; PACCHETTI, Claudio; BOLLIRI, Carlotta; CASSANI, Erica; IORIO, Laura; PUSANI, Chiara; PINELLI, Giovanna; PRIVITERA, Giulia; CESARI, Ilaria; FAIERMAN, Samanta Andrea. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology*, [S.L.], v. 87, n. 12, p. 1274-1280, 20 set. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000003127>.
- Ben-Shlomo, Yoav, et al. "The Epidemiology of Parkinson's Disease." *The Lancet*, vol. 403, no. 10423, Jan. 2024, pp. 283–92.
- BERNIER, Louis-Philippe; YORK, Elisa M.; MACVICAR, Brian A.. Immunometabolism in the Brain: how metabolism shapes microglial function. *Trends In Neurosciences*, [S.L.], v. 43, n. 11, p. 854-869, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2020.08.008>.
- BERRIOS, GERMAN E. "Introdução à 'Paralisia agitante', de James Parkinson (1817)." *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, vol. 19, Apr. 2016, pp. 114–21.
- Bjornevik, Kjetil, and Alberto Ascherio. "The Intricate Connection between Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease." *European Journal of Epidemiology*, vol. 38, no. 6, June 2023, pp. 587–89.
- Brito, Gessica Monique Rocha de, and Sara Raquel Garcia de Souza. "DISTÚRBIOS MOTORES RELACIONADOS AO MAL DE PARKINSON E A DOPAMINA." *Revista Uningá*, vol. 56, no. 3, Sept. 2019, pp. 95–105.

BLÁZQUEZ, Enrique; VELÁZQUEZ, Esther; HURTADO-CARNEIRO, Verã³Nica; RUIZ-ALBUSAC, Juan Miguel. Insulin in the Brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and alzheimerã³s disease. *Frontiers In Endocrinology*, [S.L.], v. 5, p. 1-21, 9 out. 2014. *Frontiers Media SA*. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2014.00161>.

CALDEIRA, Miguel Ant3nio Braz3o. Prote3na a-sinucle3na como alvo terapêutico no tratamento da doenã7a de Parkinson. 2020. Dispon3vel em [https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/15290/1/11MKLC\\_PROTE3%C3%8DNA%20%CE%B1-SINUCL3%C3%8DNA%20COMO%20ALVO%20TERAP3%C3%8AUTICO%20NO%20TRATAMENTO%20DA%20DOEN%C3%87A%20DE%20PARKINSON.pdf](https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/15290/1/11MKLC_PROTE3%C3%8DNA%20%CE%B1-SINUCL3%C3%8DNA%20COMO%20ALVO%20TERAP3%C3%8AUTICO%20NO%20TRATAMENTO%20DA%20DOEN%C3%87A%20DE%20PARKINSON.pdf) Acesso em 08 julho 2023.

CALABRESE, Vittorio; SANTORO, Aurelia; MONTI, Daniela; CRUPI, Rosalia; PAOLA, Rosanna di; LATTERI, Saverio; CUZZOCREA, Salvatore; ZAPPIA, Mario; GIORDANO, James; CALABRESE, Edward J.. Aging and Parkinson's Disease: inflammaging, neuroinflammation and biological remodeling as key factors in pathogenesis. *Free Radical Biology And Medicine*, [S.L.], v. 115, p. 80-91, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.379>.

CARDOSO, Francisco. "Tratamento da doenã7a de Parkinson." *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 53, Mar. 1995, pp. 1–10.

CEREDA, Emanuele; BARICHELLA, Michela; PEDROLLI, Carlo; KLERSY, Catherine; CASSANI, Erica; CACCIALANZA, Riccardo; PEZZOLI, Gianni. Diabetes and Risk of Parkinson's Disease. *Diabetes Care*, [S.L.], v. 34, n. 12, p. 2614-2623, 14 nov. 2011. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1584>.

CHEN, Jie et al. Metformin extends *C. elegans* lifespan through lysosomal pathway. *Elife*, v. 6, p. e31268, 2017.

CHEN, K. et al. Disfunã7o de microglia e astr3ocitos e principais biomarcadores baseados em neuroinflamaã7o na doenã7a de Parkinson. *Ciências do c3rebro*, v. 13, n. 4, pág. 634, 2023.

CHEN, Wenqiang; CAI, Weikang; HOOVER, Benjamin; KAHN, C. Ronald. Insulin action in the brain: cell types, circuits, and diseases. *Trends In Neurosciences*, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 384-400, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2022.03.001>.

CHOW, Jasmine; RAHMAN, Joyeeta; ACHERMANN, John C.; DATTANI, Mehl T.; RAHMAN, Shamima. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nature Reviews Endocrinology*, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 92-104, 7 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.151>.

CHUNG, Hae Young; KIM, Dae Hyun; LEE, Eun Kyeong; CHUNG, Ki Wung; CHUNG, Sangwoon; LEE, Bonggi; SEO, Arnold Y.; CHUNG, Jae Heun; JUNG, Young Suk; IM, Eunok. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: proposal of the senoinflammation concept. *Aging And Disease*, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 367, 2019. *Aging and Disease*. <http://dx.doi.org/10.14336/ad.2018.0324>.

Chuproski, Ana Paula. EFEITO NEUROPROTETOR DA SUPLEMENTAã7O COM ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NAS ALTERAã7OES N3O-MOTORAS DA DOENã7A DE PARKINSON INDUZIDA PELA 6-OHDA EM RATOS. Feb. 2018. [tede2.uepg.br](http://tede2.uepg.br), <http://tede2.uepg.br/jspui/handle/prefix/2709>.

COLABORADORES DO FATOR DE RISCO GBD 2017. Avaliação comparativa de risco global, regional e nacional de 84 riscos comportamentais, ambientais e ocupacionais e metabólicos ou agrupamentos de riscos para 195 países e territórios, 1990-2017: uma análise sistemática para o Global Burden of Disease Study 2017. *Lanceta*, [S.L.], v. 392, n. 10159, p. 1923-1994, 10 nov. 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.

Costa, A. F., Flor, L. S., Campos, M. R., Oliveira, A. F. de ., Costa, M. de F. dos S., Silva, R. S. da ., Lobato, L. C. da P., & Schramm, J. M. de A.. (2017). Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. *Cadernos De Saúde Pública*, 33(2), e00197915. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00197915>

COTZIAS G. C., VAN WOERT M. H., SCHIFFER L. M. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N Engl J Med* 276:374-379. 1967

CUNHA, Deolinda Sofia Oliveira da. Associação entre a diabetes mellitus tipo 2 e doença de Parkinson. Covilhã, Portugal. 2017. Disponível em [https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8048/1/5443\\_10922.pdf](https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8048/1/5443_10922.pdf)Acesso em 08 julho 2023.

Delport, Alexandré, and Raymond Hewer. "The Amyloid Precursor Protein: A Converging Point in Alzheimer's Disease." *Molecular Neurobiology*, vol. 59, no. 7, July 2022, pp. 4501–16.

DOLATSHAHI, M. et al. Longitudinal Alterations of Alpha-Synuclein, Amyloid Beta, Total, and Phosphorylated Tau in Cerebrospinal Fluid and Correlations Between Their Changes in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, v. 9, p. 560, 20181. DOI: 10.3389/fneur.2018.00560

DU, Xiao-Yu; XIE, Xi-Xiu; LIU, Rui-Tian. The Role of  $\alpha$ -Synuclein Oligomers in Parkinson's Disease. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 21, n. 22, p. 8645, 17 nov. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21228645>.

DUPONT, Herbert L.; SUESCUN, Jessika; JIANG, Zhi-Dong; BROWN, Eric L.; ESSIGMANN, Heather T.; ALEXANDER, Ashley S.; DUPONT, Andrew W.; IQBAL, Tehseen; UTAY, Netanya S.; NEWMARK, Michael. Fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease—A randomized repeat-dose, placebo-controlled clinical pilot study. *Frontiers In Neurology*, [S.L.], v. 14, p. 1-14, 2 mar. 2023. *Frontiers Media SA*. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1104759>.

DZAMKO, N.; GECZY, C.L; HALLIDAY, G.M. Inflammation is genetically implicated in Parkinson's disease. *Neuroscience*, [S.L.], v. 302, p. 89-102, ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.028>.

ESPARZA-SALAZAR, Felipe et al. Exendin-4 for Parkinson's disease. ***Brain Circulation***, v. 7, n. 1, p. 41-41, 2021.

FERRAZ, H. B. Agonistas dopaminérgicos no tratamento da Doença de Parkinson. *Revista Neurociências*, 12(4), 192–197. 2004

FERREIRA, Flávio Dias. FERREIRA, Francine Maery Dias. HELENO, Raquel Belestri. JÚNIOR, Sidney Edson Mella. Doença de Parkinson: aspectos fisiopatológicos e terapêuticos. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 3, n. 2, p. 221-228. 2010. Disponível em <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1353>Acesso em 08 julho 2023.

FIORY, Francesca; PERRUOLO, Giuseppe; CIMMINO, Ilaria; CABARO, Serena; PIGNALOSA, Francesca Chiara; MIELE, Claudia; BEGUINOT, Francesco; FORMISANO, Pietro; ORIENTE, Francesco. The Relevance of Insulin Action in the Dopaminergic System. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 13, p. 1-16, 16 ago. 2019. *Frontiers Media SA*. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00868>.

FRÍAS, Juan P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 6, p. 503-515, 2021.

GARCIA, Daniel; SHAW, Reuben J. AMPK: mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. **Molecular cell**, v. 66, n. 6, p. 789-800, 2017.

GOLAN, David E. et al. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. ISBN: 8527715201.

GONZALEZ-FRANQUESA, Alba; PATTI, Mary-Elizabeth. Insulin Resistance and Mitochondrial Dysfunction. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, [S.L.], p. 465-520, 2017. Springer International Publishing. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6\\_25](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_25).

GORECKI, Anastazja M.; PRESKEY, Leah; BAKEBERG, Megan C.; KENNA, Jade E.; GILDENHUYS, Christi; MACDOUGALL, Gabriella; DUNLOP, Sarah A.; MASTAGLIA, Frank L.; AKKARI, P. Anthony; KOENGTEN, Frank. Altered Gut Microbiome in Parkinson's Disease and the Influence of Lipopolysaccharide in a Human  $\alpha$ -Synuclein Over-Expressing Mouse Model. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 13, p. 1-13, 7 ago. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00839>.

GUO, Haitao; CALLAWAY, Justin B; TING, Jenny P-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 21, n. 7, p. 677-687, 29 jun. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.3893>.

GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John E. *Tratado de Fisiología Médica*. [S. l.]: Elsevier, 2017

HAIKAL, Caroline; CHEN, Qian-Qian; LI, Jia-Yi. Microbiome changes: an indicator of parkinson's disease?. *Translational Neurodegeneration*, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-9, dez. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40035-019-0175-7>.

HARKAVYI, A.; RAMPERSAUD, N.; WHITTON, P. S. Neuroprotection by exendin-4 is GLP-1 receptor specific but DA D3 receptor dependent, causing altered BrdU incorporation in subventricular zone and substantia nigra. **Journal of Neurodegenerative Diseases**, v. 2013, 2013.

HUSAIN, Mansoor et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 9, p. 841-851, 2019.

JACOBSEN, Lisbeth V. et al. Liraglutide in type 2 diabetes mellitus: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical pharmacokinetics*, v. 55, p. 657-672, 2016.

Jankovic J., Marsden C. D. Therapeutic strategies in Parkinson's disease. In Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*, 3rd. edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 191-220. 1998

JIA, Y. et al. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2019.

KESHAVARZIAN, Ali; GREEN, Stefan J.; ENGEN, Phillip A.; VOIGT, Robin M.; NAQIB, Ankur; FORSYTH, Christopher B.; MUTLU, Ece; SHANNON, Kathleen M.. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, [S.L.], v. 30, n. 10, p. 1351-1360, 16 jul. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mds.26307>.

- KHANG, R.; PARK, C.; SHIN, J.-H.. Dysregulation of parkin in the substantia nigra of db/db and high-fat diet mice. *Neuroscience*, [S.L.], v. 294, p. 182-192, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.017>.
- KIM, Dong Seok et al. A new treatment strategy for Parkinson's disease through the gut-brain axis: the glucagon-like peptide-1 receptor pathway. *Cell transplantation*, v. 26, n. 9, p. 1560-1571, 2017.
- KIRIYAMA, Yoshimitsu; NOCHI, Hiromi. Role and Cytotoxicity of Amylin and Protection of Pancreatic Islet  $\beta$ -Cells from Amylin Cytotoxicity. *Cells*, [S.L.], v. 7, n. 8, p. 95, 6 ago. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells7080095>.
- KOMLEVA, Yulia; CHERNYKH, Anatoly; LOPATINA, Olga; GORINA, Yana; LOKTEVA, Irina; SALMINA, Alla; GOLLASCH, Maik. Inflamm-Aging and Brain Insulin Resistance: new insights and role of life-style strategies on cognitive and social determinants in aging and neurodegeneration. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 14, p. 1-17, 14 jan. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2020.618395>.
- KUMARI, Shilpa et al. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors stride up the management of Parkinson's disease. *European Journal of Pharmacology*, v. 939, p. 175426, 2023.
- KUZMICH, Nikolay; SIVAK, Konstantin; CHUBAREV, Vladimir; POROZOV, Yuri; SAVATEEVA-LYUBIMOVA, Tatiana; PERI, Francesco. TLR4 Signaling Pathway Modulators as Potential Therapeutics in Inflammation and Sepsis. *Vaccines*, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 34, 4 out. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines5040034>.
- KWON, Hyuk Sung; KOH, Seong-Ho. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-12, 26 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>
- LADEIA, Flávia Josiérica Montalvão et al. Análise do entendimento do paciente sobre programa de automonitoramento da diabetes. 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/12235/10271>. Acesso em: 02 Junho. 2023
- LARSEN, S. B.; HANSS, Z.; KRÜGER, R.. The genetic architecture of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Cell And Tissue Research*, [S.L.], v. 373, n. 1, p. 21-37, 25 jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-017-2768-8>.
- LV, Yi-Qing; YUAN, Lin; SUN, Yan; DOU, Hao-Wen; SU, Ji-Hui; HOU, Zhi-Pan; LI, Jia-Yi; LI, Wen. Long-term hyperglycemia aggravates  $\alpha$ -synuclein aggregation and dopaminergic neuronal loss in a Parkinson's disease mouse model. *Translational Neurodegeneration*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-16, 7 mar. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40035-022-00288-z>.
- LIDDELOW, Shane A.; GUTTENPLAN, Kevin A.; CLARKE, Laura E.; BENNETT, Frederick C.; BOHLEN, Christopher J.; SCHIRMER, Lucas; BENNETT, Mariko L.; MÜNCH, Alexandra E.; CHUNG, Won-Suk; PETERSON, Todd C.. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, [S.L.], v. 541, n. 7638, p. 481-487, jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature21029>.
- LIN, Tsu-Kung et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxicity through enhancing mitophagy flux and reducing  $\alpha$ -synuclein and oxidative stress. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 14, p. 697440, 2021.

LIU, Wei; TANG, Jianfeng. Association between diabetes mellitus and risk of Parkinson's disease: a prisma : compliant meta : analysis. *Brain And Behavior*, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 1-6, 21 jul. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.2082>.

LI, Xuling; JAMES, Simon; LEI, Peng. Interactions Between  $\alpha$ -Synuclein and Tau Protein: implications to neurodegenerative disorders. *Journal Of Molecular Neuroscience*, [S.L.], v. 60, n. 3, p. 298-304, 15 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-016-0829-1>.

LI, Hang-Yu; ZHOU, Dan-Dan; GAN, Ren-You; HUANG, Si-Yu; ZHAO, Cai-Ning; SHANG, Ao; XU, Xiao-Yu; LI, Hua-Bin. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: a narrative review. *Nutrients*, [S.L.], v. 13, n. 9, p. 3211, 15 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13093211>.

LOFFREDO, Lorenzo; ETTORRE, Evaristo; ZICARI, Anna Maria; INGHILLERI, Maurizio; NOCELLA, Cristina; PERRI, Ludovica; SPALICE, Alberto; FOSSATI, Chiara; LUCIA, Maria Caterina de; PIGOZZI, Fabio. Oxidative Stress and Gut-Derived Lipopolysaccharides in Neurodegenerative Disease: role of nox2. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, [S.L.], v. 2020, p. 1-7, 1 fev. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/8630275>.

LYNCH, Marina A.. Can the emerging field of immunometabolism provide insights into neuroinflammation? *Progress In Neurobiology*, [S.L.], v. 184, p. 101719, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101719>.

LYRA, R., Oliveira, M., Lins, D., & Cavalcanti, N.. (2006). Prevenção do diabetes mellitus tipo 2. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*, 50(2), 239–249. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200010>

MACDONALD, Ruby; BARNES, Katy; HASTINGS, Christopher; MORTIBOYS, Heather. Mitochondrial abnormalities in Parkinson's disease and Alzheimer's disease: can mitochondria be targeted therapeutically?. *Biochemical Society Transactions*, [S.L.], v. 46, n. 4, p. 891-909, 19 jul. 2018. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bst20170501>.

MAKRILAKIS, Konstantinos. The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: when to select, what to expect. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 15, p. 2720, 2019.

MARTINEZ-VALBUENA, Ivan; AMAT-VILLEGAS, Irene; VALENTI-AZCARATE, Rafael; CARMONA-ABELLAN, Maria del Mar; MARCILLA, Irene; TUÑON, Maria-Teresa; LUQUIN, Maria-Rosario. Interaction of amyloidogenic proteins in pancreatic  $\beta$  cells from subjects with synucleinopathies. *Acta Neuropathologica*, [S.L.], v. 135, n. 6, p. 877-886, 13 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-018-1832-0>.

MARTINS, Milton de Arruda (ed.). *Manual do Residente de Clínica Médica*. 2º. ed. [S. l.]: Manole, 2017

MATHIESEN, David S.; LUND, Asger; VILSBØLL, Tina; KNOP, Filip K.; BAGGER, Jonatan I.. Amylin and Calcitonin: potential therapeutic strategies to reduce body weight and liver fat. *Frontiers In Endocrinology*, [S.L.], v. 11, p. 1-11, 8 jan. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.617400>.

MAYER, Emeran A.; NANCE, Karina; CHEN, Shelley. The Gut–Brain Axis. *Annual Review Of Medicine*, [S.L.], v. 73, n. 1, p. 439-453, 27 jan. 2022. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>.

MELO, Luciano Magalhães, et al. “Declínio cognitivo e demência associados à doença de Parkinson: características clínicas e tratamento.” *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, vol. 34, 2007, pp. 176–83.

MENDES, Thiago Bosco; DIEHL, Leandro Arthur. *Clínica Médica: Endocrinologia*. [S. l.]: Medcel, 2019.

MENDONÇA, I. P. et al. Neurobiological findings underlying depressive behavior in Parkinson's disease: A review. *International immunopharmacology*, v. 83, n. 106434, p. 106434, 2020.

MIETLICKI-BAASE, Elizabeth G; REINER, David J; CONE, Jackson J; OLIVOS, Diana R; MCGRATH, Lauren e; ZIMMER, Derek J; ROITMAN, Mitchell F; HAYES, Matthew R. Amylin Modulates the Mesolimbic Dopamine System to Control Energy Balance. *Neuropsychopharmacology*, [S.L.], v. 40, n. 2, p. 372-385, 18 jul. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2014.180>.

MURALEEDHARAN, Ranjithmenon; DASGUPTA, Biplab. AMPK in the brain: its roles in glucose and neural metabolism. *The FEBS Journal*, v. 289, n. 8, p. 2247-2262, 2022.

NGUYEN, Phuong H.; RAMAMOORTHY, Ayyalusamy; SAHOO, Bikash R.; ZHENG, Jie; FALLER, Peter; STRAUB, John E.; DOMINGUEZ, Laura; SHEA, Joan-Emma; DOKHOLYAN, Nikolay V.; SIMONE, Alfonso de. Amyloid Oligomers: a joint experimental/computational perspective on alzheimer's disease, parkinson's disease, type ii diabetes, and amyotrophic lateral sclerosis. *Chemical Reviews*, [S.L.], v. 121, n. 4, p. 2545-2647, 5 fev. 2021. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01122>.

OLIVEIRA, E. C. D. de; GUIMARÃES, L. M. K. .; DIAS, D. de A. M. Intestinal microbiota changes in type 2 Diabetes mellitus patients, known impacts and future perspectives . *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 8, p. e48311831257, 2022.

O'NEILL, Christina M.; LU, Christine; CORBIN, Kathryn L.; SHARMA, Poonam R.; DULA, Stacey B.; CARTER, Jeffrey D.; RAMADAN, James W.; XIN, Wenjun; LEE, Jae K.; NUNEMAKER, Craig S.. Circulating Levels of IL-1B+IL-6 Cause ER Stress and Dysfunction in Islets From Prediabetic Male Mice. *Endocrinology*, [S.L.], v. 154, n. 9, p. 3077-3088, 8 jul. 2013. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-2138>.

ORIÁ, Reinaldo Barreto; BRITO, Gerly Anne de Castro (org.). *Sistema Digestório: Integração básico-clínica*. 1ª. ed. [S. l.]: Blucher Open Access, 2016

PANG, Shirley Yin-Yu, et al. “The Interplay of Aging, Genetics and Environmental Factors in the Pathogenesis of Parkinson's Disease.” *Translational Neurodegeneration*, vol. 8, no. 1, Aug. 2019, p. 23.

PABLO-FERNÁNDEZ, Eduardo de; COURTNEY, Robert; ROCKLIFFE, Alice; GENTLEMAN, Steve; HOLTON, Janice L.; WARNER, Thomas T.. Faster disease progression in Parkinson's disease with type 2 diabetes is not associated with increased  $\alpha$ -synuclein, tau, amyloid- $\beta$  or vascular pathology. *Neuropathology And Applied Neurobiology*, [S.L.], v. 47, n. 7, p. 1080-1091, 19 maio 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12728>.

PICCININ, Elena; SARDANELLI, Anna Maria; SEIBEL, Peter; MOSCHETTA, Antonio; COCCO, Tiziana; VILLANI, Gaetano. PGC-1s in the Spotlight with Parkinson's Disease. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 22, n. 7, p. 3487, 28 mar. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22073487>.

PRANGE, Stéphane; KLINGER, Hélène; LAURENCIN, Chloé; DANAILA, Teodor; THOBOIS, Stéphane. Depression in Patients with Parkinson's Disease: current understanding of its neurobiology and implications for treatment. *Drugs & Aging*, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 417-439, jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40266-022-00942-1>.

PRASAD, E. Maruthi; HUNG, Shih-Ya. Behavioral Tests in Neurotoxin-Induced Animal Models of Parkinson's Disease. *Antioxidants*, [S.L.], v. 9, n. 10, p. 1007, 16 out. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox9101007>.

RAJCHGOT, Trevor; THOMAS, Sini Christine; WANG, Jo-Chiao; AHMADI, Maryam; BALOOD, Mohammad; CROSSON, Théo; DIAS, Jenny Pena; COUTURE, Réjean; CLAING, Audrey; TALBOT, Sébastien. Neurons and Microglia; A Sickly-Sweet Duo in Diabetic Pain Neuropathy. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 13, p. 1-17, 31 jan. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00025>.

RAMALINGAM, Mahesh; KIM, Sung-Jin. The role of insulin against hydrogen peroxide-induced oxidative damages in differentiated SH-SY5Y cells. *Journal Of Receptors And Signal Transduction*, [S.L.], v. 34, n. 3, p. 212-220, 24 jan. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10799893.2013.876043>.

RHEE, Sang Youl; HAN, Kyung-Do; KWON, Hyemi; PARK, Se-Eun; PARK, Yong-Gyu; KIM, Yang-Hyun; YOO, Soon-Jip; RHEE, Eun-Jung; LEE, Won-Young. Association Between Glycemic Status and the Risk of Parkinson Disease: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*, [S.L.], v. 43, n. 9, p. 2169-2175, 1 jul. 2020. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc19-0760>.

RIETDIJK, Carmen D.; PEREZ-PARDO, Paula; GARSSSEN, Johan; VAN WEZEL, Richard J. A.; KRANEVELD, Aletta D.. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. *Frontiers In Neurology*, [S.L.], v. 8, p. 1-9, 13 fev. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00037>.

RINNINELLA, Emanuele; RAOUL, Pauline; CINTONI, Marco; FRANCESCHI, Francesco; MIGGIANO, Giacinto; GASBARRINI, Antonio; MELE, Maria. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 14, 10 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.

RODBARD, Helena W. et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes care*, v. 42, n. 12, p. 2272-2281, 2019.

ROWLAND, Ian; GIBSON, Glenn; HEINKEN, Almut; SCOTT, Karen; SWANN, Jonathan; THIELE, Ines; TUOHY, Kieran. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal Of Nutrition*, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 1-24, 9 abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>.

SAEWANEE, Nada et al. Neuroprotective effect of metformin on dopaminergic neurodegeneration and  $\alpha$ -synuclein aggregation in *C. elegans* model of Parkinson's disease. *Neuroscience research*, v. 162, p. 13-21, 2021.

SALES, P. C. S. L.; SOUSA NETO, A. V. de.; COSTA, L. A.; FONSECA, M. de M. V. da.; MENDONÇA, G. de S.; ARAÚJO, L. V. de.; ARAÚJO, V. S. C.; CARDOSO, A. M. S.; JORDÃO, P. V. de. SOUSA.; ARAÚJO, B. D.; FILHO, C. P. de S.; TEIXEIRA, L. R.; FERREIRA, J. G. de O. R.; PACHECO, R. C.; BASTOS, A. P. S.; CARDOSO, B. E. M.; ARAÚJO, L. S. F. de.; LIMA, B. S.; PIRES, V. S.; SOUZA, L. K. M. de. Correlação entre a alteração da microbiota gastrointestinal com o surgimento e complicações na doença de Parkinson: papel de citocinas inflamatórias no eixo bidirecional intestino-cérebro. *Reseach, Society and Development*, v.10, n. 2, 2021. Disponível em <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12788>. Acesso em 08 julho 2023.

SARTORIUS, Norman. Depression and diabetes. *Dialogues In Clinical Neuroscience*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 47-52, 31 mar. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.31887/dncs.2018.20.1/nsartorius>.

SHANNON, K. M. et al. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's Disease? Evidence from 3 cases: Is Alpha-Synuclein a Biomarker for Premotor PD? *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, v. 27, n. 6, p. 716–719, 2012.

Silva, C. I. A. ., Ferreira, C. B. A. ., Facundes, J. M. M. ., Evangelista, L. C. C. ., Lima, L. C. A. ., Moraes, M. C. M. ., Reis, L. F. A. dos. (2021). ASSOCIAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E A DOENÇA DE PARKINSON. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 7(11), 503–513.

SILVA, Caroline Felix. AZEVEDO, Gaziele Estevo. TAKETANI, Natalia Franco. Microbiota intestinal relacionada a doença de Parkinson. *Revista Ensaios Pioneiros*. 2021. Disponível em <https://doi.org/10.24933/rep.v5i1.235> Acesso em 08 julho 2023.

SILVA, Ana Clara Da Costa, et al. “A Resistência à Insulina No Desenvolvimento Da Doença de Alzheimer: Uma Revisão Narrativa.” *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, vol. 15, no. 1, Jan. 2022, p. e9300.

SINGHAL, Gaurav; JAEHNE, Emily J.; CORRIGAN, Frances; TOBEN, Catherine; BAUNE, Bernhard T.. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Frontiers In Neuroscience*, [S.L.], v. 8, p. 1-13, 7 out. 2014. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2014.00315>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. O Que é Diabetes?. [S. l.], 2019. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/diabetes/oque-e-diabetes>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

Song, Zhengyu, et al. “Prevalence of Parkinson's Disease in Adults Aged 65 Years and Older in China: A Multicenter Population-Based Survey.” *Neuroepidemiology*, vol. 56, no. 1, Nov. 2021, pp. 50–58.

SOUZA, Edlene Ribeiro Prudêncio de. Efeito de compostos fenólicos e probióticos em modelos parkinsoniano de *saccharomycescerevisiae*. Rio de Janeiro/RJ. 2021. Disponível em: <https://tede.ufrj.br/jspui/bitstream/jspui/6449/2/2021%20-%20Edlene%20Ribeiro%20Prud%20C3%AAncio%20de%20Souza.pdf> Acesso em 08 julho 2023.

SUZUKI, Keisuke; MIYAMOTO, Masayuki; MIYAMOTO, Tomoyuki; HIRATA, Koichi. Sleep and autonomic function: sleep related breathing disorders in parkinson's disease and related disorders. *Rinsho Shinkeigaku*, [S.L.], v. 54, n. 12, p. 1041-1043, 2014. Societas Neurologica Japonica. <http://dx.doi.org/10.5692/clinicalneuro.54.1041>.

SWANSON, Karen V.; DENG, Meng; TING, Jenny P.-Y.. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature Reviews Immunology*, [S.L.], v. 19, n. 8, p. 477-489, 29 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>.

TANG, Yu; LE, Weidong. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 1181-1194, 20 jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-014-9070-5>.

VAMANU, Emanuel; RAI, Sachchida Nand. The Link between Obesity, Microbiota Dysbiosis, and Neurodegenerative Pathogenesis. *Diseases*, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 45, 23 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/diseases9030045>.

VIEIRA, Roberta. CHACON, Lourenço. A doença de Parkinson. 2015. Disponível em <https://books.scielo.org/id/ncvg5/pdf/vieira-9788579836640-02.pdf> Acesso em 08 julho 2023

WANG, Vicki et al. Sustained release GLP-1 Agonist PT320 delays disease progression in a mouse model of Parkinson's disease. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 4, n. 2, p. 858-869, 2021.

WILLIAMS, Gregory P; SCHONHOFF, Aubrey M; JURKUVENAITA, Asta; GALLUPS, Nicole J; STANDAERT, David G; HARMS, Ashley s. CD4 T cells mediate brain inflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain*, [S.L.], v. 144, n. 7, p. 2047-2059, 11 mar. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awab103>.

WITOELAR, A. et al. Genome-wide Pleiotropy Between Parkinson Disease and Autoimmune Diseases. *JAMA Neurol.*, v. 74, n. 7, p. 780-792, jul. 2017. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.0469.

WONG, Yvette C.; KRAINIC, Dimitri.  $\alpha$ -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. **Nature medicine**, v. 23, n. 2, p. 1-13, 2017.

XXXX, Sandeep; AHMAD, Mir Hilal; RANI, Linchi; MONDAL, Amal Chandra. Convergent Molecular Pathways in Type 2 Diabetes Mellitus and Parkinson's Disease: insights into mechanisms and pathological consequences. **Molecular Neurobiology**, [S.L.], v. 59, n. 7, p. 4466-4487, 16 maio 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-022-02867-7>.

YANG, Dongming; ZHAO, Deming; SHAH, Syed Zahid Ali; WU, Wei; LAI, Mengyu; ZHANG, Xixi; LI, Jie; GUAN, Zhiling; ZHAO, Huaifen; LI, Wen. The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Frontiers In Neurology*, [S.L.], v. 10, p. 1-13, 6 nov. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.01155>.

YU, Haiyang; SUN, Tong; HE, Xin; WANG, Zhen; ZHAO, Kaidong; AN, Jing; WEN, Lulu; LI, Jia-Yi; LI, Wen; FENG, Juan. Association between Parkinson's Disease and Diabetes Mellitus: from epidemiology, pathophysiology and prevention to treatment. *Aging And Disease*, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 1591, 2022. *Aging and Disease*. <http://dx.doi.org/10.14336/ad.2022.0325>.

YU, Je-Wook; LEE, Myung-Shik. Mitochondria and the NLRP3 inflammasome: physiological and pathological relevance. *Archives Of Pharmacal Research*, [S.L.], v. 39, n. 11, p. 1503-1518, 7 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12272-016-0827-4>.

YUE, Xuejing; LI, Hehua; YAN, Haiqing; ZHANG, Ping; CHANG, Li; LI, Tong. Risk of Parkinson Disease in Diabetes Mellitus. *Medicine*, [S.L.], v. 95, n. 18, p. 1-8, maio 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000003549>.

YUN, Seung Pil; KAM, Tae-In; PANICKER, Nikhil; KIM, Sangmin; OH, Yumin; PARK, Jong-Sung; KWON, Seung-Hwan; PARK, Yong Joo; KARUPPAGOUNDER, Senthilkumar S.; PARK, Hyejin. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 24, n. 7, p. 931-938, 11 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0051-5>.

ZAKY, Amgad; GLASTRAS, Sarah J.; WONG, May Y. W.; POLLOCK, Carol A.; SAAD, Sonia. The Role of the Gut Microbiome in Diabetes and Obesity-Related Kidney Disease. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 22, n. 17, p. 9641, 6 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22179641>.

ZHANG, Liping, et al. "Neuroprotective Effects of the Novel GLP-1 Long Acting Analogue Semaglutide in the MPTP Parkinson's Disease Mouse Model." *Neuropeptides*, vol. 71, Oct. 2018, pp. 70–80.

ZHAO, Min et al. Neuro-protective role of metformin in patients with acute stroke and type 2 diabetes mellitus via AMPK/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway and oxidative stress. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 25, p. 2186, 2019.

ZHAO, Zhe; NING, Jingwen; BAO, Xiu-Qi; SHANG, Meiyu; MA, Jingwei; LI, Gen; ZHANG, Dan. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. *Microbiome*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-27, 17 nov. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-021-01107-9>.

**RODRIGO D'AVILA LAUER:** Enfermeiro pela Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC (2008). Doutorando em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2022/atual). Mestre em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2021). Especialista em Docência em Enfermagem (2021), Especialista em Enfermagem em Psiquiatria e Saúde Mental (2020), Especialista em Unidade de Terapia Intensiva (2018), Especialista em Urgência e Emergência Adulto e Pediátrica (2011), Especialista em Gerenciamento e Auditoria em Enfermagem (2009). Possui experiência nas áreas Assistencial, Gestão em Enfermagem e Ensino, sendo as principais áreas: enfermagem adulto e idoso, enfermagem médico-cirúrgica, oncologia, radiologia, saúde mental infanto juvenil e adulto. Membro do Grupo de Estudos Culturais na Educação em Saúde e Enfermagem – CULT. O CULT reúne pesquisadores da área de enfermagem que realizam análises culturais no campo da educação em saúde e enfermagem. Leitor do filósofo Michel Foucault, busca integrar essa área de interesse com a assistência e a educação/ensino no campo de prática. Estuda a constituição dos saberes na enfermagem, com ênfase na temática sobre o final de vida e morte, utilizando conceitos-ferramentas de Michel Foucault, ancorado aos Estudos Culturais. Servidor Público Federal, trabalha vinculado à Diretoria de Enfermagem (DENF) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

**A**

Acompanhantes 51, 53  
Alucinógenos 1, 2, 3, 6, 8, 9  
Ancestralidad 1  
Antidiabéticos 67, 68, 87, 89, 90

**B**

Beta-amiloide 67, 75, 83

**C**

Células tumorais 57  
Corpos de lewy 67  
Cuidados paliativos 51, 52, 53, 54

**D**

Dengue 1, 5, 8, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 50  
Desequilíbrio imunológico 10  
Determinantes sociais 32

**E**

Enfermidade 57  
Equipe de cuidados em saúde interdisciplinar 56

**F**

Fatores de risco 34, 35, 56, 60, 64, 65

**G**

GLP-1 67, 88, 89, 93, 99

**M**

Microrganismos periodontopatogênicos 10  
Mortalidade 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 70, 73, 80  
Mulheres 21, 34, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 73  
Mulheres jovens 55, 56, 57, 58, 59, 60, 63, 64, 65

**N**

Neonatologia 51, 52, 53  
Neoplasias da mama 56, 60, 65  
neurodegeneração 66, 68, 69, 75, 76, 77, 83

Neurodegeneração 67

**P**

Prematuridade 32, 33, 34, 35

Psilocibina 1, 2, 3, 8, 9

**R**

Resposta imunológica 10, 13

**S**

Saliva 19, 25, 30, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 48, 49, 50

Saúde perinatal 32, 33

Suero 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49

**T**

Taxas de mortalidade 57

**Z**

Zika 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 50

Ciências de la Salud:

# ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y PREVENTIVOS DE ENFERMEDADES 7

 [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)

Ciências de la Salud:

# ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y PREVENTIVOS DE ENFERMEDADES 7

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

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

 @atenaeditora

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